

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

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

■ Biothérapies

1. Dupilumab

>>> Marche atopique [1]

Les patients atteints de DA présentent une propension accrue au développement d'autres maladies allergiques, dans le cadre de la marche atopique. La séquence classique observée dans la marche atopique atteint, dans un premier temps, la peau sous forme d'une DA, suivi de l'atteinte du tractus gastro-intestinal sous la forme d'une allergie alimentaire, et peut ensuite progresser vers les voies respiratoires supérieures et inférieures avec rhinite allergique et asthme. Le risque de marche atopique est plus élevé chez les enfants qui produisent des IgE en réponse à des stimuli environnementaux, que chez ceux qui n'en produisent pas.

Une publication américaine a rapporté l'effet atténuant du dupilumab sur la marche atopique dans une méta-analyse de douze essais cliniques. Les taux d'incidence des événements allergiques

nouveaux ou aggravés ont été comparés entre les patients ayant reçu du dupilumab et les patients du groupe placebo. Il a été constaté une réduction globale du risque de développement de nouvelles allergies de 37 %. La réduction est encore plus élevée à 54 % lorsque les IgE sont incluses en tant que catégorie. Le plus grand effet du traitement a été observé chez les patients dont les taux d'IgE étaient compris entre 375 et 2000 UI/mL. Il est important de noter que la meilleure réponse a été obtenue chez les patients présentant le profil suivant : adolescent (< 18 ans) de race blanche, apparition précoce de la DA (âge < 2 ans), DA sévère et asthme au départ. Ces bénéfices thérapeutiques ne disparaissaient pas à l'arrêt du traitement. Des essais plus vastes et de plus longue durée seront nécessaires pour confirmer si le dupilumab peut réduire durablement l'inflammation de type 2, qui sous-tend la marche atopique.

>>> Efficacité à long terme dans la vraie vie [2]

Une étude toulousaine a porté sur 144 patients avec un suivi moyen de 24 mois. Le SCORAD était au début de 47,6 et à la fin de 19,9. Une efficacité optimale a été obtenue chez 58 % et une efficacité satisfaisante à 1 an chez 85 %. Une absence d'efficacité a été notée dans 10 %. Les effets secondaires étaient : conjonctivite (21 %), yeux secs (5,6 %) et érythème facial (5,6 %).

>>> DA érythrodermique [3]

La DA érythrodermique est une forme clinique sévère de DA et est caractérisée par une surface corporelle affectée étendue (≥ 90 %), un érythème et un prurit

marqué. Environ 10 % à 18 % des cas d'érythrodermie sont associés à une DA et ont un taux de mortalité de 3,1 %. Ces patients ont souvent des comorbidités allergiques de type 2 (asthme, rhinite allergique, conjonctivite allergique, kératoconjonctivite) et des complications médicales liées à l'érythrodermie elle-même (anomalies hémodynamiques et électrolytiques, bilan azoté négatif, instabilité de la température, adénopathie, hypoalbuminémie, insuffisance cardiaque à haut débit). Bien qu'elles comportent un risque vital majeur, les DA érythrodermiques n'avaient pas encore de solution thérapeutique entièrement satisfaisante. C'est pourquoi, une analyse *post hoc* a été réalisée sur six études randomisées contre placebo. Parmi les 183 adolescents et adultes atteints de DA érythrodermique ayant suivi 16 semaines de traitement avec dupilumab, soit en monothérapie ou en association avec un dermocorticoïde, le dupilumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives sur les signes de DA, prurit, qualité de vie (CDLQI, DLQI) et sur les signes d'anxiété ou dépression (HADS-A, HADS-D) par rapport au placebo. Cette amélioration a été observée dès la semaine 1 pour l'EASI et scores PP-NRS, et à la semaine 2 pour la surface atteinte. Il y a également eu des améliorations statistiquement significatives pour les taux des biomarqueurs sériques TARC, IgE sériques totales et LDH.

>>> Dupilumab chez les enfants de moins de 6 ans [4]

Les formes plus précoces et plus graves de DA peuvent être associées à une maladie plus durable et à une plus grande association avec des comorbidités

I L'Année thérapeutique

atopiques. Une étude rétrospective espagnole a évalué le Dupilumab sur la DA de 19 patients de moins de 6 ans. La durée médiane du traitement par dupilumab était de 51 semaines. L'EASI 75 a été atteint chez 11/19 patients (57,9 %) à S4, 16/19 (84,2 %) à S16, 9/12 (75 %) à S48, 6/6 (100 %) à S72 et 2/2 (100 %) à la semaine 96. Le dupilumab a été arrêté chez trois patients (15,8 %) en raison d'une perte de réponse. Un patient a développé une éruption palmoplantaire paradoxale. Il n'a pas été trouvé de conjonctivite, d'érythème facial ou de réactions au site d'injection liés au dupilumab.

>>> Facteurs prédictifs de réponse au dupilumab [5]

Une équipe espagnole a tenté d'identifier les facteurs de réponse au Dupilumab à 52 semaines. Seuls deux facteurs ont été identifiés. Les femmes étaient 3,6 fois plus susceptibles d'obtenir une amélioration de 75 % sur l'EASI par rapport aux hommes (OR : 3,58; IC95 % : 1,15 à 11,1; $p = 0,020$). L'indice de masse corporelle (IMC) était le seul facteur qui restait significatif pour une amélioration de l'IGA ≥ 2 : les patients avec un IMC plus grand présentaient une probabilité plus faible de réponse au traitement (OR : 0,88; IC95 % : 0,78 à 1 $p = 0,049$). Aucune des autres variables n'était significativement liée au critère de réussite : notamment le phénotype flexuraire, tête et cou (en contradiction avec l'étude danoise citée plus bas), érythrodermie, eczéma nummulaire, prurigo atopique, eczéma folliculaire, eczéma des mains). Bien que la présence d'une rhinite (OR : 3,88; IC95 % : 0,77 to 19,4, $p = 0,094$) avait une certaine tendance à être associée à l'obtention d'une amélioration de ≥ 2 points sur l'échelle IGA à la semaine 52, cette relation n'était pas statistiquement significative.

>>> Diminution des IgE spécifiques alimentaires [6]

Le dupilumab chez les patients atteints de DA réduit les IgE sériques totales.

Un travail hollandais a évalué l'effet sur les IgE spécifiques alimentaires. Il a été inclus 125 patients adultes atteints de DA traités par dupilumab avec des antécédents cliniques d'allergie alimentaire (arachide, noisette, amande, noix de cajou, noix, kiwi et pomme) et une IgE positive correspondante ($\geq 0,35$ kU/L) au début du traitement. Une diminution des IgE était observée pour tous les allergènes alimentaires pendant le traitement par dupilumab, avec une diminution allant de 53 % pour l'extrait d'arachide, 62,9 % pour la pomme après 1 an, et de 80,5 % pour la noix, à 86,9 % pour le kiwi après 3 ans de traitement. Il s'agit de la première étude qui a montré une diminution profonde des IgE alimentaires pendant le traitement par dupilumab (jusqu'à 3,5 ans). À l'heure actuelle, il n'existe aucune preuve directe qu'une diminution des taux d'IgE entraîne une diminution des symptômes cliniques. Cependant, plusieurs études soutiennent que la diminution des niveaux des IgE pourrait être un marqueur de diminution d'allergie alimentaire. Dans cette étude, 33 des 40 patients ayant accidentellement ingéré des aliments pendant le traitement par dupilumab ont signalé une diminution de la gravité des allergies alimentaires. Le blocage de la voie IL4/IL13 par le dupilumab, pourrait diminuer les allergies alimentaires.

Ces résultats confirment un éventuel avantage supplémentaire du dupilumab chez les patients atteints de DA présentant une allergie alimentaire concomitante.

>>> Réduction des doses [7]

Une étude prospective hollandaise de cohorte a évalué sur 401 patients atteints de DA un espacement des doses de dupilumab. La réduction progressive a été bénéfique chez 83,3 % (334 sur 401) de ces patients tout en maintenant le contrôle de la maladie, la majorité utilisant le dupilumab toutes les 3 ou 4 semaines. Une légère augmentation

significative après le début de la réduction a été observée pour l'EASI et le prurit NRS (moyenne estimée la plus élevée de 3,5 et 3,2, respectivement). Les économies totales estimées grâce à la mise en œuvre de ce schéma posologique étaient de 3 977 033,98 € entre janvier 2019 et juin 2022.

>>> Efficacité moindre dans les formes tête et cou [8]

Une étude danoise portant sur 347 patients adultes atteints de DA traités par dupilumab a montré que les patients atteints d'une forme tête et cou qui représentaient 76 % de l'ensemble de la cohorte au début de l'étude, représentaient encore 68 % à la fin de l'étude à la semaine 104. Toutefois, il n'était pas précisé chez ces patients ayant une persistance de l'atteinte céphalique, s'il était obtenu une amélioration ou non de la sévérité de la surface considérée.

2. Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain qui se lie avec une haute affinité à l'IL13. L'interleukine 13 contribue à la dysrégulation immunitaire, au dysfonctionnement de la barrière cutanée et à la dysbiose du microbiome. Elle joue un rôle majeur dans la pathogénie de la DA.

>>> Tralokinumab chez le sujet âgé [9]

Une analyse *post hoc* pour les adultes de 65 ans ou plus a été menée auprès d'un sous-ensemble de patients aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Asie provenant de trois essais randomisés, de phase III contrôlés par placebo (ECZTRA 1 et 2 [monothérapie] et ECZTRA 3 [tralokinumab + corticoïdes topiques si nécessaire]). Le taux d'événements indésirables (EI) avec le tralokinumab et le placebo était similaire (58 %). Un plus grand nombre de patients ont obtenu un EASI 75 avec le tralokinumab par rapport au placebo (33,9 % contre 4,8 % ; $p < 0,001$) dans les études ECZTRA 1

et 2. Seulement 5,3 % des patients sous tralokinumab et 6,9 % sous placebo respectivement, ont connu des événements ayant conduit à l'arrêt du traitement. Les effets indésirables (EI) à long terme sont un sujet de préoccupation pour les patients plus âgés en raison des risques accrus cardiovasculaire, infectieux et néoplasique pour cette tranche d'âge. Dans cette analyse *post hoc*, les risques absolus et relatifs d'EI cardiovasculaires, d'infections et d'EI malins étaient faibles dans le groupe traité.

>>> Tralokinumab chez l'adolescent de 12 à 17 ans [10]

L'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo ECZTRA 6 a évalué sur 16 semaines l'efficacité, l'innocuité et la tolérance du tralokinumab en monothérapie chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans souffrant d'une DA modérée à sévère qui étaient des candidats à un traitement systémique. Davantage de patients recevant du tralokinumab 150 mg et 300 mg ont obtenu un score IGA de 0 ou 1 sans autre médicament à la semaine 16 par rapport au placebo. Davantage de patients recevant du tralokinumab 150 mg (28,6 %) et tralokinumab, 300 mg (27,8 %) vs placebo (6,4 %) ont obtenu l'EASI 75 sans autre médicament à la semaine 16. À la semaine 52, l'efficacité du tralokinumab a été maintenue sans autre traitement chez plus de 50 % des patients ayant atteint les critères d'évaluation principale à la semaine 16. En ouvert, un score IGA de 0 ou 1 et EASI 75 a été obtenu respectivement dans 33,3 % et 57,8 % à semaine 52. Le tralokinumab a été bien toléré, sans augmentation de la fréquence des conjonctivites jusqu'à la semaine 16 : 2,1 % dans le groupe placebo, 4,1 % dans le groupe 150 mg et 3,1 % dans le groupe 300 mg. Il n'y avait pas d'augmentation à la semaine 52. De plus, l'incidence de l'acné n'a pas augmenté sous tralokinumab. Les infections à herpès simplex et les nausées étaient peu fréquentes sous tralokinumab et placebo. Il n'a pas été rapporté d'atteinte tête et cou.

>>> DA-prurigo nodulaire [11]

La forme prurigo nodulaire-like représente près de la moitié des patients dans certaines séries. Une équipe italienne a traité 17 adultes présentant cette forme de DA en échec de 16 semaines de dupilumab (pas d'obtention de l'EASI 50 à 16 semaines de dupilumab). Les patients ont atteint l'EASI-50 en 4 semaines, l'EASI-75 en 12 semaines et l'EASI-90 en 32 semaines (réduction moyenne de l'EASI de 27,2 à 1,7 ; $p < 0,001$). Le prurit, l'insomnie et le DLQI ont diminué de manière significative dès la semaine 4 et ont continué à diminuer jusqu'à la semaine 16. Le tralokinumab a obtenu une rémission clinique complète ou presque complète (IGA 0 ou 1) chez 76 % (13/17) des patients : 47 % (8/17) au cours de la semaine 12, 23 % au cours de la semaine 32, et 6 % au cours de la semaine 64, et au moins une réduction de l'IGA de deux unités chez les 24 % autres. Une légère conjonctivite a été le principal effet indésirable (12 %), suivi par une réaction au site d'injection, une urticaire localisée et une légère stomatite herpétique.

>>> Switch dupilumab vers tralokinumab pour atteinte oculaire [12]

Un taux non négligeable d'atteinte oculaire a été observé sous dupilumab (*dupilumab-associated ocular surface disease*: DAOSD). Cet effet secondaire a semblé être moins souvent constaté dans les essais de phase III concernant le tralokinumab (7,5 % contre 8,6-22,1 %). Néanmoins, les premiers essais de phase III du dupilumab avaient également montré de faibles taux de DAOSD. De plus, les essais de phase III avec le dupilumab ne peuvent pas être comparés avec les essais de phase III sur le tralokinumab, puisqu'aucune étude de comparaison directe n'a encore été réalisée. Dans une étude prospective hollandaise, quatre patients ayant arrêté le traitement par dupilumab en raison du développement de DAOSD ont été basculés vers tralokinumab. L'inflammation oculaire a

décru chez trois patients sur quatre. Une moindre quantité de stéroïdes ophtalmiques a été nécessaire pendant le traitement par tralokinumab chez les quatre patients, ce qui a conduit à un risque plus faible de problèmes induits par les corticostéroïdes comme le glaucome ou la cataracte. Mais il faut signaler que deux patients ont dû continuer les corticoïdes locaux, qu'un seul patient a pu les stopper et qu'un autre a été contrôlé par l'association tacrolimus topique, kétotifène collyre et lubrifiant. Il a été émis l'hypothèse que la diminution des cellules caliciformes (GC: *goblet cells*) pourrait jouer un rôle dans le développement du DAOSD. Des travaux *in vitro* suggèrent que la prolifération des GC est influencée par les deux IL4 et IL13. Il est possible que le seul blocage de l'IL13 puisse générer moins d'inflammation oculaire. De plus, le double blocage de l'IL4 et IL13 par le dupilumab pourrait conduire à une réponse Th1/Th17, qui pourrait contribuer également au développement de DAOSD.

3. Lébrizumab

Le lébrizumab est un anticorps monoclonal IgG4 de haute affinité qui se lie sélectivement à l'interleukine 13 soluble avec un taux de dissociation lent et une puissance élevée. Le lébrizumab prévient la formation de l'hétérodimère interleukine-4R α -interleukine-13R α 1, bloquant ainsi l'interleukine-13 sans interférer avec l'interleukine-4.

Deux essais de phase III de conception identique ADvocate1 et ADvocate2 ont évalué l'efficacité et l'innocuité du lébrizumab 250 mg toutes les 2 semaines (première dose de charge de 500 mg) en monothérapie chez les adultes et les adolescents atteints de formes modérées à sévères de DA sur 16 semaines. Dans l'essai 1, l'EASI-75 a été obtenu dans 58,8 % avec le lébrizumab et 16,2 % avec le placebo ($p < 0,001$). Dans l'essai 2, l'EASI-75 a été obtenu dans 52,1 % avec le lébrizumab et 18,1 % avec le placebo ($p < 0,001$). Une conjonc-

I L'Année thérapeutique

tivité était l'effet secondaire le plus souvent observé (chez 7,4 % contre 2,8 % des patients de l'essai 1 et dans 7,5 % contre 2,1 % dans l'essai 2). Elle était le plus souvent minime ou modérée [13].

Une prolongation de ces deux études sur 52 semaines a été réalisée. La plupart des patients ayant présenté une réponse robuste au lebrikizumab toutes les 2 semaines pendant les 16 premières semaines de traitement ont maintenu une réponse jusqu'à la semaine 52 en continuant à recevoir du lebrikizumab toutes les 2 semaines. Une réponse durable similaire a été également observée chez les patients re-randomisés pour recevoir le lebrikizumab toutes les 4 semaines vs ceux qui ont continué à recevoir du lebrikizumab toutes les 2 semaines. Ces résultats suggèrent qu'une période d'induction de lebrikizumab toutes les 2 semaines, suivie d'une administration moins fréquente toutes les 4 semaines du lebrikizumab peut suffire à maintenir une réponse pour la plupart des patients atteints de DA modérée à sévère. La fréquence de conjonctivite au cours des périodes combinées d'induction et d'entretien étaient de 8,3 % (ADvocate1) et 8,1 % (ADvocate2). Parmi les patients ayant signalé une conjonctivite, 32,8 % (ADvocate1) et 36,7 % (ADvocate2) avaient signalé des antécédents de conjonctivite. Une durée de traitement plus longue avec une exposition sur 52 semaines n'a ainsi pas entraîné une incidence plus élevée de conjonctivite [14].

4. Voie OX40-OX40L

L'axe OX40-OX40L joue un rôle crucial dans les réponses T tardives et dans la pathogénie de la DA. OX40 est fortement exprimé dans les lésions cutanées de DA. OX40 est exprimé principalement sur les lymphocytes T. Son ligand, OX40L, est exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes (APC) activées et sur les cellules endothéliales. Leur interaction joue un rôle central dans les réponses pro-inflammatoires des lymphocytes T. En cas d'inflammation, OX40L est régulé posi-

vement sur les APC après la présentation de l'antigène, contribuant à l'activation des cellules Th2 et Th1/Th17/Th22 spécifiques de l'antigène et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par conséquent, le blocage de la voie OX40 inhibe potentiellement les cellules T spécifiques de l'antigène impliquées dans la dermatite atopique sans immunosuppression généralisée. De plus, la voie OX40 joue un rôle unique dans la différenciation des cellules T effectrices activées en cellules T mémoire, suggérant un effet à long terme sur la réponse immunitaire.

>>> Rocatinlimab [15]

Le rocatinlimab est un anticorps monoclonal anti-OX40 qui inhibe et réduit le nombre de cellules T activées exprimant OX40. Il s'agit d'un anticorps IgG1 humain non fucosylé qui induit une ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), en ciblant les cellules pathogènes. Dans une étude de phase IIb, le rocatinlimab s'est montré plus efficace que le placebo chez les patients atteints de dermatite atopique pendant 16 semaines. L'amélioration a augmenté progressivement jusqu'à la fin du traitement à la semaine 36. De façon remarquable, la réponse EASI-75 était maintenue dans la plupart des patients après l'arrêt jusqu'à la semaine 56.

>>> Amlitelimab [16]

L'amlitelimab est un autre inhibiteur de la voie OX40-OX40L mais avec un mécanisme d'action différent. Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG4 anti-OX40L monoclonal humain non déplétant qui lie OX40L et bloque les interactions avec OX40. En ciblant OX40L, l'amlitelimab vise à restaurer l'homéostasie immunitaire entre les cellules T pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. En bloquant l'interaction OX40-OX40L, l'amlitelimab peut cibler l'activation des cytokines Th2, Th22 et Th17 spécifiques de l'antigène dans les lésions cutanées. Dans une étude de phase IIa, l'amlite-

limab, administré en monothérapie IV une fois toutes les 4 semaines, a montré qu'il pourrait être efficace avec un profil d'innocuité acceptable chez les patients atteints de DA modérée à sévère dont la maladie n'est pas suffisamment contrôlée par les thérapies topiques.

5. Spesolimab [17]

L'IL36 est une cytokine inflammatoire exprimée dans de nombreuses cellules, notamment les cellules T et les kératinocytes. Elle joue un rôle dans la présentation de l'antigène, l'activation des cellules immunitaires. La dysrégulation de l'IL36 a été impliquée dans la pathogénie de maladies inflammatoires, comme le psoriasis pustuleux généralisé et la pustulose palmoplantaire. Elle pourrait jouer un rôle clé dans la pathogénie de la DA. Des niveaux élevés d'IL36 ont été constatés dans la peau lésée de patients atteints de DA grave. Les taux sériques d'IL36 sont positivement corrélés à l'EASI au cours de la DA. L'infection à *Staphylococcus aureus* favorise l'inflammation cutanée via les cellules T activées par l'IL36. Certaines données suggèrent que le blocage de l'IL36 pourrait être une cible intéressante dans le traitement de la DA. Le spesolimab est un anticorps monoclonal humanisé IgG ciblant le récepteur de l'IL36 (IL36R). Le spesolimab se lie à l'IL36R, pour empêcher l'activation du ligand et donc inhiber la signalisation pro-inflammatoire en aval.

Dans une étude de phase IIa, 51 patients éligibles ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir du spesolimab 600 mg IV ou du placebo toutes les 4 semaines. La diminution du score EASI entre le début et la semaine 16 était de -37,9 % pour le spesolimab contre -12,3 % pour le placebo (différence moyenne ajustée -25,6 %, $p = 0,149$). En excluant les patients ayant utilisé des corticostéroïdes, on obtient une différence moyenne ajustée de -48,3 % (p nominal = 0,024). Les auteurs concluent que l'efficacité semble donc modeste. Le spesolimab a été bien toléré.

I L'Année thérapeutique

6. Astegolimab [18]

L'IL33, un membre de la famille des cytokines IL1, est une alarmine qui est exprimée de manière constitutive dans les cellules épithéliales et libérée en cas de lésion cellulaire ou exposition à des allergènes, des toxines ou des infections. La liaison de l'IL33 à son récepteur ST2 entraîne la libération de médiateurs inflammatoires et peut jouer un rôle dans la pathogénie de la dermatite atopique. L'astégolimab est un anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain qui se lie à ST2 et inhibe la signalisation de l'IL33. Dans une étude de phase II, bien que bien toléré, l'astégolimab n'a pas été significativement plus efficace que le placebo. L'inhibition de l'axe IL33/ST2 n'est donc pas suffisante dans le traitement de la DA.

JAK inhibiteur

1. Upadacitinib

Upadacitinib est un inhibiteur de JAK oral avec une plus grande puissance inhibitrice pour JAK1 que JAK2, JAK3 et Tyrosine kinase 2.

>>> Efficacité selon les formes cliniques [19]

La dermatite atopique est une maladie cutanée inflammatoire hétérogène avec différents phénotypes cliniques basés sur des facteurs tels que l'âge, l'ethnie, les comorbidités et les signes cliniques. L'effet de ces facteurs sur les réponses thérapeutiques n'a été que peu étudié pour upadacitinib. Dans ce but, une étude pendant 16 semaines a été réalisée sur 2584 patients, adolescents (12-17 ans) et adultes (18-75 ans). Adultes et adolescents atteints de DA modérée à sévère ont été randomisés pour recevoir 1 x/j upadacitinib oral 15 mg, upadacitinib 30 mg ou le placebo. À la semaine 16, le blanchiment cutané et l'amélioration des démangeaisons étaient généralement similaires entre les populations stratifiées par âge, sexe, race, BMI, poids, sévérité, BSA, IgE

totales, durée de la maladie, antécédents de comorbidités atopiques ou d'asthme et l'exposition antérieure à un traitement systémique, y compris la cyclosporine. Aucun biomarqueur n'a été identifié comme prédicteur de la réponse à l'upadacitinib chez les patients atteints de DA. Généralement, l'amélioration clinique était plus importante pour les patients traités par upadacitinib 30 mg que pour les patients traités par upadacitinib 15 mg. De plus, la différence de réponse avec le placebo, par rapport au produit actif, était plus importante pour les patients atteints de comorbidités atopiques, antécédents d'asthme, IgE ≥ 200 kUI/L, ou durée de maladie ≥ 10 ans. Les patients au poids élevé avaient des résultats moins bons que les patients avec un poids plus faible, quel que soit le groupe de traitement. Les patients noirs généralement avaient des taux de réponse plus faibles que les patients asiatiques et blancs, bien que la signification statistique n'ait pas été atteinte.

>>> Adolescents [20]

Dans trois essais cliniques randomisés portant sur 552 adolescents (12-17 ans) sur 16 semaines, upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg ont entraîné une efficacité supérieure pour EASI 75, EASI 90, IGA 0/1, et WP-NRS (*Worst Pruritus Numerical Rating Scale*) par rapport au placebo. Ces résultats sont comparables avec ceux observés chez les adultes. Les effets secondaires les plus courants étaient : acné, maux de tête, infection des voies respiratoires supérieures, élévation des CPK et nasopharyngite. Le délai d'apparition de l'acné était d'environ 50 jours. Elle était localisée sur le visage et le tronc sous forme de comédons, papules inflammatoires ou pustules et de sévérité légère à modérée. Il n'a pas été observé de néoplasies, d'événement cardiovasculaire majeur et de thrombose.

>>> Étude en vraie vie sur 52 semaines [21]

Une étude milanaise portant sur 71 patients a montré après 1 an de traite-

ment : une obtention de 90,9 %, 87,9 %, 75,8 % et 57,6 % respectivement de IGA 0/1, EASI75, EASI90 et EASI100. L'amélioration des symptômes subjectifs était excellente : diminution d'au moins quatre points du *Pruritus- and Sleep-Numerical Rating Scale* pour 81,8 % et 87,9 % des patients, respectivement. L'efficacité par rapport au dupilumab antérieurement prescrit était évaluée : la seule différence significative entre les deux groupes était un pourcentage plus élevé de l'EASI100 parmi les "naïfs" (75 % contre 41,40 %, $p < 0,05$). À la semaine 52, EASI100 a été atteint par 57,7 % et 64,7 % des patients avec une atteinte sévère de tête/cou et des mains respectivement.

>>> Switch dupilumab vers upadacitinib [22]

Une étude rétrospective multicentrique canadienne a publié les résultats de patients adultes atteints de DA qui étaient passés du dupilumab à l'upadacitinib. L'arrêt du dupilumab avait été motivé pour efficacité insuffisante (86,3 %), effets secondaires (4,5 %) ou une autre raison non liée à la molécule (9,1 %). Le succès du traitement a été défini par l'obtention d'un EASI 75 ou un IGA de 0 ou 1. Parmi les 39 adultes qui étaient des non-répondeurs au dupilumab, le succès a été obtenu dans 75 % avec l'upadacitinib 15 mg et 81,8 % avec l'upadacitinib 30 mg. Le taux de réussite moyen du traitement était de 76,9 % (30/39). Un EASI 100 ou un IGA 0 a été obtenu par 56,4 % des patients de la cohorte. Les scores EASI moyens se sont améliorés de 16,7 au départ (au moment de l'interruption du dupilumab et au passage à l'upadacitinib) à 1,4 à la semaine 16. Cela correspondait à une amélioration de l'EASI de 91,6 %. Chez un patient, une conjonctivite sévère due au dupilumab a été résolue après passage à l'upadacitinib.

>>> Efficacité de l'upadacitinib dans les DA tête et cou ne répondant pas à dupilumab [23]

Quelques publications suggèrent que chez certains adolescents et adultes,

l'utilisation de dupilumab peut ne pas améliorer ou même aggraver des DA de la tête et du cou. Une équipe chinoise a rapporté une série de six patients qui a reçu un traitement par upadacitinib 15 mg/j pendant 12 semaines après un traitement initial de 14 à 20 semaines de dupilumab sans amélioration significative de l'eczéma du visage et du cou. Une amélioration du score EASI a été observée à la semaine 4 ($3,95 \pm 0,75$), semaine 8 ($1,9 \pm 0,89$) et semaine 12 ($0,73 \pm 0,56$) par rapport au chiffre de base ($p < 0,001$). À la semaine 12, tous les patients ont obtenu un EASI 75 et trois (50 %) ont même atteint l'EASI 90. De plus, le DLQI, ADCT, et les scores P-NRS de tous les patients ont montré une amélioration significative du début à 12 semaines après le traitement par l'upadacitinib ($p < 0,001$).

>>> Upadacitinib dans les pelades associées aux DA [24]

Les patients atteints de DA ont un risque multiplié par 26 de développer une pelade par rapport à la population générale. Une enquête rétrospective chez des patients traités par upadacitinib a identifié 19 patients présentant cette association. Tous les patients ont été initialement traités avec 30 mg d'upadacitinib quotidiennement. Une réduction significative du "severity of alopecia tool" (SALT) a été détectée dès la quatrième semaine avec des diminutions progressives au fil du temps qui reflétaient un pourcentage croissant de patients obtenant des réponses SALT50, SALT75, SALT90 et SALT100. Huit patients sur 17 (47,1 %) étaient non-répondeurs (réponse < SALT50) après 16 semaines de thérapie et aucune amélioration significative n'a été détectée par la suite. Une repousse rapide et diffuse, avec une plus grande amélioration du score SALT, a été détectée chez les patients ayant des IgE sériques élevées (>100 kU/L) et/ou avec antécédents personnels de comorbidité atopique non cutanée (77,8 % des patients) permettant d'obtenir une réponse d'au moins

SALT50 au cours des 40 semaines de traitement.

>>> Tolérance de l'upadacitinib [25]

Une analyse des données de sécurité de quatre essais cliniques portant sur 2 485 patients atteints de DA traités par upadacitinib, dont 333 adolescents, a permis de dénombrer les événements indésirables sur 1 an.

Les taux d'infection grave étaient faibles ($< 3,0$ E/100 Patients-Années (PA)). Les infections pulmonaires et l'eczéma *herpeticum* étaient les infections les plus courantes. Les taux de zona étaient plus élevés avec l'upadacitinib par rapport au placebo. Rappelons que les patients doivent subir un test de dépistage de la tuberculose avant de débiter le traitement.

Des cancers ont été rapportés plus fréquemment avec l'upadacitinib 30 mg, mais la plupart des événements a été diagnostiqué dans les 3 premiers mois de traitement, ce qui rend peu plausible la responsabilité de l'upadacitinib. L'analyse du taux d'incidence standardisé indique que le risque global de tumeurs malignes chez les patients atteints de DA recevant de l'upadacitinib n'était pas plus élevé que prévu pour la population générale des États-Unis.

Les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et les thromboses et embolies veineuses (VTE) étaient moins fréquents ($< 0,1$ pour 100 Patient-Année (PA)) dans le groupe DA – upadacitinib que dans le groupe polyarthrite rhumatoïde-upadacitinib (MACE : 0,6-1,0 pour 100 PA ; VTE : 0,4-0,5 par 100 PA). Ils étaient similaires à ceux rapportés avec l'abrocitinib chez les patients atteints de DA (MACE : 0,2 pour 100 PA ; TEV : 0,3 pour 100 PA) et le baricitinib chez les patients atteints de DA (MACE : 0,1 pour 100 PA ; VTE : 0,1 pour 100 PA). Néanmoins, comme l'upadacitinib et d'autres inhibiteurs de JAK vont être prescrits dans un contexte

réel à un plus grand nombre de patients atteints de DA, et pour une durée plus longue, des MACE et des TEV peuvent apparaître au fil du temps. Par conséquent, les patients atteints de DA, en particulier les personnes âgées ou ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire sous-jacents doivent être évalués lorsque l'upadacitinib ou un autre traitement par inhibiteur de JAK est institué.

Une incidence plus élevée d'acné avec l'upadacitinib a été rapportée chez les patients atteints de DA que pour ceux traités pour d'autres indications. L'acné était le plus souvent minime ou modérée et a rarement conduit à l'arrêt du traitement.

Les anomalies biologiques (anémie, neutropénie, lymphopénie, élévations de CPK et des transaminases hépatiques) étaient généralement légères ou modérées, et pour la plupart transitoires.

2. Abrocitinib [26]

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif oral de Janus kinase 1 (JAK1). L'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib en monothérapie ont été démontrées dans plusieurs essais cliniques. Une équipe multicentrique a étudié l'impact des comorbidités allergiques sur l'efficacité et la sécurité de l'abrocitinib. Dans trois essais randomisés contrôlés par placebo, l'abrocitinib 200 mg ou 100 mg en monothérapie a été efficace, que les patients présentent, ou non, des comorbidités allergiques. Ces comorbidités allergiques étaient : asthme seul 33 % ; conjonctivite seule ou rhinite seule ou les deux, 17 % ; allergies alimentaires uniquement 15 % ; au moins deux comorbidités allergiques, 34 %. Les améliorations cliniques sont survenues dès la semaine 2 et se sont maintenues jusqu'à la fin de la semaine 12. L'effet de l'abrocitinib était dose-dépendant et la différence d'efficacité était plus importante pour la dose de 200 mg par rapport à 100 mg chez les patients présentant des comorbidités

I L'Année thérapeutique

allergiques. L'abrocitinib à 100 mg semblait plus efficace chez les patients sans comorbidités que chez les patients avec comorbidités. Ces résultats sont cohérents avec les précédentes études sur les autres thérapies systémiques de la DA. L'efficacité du dupilumab était comparable, quel que soit le statut de comorbidité chez les enfants et les adultes. De même, l'efficacité de l'upadacitinib, un inhibiteur de JAK1, n'a pas été affectée par la présence de comorbidités atopiques.

>>> Switch Dupilumab vers Abrocitinib [27]

Une étude observationnelle prospective a inclus 16 patients atteints de DA modérée à sévère, qui avaient eu une réponse inadéquate au dupilumab pendant 16 semaines. Ces patients ont reçu abrocitinib 100 mg/j pendant 12 semaines. Il y a eu une diminution significative du SCORAD : 50,42 à la semaine 0 vs 23,54 à la semaine 12 ($p < 0,05$) ; le score EASI a également réduit de 16,63 à la semaine 0 à 7,14 à la semaine 12 ($p < 0,05$). À la semaine 12, cinq patients (29,41 %) ont obtenu l'EASI-75 et trois (18,75 %) ont atteint SCORAD-75.

3. Baricitinib

>>> Baricitinib en vie réelle [28]

Le baricitinib est un inhibiteur oral réversible et sélectif de JAK1/JAK2. Une équipe coréenne a rapporté les résultats du traitement par baricitinib sur 34 patients atteints de DA. Chez les patients traités par baricitinib seul, 45,5 % ont présenté un EASI 75 ou 90 à 8 semaines, et seulement 13,6 % ($n = 3$) n'ont pas répondu au traitement. On constatait un EASI 75 dans 70,6 % à 16 semaines. Ce résultat, meilleur que dans les essais cliniques, est expliqué par l'autorisation de l'utilisation de dermocorticoïdes, d'inhibiteurs de la calcineurine ou d'émollients. Dans cette étude, huit patients présentaient une DA tête et cou pendant le traitement par

dupilumab. Sauf chez un patient, la DA tête et cou s'est améliorée après avoir commencé le baricitinib, et deux patients ont présenté une rémission complète. Les auteurs suggèrent que le baricitinib pourrait être un excellent complément pour les patients qui n'ont démontré aucune amélioration avec dupilumab, notamment pour les DA tête et cou.

>>> Baricitinib chez l'enfant de 2 à 18 ans [29]

Des résultats pharmacocinétiques antérieurs ont montré que l'exposition au baricitinib 4 mg chez les patients âgés de 10 à < 18 ans était comparable à l'exposition chez les adultes atteints de DA traités par baricitinib 4 mg. L'exposition au baricitinib 2 mg chez les patients âgés de 2 à < 10 ans était comparable à l'exposition chez les adultes atteints de DA traités par baricitinib 4 mg. Au total, 483 patients ont été randomisés (âge moyen 12 ans). L'équivalent baricitinib 4 mg a obtenu une amélioration statistiquement significative ($p < 0,05$) par rapport au placebo sur tous les critères à 16 semaines (IGA 0/1 avec amélioration > 2 points, EASI-75, EASI-90, SCORAD 75, modification du score EASI et amélioration de 4 points du Itch NRS pour les patients de plus de 10 ans).

4. Ruxolitinib [30]

La crème au ruxolitinib est une formulation topique de ruxolitinib, un inhibiteur puissant et sélectif de JAK1 et JAK2.

La crème au ruxolitinib a démontré une amélioration rapide du prurit : régression du score NRS de 2 points en 12 heures (NRS2) et régression de 4 points en 36 heures (NRS4). Cette amélioration a duré 8 semaines.

Autres traitements : difelikefaline [31]

Une dérégulation du système opioïde peut contribuer au prurit au cours de la

DA. En périphérie, les récepteurs opiacés kappa (k-opioid receptors (KORs)) sont situés dans les kératinocytes, les fibroblastes dermiques, les cellules mononucléées et les fibres nerveuses sous-épidermiques. Les agonistes du KOR inhibent le prurit lié à une maladie rénale chronique et à d'autres affections prurigineuses. La régulation négative du KOR a été impliquée dans le prurit lié à la DA, suggérant que l'activation de ce système peut perturber le cycle prurit-grattage de la DA. Les effets antiprurigineux de la difelikefaline (DFK), un agoniste du KOR, peut résulter de la liaison aux KOR sur les kératinocytes, les cellules immunitaires et les neurones sensoriels périphériques.

Un essai clinique de phase II a étudié l'efficacité et la sécurité de la DFK orale 0,25, 0,5 et 1 mg chez les sujets atteints de prurit modéré à sévère lié à la DA. Dans cet essai, les sujets ayant une BSA inférieure à 10 % présentaient un Score I-NRS initial moyen indiquant un prurit sévère. C'est compatible avec des travaux antérieurs suggérant qu'un sous-ensemble de patients atteints de DA légère peut avoir un phénotype "prurit dominant", la gravité du prurit éclipsant la gravité des signes visibles. La DFK a réduit le prurit le plus profondément dans ce sous-groupe des sujets atteints de DA "prurit-dominant" caractérisés par une surface atteinte faible (BSA < 10 %) mais un prurit très important. Les groupes DFK 0,25 mg et 0,5 mg présentaient des profils d'innocuité plus favorables que le groupe DFK 1 mg. Il ne semblait pas y avoir d'effet dose sur l'efficacité. La DFK diminue un médiateur important du prurit de la DA, l'IL-31. Il réduit également l'expression de TH2 et d'autres marqueurs liés à l'inflammation, suggérant un effet anti-inflammatoire : effet qui était absent dans le groupe placebo. Les effets anti-inflammatoires peuvent être soit un effet direct du DFK, soit secondaires à une réduction du grattage, conséquence d'une diminution du prurit chez les sujets traités par DFK (en brisant le cycle prurit-grattage).

BIBLIOGRAPHIE

1. GEBA GP, LI D, XU M *et al.* Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;151:756-766.
2. GUÉDON C, TAUBER M, LINDER C *et al.* Real-life long-term efficacy of dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol*, 2023;150:215-216.
3. PALLER AS, SILVERBERG JI, CORK MJ *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with erythrodermic atopic dermatitis: a post hoc analysis of 6 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2023;159:255-266.
4. BERNÁ-RICO E, FIZ-BENITO E, BUSTO-LEIS JM *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab in children under 6 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis: a retrospective real-world study. *Dermatology*, 2023.
5. MELÉ-NINOT G, CURTO-BARREDO L, BONFILL-ORTÍ M *et al.* Assessment of potential predictive factors of dupilumab response in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*, 2023.
6. SPEKHORST LS, VAN DER RIJST LP, DE GRAAF M *et al.* Dupilumab has a profound effect on specific-IgE levels of several food allergens in atopic dermatitis patients. *Allergy*, 2023;78:875-878.
7. SPEKHORST LS, BOESJES CM, LOMAN L *et al.* Successful tapering of dupilumab in patients with atopic dermatitis with low disease activity. *Br J Dermatol*, 2023;189:327-335.
8. VITTRUP I, KROGH NS, LARSEN HHP *et al.* A nationwide 104 weeks real-world study of dupilumab in adults with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1046-1055.
9. MEROLA JF, BUTLER DC, MARK T *et al.* Safety and Efficacy of Tralokinumab in Older Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159: 1119-1123.
10. PALLER AS, FLOHR C, CORK M *et al.* Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159:596-605.
11. PEZZOLO E, GAMBARELLA A, GUANTI M *et al.* Tralokinumab shows clinical improvement in patients with prurigo nodularis-like phenotype atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:430-432.
12. ACHTEN R, DEKKERS C, BAKKER D *et al.* Switching from dupilumab to tralokinumab in atopic dermatitis patients with ocular surface disease: Preliminary case series. *Clin Exp Allergy*, 2023;53:586-589.
13. SILVERBERG JI, GUTTMAN-YASSKY E, THAÇI D *et al.* Two Phase 3 Trials of lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2023;388: 1080-1091.
14. BLAUVELT A, THYSSEN JP, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*, 2023;188:740-748.
15. GUTTMAN-YASSKY E, SIMPSON EL, REICH K *et al.* An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet*, 2023;401:204-214.
16. WEIDINGER S, BIEBER T, CORK MJ *et al.* Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2023;189:531-539.
17. BISSONNETTE R, ABRAMOVITS W, SAINT-CYR PROULX É *et al.* Spesolimab, an anti-interleukin-36 receptor antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37:549-557.
18. MAURER M, CHEUNG DS, THEESS W *et al.* Phase 2 randomized clinical trial of astegolimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:1517-1524.
19. THYSSEN JP, THAÇI D, BIEBER T *et al.* Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:1871-1880.
20. PALLER AS, LADIZINSKI B, MENDES-BASTOS P *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2023;159:526-535.
21. GARGIULO L, IBBA L, PISCAZZI F, ALFANO A *et al.* Effectiveness and safety of upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis in a real-world setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
22. GEORGAKOPOULOS JR, SHEKA D, RANKIN B *et al.* Real-world effectiveness and safety of upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in adult patients switched from dupilumab. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1308-1311.
23. YANG Y, CHEN J, YU N *et al.* Effectiveness and safety of upadacitinib in patients with face and neck atopic dermatitis unresponsive to dupilumab. *J Dermatolog Treat*, 2023;34:2242540.
24. CHIRICOZZI A, BALATO A, FABBROCINI G *et al.* Beneficial effects of upadacitinib on alopecia areata associated with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:1251-1253.
25. GUTTMAN-YASSKY E, THYSSEN JP, SILVERBERG JI *et al.* Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023; 151:172-181.
26. SCHMID-GRENDELMEIER P, GOODERHAM MJ, HARTMANN K *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and comorbid allergies. *Allergy*, 2024;79: 174-183.
27. TONG Z, ZHANG Y, ZHOU K *et al.* An observational study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:826-828.
28. LIM JH, KWON SH, LEW BL. Real-world experience of baricitinib in atopic dermatitis: including add-on therapy for patients using dupilumab. *Int J Dermatol*, 2024;63:196-200.
29. TORRELO A, REWERSKA B, GALIMBERTI M *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids. *Br J Dermatol*, 2023; 189:23-32.
30. BLAUVELT A, KIRCIK L, PAPP KA *et al.* Rapid pruritus reduction with ruxolitinib cream treatment in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023;37:137-146.
31. GUTTMAN-YASSKY E, FACHERIS P, DA ROSA JC *et al.* Oral difelikefalin reduces moderate to severe pruritus and expression of pruritic and inflammatory biomarkers in subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;152:916-926.

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