

Actualités

Étude RESO : données de vie réelle sur l'efficacité et la tolérance des JAKi pour le traitement de la DA à la lumière des dernières mesures recommandées par le PRAC



Z. REGUIAT
Polyclinique Courlancy,
REIMS-BEZANNES.



F. MACCARI
Président de RESO,
LA VARENNE SAINT-HILAIRE.

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des voies inflammatoires impliquées dans la physiopathogénèse de la dermatite atopique.

À ce jour, deux biothérapies (le dupilumab et le tralokinumab) et trois inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) (le baricitinib, l'upadacitinib et l'abrocitinib) ont une AMM et un remboursement pour le traitement des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère après échec ou contre-indication à la ciclosporine.

Les JAKi ont actuellement de multiples indications en rhumatologie, hématologie, médecine interne et gastro-entérologie. En dermatologie, au-delà de la dermatite atopique et du rhumatisme psoriasique, on espère pouvoir en bénéficier à l'avenir pour le traitement, entre autres, de la pelade, du vitiligo et de la maladie de Verneuil.

Dans les différentes études cliniques consacrées au traitement de la dermatite atopique, les JAKi ont démontré une

grande rapidité d'action et une excellente efficacité pour l'amélioration des manifestations cliniques et des symptômes (notamment le prurit) des patients traités. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les infections, l'acné et les troubles gastro-intestinaux.

En janvier 2023, l'Agence européenne des médicaments avait approuvé les mesures recommandées par le Comité de pharmacovigilance (PRAC) afin de minimiser le risque d'effets secondaires graves, notamment les troubles cardiovasculaires, les thromboses veino-emboliques (TVE), le cancer et les infections graves, chez les patients traités par JAKi pour plusieurs troubles inflammatoires chroniques.

Ces recommandations faisaient suite à l'examen des résultats d'un essai clinique portant sur des patients traités par du tofacitinib pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) [1], d'une étude observationnelle de patients traités par du baricitinib pour une PR [2] et des avis d'un groupe d'experts composé de médecins et de représentants de patients.

Les données disponibles pour le traitement de la dermatite atopique par les JAKi proviennent en grande partie d'essais cliniques [3-6]. Cela peut entraîner des biais potentiels liés aux critères d'inclusion de ces essais et au risque de sous-représentation des patients à risque et/ou présentant des comorbidités [7]. Très peu d'études en vie réelle ont été publiées à ce jour, la plupart n'incluant que quelques patients et/ou présentant des résultats à court terme [8-10].

Pour évaluer l'efficacité et la sécurité des JAKi en vie réelle, une étude a récemment été menée à l'initiative de RESO et de son groupe de recherche OMCCI. Ses résultats ont récemment été publiés dans le *Journal of the European Academy of Dermatology* [11]. Dans cette étude de cohorte prospective multicentrique, tous les patients atteints de dermatite atopique traités par JAKi en pratique courante dans ces centres, et pour lesquelles on disposait de données provenant d'au moins deux visites, ont été inclus. La visite 1 correspondait à l'initiation du traitement par JAKi et la visite 2 à la dernière visite médicale disponible. Les caractéristiques des patients et de leur

Actualités

maladie ont été recueillies ainsi que la survenue de tout événement indésirable potentiel, avec une attention particulière pour les maladies cardiovasculaires, les TVE, cancers, infections et acné.

18 centres français ont inclus 214 patients (**tableau I**). Certains patients ont reçu plus d'un JAKi; 136 ont reçu du baricitinib (131 du baricitinib 4 mg/j et 5 du baricitinib 2 mg/j), 94 de l'upadacitinib (62 de l'upadacitinib 30 mg/j et 32 de l'upadacitinib 15 mg/j), et 16 ont reçu de l'abrocitinib (15 de l'abrocitinib 200 mg/j et 1 de l'abrocitinib 100 mg/j). Lors de la première visite, la plupart des patients présentaient une dermatite atopique sévère (score EASI moyen : 23) et avaient déjà reçu plusieurs traitements systémiques, y compris des biothérapies (dupilumab et/ou tralokinumab).

Si l'on se réfère aux recommandations du PRAC, 64 % des patients étaient considérés comme à risque et la moitié des femmes utilisaient un contraceptif oral

œstroprogestatif. Lors de la deuxième visite, 79,4 % des patients étaient toujours traités par un JAKi. L'EASI moyen avait diminué à $4,8 \pm 5,6$ (intervalle 0-34). Concernant les patients ayant déjà été traités par biothérapie, 69 % ont obtenu une amélioration de 75 % du score EASI.

Après une exposition moyenne de $10,8 \pm 8,8$ mois (intervalle 0,3-43,7), **aucun événement cardiovasculaire, TVE ou cancer n'a été rapporté**. 4 patients ont signalé des infections graves, 10 une infection HSV, 6 une infection VZV et 24 de l'acné.

Les recommandations du PRAC étaient essentiellement basées sur les données de patients traités pour une PR. Notamment, lorsque l'on regarde les caractéristiques des patients inclus dans l'étude ORAL, surveillance sur laquelle s'était basé le PRAC, on peut noter que l'âge médian était de 61 ± 7 ans, l'IMC était à 30 ± 6 kg/m², que tous étaient traités par du méthotrexate en association

et que 57 % avaient une corticothérapie systémique.

La dermatite atopique n'est pas la PR. Les patients que nous suivons ont des caractéristiques différentes des patients "rhumatologiques" : ils sont plus jeunes et ne présentent généralement pas de surcharge pondérale. Contrairement à la PR, la dermatite atopique n'est pas associée à un risque accru de thrombose ou de cancer solide. Enfin, les traitements systémiques de la dermatite atopique, tels que la ciclosporine, les corticostéroïdes oraux (non recommandés en France) et le méthotrexate ne sont eux-mêmes pas des traitements anodins.

Les données de sécurité et les informations obtenues dans notre étude confirment le profil bénéfice-risque positif des JAKi démontré dans les essais pivots, et cela même dans une population de patients présentant des comorbidités et des facteurs de risque cardiovasculaires tels que définis par le PRAC.

Paramètres			
Âge, années	32,5 ± 13 (12-92)	Facteurs de risque cardiovasculaire n (%)	
Sexe féminin n (%)	115 (54)	● Tabagisme	
IMC >25 kg/m² n (%)	52 (24,6)	Actuel	48 (22,4)
IMC >30 kg/m² n (%)	15 (7)	Sevré	25 (11,6)
Sévérité de la dermatite atopique		Jamais	141 (65,9)
Score IGA	3 ± 1,6 (0-3)	Tabagisme (actuel ou passé) >1 0 PA	15 (10,9)
Score EASI	23 ± 14,4 (0-57)	● Hypertension artérielle	9
Traitements antérieurs de la DA n (%)		● Diabète	0
Ciclosporine	135 (63,4)	● HDL <40 mg/dL	12
Méthotrexate	47 (22,1)	● Antécédent familial de coronaropathie d'apparition précoce	2
Corticothérapie orale	23 (10,8)	● Antécédent personnel de coronaropathie	1
Photothérapie	47 (22)	● Antécédent familial de thrombose veno-embolique	1
Dupilumab	126 (59,2)	● Antécédent personnel de thrombose veno-embolique	1
Tralokinumab	10 (4,7)	● Contraception oestro-progestative	68
Alitretinoïne	11 (5,2)	Facteurs de risque selon les recommandations du PRAC n (%)	
Dermocorticoïdes seuls	93 (43,7)	Pas de facteurs de risque	77 (36)
Autres	7 (3,3)	Au moins un facteur de risque	137 (64)
		Au moins 2 facteurs de risque	39 (18,2)
		Au moins 3 facteurs de risque	6 (2,8)

Tableau I : Caractéristiques des patients et de leur dermatite atopique à la visite 1.

La dermatite atopique peut gravement affecter la vie des patients qui en sont atteints et les JAKi en sont des traitements très efficaces. Il existe, bien sûr, un principe de précaution et, en tant que dermatologues, nous avons le devoir de veiller à la sécurité de nos patients. Mais nous ne devons pas pour autant les priver de traitements qui peuvent améliorer considérablement leur qualité de vie. Plus que jamais, les données de vie réelle telle que l'étude RESO-PRAC et les registres tels que l'OMCCI seront utiles pour rassurer les patients et l'ensemble de la communauté dermatologique sur la sécurité de ces traitements, aujourd'hui pour la dermatite atopique et demain dans de multiples indications pour lesquelles les besoins thérapeutiques sont actuellement insuffisants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022; 386: 316-326.
2. Salinas CA, Louder A, Polinski J *et al.*; B023 Study Consortium. Evaluation of VTE, MACE, and serious infections among patients with RA treated with baricitinib compared to TNFi: a multi-database study of patients in routine care using disease registries and claims databases. *Rheumatol Ther*, 2023;10: 201-223.
3. Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL *et al.* Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis. *RMD Open*, 2023;9:e002735.
4. 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.
5. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2022;35:e15636.
6. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2022;158:404-413.
7. Sreekantaswamy SA, Tully J, Edelman LS *et al.* The underrepresentation of older adults in clinical trials of Janus kinase inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 87:1174-1176.
8. Vanlerberghe J, Dezoteux F, Martin C *et al.* Effectiveness and tolerance of Janus kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88: 900-904.
9. Gargiulo L, Ibba L, Cortese A *et al.* Real-life effectiveness and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-center 16-week study. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2023;13:651-660.
10. Boesjes CM, Kamphuis E, Zuihoff NPA *et al.* Daily practice experience of baricitinib treatment for patients with difficult-to-treat atopic dermatitis: results from the bioday registry. *Acta Derm Venereol*, 2022;102:adv00820.
11. Reguiat Z, Becherel PA, Fougere AC *et al.* Janus kinase inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: Real-life data on efficacy and safety in light of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommended measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023 Jul 6. doi: 10.1111/jdv.19302. Epub ahead of print. PMID: 37415328.

Les auteurs ont déclaré des liens d'intérêts avec AbbVie, Pfizer, LEO Pharma, Lilly, Sanofi.

À propos de l'OMCCI

RESO et son Groupe de Recherche OMCCI (Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires) relèvent depuis trois ans un formidable défi: celui de suivre sur une durée de 4 ans plusieurs milliers de patients atteints des Dermatoses Inflammatoires Chroniques (DIC) les plus emblématiques que sont la dermatite atopique, le psoriasis, l'hydradénite suppurée et l'urticaire chronique spontané.

L'objectif principal est d'évaluer, sur des cohortes consécutives de patients, le fardeau de ces maladies, mais aussi et surtout l'amélioration de ce fardeau sur la durée, par la prescription de thérapeutiques innovantes que sont les biothérapies et les inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi), sans oublier les traitements systémiques conventionnels qui gardent certainement toute leur place dans l'arsenal thérapeutique. L'objectif est également d'évaluer le handicap subi par les patients et l'impact des thérapeutiques de façon comparative entre les différentes DIC étudiées.



Le groupe de Recherche OMCCI est fort à ce jour de 32 centres actifs (CHU, HIA, CHG, cliniques et cabinets libéraux), et ce sont près d'une cinquantaine de dermatologues qui participent avec rigueur et enthousiasme à nos études et notre observatoire. Dans l'esprit de RESO qui est le nôtre depuis 2008, notre observatoire est proposé à chacun de nos membres, quel que soit leur exercice, hospitalier, mixte ou libéral. La diversité des conditions d'exercice de nos investigateurs permet d'inclure des patients aux profils variés, pour des données de vraie vie toujours plus représentatives de ces pathologies inflammatoires cutanées chroniques.

Dr François Maccari,
Président de RESO.