

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Les inhibiteurs de JAK : une avancée dans la prise en charge de la DA modérée à sévère

RÉDACTION : E. ZAKINE
Dermatologue, PARIS.

Dans le cadre des Journées Dermatologiques de Paris en décembre dernier, le laboratoire Abbvie a reçu trois intervenants afin de mettre en lumière les avancées récentes permises par les inhibiteurs de JAK dans la dermatite atopique modérée à sévère : le Dr Pierre-André Bécherel, dermatologue à Antony, le Dr Marie Tauber, dermatologue et allergologue au CHU Lyon-Sud, ainsi que le Pr Marie Jachiet, dermatologue à l'hôpital Saint-Louis à Paris.

Les temps forts en 2023

D'après l'intervention du Dr Pierre-André Bécherel, dermatologue, hôpital privé d'Anthony.

Le Dr P.A. Bécherel a rappelé en introduction que la dermatite atopique (DA) est une pathologie parfois très sévère qui nécessite un traitement adapté efficace, innovant et bien toléré.

Pour rappel, les Janus Kinases (JAK) sont une famille de protéines impliquées dans la signalisation intracellulaire, en particulier dans les voies d'activation et de différenciation des acteurs du système immunitaire. C'est par le blocage de certaines de ces voies de signalisation que les anti-JAK (le baricitinib, l'upadacitinib et l'abrocitinib) agissent dans la DA. Ces protéines sont, par ailleurs, impliquées dans de nombreux processus physiologiques (l'immunité antivirale, antitumorale, la régulation des plaquettes), expliquant ainsi les effets indésirables potentiels des anti-JAK (poussées virales, survenue de cancers, hypercoagulabilité).

Récemment, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments a émis plusieurs

recommandations afin de réduire le risque potentiel d'effets secondaires graves (troubles cardiovasculaires, caillots sanguins, infections graves, cancers) associés aux inhibiteurs de JAK, quand ces médicaments sont utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques.

Le PRAC a émis les recommandations suivantes concernant le bon emploi de cette classe thérapeutique :

>>> Administration uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients particulièrement à risque : âge > 65 ans ou < 18 ans, patients ayant des facteurs de risque d'événements cardiovasculaires majeurs et/ou de cancer, existence d'un tabagisme (présent ou passé).

>>> Utilisation prudente chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux.

>>> Posologie réduite pour certains groupes de patients présentant un risque thromboembolique veineux, de cancer ou d'événements cardiovasculaires majeurs. Ces recommandations sont issues d'observations poolées rapportées sur

l'ensemble des patients traités par anti-JAK pour des maladies inflammatoires chroniques, quelles qu'elles soient. Or, selon qu'il s'agisse de pathologies rhumatologiques, gastro-entérologiques ou dermatologiques, les patients traités ont des profils et des facteurs de risque tout à fait différents. En particulier, les patients traités pour une DA sont en général des patients jeunes (âge moyen < 40 ans), ne présentant pas ou peu de facteurs de risque cardiovasculaire ou thromboembolique, ou de tumeur maligne, et ont rarement été prétraités. Il s'agit donc de profils très différents de ceux des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par exemple, qui sont plus âgés, présentent des facteurs de risque cardiovasculaire, et ont quasiment tous reçu par le passé une corticothérapie générale.

Ce constat est corroboré par les données sur les anti-JAK qui montrent un surrisque d'infections à VZV et d'infections sévères, sans signal pour les autres événements indésirables potentiels [1]. On retrouve, en outre, une stratification du risque sur l'âge, avec des effets indésirables plus fréquents chez les patients de plus de 65 ans, en particulier pour des posologies ≥ 30 mg/j [2, 3].

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

L'ensemble des données de tolérance relativisent les conclusions du PRAC :

>>> **Les guidelines EuroGuiDerm2022** élargissent les indications à une thérapie systémique en prenant en compte la préférence du patient ainsi que le retentissement de la pathologie sur sa vie quotidienne. Elles mettent par ailleurs les anti-JAK sur le même plan que les thérapies systémiques et biolo-

giques conventionnelles dans la prise en charge de la DA sévère chez l'adulte [4]. À noter que, chez l'adolescent, les seules thérapies ciblées remboursées en France sont le dupilumab et l'upadacitinib.

>>> **Les recommandations allemandes**, quant à elles, distinguent le traitement de la poussée et le traitement de fond. Les anti-JAK y sont indiqués dans les deux

cas du fait de leur efficacité rapide, alors que les anti-cytokines ne sont préconisées qu'en traitement de fond (**fig. 1**) [5].

Au total, les données dont nous disposons aujourd'hui attribuent aux patients atteints de DA le profil de tolérance suivant aux anti-JAK :

- une absence de sur-risque de cancer ;
- une absence de sur-risque d'événement cardiovasculaire majeur ;

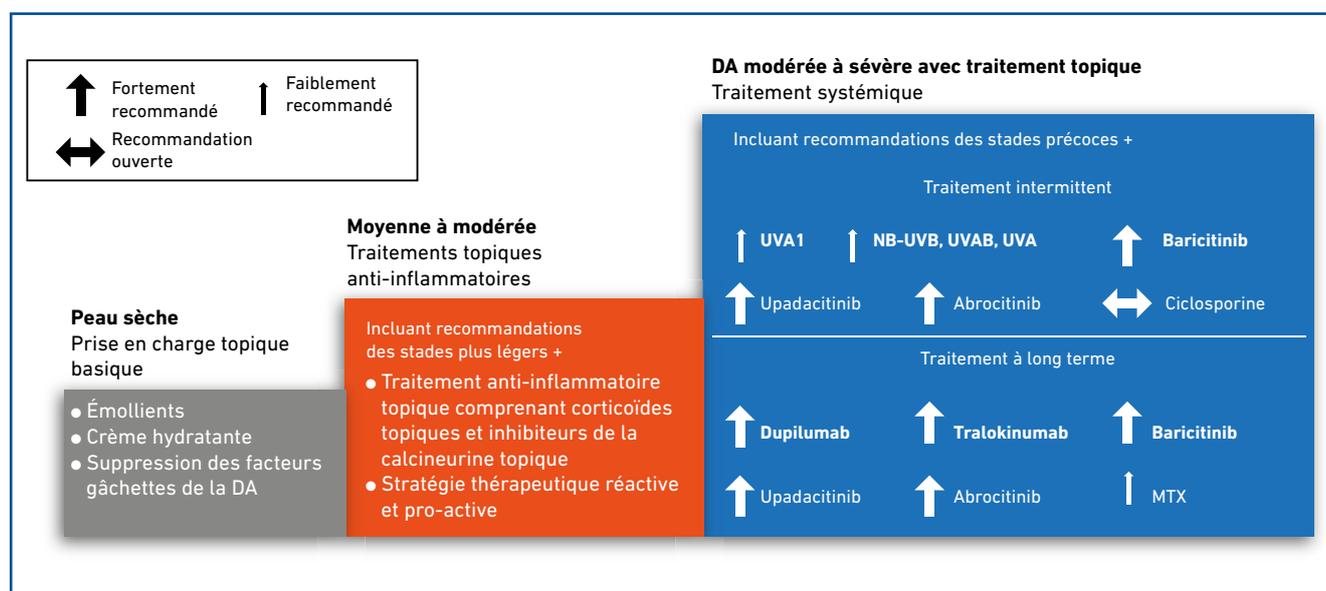


Fig. 1 : Recommandations allemandes pour le traitement de la DA.

	1 an		Jusqu'à 4 ans	
	UPA 15 mg (n = 1 239) PY = 1 373,4	UPA 30 mg (n = 1 246) PY = 1 414,2	UPA 15 mg (n = 1 340) PY = 3 055,3	UPA 30 mg (n = 1 353) PY = 3 231,0
Effets indésirables apparus pendant le traitement et présentant un intérêt particulier	Événements pour 100 patients-années (E/100 pts)			
Infections	2,3	2,8	2,2	2,8
Infections opportunistes	1,6	1,9	1,8	2,4
Eczéma	1,5	1,1	1,7	2,3
Tuberculose active	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Zona	3,5	5,2	3,1	5,8
Cancer de la peau autre que le mélanome	0,3	0,4	0,4	0,3
Néoplasées excluant NMSC	0,1	0,5	0,4	0,3
Perforation gastrointestinales	0	0	0	0
Événements cardiovasculaires majeurs	0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Événements thromboemboliques veineux	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
Événements indésirables entraînant la mort	0	< 0,1	0	< 0,1

Tableau I : Événements indésirables d'intérêt (100 PY) à 1 an et 4 ans.

– probablement pas ou peu de sur-risques thromboemboliques, mais ces données nécessitent d’être consolidées car il existe des données discordantes dans la littérature [6];

– en revanche, il faut garder à l’esprit qu’il existe un sur-risque d’infection sévère, notamment virale (VZV, HSV), qui reste néanmoins moins important que dans les populations traitées pour une polyarthrite rhumatoïde.

Nous disposons également aujourd’hui de données prolongées concernant la tolérance des JAK-inhibiteurs. Pour exemple, avec l’upadacitinib, les données de tolérance des études MEASURE UP 1 et 2, et AD UP ne montrent pas de nouveaux signaux sur les événements cardiovasculaires, thromboemboliques veineux et cancers à 140 semaines (**tableau I**).

Enfin, pour rappel, les anti-JAK sont indiqués après échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine, au même titre que les traitements biologiques, chez l’adulte et l’adolescent (selon la molécule considérée). Chez les patients de plus de 65 ans, ils ne sont indiqués qu’en l’absence d’alternative et à faible dose.

BIBLIOGRAPHIE

- SILVERBERG JI *et al.* EADV Congress, 11-14 October 2023; Abstract 6113.
- RINVOQ SmPC 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
- BIEBER T, KATOH N, SIMPSON EL *et al.* Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2161812.
- WOLLENBERG A, KINBERGER M, ARENTS B *et al.* EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1409-1431.
- WERFEL T *et al.* 2023, AWMF-Registernummer: available at: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>
- CHEN TL, HUANG WT, LOH CH *et al.* Risk of venous thromboembolism among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159:720-727.

Vers de nouveaux objectifs thérapeutiques pour nos patients

D’après l’intervention du Dr Marie Tauber, dermatologue et allergologue, CHU, Lyon.

1. Quels objectifs thérapeutiques pour nos patients ?

Seule une minorité de patients atteints de DA modérée à sévère, éligibles à un traitement systémique, le reçoit (7 à 23 % selon les études) [1-3], et de nombreux patients présentant des atteintes très sévères sont en rupture de traitement. Ainsi, si les standards de soins ont évolué dans le psoriasis, ce n’est pas le cas de la DA, malgré l’avènement de thérapeutiques efficaces et bien tolérées (**fig. 2**).

C’est en rhumatologie qu’a commencé à être développée l’ambition de “l’activité minimale de la maladie”, définie comme l’état d’activité de la pathologie considéré comme acceptable par le patient et par son médecin. Récemment, une initiative internationale (87 experts de 44 pays) a travaillé sur un accord d’experts ayant pour objectifs de définir les patients à traiter, les objectifs thérapeutiques à atteindre et les échecs thérapeutiques dans la DA. Un consensus a été obtenu sur la stratégie suivante :

- le patient et le clinicien définissent et choisissent ensemble un objectif thérapeutique (modéré ou optimal),

sur la base de critères cliniques (scores de sévérité, prurit par exemple) ou de qualité de vie, en essayant de viser une réponse optimale. L’activité minimale de la maladie est définie par l’obtention de cette réponse optimale;

- un changement thérapeutique doit être envisagé si l’objectif n’est pas atteint dans les 3 à 6 mois.

2. Que disent les recommandations ?

Les recommandations européennes décrites plus haut (EuroGuiDerm et recommandations allemandes) font une place importante à la topographie des lésions ou au retentissement psychosocial de la maladie. Des recommandations françaises issues du GREAT de la SFD, sont attendues courant 2024.

3. Quelles options thérapeutiques en 2024 ?

Pour rappel, les molécules disponibles à ce jour dans la DA sont en France :

- >>> D’une part, **les anticorps monoclonaux**, par voie sous-cutanée :
 - dupilumab : AMM au-delà de 6 mois, en attente de remboursement entre 6 mois et 6 ans (enfant DA sévère, adulte modérée à sévère);
 - tralokinumab : AMM chez l’adulte et l’adolescent, mais non remboursé chez l’adolescent (DA modérée à sévère).

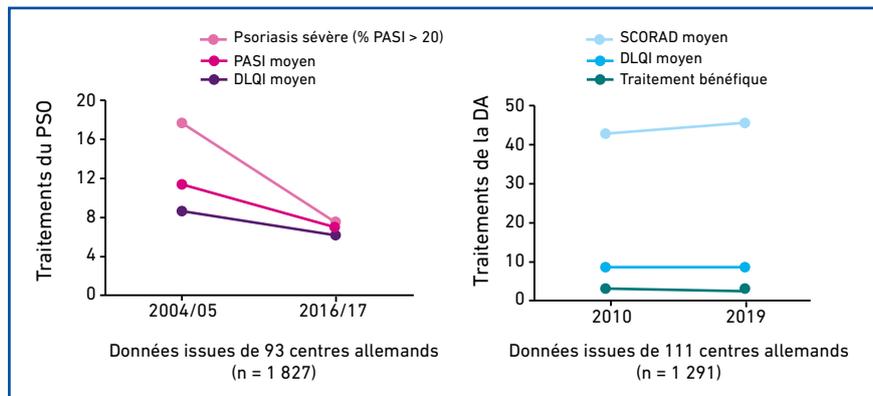


Fig. 2 : Évolution des scores de sévérité respectifs du psoriasis (gauche) et de la dermatite atopique (droite) depuis les années 2000.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

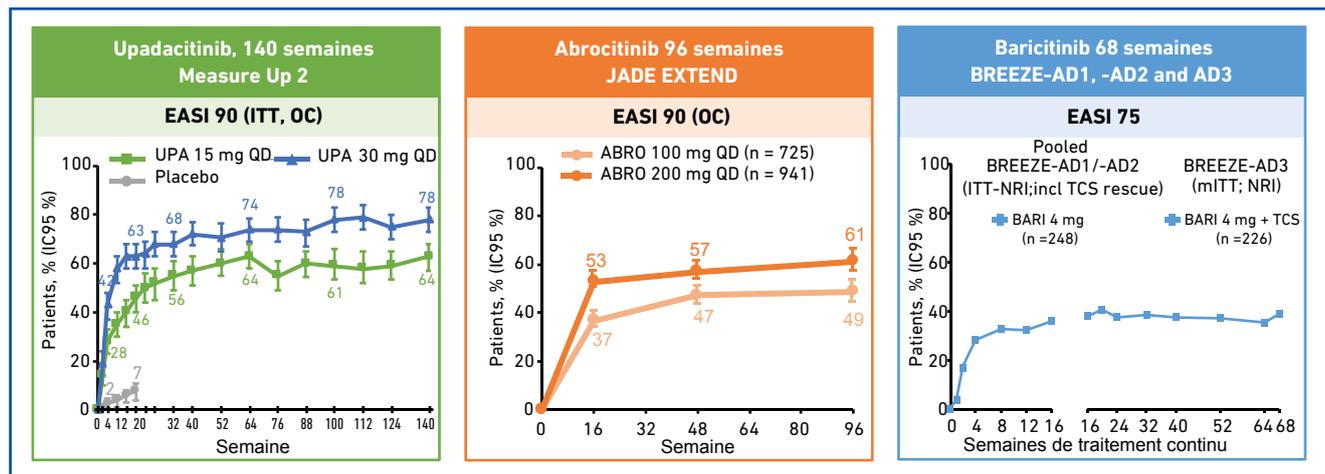


Fig. 3 : Efficacité maintenue à long terme pour les 3 anti-JAK. Ici sur l'EASI.

>>> D'autre part, les anti-JAK, administrés per os :

- baricitinib : AMM chez l'adulte seulement (DA modérée à sévère), AMM européenne au-delà de 2 ans mais pas de remboursement (DA sévère) ;
- upadacitinib : AMM au-delà de 12 ans (DA modérée à sévère) ;
- abrocitinib : AMM chez l'adulte seulement (DA modérée à sévère).

Les études de phase III d'extension retrouvent une efficacité maintenue et pas de nouveau signal observé, jusqu'à 140 semaines pour l'upadacitinib. Les trois anti-JAK permettent une amélioration de l'EASI vs placebo (fig. 3) et l'upadacitinib 30 mg semble supérieur à l'abrocitinib et au baricitinib sur ce critère [4-6].

En comparaison avec le dupilumab, l'upadacitinib et l'abrocitinib semblent avoir de meilleurs résultats sur les 24 premières semaines de traitement [7-8]. Les données des méta-analyses en réseau sur les anti-JAK et les biothérapies retrouvent une efficacité supérieure de l'upadacitinib 30 mg et de l'abrocitinib 200 mg par rapport aux autres molécules à court terme à court terme [9]. Il s'agit cependant de données issues d'essais cliniques de phase 3 à 24 semaines et non de données en vie réelle.

En termes de tolérance, les données des méta-analyses retrouvent un risque augmenté d'infections à HSV, de céphalées, de nausées, d'acné et d'augmentation des CPK. On ne retrouve pas d'augmentation significative du risque d'infection grave, de cancer et d'événement cardiovasculaire majeur à court terme [10]. Les données de tolérance à plus long terme (4 ans), suggèrent en revanche un risque majoré de développer ces effets indésirables après 65 ans [11].

Au total, nous pouvons aujourd'hui, grâce à un riche arsenal thérapeutique, être ambitieux pour et avec nos patients au regard de leurs attentes, tant sur l'amélioration de leur atteinte cutanée que de leur qualité de vie en les accompagnant dans une décision médicale partagée.

BIBLIOGRAPHIE

- MEGNA M, NAPOLITANO M, PATRUNO C et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2017;7:1-23.
- World Allergy Organization. WAO White Book on Allergy. 2013. [eBook]. <https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
- PASCAL C, MAUCORT-BOULCH D, GILBERT S et al. Therapeutic management of adults with atopic dermatitis: comparison with psoriasis and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2020;34:2339-2345; 4. Egeberg A, Thyssen JP.

Factors associated with patients reported importance of skin clearance among adults with psoriasis and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:943-949.

- REICH K et al. AAD 2023, P44042 : <https://www.dermatologie-pratique.com/services/agenda/aad-2023-american-academy-dermatology-annual-meeting>
- SILVERBERG JI, SIMPSON EL, WOLLENBERG A et al. Long term efficacy of Baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2021;57:691-699.
- BIEBER T, THYSSEN JP, IRVINE AD et al. Early improvements in signs and symptoms predicts clinical response to baricitinib. *Clin Exp Dermatol*, 2023;48:881-888.
- BLAUVELT A et al. Presented at the Revolutionizing Atopic Dermatitis (RAD), December 11, 2022.
- REICH K, THYSSEN JP, BLAUVELT A et al. Efficacy and safety of Abrocitinib vs Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized double-blind multicenter phase 3 trial. *Lancet*, 2022;400:273-282.
- SILVERBERG JI, CHIH-HO HONG H, THYSSEN JP et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022;12:1181-1196.
- YOON S, KIM K, SHIN K et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J EADV*, 2024;38:52-61.
- SILVERBERG JI. Communication orale, EADV 2023.

Les dernières données de vraie vie sur les inhibiteurs de JAK dans la dermatite atopique, en France et ailleurs

D'après l'intervention du Pr Marie Jachiet, dermatologue, hôpital Saint-Louis, Paris.

Le Pr Marie Jachiet a présenté les données d'efficacité et de tolérance de la première étude en vraie vie sur les anti-JAK, menée en France à l'initiative du GREAT [1]. Sur 100 patients inclus, 66 étaient traités par upadacitinib et 34 par baricitinib. Les patients avaient des DA sévères, et avaient reçu en moyenne trois traitements systémiques avant les anti-JAK (dont souvent du dupilumab). L'EASI 75 était atteint pour 37,5 % des patients à 3 mois et 50 % des patients à 6 mois. Ces chiffres, plus faibles que dans les essais cliniques, s'expliquent probablement par une sévérité de la DA plus importante des patients inclus.

Les données de tolérance retrouvent la survenue d'effets indésirables chez 60 % des patients avec, en premier lieu, une hypercholestérolémie (1/3 des patients), une éruption papuleuse faciale (13 %), une élévation des transaminases (11 %) et des récurrences herpétiques (6 %). Aucun événement thromboembolique n'a été noté. Le traitement a été arrêté pour inefficacité ou effet indésirable chez 18 patients.

Une publication récente parue dans le *JEADV* rapporte les données en vraie vie de l'upadacitinib, l'abrocitinib et le baricitinib chez 214 patients issus de 18 centres, à la lumière des recommandations du PRAC [2]. Dans cette étude, les patients avaient pour 64 % d'entre eux des facteurs de risque cardiovasculaire et de thrombo-embolie veineuse et 50 % des femmes étaient sous contraception œstroprogestative orale. Malgré cela, aucun cas d'événement cardiovasculaire majeur, d'événement thrombotique veineux ou de cancer n'a été rapporté. Quatre cas d'infection grave ont été rapportés, dix cas d'infection herpétique et six cas d'in-

fection à VZV. 24 patients ont présenté une acné. L'EASI moyen est passé de 23 à l'entrée dans l'étude à 4,8 lors de la dernière consultation, avec un temps d'exposition moyen de 10,8 ± 8,8 mois.

Une étude allemande monocentrique, prospective, non interventionnelle a évalué l'efficacité, la tolérance et la satisfaction en vie réelle chez 23 enfants et adolescents traités par dupilumab ou upadacitinib. Les auteurs rapportent une diminution rapide, observée dès la 6^e semaine de l'EASI qui passe de 22 à 7,6 sous upadacitinib. Les résultats du dupilumab sont comparables. Le profil de tolérance des deux molécules est satisfaisant [3].

Une étude monocentrique italienne, rétrospective a évalué chez 38 patients adultes l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib jusqu'à S16 chez des patients naïfs ou déjà traités par biologiques. Concernant les résultats d'efficacité, 74 % des patients ont atteint un EASI 90 et 60 % un EASI 100 à S16. La proportion des patients ayant une diminution du score NRS-prurit d'au moins 4 points est de 91,4 %. Le profil de tolérance est également favorable sans aucun effet indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement [4].

Une seconde étude italienne, multicentrique et prospective, menée chez 146 patients adultes, a évalué la tolérance et l'efficacité de l'upadacitinib dans une cohorte hétérogène de patients atteints de DA en échec de différents traitements systémiques dont le dupilumab. La proportion de patients atteignant une réponse EASI 75, EASI 90 ou EASI 100 augmentait jusqu'à S32 et se maintenait à S48. L'amélioration des symptômes (démangeaisons et douleurs), de l'insomnie et de la qualité de vie se maintenait également tout au long des 48 semaines [5].

Enfin, une étude multicentrique rétrospective espagnole chez 22 patients, ayant

tous reçu une corticothérapie générale ou de la ciclosporine, a montré une efficacité très rapide dès la 4^e semaine des scores EASI, SCORAD et NRS-prurit avec une réduction qui se maintenait à la 52^e semaine de 84,2 % pour l'EASI, 69,2 % pour le SCORAD et 70 % pour NRS-prurit. Le profil de tolérance est également favorable [6].

En conclusion, le Pr Jachiet a rappelé que l'on disposait de plus en plus de données de vraie vie concernant l'upadacitinib, l'abrocitinib et le baricitinib qui confirment l'efficacité et la tolérance de ces nouveaux traitements, y compris en présence de facteurs de risque. L'upadacitinib, en particulier, a démontré en vie réelle une efficacité maintenue à long terme et un rapport bénéfice/risque positif. Les données dont nous disposons à ce jour ne montrent pas de sur-risque d'événement thrombotique veineux, d'événement cardiovasculaire majeur ou de cancer non cutané. De nouvelles données françaises, reprenant l'ensemble des anti-JAK, sont en cours (registre FIRST).

BIBLIOGRAPHIE

1. VANLERBERGHE J, DEZOTEUX F, MARTIN C *et al.* Effectiveness and tolerance of Janus Kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:900-904.
2. REGUIAI Z, BECHERL PA, FOUGEROUSSE AC *et al.* Janus Kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:e-1307-e1309.
3. KIEFER S, KÖNIG A, GERGER V *et al.* Efficacy and treatment satisfaction of different systemic therapies in children. *J Clin Med*, 2023;12:1175.
4. GARGIULO L *et al.* Real-life effectiveness and safety of Upadacitinib. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:651-660.
5. CHIRICOZZI A, MAURELLI M, CALABRESE L *et al.* Overview of atopic dermatitis in different ethnic groups. *J Clin Med*, 2023;12:2701.
6. PEREYRA-RODRIGUEZ JJ, HERRANZ P, FIGURAS-NART I *et al.* Upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatitis*, 2022;33:S124-S127.