

## Congrès – JDP

# Dermatite atopique, avancées (à) venir : la dermatite atopique à l'ère des nouveaux traitements systémiques

Compte rendu rédigé par P. BOGHEN  
Dermatologue, PARIS.

L'approche de la dermatite atopique (DA) se modifie à grande vitesse, tant au plan de sa conception que de sa prise en charge. Certes, la DA concerne l'enfant, mais également près de 4 % des adultes en Europe. Bien sûr, les lésions démangent, mais elles sont aussi douloureuses et impactent lourdement la qualité de vie. D'accord, l'activation de la voie Th2 domine le processus immunologique, mais d'autres profils cytokiniques sont observés. Quant au traitement, il se voit bouleversé par l'arrivée des nouvelles molécules pour les formes modérées à sévères. Le symposium des Laboratoires Lilly intitulé "Dermatite atopique, avancées (à) venir : la dermatite atopique à l'ère des nouveaux traitements systémiques" a exploré ces thèmes d'actualité lors des dernières JDP.

## Gestion du prurit : au cœur de la prise en charge du patient

D'après la communication du Pr Laurent Misery (CHU, Brest).

Plainte dominante au cours de la DA, le prurit impacte lourdement la qualité de vie. Les patients se gratteraient deux heures par nycthémère en moyenne ! De plus, ces démangeaisons s'accompagnent souvent de douleurs. Les nouveaux traitements systémiques apportent l'espoir de soulager les deux symptômes, quand ils résistent à la prise en charge conventionnelle.

## 1. Rôle majeur des cytokines Th2 et sensibilisation au prurit

Dans la DA, le prurit est surtout lié aux cytokines de la voie Th2 – IL4, IL13 et IL31 – et très peu à l'histamine. La TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*), produite par les kératinocytes, joue aussi un rôle important [1].

Par ailleurs, on sait aujourd'hui qu'un phénomène de sensibilisation périphérique et centrale au prurit se produit. La peau présente une hyperplasie nerveuse et une hyperexcitabilité, les voies médullaires qui contrôlent le prurit sont inhibées et plusieurs zones cérébrales, impliquées notamment dans la mémoire, sont hyperactivées. Il en résulte une hyperknésie (perception augmentée de

la sensation de prurit) et une alloknésie (perception de sensations comme prurigineuses, alors qu'elles ne le seraient pas chez un sujet sain) [2]. Le prurit est chronique et ressenti au niveau des lésions, mais aussi en dehors.

## 2. Des douleurs fréquemment associées

Peu prises en compte jusqu'à récemment, des douleurs cutanées, souvent décrites comme des brûlures ou des piqûres, sont également rapportées par les patients atteints de DA. Elles sont plus fréquentes au niveau des lésions les plus inflammatoires, mais sont aussi ressenties en dehors. Dans une enquête menée chez plus de 600 adultes, 61 % des participants ont indiqué en présenter, 33 % en éprouver au moins une fois

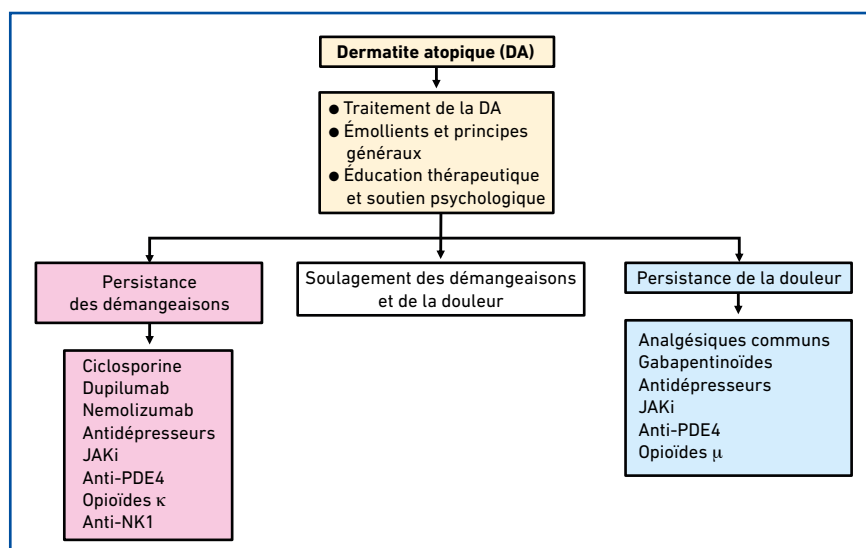


Fig. 1 : Algorithme proposé par l'ISAD/OPENED Task Force pour la prise en charge du prurit et des douleurs au cours de la DA (d'après Misery L et al. JEADV, sous presse).

par semaine et 5 % tous les jours [3]. Dans une autre étude, 78 % ont mentionné des douleurs associées au prurit [4].

### 3. Comment traiter efficacement prurit et douleurs

Un groupe d'experts de l'ISAD (*International Society of Atopic Dermatitis*)/OPENED (*Oriented Patient – Education Network in Dermatology*) Task Force a récemment mené une réflexion sur la prise en charge la plus efficace du prurit et des douleurs cutanées au cours de la DA et abouti à une proposition d'algorithme (**fig. 1**) [5]. La persistance des symptômes malgré l'association du traitement médicamenteux de première ligne, des émollients, de l'éducation thérapeutique et du soutien psychologique doit faire envisager l'intensification. Pour le prurit, il est possible de recourir aux deux nouveaux traitements ayant une AMM dans la DA : le dupilumab, qui

cible les cytokines Th2, et le baricitinib, inhibiteur de la voie JAK-STAT. Ce dernier est aussi positionné par les experts à côté des antalgiques en cas de douleurs rebelles.

### Physiopathologie de la dermatite atopique

D'après la communication du Pr Delphine Staumont-Sallé (Service de Dermatologie, CHU Lille, Inserm U1286, GREAT-SFD, GERDA-SFD).

Les conceptions sur la physiopathologie de la DA sont en train d'évoluer. Il est désormais établi que la voie Th2, bien que prédominante, n'est pas la seule impliquée. Différents profils moléculaires ou endotypes se dessinent, en particulier selon le stade de la dermatose, l'âge et l'ethnicité des patients, laissant envisager des approches thérapeutiques personnalisées.

### 1. Des endotypes variables selon le stade évolutif, l'âge et l'ethnicité

Si la DA est caractérisée par une réponse immune de type Th2, avec une production excessive de cytokines IL4 et IL13, des travaux récents montrent l'association, voire la prépondérance, d'autres profils moléculaires [1]. Ces variations s'observent, notamment, en fonction des éléments suivants (**fig. 2**) :

- le stade évolutif : en phase aiguë, les voies Th2, Th22 (IL22) et Th17 (IL17) sont activées au même niveau ; lorsque les lésions deviennent chroniques, une réponse Th1 (IFN $\gamma$ ) s'ajoute aux axes Th2 et Th22, encore intensifiés ;
- l'âge : chez l'enfant, la réponse Th17 est de même ampleur que la Th2 et la Th22, tandis qu'elle est moindre chez l'adulte ;
- l'ethnicité : chez l'adulte européen ou américain du Nord, la réponse est Th2 de façon dominante, elle est Th22 chez le

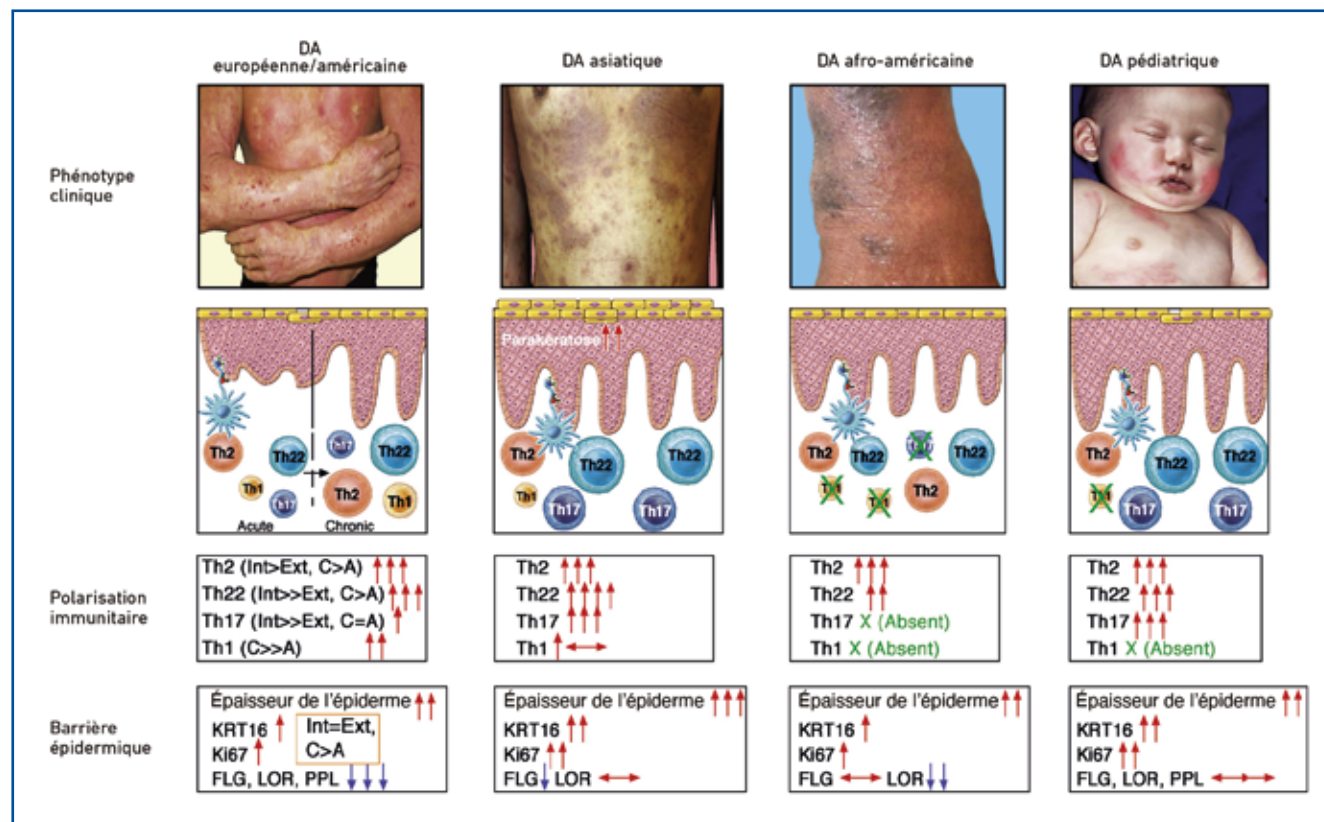


Fig. 2 : Différents endophénotypes (C : chronique ; A : aigu). (D'après Czarnecki T et al. JACI, 2018).

## Congrès – JDP

patient asiatique et quasi-exclusivement Th2 chez le sujet afro-américain.

### 2. Association endotype-phénotype et marche atopique

Les études font aussi apparaître les liens entre endotype et expression clinique [6]. Chez le patient asiatique, par exemple, l'hyperplasie épidermique est particulièrement marquée et cette caractéristique peut être rattachée à l'hyperproduction d'IL22. D'autres travaux laissent penser qu'il existe une association entre le profil cytokinique et le risque de marche atopique, de la DA chez le petit enfant vers l'asthme et la rhinite allergique [7].

### 3. Vers un traitement orienté par le profil moléculaire ?

Ces notions émergentes laissent entrevoir des traitements de plus en plus personnalisés, s'appuyant sur les profils moléculaires des variantes cliniques. Pour l'heure, sur la base des connaissances physiopathologiques actuelles, deux approches thérapeutiques systémiques sont en plein essor [8].

>>> La première consiste à bloquer certaines cytokines ou leur récepteur au niveau de la membrane cellulaire. Elle a conduit à la mise à disposition du dupilumab, un anticorps anti-IL4 et -IL13, et de nombreuses biothérapies ciblant d'autres composants sont en cours de développement (voir *intervention du Dr Caroline Jacobzone-Lévêque*).

>>> La seconde adopte un mode d'action original en inhibant la voie de signalisation JAK-STAT intracellulaire, nécessaire à l'activation des gènes codant pour les cytokines [9]. Les inhibiteurs de JAK (JAKi) sont déjà utilisés depuis quelques années en rhumatologie, avec un bon profil de tolérance. Le premier à avoir l'AMM dans la DA est le baricitinib (anti-JAK1/2), petite molécule administrable par voie orale. D'autres sont à un stade avancé de mise au point (voir *intervention du Dr Caroline Jacobzone-Lévêque*).

### Nouveaux traitements systémiques, nouvelles perspectives thérapeutiques

D'après la communication du Dr Caroline Jacobzone-Lévêque (Groupe Hospitalier Bretagne Sud, Lorient).

La DA modérée à sévère a longtemps manqué de traitements systémiques efficaces et bien tolérés. L'arrivée du dupilumab en 2019, un anticorps anti-IL4 et -IL13, a marqué le début d'une véritable révolution. Les projecteurs sont actuellement tournés vers les inhibiteurs de JAK (JAKi), avec la mise à disposition du baricitinib (en attente de remboursement). Plusieurs molécules en cours de développement pourraient s'ajouter à ces nouvelles ressources.

#### 1. Efficacité significative du baricitinib per os et maintien dans le temps sous traitement

Le baricitinib, inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK2, a obtenu le 19 octobre 2020 une autorisation pour l'extension d'indication "DA modérée à

sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique", après sa mise sur le marché en 2017 pour la polyarthrite rhumatoïde.

Son efficacité et sa sécurité d'emploi ont été évaluées dans 3 études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, en monothérapie (BREEZE-AD1 et -AD2) ou en association avec des corticoïdes topiques (BREEZE-AD7), à la dose de 2 ou 4 mg par jour *per os*, pendant 16 semaines. Elles ont porté sur un total de 1 568 patients adultes  $\geq 18$  ans, présentant une DA modérée à sévère, définie par des scores IGA  $\geq 3$ , EASI  $\geq 16$  et BSA  $\geq 10$  %.

À 16 semaines, une proportion significativement plus grande de patients sous baricitinib 4 mg a obtenu un IGA 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) avec une amélioration  $\geq 2$  points depuis l'inclusion, critère principal de jugement de l'efficacité (*versus* placebo, en chiffres arrondis : BREEZE-AD1 : 22 % vs 10 %, -AD2 : 22 % vs 11 % et -AD7 : 31 % vs 15 %) (fig. 3) [10, 11].

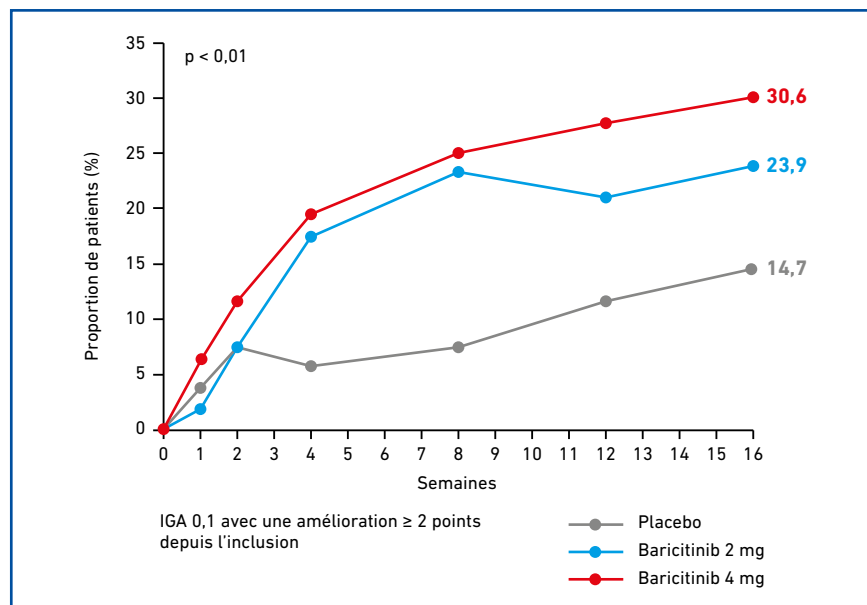
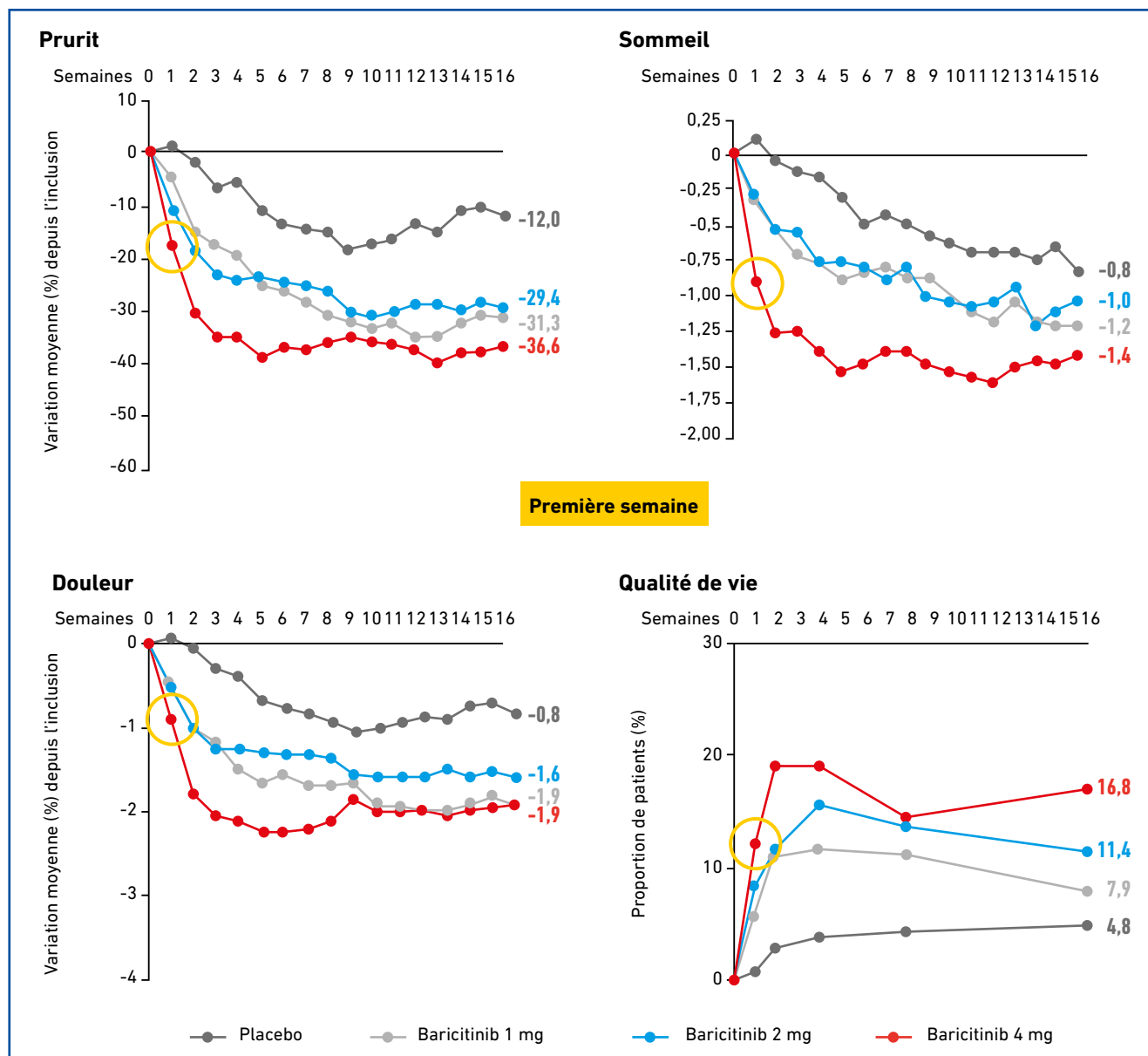


Fig. 3 : Essai BREEZE-AD7 (baricitinib + corticothérapie locale) : pourcentages d'obtention d'un IGA 0 (blanchiment) ou 1 (quasi-blanchiment) avec amélioration  $\geq 2$  points depuis l'inclusion (d'après Reich K et al. JAMA Dermatol, 2020).



**Fig. 4 :** BREEZE-AD1 (baricitinib en monothérapie) : efficacité dès la première semaine sur le prurit, les douleurs, le sommeil et la qualité de vie (d'après Simpson EL et al. *Br J Dermatol*, 2020).

Pour évaluer la persistance de la réponse sous traitement, 1 373 patients répondeurs dans BREEZE-AD1, -AD2 et -AD7 ont participé à une étude d'extension à long terme, BREEZE-AD3. Les résultats jusqu'à 68 semaines de suivi montrent le maintien du pourcentage de patients ayant obtenu un EASI 75 sous traitement continu par 4 mg par jour (39 % à S68).

## 2. Amélioration rapide du prurit, des douleurs et du sommeil

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une amélioration  $\geq 4$  points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo, dès la première semaine de traitement, et dans le même délai une amélioration

significative du score de sommeil (ADSS), des douleurs cutanées (NRS) et de la qualité de vie (DLQI) (fig. 4).

## 3. Un profil de tolérance favorable recoupant l'expérience en rhumatologie

Les données de sécurité d'emploi portent sur plus de 2 500 patients, dont plus de 1 000 traités pendant au moins 1 an. Elles

## Congrès – JDP

montrent l'absence d'effet indésirable grave et, comparativement au placebo, une fréquence plus élevée des infections, surtout des voies aériennes supérieures et à *Herpes simplex*. Elles recourent les données de tolérance en rhumatologie, où le recul est plus important.

### 4. De nombreuses autres molécules à l'étude

De nombreuses molécules sont actuellement à l'étude pour le traitement de la DA modérée à sévère. Dans la famille des anticorps monoclonaux, le tralokinumab (anti-IL13), le lebrikizumab et le nemolizumab (anti-IL31) sont en phase III de développement. Le tezepelumab (anti-TSLP) et le fezakinumab (anti-IL22) sont en phase II.

Du côté des JAKi, les molécules à un stade avancé de mise au point sont l'upadacitinib (anti-JAK1 sélectif) et l'abrocitinib (anti-JAK1 sélectif).

### BIBLIOGRAPHIE

1. WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T *et al.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4:1.
2. DONG X, DONG X. Peripheral and central mechanisms of itch. *Neuron*, 2018; 98:482-494.
3. SILVERBERG JJ, GELFAND JM, MARGOLIS DJ *et al.* Pain is a common and burdensome symptom of atopic dermatitis in United States adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:2699-2706.e7.
4. MAAROUF M, KROMENACKER B, CAPOZZA KL *et al.* Pain and itch are dual burdens in atopic dermatitis. *Dermatitis*, 2018;29:278-281.
5. MISERY L, BELLONI FORTINA A, EL HACHEM M *et al.* A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/ Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. Online ahead of print.
6. CZARNOWICKI T, HE H, KRUEGER JG *et al.* Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1-11.
7. PALLER AS, SPERGER JM, MINA-OSORIO P *et al.* The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:46-55.
8. RENERT-YUVAL Y, GUTTMAN-YASSKY E. New treatments for atopic targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:28-35.
9. SOLIMANI F, MEIER K, GHORESCHI K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.
10. SIMPSON EL, LACOUR JP, SPELMAN L *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:242-255.
11. REICH K, KABASHIMA K, PERIS K *et al.* Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1333-1343.