

DERMATITE ATOPIQUE:

LA RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE EST EN MARCHÉ

DAMSIN TH (1), LIBON F (2), NIKKELS AF (3), DEZFOULIAN B (4)

RÉSUMÉ : Les perspectives thérapeutiques pour les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère ont été complètement bouleversées en 2017 avec l'arrivée sur le marché de la première thérapie ciblée, le dupilumab. Cet anticorps monoclonal dirigé contre les interleukines 4 et 13 permet d'atteindre des scores d'amélioration clinique encore inespérés il y a quelques années. Depuis, d'autres biothérapies comme le tralokinumab ont débarqués sur le marché européen, mais également des petites molécules appelées «inhibiteurs JAK» (upadacitinib, baricitinib, etc.). Cet article présente un état des lieux des options thérapeutiques existantes ou imminentes pour la prise en charge de la dermatite atopique.

MOTS-CLÉS : *Dermatite atopique - Biothérapies - Antagonistes IL4 et IL13 - Inhibiteurs JAK*

ATOPIC DERMATITIS : THE THERAPEUTIC REVOLUTION IS UNDERWAY

SUMMARY : The therapeutic prospects for patients with moderate to severe atopic dermatitis completely changed in 2017 with the arrival of the first targeted therapy, dupilumab. Achieving important clinical improvement scores are now possible with this monoclonal antibody directed against interleukins 4 and 13. Since that time, other agents such as tralokinumab arrived on the market, but also the small molecules called «JAK inhibitors» (upadacitinib, baricitinib, etc.). This article provides an inventory of the existing or imminent therapeutic options for atopic dermatitis.

KEYWORDS : *Atopic dermatitis - Biotherapy - IL4 and IL13 antagonists - JAK Inhibitor*

INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique relativement fréquente dans la population générale (Figure 1). En Europe, sa prévalence est estimée à 4 % dans la population adulte et 10-15 % chez les enfants (1). L'histoire naturelle de la DA commence, en règle générale, avant l'âge de 2 ans, avec, classiquement, une amélioration des symptômes plus tard dans l'enfance (1). Cependant, il n'est pas rare d'observer une persistance ou des récives à l'âge adulte. Le sex-ratio est globalement équilibré. Appartenant au spectre de l'atopie, la DA peut s'associer à des allergies alimentaires, un asthme ou une rhino-conjonctivite allergique (1). Classiquement ces pathologies atopiques surviennent de façon successive dans le temps; c'est le concept de marche atopique (1). Il existe aussi des formes de révélation à l'âge adulte, voire chez le sujet âgé, de diagnostic clinique plus délicat (2). Les critères diagnostiques sont présentés dans le Tableau I. Les répercussions de la DA sur la qualité de vie, le sommeil, l'apprentissage scolaire, la santé mentale ou encore la productivité professionnelle sont aujourd'hui clairement établies (3).

La physiopathologie de la DA est complexe. Elle fait intervenir divers mécanismes pouvant être regroupés en trois catégories : une altéra-

tion fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée impliquant l'immunité innée et adaptative (initialement avec un profil Th2 pour évoluer vers un profil Th1 en cas de chronicité) et l'implication de facteurs environnementaux encore imparfaitement connus (4). Plus récemment, le rôle du microbiote cutané fait l'objet de divers travaux scientifiques (5).

Figure 1. Exemple clinique de dermatite atopique, stade sévère



(1) Service de dermatologie, CHU Liège, Belgique.

Tableau I. Critères de Hanifin & Rajka

Critères majeurs (minimum 3)
Prurit
Morphologie et distribution typiques : - Lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte - Atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons
Dermatose chronique ou récidivante
Histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)
Critères mineurs (minimum 3)
Xérose
Ichtyose/hyper-linéarité palmaire/kératose pilaire
Réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1)
Élévation des IgE sériques
Début à un âge précoce
Tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylocoque doré ou à Herpès simplex) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire
Eczéma des mamelons
Chéilites
Conjonctivite récidivante
Repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
Kératocônes
Cataracte sous-capsulaire antérieure
Pigmentation sous-orbitaire
Pâleur faciale/érythème facial
Pityriasis alba
Plis à la partie antérieure du cou
Prurit à la transpiration
Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques
Aggravation périfolliculaire
Intolérance alimentaire
Évolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels
Dermographisme blanc

Tableau adapté de la référence 9

Le socle de la prise en charge thérapeutique de la DA fait appel aux mesures hygiéno-diététiques, aux émoullissants, aux dermocorticoïdes et aux inhibiteurs topiques de la calcineurine (6, 7). Néanmoins ces traitements de première ligne ne permettent pas d'obtenir un contrôle suffisant des formes modérées à sévères de DA. La sévérité de la DA est mesurée par le SCORAD («Scoring of Atopic Dermatitis») (Figure 2), utilisant des critères sémiologiques objectifs, mais également des critères anamnestiques subjectifs (8). Deux autres scores sont largement utilisés dans les études cliniques : le EASI («Eczema Area and Severity Index») permettant une gradation des signes physiques de la DA et le Pruritus NRS («Numerical Rating Scale») évaluant analogiquement l'intensité des démangeaisons.

La ciclosporine est le seul traitement systémique possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les formes sévères de DA (7). Son mode d'action non ciblé sur la physiopathologie de la DA peut expliquer une efficacité toute relative. Par ailleurs, ses effets

indésirables, particulièrement lors d'une utilisation au long cours (au-delà de 24 mois), limitent considérablement son utilisation. En l'absence d'alternative avec une balance bénéfices/risques plus favorable validée, d'autres thérapies ont été utilisées en «off label» (Figure 3) (6, 7).

A l'instar du psoriasis, diverses biothérapies et des inhibiteurs JAK ont émergé avec un très bon profil d'efficacité et de sécurité.

BIOTHÉRAPIES

A) DUPILUMAB

Le dupilumab (Dupixent®) a obtenu une AMM en 2018 pour les formes modérées à sévères de DA chez l'adulte, en 2020 chez l'adolescent de 12 à 17 ans et en 2021 chez l'enfant de 6 à 11 ans. Des adaptations posologiques sont de rigueur selon l'âge du patient.

Figure 2. Index SCORAD pour l'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique

SCORAD
Comité de Travail Européen
sur la Dermatite Atopique

Nom Prénom

Date de naissance JJ/MM/AA

Date de visite

INSTITUTION

MÉDECIN

Stéroïde local utilisé

Puissance (nom de la marque)

Quantité / Mois (6)

Nombre de poussées/mois

45 (8.5)

45 18 9 9

45 (8.5)

45 18 9 9

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE * Veuillez indiquer les zones atteintes

B : INTENSITÉ

CRITÈRES	INTENSITÉ
Erythème	
Oedème/Papulation	
Suinterment/croûte	
Excoriation	
Lichénification	
Sécheresse de la peau (*)	

BASE DE CALCUL

CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)

0 = absence
1 = bénin
2 = modéré
3 = sévère

(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS
PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL

SCORAD A/5+7B/2+C

Echelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits)

PRURIT (1 à 10)

PERTE DU SOMMEIL (1 à 10)

TRAITEMENT

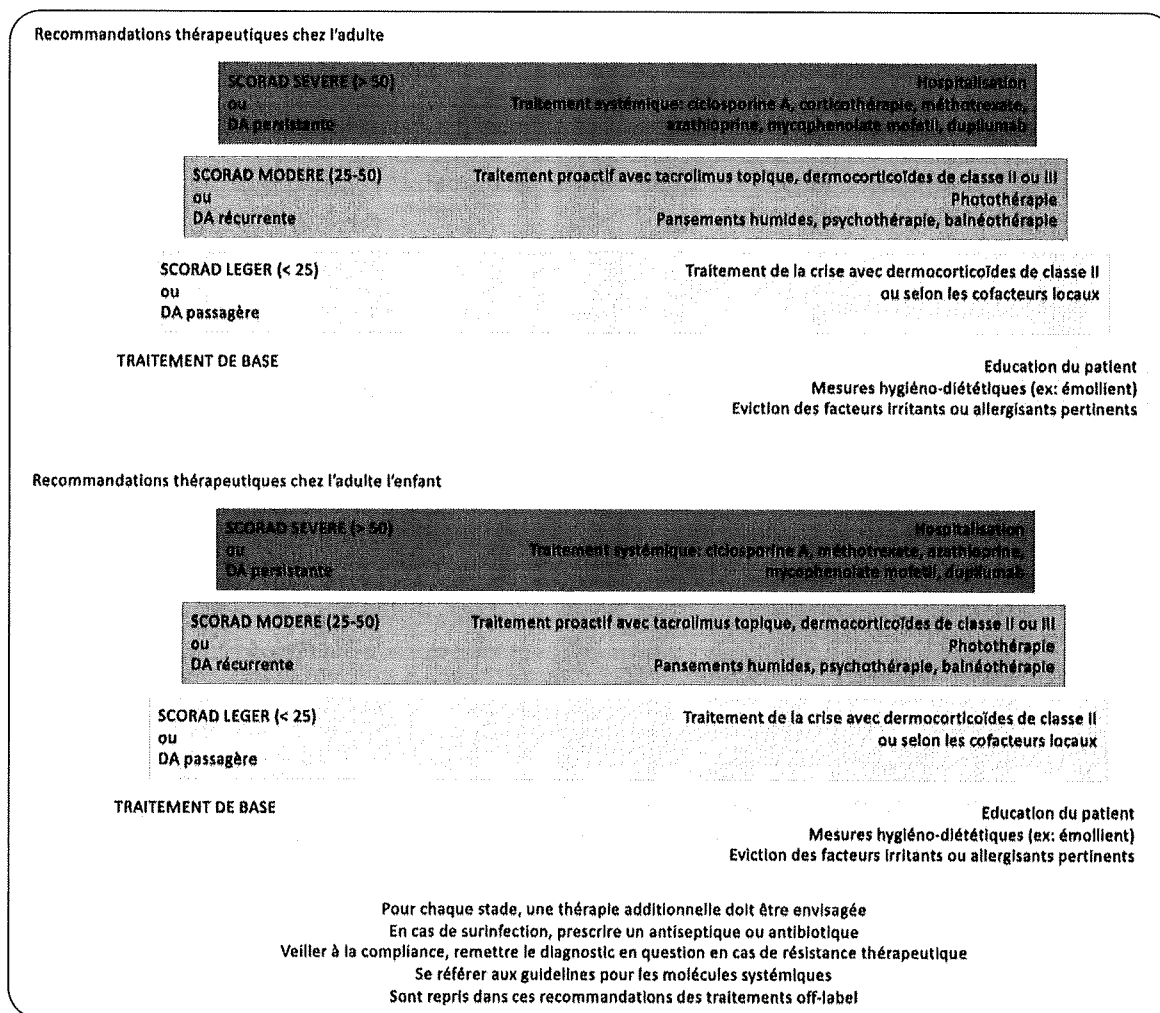
REMARQUES :

* Pour l'étendue, on prend en compte les lésions inflammatoires, pas la peau sèche

Les critères de remboursement sont les suivants : patient d'au moins 18 ans ; atteint d'une DA diagnostiquée sur base des critères Hanifin et Rajka (9); répondant aux critères de DA sévère (score EASI de $\geq 21,1$ et/ou score SCORAD de ≥ 50 et score pruritus NRS de ≥ 3) et insuffisamment contrôlée malgré l'évitement des facteurs déclencheurs et un traitement éviction

adéquat avec une thérapie pharmacologique topique continue combinée à un traitement immunosuppresseur systémique (avec au minimum l'utilisation de ciclosporine A) pendant minimum 4 mois endéans les 12 derniers mois précédant la demande de remboursement, ou d'une intolérance établie, ou d'une contre-indication existante documentée pour les immuno-

Figure 3. Recommandations thérapeutiques pour la prise en charge de la dermatite atopique chez l'adulte et chez l'enfant



suppresseurs systémiques recommandés selon les recommandations de l'European Academy of Dermatology and Venereology.

Le dupilumab est un anticorps monoclonal totalement humain dirigé contre la sous-unité α de l'interleukine 4 (IL4) et 13 (IL13). Il a démontré son efficacité à partir de la semaine 16 avec un profil de sécurité favorable. A 1 an, 65 % des patients présentaient une amélioration de 75 % de leur DA (9). Le principal effet indésirable est une blépharo-conjonctivite, plus fréquente en cas de DA sévère et d'antécédents d'atopie, en particulier de rhinite et conjonctivite saisonnières.

Depuis 2019, le dupilumab a prouvé son efficacité durable et son bon profil de sécurité et ce, également dans la population pédiatrique.

B) TRALOKINUMAB

Le tralokinumab (Adtralza®) anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain, se lie spécifiquement avec une forte affinité à l'IL13. Cette biothérapie a également prouvé son efficacité dès la 16ème semaine. A la semaine 52, 60 % des patients maintenaient une amélioration de 75 % de leur DA (10). Le profil de sécurité reste très favorable, et les blépharo-conjonctivites semblent moins fréquentes qu'avec le dupilumab. Le tralokinumab a une AMM pour les formes modérées à sévères de DA chez l'adulte, et est commercialisé en Belgique depuis décembre 2021. Les études pédiatriques sont en cours et promettent des résultats intéressants.

C) AUTRES BIOTHÉRAPIES

Le lébrikizumab est un autre anticorps monoclonal de haute affinité pour l'IL13. Avec des résultats encourageants en phase IIb, les études en phase III sont actuellement en cours et une demande d'AMM au niveau européen pourrait être introduite en 2023.

Le némolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 31 (IL31). L'IL31 joue un rôle clé dans le prurit, la réaction inflammatoire et l'altération de la barrière épidermique. Une étude de phase IIb a montré une efficacité remarquable sur les scores de prurit, tandis que l'efficacité sur les scores d'atteinte cutanée semble plus modeste (11).

Les effets secondaires principaux rapportés de ces anticorps monoclonaux étaient des infections des voies respiratoires supérieures.

INHIBITEURS DE JAK

La famille des Janus kinases (JAK) est composée de trois JAK numérotés de 1 à 3 et de la tyrosine kinase 2 (TYK2). Tous sont impliqués dans la physiopathologie de la DA à de nombreuses étapes de la cascade inflammatoire. Plusieurs inhibiteurs sont à l'étude pour la DA.

A) BARICITINIB

Inhibiteur oral sélectif de JAK1 et JAK2, le baricitinib (Olmiant[®]) a été évalué à la posologie de 2 ou 4 mg par jour chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines (12). L'amélioration des scores de sévérité clinique était significativement supérieure par rapport au groupe placebo. L'action sur le prurit est rapide, avec une diminution de 50 % de l'intensité dès la première semaine. Dans cette étude, les événements indésirables les plus courants étaient les rhinopharyngites, des infections herpétiques et les céphalées. Après avoir obtenu une AMM en septembre 2020 dans les formes modérées à sévères de DA de l'adulte, le baricitinib est commercialisé en Belgique.

B) UPADACITINIB

L'upadacitinib (Rinvoq[®]) est un inhibiteur oral sélectif de JAK1. Évaluées dans la DA modérée à sévère pendant 16 semaines, les posologies quotidiennes de 15 et 30 mg ont montré une diminution significative des scores de sévérité clinique et ce, dès la semaine 4 (13). Comme pour le baricitinib, une action rapide sur le prurit,

endéans la première semaine, a été observée. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures, une acné et des infections herpétiques. Une AMM a été accordée en août 2021 dans les formes modérées à sévères de DA de l'adulte, mais également de l'adolescent entre 12 et 17 ans. L'upadacitinib est commercialisé en Belgique.

C) AUTRES ANTI-JAK

L'abrocitinib est un autre inhibiteur oral sélectif de JAK1. Son profil d'efficacité et de tolérance est proche de celui de l'upadacitinib. Il a obtenu une AMM en octobre 2021 pour les formes modérées à sévères de DA de l'adulte. Il n'est actuellement pas commercialisé en Belgique. Il présente une action plus rapide sur le prurit que le dupilumab tandis que les autres scores cliniques évalués n'étaient pas inférieurs à cette molécule prise comme référence (14).

Le tofacitinib, inhibiteur oral de JAK1 et JAK3, n'a pas poursuivi son développement en DA.

Le ruxolitinib est un puissant inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2. Par son faible poids moléculaire, il présente l'avantage de pouvoir être formulé sans un véhicule contenant de l'eau et constituer donc une alternative thérapeutique topique innovante. Actuellement en étude de phase II, le ruxolitinib, concentré à 1,5 % et appliqué biquotidiennement 2 fois par jour, s'est avéré plus efficace qu'une crème à 0,1 % de triamcinolone dans la réduction des scores de sévérité clinique (15). Par ailleurs, l'efficacité sur le prurit était obtenue en 36 heures. Aucune réaction locorégionale indésirable n'a été rapportée.

Le delgocitinib est un inhibiteur pan-JAK pouvant être formulé en médicament topique. Les premières études de phase II semblent prometteuses (16).

DISCUSSION

Il existe une certaine forme d'inertie thérapeutique en DA. En effet, sur 401 patients, 73 % présentaient une forme modérée à sévère justifiant la prescription d'un traitement systémique, tandis que seuls 8 % en bénéficiaient (17). Heureusement les perspectives thérapeutiques des patients atopiques sont profondément redynamisées, avec les biothérapies et les inhibiteurs oraux de JAK. Les premiers ont démontré un excellent rapport bénéfices/risques et un maintien durable de leur réponse dans le temps. Les

dans

derniers ont une rapidité d'action spectaculaire. Ainsi, ils pourraient constituer une option de choix chez les patients en crise aiguë nécessitant un contrôle rapide. Cependant, leur profil de sécurité paraît plus délicat que celui des biothérapies. En effet, ils nécessiteront un monitoring biologique (formule sanguine, tests hépatiques, bilan lipidique) ainsi qu'une vigilance quant à de possibles interactions médicamenteuses. Si aucune des molécules ayant obtenu une AMM en DA n'est directement visée, il est primordial d'épingler un rapport de sécurité de septembre 2021 publié par la Food and Drug Administration (FDA). Il concerne la molécule tofacitinib et témoigne d'un risque accru cardiovasculaire, thromboembolique et oncologique. Les biothérapies pourraient donc se positionner comme une option thérapeutique plus sécurisante que les inhibiteurs de JAK dans le contrôle à long terme de cette pathologie chronique qu'est la DA.

Si les options thérapeutiques en DA sont aujourd'hui bien plus étoffées qu'auparavant, il sera intéressant de définir progressivement des recommandations selon le profil du patient atopique et de la sévérité de sa maladie. Ceci ne sera possible que par l'étude des registres patients, la poursuite des études en open-label des différentes molécules, les méta-analyses permettant une comparaison indirecte de ces options thérapeutiques, mais également des études cliniques comparatives directes en face à face («*head to head*»). Cette dernière approche a déjà fait l'objet d'une étude randomisée en double aveugle opposant l'upadacitinib au dupilumab. Les résultats publiés en 2021 démontrent une supériorité de l'inhibiteur JAK à la semaine 16 (18). Il nous faut cependant être prudent quant à ces données et espérer une évaluation à moyen et long terme tant sur l'efficacité que la sécurité. Par ailleurs, ces nouvelles opportunités thérapeutiques permettront une prise en charge plus holistique des patients atopiques. A titre d'exemple, le dupilumab a obtenu en 2019 une AMM pour le traitement de l'asthme sévère chez les patients âgés de plus de 12 ans.

CONCLUSION

Même si le tableau des perspectives thérapeutiques semble idyllique (Figure 3), il est nécessaire de rappeler qu'une AMM par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) n'est pas synonyme de mise sur le marché belge avec critères de remboursement. Sur l'ensemble des molécules présentées dans cet article, seul le

dupilumab est actuellement disponible pour les patients, suivant strictement les indications du remboursement. Les autres le sont seulement via des systèmes d'échantillonnage ou encore de «Medical Need Program» organisés par les firmes pharmaceutiques concernées.

A l'heure actuelle, notre décision thérapeutique est fortement influencée par les critères de remboursement de ce type de traitement. Ainsi, malheureusement, nous sommes contraints de ne pouvoir offrir des traitements a priori efficaces chez un bon nombre de patients souffrant de cette maladie invalidante qu'est la dermatite atopique modérée à sévère.

Il est donc primordial et urgent pour ces patients de pouvoir passer dans l'ère moderne des nouvelles thérapeutiques plus efficaces avec moins d'effets indésirables à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. Taïeb A. Atopic dermatitis: definition, epidemiology, natural history, severity and scores. *Ann Dermatol Venerol* 2005;**132**:S35-43.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy* 2018;**73**:1284-93.
3. Drucker AM. Atopic dermatitis: burden of illness, quality of life, and associated complications. *Allergy Asthma Proc* 2017;**38**:3-8.
4. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;**387**:1109-22.
5. Amar Y, Schneider E, Köberle M, et al. – Microbial dysbiosis in a mouse model of atopic dermatitis mimics shifts in human microbiome and correlates with the key pro-inflammatory cytokines IL-4, IL-33 and TSLP. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2022. doi: 10.1111/jdv.17911.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018;**32**:657-82.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018;**32**:850-78.
8. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;**186**:23-31.
9. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol Suppl (Stockh)* 1980;**92**:44-7.
10. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet* 2016;**387**:40-52.
11. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. 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**:437-49.
12. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 2020;**145**:173-82.

13. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020;**183**:242-55.
14. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021;**397**:2151-68.
15. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2021;**384**:1101-12.
16. Kim BS, Sun K, Papp K, et al. Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2020;**82**:1305-13.
17. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, et al. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2020;**82**:823-31.
18. Pascal C, Maucort-Boulch D, Gilibert S, et al. Therapeutic management of adults with atopic dermatitis: comparison with psoriasis and chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;**34**:2339-45.
19. 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**:1047-55.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr Nikkels AF, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.
Email : dermatologie@uliege.be

Pr

