L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

O. BAYROU
Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Dermocorticoïdes et fractures osseuses [1]

Un des éléments entretenant la corticophobie des parents est la croyance selon laquelle les dermocorticoïdes, en diffusant par voie systémique, seraient susceptibles de fragiliser les os et de favoriser les fractures osseuses.

Pour évaluer cette association, la Mayo Clinic a réalisé une étude de cohorte sur des enfants dont le diagnostic de dermatite atopique (DA) a été porté avant l'âge de 4 ans de 2004 à 2017. L'analyse de référence comprenait 2 499 patients dont 1 722 (68,9 %) avaient eu une prescription pour un dermocorticoïde. Au total, 333 (13,3 %) patients ont eu leur première fracture après le diagnostic de DA, à un âge médian de 8,7 ans. La comparaison de l'incidence cumulée des fractures chez ceux qui ont été exposés à des dermocorticoïdes par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés à des dermocorticoïdes avant l'âge de 4 ans (RR ajusté selon l'âge et le sexe : 1,00 ; IC95 % : 0,80-1,26 ; p = 0,99) ne montre aucune association entre l'utilisation de dermocorticoïdes et les fractures osseuses.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine et cancers [2]

En 2006, la Food and Drug Administration (FDA) avait émis une *black box* sur un éventuel risque de cancer au cours de l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine (TCI). Elle était basée sur des *case reports*, des études de carcinogénicité animale et des études cliniques sur les greffés traités par voie systémique par le tacrolimus. Une méta-analyse a été réalisée à partir de 8 études de cohorte (408 366 participants traités), 1 764 313 contrôles non traités, 1 067 280 témoins utilisant un dermocorticoïde et 3 études cas-témoins. Les TCI n'étaient pas associés à une augmentation globale de cancers. Les cancers cutanés (carcinome kératinocytaire et mélanome) n'étaient pas non plus augmentés. Dans une étude cas-contrôle, le risque de carcinome kératinocytaire était diminué. Le risque de lymphome était augmenté pour les TCI dans une proportion plus grande par rapport aux contrôles non traités (RR : 1,86 ; IC95 % : 1,39-2,49) que par rapport aux patients traités par dermocorticoïdes (RR : 1,35 ; IC95 % : 1,13-1,61). Les auteurs considèrent toutefois que cette augmentation est très faible. De plus, deux remarques doivent être faites : il existe une augmentation du risque de lymphome au cours des DA indépendamment de tout traitement et des lymphomes cutanés peuvent avoir l'apparence de DA menant à des erreurs diagnostiques.

En revanche, l'utilisation de TCI au cours du vitiligo ne semble pas augmenter le risque de lymphome et de cancer cutané. C'est le résultat d'une étude coréenne effectuée sur 25 694 patients atteints de vitiligo et traités par TCI et photothérapie. 13 lymphomes ont été relevés. Le risque de lymphome n'était pas significativement augmenté dans le groupe ayant reçu une dose cumulée de 61 à 300 g de TCI (HR : 0,821 ; IC95 % : 0,222-3,038 ; p = 0,77) ou dans le groupe ayant reçu des doses cumulées encore plus fortes supérieures à 300 g de TCI (HR : 0,593 ; IC95 % : 0,074-4,726 ; p = 0,61) après ajustement pour l'âge et le sexe [3].

Inhibiteurs de la phosphodiestérase 4

Dans la DA, l'augmentation de l'activité de la phosphodiestérase 4 (PDE4) entraîne une diminution de l'adénosine monophosphate cyclique intracellulaire (AMPc) qui est un régulateur négatif de la production de cytokines. Il en résulte une génération accrue de médiateurs pro-inflammatoires et une augmentation de la transcription des cytokines impliquées dans l'inflammation chronique. Par conséquent, l'inhibition de l'activité PDE4 peut supprimer les cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, IL12 et IL23) en inhibant la dégradation de l'AMPc.

1. Crisaborole [4]

Le crisaborole est un inhibiteur de phosphodiestérase 4. Le crisaborole 2 % topique a été comparé au pimécrolimus 1 %, tacrolimus 0,03 % et tacrolimus 0,1 % chez des patients âgés de plus de 2 ans

atteints de DA moyenne à sévère. Il s'est révélé plus efficace que le pimécrolimus 1 % et le tacrolimus 0,03 %.

2. Difamilast [5]

Le difamilast est un nouvel inhibiteur de phosphodiestérase 4. Il a été utilisé dans une étude en double aveugle contre le véhicule du produit chez des enfants japonais âgés de 2 à 14 ans atteints de DA. Les pommades difamilast 0,3 % et 1 % ont montré une supériorité sur le véhicule et une tolérance satisfaisante en application 2 fois par jour pendant une durée allant jusqu'à 4 semaines

Probiotiques [6]

De nombreuses études ont été réalisées sur l'effet préventif des probiotiques au cours de la DA. Certaines sont encourageantes mais elles sont d'interprétation difficile en raison de l'hétérogénéité des souches utilisées. Une méta-analyse des études exploitables a été réalisée afin de préciser les souches les plus efficaces. Les 3 meilleures sont :
– un mélange de *Lactobacillus paracasei ST11* et *Bifidobacterium longum B L999* (réduction du risque de DA : RR = 0,46 ; IC95 % : 0,25-0,85) ;
– *Lactobacillus paracasei ssp paracasei F19* (RR = 0,49 ; IC95 % : 0,20-1,19) ;
– un mélange de *Lactobacillus rhamnosus GG et Bifidobacterium animalis ssp lactis Bb-12* (RR = 0,50 ; IC95 % : 0,27-0,94).

Dans les 3 cas, le niveau de preuve est de faible qualité.

Dans le groupe femme enceinte, *Lactobacillus rhamnosus HN001* était considéré comme la souche la plus efficace avec un niveau de preuve moyen (RR = 0,54 ; IC95 % : 0,26-1,11).

Alors que les probiotiques peuvent théoriquement avoir des effets secondaires graves (sepsis, fungémie, ischémie gastro-intestinale) ceux-ci n'ont le plus souvent pas été rapportés au cours de la DA.

Méthotrexate [7]

Le méthotrexate (MTX) est prescrit depuis de nombreuses années dans les DA sévères. Il s'agit d'une prescription hors AMM et assez peu de publications valident cet usage. Une équipe brésilienne a traité au cours d'une étude ouverte 12 adultes sur 24 semaines atteints de DA modérée à sévère. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge ≥ 18 ans, EASI (*Eczema Area and Severity Index*) ≥ 7,1 et SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) ≥ 25. La dose initiale était de 7,5 mg puis de 15 mg/semaine. L'acide folique à la dose de 5 mg était administré 1 fois/semaine 48 à 72 h après.

Après 24 semaines de traitement, la dermatose de tous les patients s'était améliorée. Il y avait statistiquement une réduction significative ($p < 0,05$) de l'EASI, du SCORAD et du prurit, avec une diminution moyenne de 46,7 %, 33,6 % et 39,1 % respectivement par rapport à la valeur initiale.

Le taux moyen d'IgE circulantes des patients était de 22 966,0 ± 16 060,9 UI/mL au départ et de 11 834,2 ± 10 150,9 UI/mL à la semaine 24 du protocole ; la différence était statistiquement significative ($p < 0,034$). 3 patients sur 12 n'avaient pas de réduction des taux d'IgE circulantes et une moindre réduction des scores de sévérité tout au long du traitement.

Anticorps monoclonaux

1. Dupilumab

>>> Efficacité à long terme en vie réelle chez l'adulte

Les données tirées de la pratique quotidienne en "vie réelle" fournissent des informations importantes qui peuvent différer considérablement des résultats fournis par les essais cliniques. Une équipe hollandaise a traité 210 patients adultes atteints de DA pendant 52 semaines. L'amélioration clinique était constatée dès les 16 premières semaines de traitement. Elle continuait encore à s'améliorer jusqu'à la semaine 52.

Dans l'ensemble, le dupilumab a été bien toléré, avec seulement 3,8 % des patients ayant stoppé le traitement en raison d'effets indésirables. Une conjonctivite est apparue ou s'est aggravée dans 34 % des cas (chiffre supérieur à celui constaté dans les essais cliniques). Le dupilumab a été arrêté dans 4,3 % des cas pour inefficacité [8].

>>> Efficacité à long terme en vie réelle chez l'enfant

L'étude a porté sur des enfants âgés de 6 à 12 ans : 16 enfants ont reçu des doses de 2 mg/kg/semaine et 17 enfants 4 mg/kg/semaine. Ce ne sont pas les doses préconisées par la FDA. Les effets indésirables des groupes 2 mg et 4 mg/kg étaient respectivement des infections cutanées (29 %, 38 %), une conjonctivite (12 %, 31 %) et des réactions au site d'injection (12 %, 6 %). Toutes les conjonctivites ont été étiquetées bactériennes ou allergiques et ont régressé avec un traitement topique.

L'efficacité à 52 semaines n'était pas supérieure dans le groupe 2 mg par rapport au groupe 4 mg. Dans le groupe 2 mg/kg, une réduction ≥ 75 % de l'EASI (EASI 75) a été obtenue par 59 % à 16 semaines et par 94 % à 52 semaines, avec IGA 0-1 par 35 % à 16 semaines et par 76 % à 52 semaines. Dans le groupe 4 mg/kg, l'EASI 75 a été atteint par 73 % à 16 semaines et par 75 % à 52 semaines, avec IGA 0-1 chez 40 % à 16 semaines et chez 25 % à 52 semaines [9, 10].

>>> Efficacité à long terme chez les sujets âgés de plus de 65 ans

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge > 65 ans, diagnostic de DA établi par un dermatologue expert et EASI > 24. Une atteinte flexurale était

L'Année thérapeutique

le plus souvent constatée (63,8 %). Le dupilumab a entraîné une réduction de l'EASI de 56,0 %, 83,9 %, et 87,2 % aux semaines 16, 32 et 52 respectivement. Une conjonctivite n'a été relevée que dans 13,3 % des cas. Une réponse plus rapide dès 16 semaines était constatée dans les formes flexurales pures par rapport aux autres formes (tête et cou, main, prurigo, nummulaire) soit isolées, soit associées aux formes flexurales. Néanmoins, toutes les formes étaient améliorées à 52 semaines [11].

>>> Causes d'arrêt du dupilumab

Les causes d'arrêt du dupilumab ont été identifiées dans une étude multicentrique française à partir de 968 patients : 150 patients (15,5 %) ont arrêté leur traitement après une durée médiane de traitement de 5 mois. Parmi les 150 patients ayant arrêté, les principaux motifs d'arrêt étaient : effets secondaires (40,7 %), manque d'efficacité (14,7 %), manque d'efficacité et effets secondaires (15,3 %), planification d'une grossesse (8 %), rémission de la maladie chez 6 patients (4 %) ou diverses autres raisons (17,3 %). Parmi les 6 patients qui ont arrêté le traitement en raison d'une rémission de la DA, la durée médiane du traitement était de 57 semaines. Un de ces patients a rechuté 6 mois après l'arrêt, nécessitant la réintroduction du dupilumab.

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du dupilumab étaient les suivants : effets secondaires ophtalmologiques (36 patients, 24 %), érythème facial (12 patients, 8 %), poussée diffuse de DA (10 patients, 6,7 %), éosinophilie asymptomatique (6 patients, 4 %), pelade (4 patients, 2,7 %), psoriasis induit (4 patients, 2,7 %). Les comorbidités atopiques (asthme, conjonctivite allergique) étaient des facteurs de risque d'arrêt en raison d'effets secondaires.

Les stratégies de traitement après l'arrêt du dupilumab étaient : initiation d'un autre traitement systémique (40 %), traitements topiques seuls (30 %) ou réinitiation du dupilumab (20,6 %). Dans ce dernier cas, le délai médian de reprise du dupilumab était de 13 semaines avec une dose de charge unique de 600 mg (48,4 %) suivie dans la majorité des cas (77,4 %) par des injections régulières à 2 semaines d'intervalle. Parmi les 31 patients ayant repris le dupilumab, une rémission complète a été observée chez 13 patients (41,9 %). Chez les patients qui ont arrêté à cause d'effets secondaires et qui ont repris le traitement (5/31), la stratégie a été d'augmenter progressivement la posologie avec des intervalles entre 3 et 8 semaines selon le contrôle de la maladie chez chaque patient. Il n'y a pas eu de récidive d'effets secondaires et l'efficacité a été maintenue chez 3 patients sur 5 [12].

>>> Conjonctivite [13]

Le dupilumab est associé à une incidence accrue de conjonctivite uniquement chez les patients atteints de DA mais pas chez les patients atteints d'asthme, de rhino-sinusite chronique avec polypes nasaux ou d'œsophagite à éosinophiles. La conjonctivite semble plus fréquente dans les études en vie réelle (jusqu'à 62 %) que dans les essais cliniques (8,6 à 22,1 %). La gravité est le plus souvent légère à modérée mais des cas graves ont été rapportés. L'examen oculaire montre : injection conjonctivale (62 %), kératite ponctuée (55 %) et réaction papillaire (28 %). Les caractéristiques ophtalmologiques étaient une conjonctivite du tarse et bulbaire et une blépharite (84,8 %, 75,8 % et 66,7 % respectivement). Le délai d'apparition d'une conjonctivite après l'initiation du dupilumab chez des patients était de 2 semaines à 4 mois.

Les facteurs de risque d'apparition d'une conjonctivite sont les suivants : antécédents de conjonctivite allergique, préexistence d'un œil sec avec kératite ponctuée superficielle, eczéma des paupières, antécédent d'allergie alimentaire et IgE > 1 000 kU/L. La sévérité de la DA est un facteur de risque dans les essais cliniques mais pas dans la vie "réelle".

Le mécanisme n'est pas élucidé. De nombreuses hypothèses ont été formulées : démasquage d'un état inflammatoire préexistant infraclinique, défaut de production de larmes, déficit immunitaire local entraînant des infections par virus, chlamydia ou mycoplasme, expression accrue de molécules co-stimulantes et pro-inflammatoires (OX40L), colonisation des glandes de Meibomius du bord des paupières par le *Demodex*, éosinophilie, réduction de la production de mucus IL13-dépendant, diminution des cellules caliciformes conjonctivales (*goblet cells* synthétisant le mucus)…

Une consultation ophtalmologique au moment de l'introduction du dupilumab permettrait de réduire notablement l'incidence de troubles oculaires.

>>> Érythème cervico-facial [14]

L'érythème cervico-facial n'avait pas été répertorié dans les essais cliniques randomisés. Il est pourtant constaté dans près de 10 % des cas en pratique quotidienne. Une étude canadienne a fait la synthèse des 16 études publiées sur ce sujet sur un total de 101 patients. Une DA cervico-céphalique (*head and neck dermatitis*) était préexistante dans 52 % des cas. Le délai de survenue après le début du traitement par dupilumab était de 11 semaines. Dix cas étaient épisodiques, dont 2 déclenchés par la consommation d'alcool et 8 par les injections de dupilumab. D'autres signes que l'érythème étaient rapportés : desquamation, prurit, douleur et sensation de brûlure. À l'examen, les lésions pouvaient être urticariennes, œdémateuses ou lichénifiées. Presque la moitié des patients ont signalé que les symptômes étaient différents de leur dermatite atopique typique.

Quatre étiologies ont été principalement évoquées : rosacée, flush à l'alcool, allergie de contact et *head and neck dermatitis* avec sensibilisation à *Malassezia*.

L'Année thérapeutique

>>> Rosacée

La suppression de la voie Th2 par le dupilumab entraîne une augmentation de la réponse Th1 et Th17. Or, l'inflammation de la rosacée est considérée comme étant principalement Th1 et Th17. De plus, la prolifération du *Demodex* est associée à une déficience en Th2 et peut contribuer à la rosacée. Une augmentation du nombre de *Demodex* avait également été proposée comme l'une des explications de l'augmentation de conjonctivites sous dupilumab.

>>> Flush à l'alcool

Des flushs à l'alcool aux limites nettes sont survenus sous dupilumab. Il faut les distinguer des flushs à l'alcool du tacrolimus.

>>> Dermatose allergique de contact

L'inhibition de l'IL4 induite par le dupilumab, en augmentant la réponse Th1/Th17, pourrait aggraver les réponses allergiques Th1-dépendantes et diminuer les réponses allergiques à dominante Th2. Cependant, on comprend mal pourquoi l'aggravation des dermatites allergiques de contact serait localisée spécifiquement sur le visage et le cou. Une explication serait que la peau du visage est plus fine et que les produits suspects sont en contact avec les régions les plus exposées du visage.

>>> Head and neck dermatitis

Elle peut s'associer à une sensibilisation à *Malassezia*. *Malassezia furfur* est une levure qui appartient à la flore cutanée normale. Elle est particulièrement abondante dans les régions séborrhéiques telles que la tête et cou. Dans la DA, en raison de la barrière cutanée perturbée, *M. furfur* pénètre facilement la peau et déclenche une cascade de réactions inflammatoires. Les IgE *Malassezia* sont un marqueur assez spécifique des *head and neck dermatitis*.

Bien que la réaction au *M. furfur* au cours de la *head and neck dermatitis* soit considérée comme une affection induite par Th2, des modèles murins ont montré que *Malassezia* induit sélectivement une inflammation induite par Th17. Par conséquent, les patients recevant du dupilumab pourraient développer une réponse Th17 renforcée induite par l'inhibition de Th2. Cette théorie va dans le sens de l'amélioration de l'érythème facial sous antifongique et de la localisation cervico-céphalique.

La dermatose s'est améliorée sous itraconazole (mais pas sous fluconazole) dans 69 % des cas pour Gao *et al.* Le bénéfice de l'itraconazole peut aussi être dû à ses effets anti-inflammatoires, tels que l'inhibition de l'IL8. L'itraconazole a un plus grand effet anti-inflammatoire que le fluconazole. De plus, la lipophilie du *Malassezia* et de l'itraconazole peut expliquer son rôle dans le traitement de l'érythème cervico-facial [15].

>>> Psoriasis [16]

Un psoriasis survient dans 1,7 à 2,7 % des cas au cours d'un traitement par dupilumab. Une revue de la littérature a permis d'en préciser les caractéristiques cliniques à partir de 47 patients. Tous les patients étaient adultes (24-92 ans) et souffraient d'une DA dans 91 % des cas. Le délai d'apparition était de 3,7 mois. Le psoriasis a fait arrêter le dupilumab dans 48 % des cas. Cet arrêt a entraîné une disparition du psoriasis dans 40 % et une amélioration partielle dans 48 % des cas.

Le mécanisme immunologique exact par lequel le dupilumab induit le développement d'un psoriasis reste inconnu. Néanmoins, l'IL4 est surexprimée au cours de la DA et inhibe les réponses T-helper 1 et T-helper 17, toutes deux augmentées au cours du psoriasis. En bloquant la signalisation de l'IL4, le dupilumab peut lever cette inhibition, permettant une prédisposition sous-jacente à l'inflammation psoriasique. Cela explique la notion classique selon laquelle la coexistence d'un psoriasis et d'une DA est relativement rare.

L'incidence de 1,7 à 2,7 % de psoriasis d'apparition récente chez les patients traités par dupilumab est considérée par les auteurs comme à peu près identique à celle du psoriasis dans la population générale. Cela suggère que les patients atteints de DA ont le même risque génétique de prédisposition au psoriasis que la population générale et que la coexistence peu fréquente des deux maladies est due à des profils immunologiques antagonistes. Si cette interprétation est exacte, les traitements qui ne ciblent pas l'IL4 ne devraient pas déclencher le développement de psoriasis.

Pour confirmer ces hypothèses pathogéniques, il a été réalisé chez un patient de 92 ans souffrant d'une DA depuis l'enfance une analyse immunologique sur des plaques psoriasiques apparues 8 mois après le début d'un traitement par dupilumab. Les biopsies cutanées ont montré une diminution de la production d'IL13 et une augmentation de l'expression *de novo* d'IL17A et, à un moindre degré, d'IL23A. L'IL12B, qui était présent en faible quantité au départ et qui partage même la sous-unité p40 de l'IL12 et de l'IL23, était également augmentée. Ces données suggèrent que le dupilumab entraîne un *switch* de la réponse Th2 vers une réponse Th17 [17].

>>> Efficacité du dupilumab dans les déficits en DOCK 8 [18]

Le syndrome déficitaire en DOCK 8 (*dedicator of cytokinesis 8*) est un déficit immunitaire combiné progressif. Il est provoqué par des mutations biallélliques dans DOCK8, codant pour un facteur d'échange de nucléotide guanine fortement exprimé dans les lymphocytes qui régulent le cytosquelette d'actine. Le déficit en DOCK8 active la réponse Th2 entraînant une production accrue d'IL4 et d'IL13. Dans le passé, il était assimilé à la forme autosomique récessive du syndrome hyper-IgE. Il s'en distingue par des allergies alimentaires pouvant mettre en jeu le pronostic vital, des infec-

tions cutanées virales chroniques et la survenue de tumeurs malignes.

Les signes cutanés ont le même aspect et la même distribution qu'une DA dès les premiers mois de vie. Une éruption est présente chez 1/3 des patients dès la naissance. Les infections cutanées sont fréquentes : elles sont bactériennes (abcès cutanés, impétigo), virales (herpès simplex, varicelle, zona, HPV, *molluscum contagiosum*) et fongiques (candidose cutanéomuqueuse).

Le traitement est difficile : les dermocorticoïdes sont peu efficaces et on hésite à utiliser les immunosuppresseurs (MTX, cyclosporine, corticoïdes systémiques) chez ces patients déjà immunodéprimés. Une équipe israélienne a montré, en attendant une greffe de moelle qui est actuellement le meilleur traitement, que le dupilumab pouvait permettre de soulager considérablement ces enfants.

>>> Vaccination et dupilumab [19]

Un groupe de 5 experts canadiens (en dermatologie, immunologie, infectiologie) a émis 7 recommandations sur l'usage des vaccinations au cours des traitements par dupilumab :
– le dupilumab ne semble pas affecter le développement des titres d'anticorps protecteurs contre les vaccins inactivés ;
– le traitement par dupilumab ne doit pas être interrompu pendant l'administration de vaccins inactivés ;
– pour les patients sous traitement par dupilumab, la vaccination antigrippale doit se poursuivre comme recommandé ;
– les vaccins vivants atténués doivent être évités sous dupilumab. Cependant, ces vaccins peuvent être examinés au cas par cas en évaluant le risque d'infection par rapport aux risques de la vaccination ;
– lorsque des vaccins vivants atténués sont nécessaires, ils doivent être administrés si possible au moins 4 semaines avant le début du traitement par dupilumab. Cependant, de tels vaccins peuvent être considérés au cas par cas en évaluant le risque d'infection par rapport aux risques de la vaccination ;
– sous dupilumab, la mesure des taux d'anticorps spécifiques peut être envisagée pour vérifier une protection sérologique après vaccination sous traitement par dupilumab ;
– il n'y a aucune preuve suggérant que la vaccination pendant le traitement par dupilumab provoque une exacerbation de la DA.

>>> Allergie de contact, dupilumab et patch test [20]

Classiquement, la pathogénie de l'eczéma allergique de contact repose sur l'immunité Th1. Les données récentes montrent qu'elle repose également sur les voies Th2, Th17 et Th22. En raison de l'implication de la voie Th2, de nombreuses publications témoignent de l'utilisation du dupilumab chez les patients atteints de DA et d'allergie de contact. Une revue systématique de la littérature a permis d'en détailler les effets. Sur les 47 patients évaluables, 9 ont eu une disparition complète de leur allergie de contact, 31 une amélioration partielle, 4 pas de changement et 3 une aggravation. Pour les patients dont l'amélioration avait été complète : les allergènes responsables étaient des produits cosmétiques personnels pour 7 et des parfums pour 2 d'entre eux. Il faut noter que sur les 18 qui avaient un eczéma des mains, 17 se sont améliorés.

Pour 28 patients, des *patch tests* ont été réalisés avant et pendant le dupilumab. Sur les 144 allergènes testés, 17 ont été "perdus" et 8 ont été nouvellement positifs, tandis que 71 étaient persistants (aucune information pour les 48 restants). Le parfum et le baume du Pérou sont les allergènes qui avaient perdu leur positivité. Ces deux allergènes étaient aussi cliniquement pertinents chez 2 patients dont la dermatose de contact avait disparu et chez 7 dont la dermatose s'était améliorée.

Ces données vont dans le sens de travaux antérieurs qui avaient montré que le nickel avait une haute polarisation Th1/Th17 et le parfum une forte polarisation Th2/Th22.

2. Tralokinumab

L'IL13 est un facteur clé de l'inflammation de la DA. Elle est responsable de l'altération de la barrière cutanée, de l'inflammation, de l'augmentation des infections cutanées, du prurit et de l'hyperplasie épidermique. Ses taux en peau lésionnelle sont proportionnels à la sévérité de la DA.

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain. Il se lie spécifiquement avec une haute affinité à l'IL13 seul, empêchant l'interaction avec son récepteur et la signalisation en aval. Dans les études ECZTRA 1 et 2 [21], il a été administré à la dose de 600 mg puis 300 mg/2 semaines. À 16 semaines, le tralokinumab était supérieur au placebo. Des améliorations des scores de prurit et de sommeil étaient constatées dès la première semaine. La majorité des patients a gardé la bonne réponse au traitement à la semaine 52. Dans l'étude ECZTRA 3 [22], les dermocorticoïdes étaient utilisables, ce qui la rapprochait plus de la vie réelle. Dans les deux études, le tralokinumab a réduit l'IGA chez environ 2 fois plus de patients que le placebo (ECZTRA 1 : 15,8 % contre 7,1 % ; ECZTRA 2 : 22,2 % contre 10,9 %). L'EASI 75 était plus fréquent avec le tralokinumab : ECZTRA 1 (25,0 % contre 12,7 %) et ECZTRA 2 (33,2 % contre 11,4 %). Dans ECZTRA 3, les taux de réponse étaient plus élevés pour le groupe tralokinumab contre placebo (IGA : 38,9 % contre 26,2 % ; EASI 75 : 56 0 % contre 35 7 %), probablement en raison de l'utilisation de corticostéroïdes topiques. La fréquence des conjonctivites était de 7,1 % dans ECZTRA 1 et 11,1 % dans ECZTRA 3 à la phase initiale.

Il est important de vérifier l'efficacité d'un vaccin et la sécurité pendant l'administration de tralokinumab. L'objectif de l'étude ECZTRA 5 était de démontrer

L'Année thérapeutique

la non-infériorité du tralokinumab *versus* placebo pour les réponses immunitaires de deux vaccins non vivants administrés simultanément : 107 patients ont reçu du tralokinumab 300 mg et 108 patients un placebo toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. Tous les patients ont reçu les vaccins DTC (diphtérie/tétanos/coqueluche) et méningocoque à la semaine 12. Les principaux critères d'évaluation étaient des réponses antitétaniques et anti-méningococciques positives entre les semaines 12 et 16 (marge de non-infériorité, 25 % ; répondeur multiplication par 3 des IgG). La non-infériorité du tralokinumab *versus* placebo pour la réponse immunitaire au DTC (91,9 % *vs* 96,1 %) et aux vaccins contre le méningocoque (86,0 % contre 84,2 %) a été démontrée à la semaine 16 [23].

3. Nemolizumab [24]

L'IL31 est une cytokine présente dans de nombreux tissus humains, y compris la peau, et impliquée dans l'inflammation Th2. Elle représente un lien entre le système immunitaire et le système nerveux pour le prurit. L'activation spécifique par l'IL31 des cellules dendritiques a une grande responsabilité dans l'inflammation cutanée. Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur A de l'IL31. Il a montré un grand intérêt dans le prurit de la DA et dans le prurigo nodulaire. Kabashima *et al.* ont administré le nemolizumab à la dose de 60 mg/4 semaines en association aux topiques pendant 52 semaines. À la semaine 68, il y avait une régression du prurit (diminution de 66 % du *pruritus visual analogue scale*, VAS) et une diminution de l'EASI de 78 %. La qualité de vie était améliorée dès la première dose.

Inhibiteurs des Janus kinases

1. Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif des JAK1 et JAK2.

L'étude BREEZE-AD5 a comparé un placebo à deux dosages de baricitinib 1 mg et 2 mg. À la semaine 16, la proportion de patients ayant obtenu une réduction de l'EASI de plus de 75 % était de 8 %, 13 % et 30 % ($p < 0,001$; 2 mg *vs* placebo) et de ceux ayant obtenu un IGA de 0/1 était de 5 %, 13 % et 24 % ($p < 0,001$; 2 mg *vs* placebo) pour le placebo, le baricitinib 1 mg et le baricitinib 2 mg, respectivement [25].

BREEZE-AD3 est l'extension à long terme à 68 semaines d'études précédentes (BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2). Elle a confirmé l'efficacité persistante du baricitinib 2 et 4 mg. La proportion de patients traités avec baricitinib 4 mg ayant obtenu un IGA de 0 à 1 était à la semaine 16 de 45,7 % et à la semaine 68 de 47,1 %. L'amélioration de 75 % ou plus du score EASI était de 70,0 % à la semaine 16 et de 55,7 % à la semaine 68. La proportion de patients ayant obtenu une amélioration du score de prurit NRS (*numeric rating scale*) supérieur ou égal à 4 points à la semaine 16 était de 52,5 % et à la semaine 32 de 45,9 %. La proportion de patients traités par baricitinib 2 mg ayant obtenu un IGA de 0 ou 1 était à la semaine 16 de 46,3 % et à la semaine 68 de 59,3 %. L'obtention d'un EASI 75 était de 74,1 % à la semaine 16 et de 81,5 % à la semaine 68. La proportion de patients ayant obtenu une amélioration du score de prurit supérieur ou égal à 4 points était à la semaine 16 de 44,2 % et à la semaine 32 de 39,5 % [26].

Afin d'évaluer la tolérance du baricitinib, il a été effectué un "*poolage*" des études cliniques le concernant dans la DA. La fréquence des infections graves, des infections opportunistes et des conjonctivites était faible et similaire entre les groupes de traitement et le placebo. Les infections graves les plus fréquentes étaient l'eczéma *herpeticum* (taux d'incidence [IR] = 0,5), la cellulite (IR = 0,3), la pneumonie (IR = 0,1) et les infections opportunistes (IR = 0,2). Il n'a pas été constaté de tumeurs malignes, de perforations gastro-intestinales, d'événement cardiovasculaire ou de tuberculose durant la période de l'étude contre placebo. La fréquence de l'herpès *simplex* était plus élevée dans le groupe 4 mg (6,1 %) que dans le groupe 2 mg (3,6 %) et le groupe placebo (2,7 %). Pour les données "All-Bari" (tous les patients [2 531] ayant reçu au moins 1 dose [1 mg, 2 mg ou 4 mg] de baricitinib de l'un des 8 essais cliniques à tout moment), il y a eu 2 événements cardiovasculaires indésirables majeurs (groupe 2 mg), 2 thromboses veineuses (groupe 4 mg) et 1 décès [27].

2. Upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur oral de JAK avec une activité inhibitrice plus importante sur JAK1 que sur JAK2, JAK3 ou tyrosine kinase 2.

Trois groupes de patients ont été randomisés pour recevoir upadacitinib 15 mg plus dermocorticoïdes, upadacitinib 30 mg plus dermocorticoïdes ou placebo plus dermocorticoïdes. À la semaine 16, la proportion de patients ayant atteint l'EASI 75 était significativement plus élevée dans le groupe upadacitinib 15 mg plus dermocorticoïdes (65 %) et le groupe upadacitinib 30 mg plus dermocorticoïdes (77 %) que dans le groupe placebo (26 %). Les doses d'upadacitinib 15 et 30 mg ont été bien tolérées en association avec les dermocorticoïdes.

Les événements indésirables liés au traitement le plus souvent signalés (≥ 5 % dans tous les groupes de traitement) étaient les suivants : acné, rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, herpès buccal, élévation des taux sanguins de CPK, maux de tête et dermatite atopique. L'incidence de l'acné était plus élevée avec l'upadacitinib 15 mg (10 %) et l'upadacitinib 30 mg (14 %) qu'avec le groupe placebo (2 %). L'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament au cours de l'étude était de 1 % dans le groupe upadacitinib 15 mg plus dermocorticoïdes, 1 % dans le groupe upa-

L'Année thérapeutique

dacitinib 30 mg plus dermocorticoïdes, et 2 % dans le groupe placebo plus dermocorticoïdes. Les événements indésirables graves étaient similaires dans les 3 groupes de traitement. Aucun décès n'a été signalé [28].

Une étude de tolérance a été réalisée sur 272 adultes et adolescents japonais. Les taux d'événements indésirables graves étaient similaires pour les doses de 15 et 30 mg d'upadacitinib + dermocorticoïdes à la semaine 24 (15 mg, 56 % ; 30 mg, 64 %) mais supérieurs à ceux du placebo + dermocorticoïdes (42 %). L'acné est survenue plus fréquemment avec upadacitinib + dermocorticoïdes (15 mg, 13,2 % ; 30 mg, 19,8 %) qu'avec le placebo (5,6 %). Les autres événements indésirables des groupes upadacitinib 30 et 15 mg ont été : zona (4,4 % contre 0 %), anémie (1,1 % contre 0 %), neutropénie (4,4 % contre 1,1 %) et élévation des CPK (2,2 % contre 1,1 %). Aucun de ces événements n'a été rapporté avec le placebo. Il n'a pas été constaté d'accidents thromboemboliques, tumeurs malignes, perforations gastro-intestinales, tuberculose active ou décès [29].

L'efficacité et la tolérance du dupilumab et de l'upadacitinib ont été comparées dans une étude randomisée en double aveugle. L'upadacitinib s'est révélé plus efficace que le dupilumab. À la semaine 16, 71 % des patients recevant de l'upadacitinib et 61,1 % recevant du dupilumab (61,1 %) ont atteint l'EASI 75 ($p = 0,006$). Tous classés les critères d'évaluation secondaires ont également démontré la supériorité de l'upadacitinib par rapport au dupilumab, y compris l'amélioration du score du pire prurit dès la semaine 1 (31,4 % *vs* 8,8 % ; $p < 0,001$), atteinte de l'EASI 75 dès la semaine 2 (43,7 % *vs* 17,4 % ; $p < 0,001$) et atteinte de l'EASI 100 à la semaine 16 (27,9 % contre 7,6 % ; $p < 0,001$). Les taux d'infection grave, d'*eczema herpeticum*, de zona et d'anomalies biologiques étaient plus élevés chez les patients ayant reçu de l'upadacitinib, alors que les taux de conjonctivite et les réactions au site d'injection étaient plus élevés chez les patients ayant reçu du dupilumab [30].

3. Abrocitinib [31]

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1. Une étude multicentrique a comparé 200 mg ou 100 mg d'abrocitinib par voie orale une fois par jour, 300 mg de dupilumab en sous-cutané toutes les 2 semaines (après une dose de charge de 600 mg) ou un placebo ; tous les patients ont reçu un traitement topique. Un IGA 0 ou 1 était obtenu chez 48,4 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg, 36,6 % dans le groupe abrocitinib 100 mg, 36,5 % dans le groupe dupilumab et 14,0 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour les deux doses d'abrocitinib par rapport au placebo) ; une réponse EASI 75 à la semaine 12 a été observée chez 70,3 %, 58,7 %, 58,1 % et 27,1 %, respectivement ($p < 0,001$ pour les deux doses d'abrocitinib *vs* placebo). La dose de 200 mg, mais pas la dose de 100 mg d'abrocitinib, était supérieure au dupilumab en ce qui concerne le prurit à la semaine 2. Aucune des deux doses d'abrocitinib ne différait significativement de celle du dupilumab en ce qui concerne la plupart des principaux critères d'évaluation secondaires à la semaine 16. Des nausées sont survenues chez 11,1 % des patients du groupe abrocitinib 200 mg et 4,2 % de ceux du groupe abrocitinib 100 mg. Une acné est survenue chez 6,6 % et 2,9 %, respectivement.

Comparaison des traitements systémiques [32]

Une méta-analyse de toutes les études randomisées concernant les traitements systémiques de la DA (abrocitinib, baricitinib, dupilumab, lebrikizumab, nemolizumab, tralokinumab et upadacitinib) a été réalisée. En monothérapie, l'upadacitinib 30 mg une fois par jour a eu l'efficacité la plus importante (83,6 % ont obtenu une amélioration ≥ 50 % de l'EASI), suivi par abrocitinib 200 mg (74,6 %), upadacitinib 15 mg (70,5 %), dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines (63,4 %) et abrocitinib 100 mg (56,7 %). Des tendances similaires dans les réponses EASI 75 et EASI 90 ont été observées. En cas d'association à un topique anti-inflammatoire, l'abrocitinib 200 mg avait l'EASI 50 le plus élevé (86,6 %), suivi du dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines (82,4 %) et de l'abrocitinib 100 mg (79,7 %). Des résultats similaires ont été observés pour la réponse IGA.

1. En pratique, quel traitement systémique choisir ? [13]

Rappelons que l'AMM et le remboursement sont accordés en France pour le dupilumab et le baricitinib dans le "*traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine*".

Le dupilumab a prouvé qu'il réduisait les risques d'infection et améliorait dépression et anxiété. De plus, il est approuvé pour l'asthme. Les inhibiteurs de JAK n'ont pas (encore) montré cette efficacité. Par conséquent, le dupilumab est plus adapté aux patients souffrant d'infections cutanées, notamment d'*eczema herpeticum*, de dépression et/ou d'anxiété et d'asthme.

En ce qui concerne la sécurité, le dupilumab a généralement démontré un profil de tolérance plus favorable car il bloque uniquement les voies IL4 et IL13. Si on privilégie la sécurité, le dupilumab est un meilleur choix. Les inhibiteurs de JAK ont certains effets secondaires décrits surtout dans d'autres pathologies que la DA. Les patients ayant des antécédents de tumeur maligne, d'insuffisance rénale sévère, d'embolie, de thrombose et de maladie cardiovasculaire devraient éviter les inhibiteurs de JAK.

Les inhibiteurs de JAK sont préférables au dupilumab pour les patients qui préfèrent un traitement oral à une injection

ou qui ne peuvent pas effectuer une auto-injection.

Comme les arrêts et reprises répétés du dupilumab sont déconseillés en termes d'immunogénicité en raison du risque d'apparition d'anticorps anti-dupilumab (dont le caractère neutralisant ou non est controversé), les inhibiteurs de JAK conviennent aux patients qui veulent un traitement pour le court terme, par exemple pour des raisons économiques ou pour des poussées saisonnières.

Les inhibiteurs de JAK peuvent être utiles dans le cadre des échecs ou des effets secondaires non contrôlables (conjonctivite, visage rouge) du dupilumab. Les inhibiteurs de JAK n'augmentent pas les risques de conjonctivite et peuvent être proposés en cas de conjonctivite sévère résistante au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Imhof RL, Weaver AL, St Sauver J *et al.* Association between topical corticosteroid use and fracture risk among pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2021:S0190-9622(21)02367-7.
2. Lam M, Zhu JW, Tadrous M *et al.* Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:549-558.
3. Ju HJ, Han JH, Kim MS *et al.*; Korean Society for Vitiligo and the Korean Society for Photomedicine. The long-term risk of lymphoma and skin cancer did not increase after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25,694 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1619-1627.
4. Thom H, Cheng V, Keeney E *et al.* Matching-Adjusted Indirect Comparison of Crisaborole Ointment 2% vs. Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2022;12:185-194.
5. Saeki H, Ito K, Yokota D *et al.* Difamilast ointment in adult patients with atopic dermatitis: A phase 3 randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:607-614.
6. Tan-LimCSC, Esteban-IpacNAR, RectoMST *et al.* Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021;32: 1255-1270.
7. Samorano LP, Takaoka R, Zaniboni MC *et al.* Methotrexate for atopic dermatitis in adults: a prospective study from a reference center in Brazil. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2021;19:294-296.
8. Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS *et al.* Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1000-1009.
9. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF *et al.* Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *Br J Dermatol*, 2021;184:857-870.
10. Sibbald C. Long-term safety of dupilumab in children. *Br J Dermatol*, 2021; 184:792-793.
11. Patruno C, Fabbrocini G, Longo G *et al.*; Dupilumab for Atopic Dermatitis of the Elderly (DADE) Study Group. Effectiveness and Safety of Long-Term Dupilumab Treatment in Elderly Patients with Atopic Dermatitis: A Multicenter Real-Life Observational Study. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:581-586.
12. Marniquet ME, Seneschal J, Darrigade AS *et al.*; Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique (GREAT). Reasons for discontinuation of dupilumab in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Br J Dermatol*, 2021 Nov 8. [Epub ahead of print]
13. Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov*, 2021;1:100042.
14. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR *et al.* Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1339-1347.
15. Gao DX, Song S, Kahn JS *et al.* Treatment of patients experiencing dupilumab facial redness with itraconazole and fluconazole: A single-institutional, retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*, 2022:86:932-940.
16. Brumfiel CM, Patel MH, Zirwas MJ. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 86:708-709.
17. Mirza FN, Wang A, Ramachandran SM *et al.* Dupilumab-induced phenotype switch from atopic dermatitis to psoriasis is characterized by de novo interleukin-17A expression: a case report. *Br J Dermatol*, 2021;185:432-434.
18. Ollech A, Mashiah J, Lev A, Simon AJ *et al.* Treatment options for DOCK8 deficiency-related severe dermatitis. *J Dermatol*, 2021;48:1386-1393.
19. Martinez-Cabriales SA, Kirchhof MG, Constantinescu CM *et al.* Recommendations for Vaccination in Children with Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Consensus Meeting, 2020. *Am J Clin Dermatol*, 2021;22:443-455.
20. Jo CE, Mufti A, Sachdeva M *et al.* Effect of dupilumab on allergic contact dermatitis and patch testing. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1772-1776.
21. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E *et al.*; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, 2021; 184:437-449.
22. Silverberg JI, Toth D, Bieber T *et al.*; ECZTRA 3 study investigators. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*, 2021; 184:450-463.
23. Merola JF, Bagel J, Almgren P *et al.* Tralokinumab does not impact vaccine-induced immune responses: Results from a 30-week, randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:71-78.
24. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H *et al.*; Nemolizumab JP01 andJP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*, 2021. [Epub ahead of print]
25. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A *et al.* Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe

L'Année thérapeutique

Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:691-699.

26. Simpson EL, Forman S, Silverberg JI *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:62-70.
27. Bieber T, Thyssen JP, Reich K *et al.* Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:476-485.
28. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2021;397:2169-2181.
29. Katoh N, Ohya Y, Murota H *et al.* A phase 3 randomized, multicenter, double-blind study to evaluate the safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent and adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in Japan (Rising Up): An interim 24-week analysis. *JAAD Int*, 2021;6:27-36.
30. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1047-1055.
31. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI *et al.*; JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2021;384:1101-1112.
32. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K *et al.* Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1797-1810.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.