

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

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

■ Biothérapie

1. Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain bloquant le récepteur partagé de l'IL4 et de l'IL13, inhibant ainsi l'inflammation de type II dans de nombreuses maladies. De nombreux essais randomisés de phase III contrôlés par placebo, menés auprès d'adultes, d'adolescents et d'enfants à partir de 6 mois atteints de DA modérée à sévère, ont montré que le traitement par dupilumab peut conduire à des améliorations substantielles des signes, des symptômes et de la qualité de vie, avec un profil de sécurité acceptable. De nouvelles études sont venues préciser l'évolution à 5 ans en vie réelle et les moyens de faire face aux éventuels effets secondaires.

>>> Étude sur 5 ans [1]

L'étude ouverte de 5 ans LIBERTY AD a été menée de septembre 2013 à juin 2022, sur 550 sites dans 28 pays. L'étude a inclus 2 677 patients adultes

atteints de DA modérée à sévère ayant déjà participé à des études antérieures. Au total, 334 patients (12,5 %) ont terminé le traitement jusqu'à la semaine 260. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt étaient liées au réglementaire de l'étude (810 sur 1 380 [58,7 %]), le retrait du patient (248 sur 1 380 [18 %]) et les événements indésirables (116 sur 1 380 [8,4 %]). Les taux d'effets indésirables ajustés en fonction de l'exposition étaient généralement stables ou ont diminué tout au long de l'étude. Les plus courants (incidence de 5 % ou plus) comprenaient la rhinopharyngite, l'aggravation de la DA, l'infection des voies respiratoires supérieures, la conjonctivite, la conjonctivite allergique, les céphalées, l'herpès buccal et la réaction au site d'injection. À la semaine 260, 220 des 326 patients (67,5 %) ont obtenu un score IGA de 0 ou 1 ; et 288 des 324 patients (88,9 %) ont obtenu une amélioration de 75 % ou plus de l'EASI. Le score EASI moyen était de 16,39 au départ et de 2,75 à la fin de l'étude.

>>> Efficacité à long terme et raisons de l'arrêt du traitement [2]

L'objectif de cette étude hollandaise de cohorte était d'évaluer l'efficacité clinique du dupilumab dans une large cohorte de patients adultes et pédiatriques atteints de DA avec un suivi allant jusqu'à 5 ans de traitement en pratique quotidienne.

L'objectif secondaire était d'évaluer la fréquence et les raisons de l'arrêt du traitement par dupilumab. L'étude multicentrique a compris 1 286 patients atteints de DA de tous âges. Le dupilumab a montré une efficacité clinique et la réponse clinique a été maintenue pour

la plupart des patients tout au long de la période d'observation. Le pourcentage de patients ayant obtenu un EASI de 7 ou moins et un NRS pour le prurit de 4 ou moins était compris entre 63,6 % et 78,1 %. Une réponse assez similaire a été trouvée pour les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Cependant, 306 patients (23,8 %) ont stoppé leur traitement après une médiane de 54 semaines, en raison d'effets indésirables chez 98 (7,6 %) ou d'une inefficacité chez 85 (6,6 %) d'entre eux.

Parmi les effets indésirables, l'atteinte oculaire associée au dupilumab a été le plus souvent enregistrée comme raison d'abandon chez 38 patients (3 %), suivie de douleurs musculaires/articulaires chez huit patients (0,6 %) et de réactions lymphoïdes chez sept patients (0,5 %). Il est intéressant de noter que 218 patients (71,2 %) ont arrêté le traitement entre décembre 2020 et 2022 lorsque d'autres nouveaux médicaments systémiques sont devenus disponibles pour le traitement de la DA. Cinq patients (0,4 %) ont reçu un diagnostic de cancer, ce qui a conduit à l'arrêt du traitement. Un mycosis fongique a été diagnostiqué sur des biopsies réalisées avant la mise sous dupilumab. Il faut noter que ce patient a montré une réponse initiale au traitement par dupilumab, mais que son état clinique s'est aggravé après quelques semaines de traitement. Un autre patient, diagnostiqué pour un lymphome systémique à cellules T, a repris le traitement par dupilumab (après consultation avec un hématologue) en raison d'une récurrence de la DA après qu'il l'a arrêté. Six patients (0,5 %) sont décédés au cours du traitement, une infection grave à la COVID-19 étant la cause du décès chez

deux patients. Les autres sont décédés d'une sclérose latérale amyotrophique progressive, d'un cancer du poumon, d'un infarctus du myocarde suspecté ou d'une euthanasie (en raison d'une défaillance grave de l'hémisphère gauche). 85 patients (6,6 %) ont arrêté le traitement pour échec thérapeutique.

>>> Facteurs prédictifs d'efficacité [3]

L'efficacité du dupilumab a été démontrée dans plusieurs essais de phase III de 16 semaines, en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes ou les inhibiteurs de calcineurine topique. Néanmoins, le taux de réponse au dupilumab dans les études en situation réelle était d'environ 70 % sur 40 semaines, conforme au résultat de 65 % observé dans l'essai de phase III LIBERTY AD CHRONOS de 52 semaines. Ces données indiquent qu'un nombre substantiel de patients n'obtient pas de réponses satisfaisantes.

Par conséquent, l'identification des facteurs associés à une bonne réponse au dupilumab est particulièrement intéressante.

C'est pourquoi une équipe thaïlandaise, à partir d'une méta-analyse portant sur 21 études cliniques ayant enrôlé 5 575 patients atteints de DA, a identifié les facteurs prédictifs d'efficacité du dupilumab définis par l'obtention d'un EASI 75 à la semaine 12 ou 16.

Certains facteurs, notamment le sexe féminin, le jeune âge, l'absence de rhinite allergique, un IMC réduit et des taux diminués d'éosinophiles sanguins, étaient associés à une forte probabilité de réponse positive au traitement par dupilumab.

Cette méta-analyse n'a trouvé aucune association significative entre la réponse au dupilumab et les scores EASI initiaux, les taux d'IgE, l'âge au début de la DA et les taux sériques de LDH. Ceci suggère que ces paramètres ne sont peut-être pas

des indicateurs fiables de l'inflammation de type II chez les patients atteints de DA. Des études antérieures avaient montré qu'un important endotype de type II chez les patients atteints de DA est indépendant des scores EASI initiaux et des taux d'IgE. De plus, des analyses *post hoc* d'essais cliniques de phase III ont révélé que l'efficacité du dupilumab était constante, quel que soit l'âge au début de la DA.

Les taux sériques de LDH sont corrélés à la gravité de la DA. Cependant, l'association entre la LDH sérique et la réponse au dupilumab n'a pas été mise en évidence.

Une étude chinoise [4], plus modeste, portant sur 233 patients traités par dupilumab, a trouvé des résultats à peu près similaires avec quelques nuances. Aucune différence significative d'efficacité n'a été observée entre les quatre groupes d'âge. Cependant, des facteurs cliniques spécifiques se sont avérés être significativement associés à la réponse au traitement par le dupilumab. Les enfants et les adolescents atteints de DA à début précoce ont répondu moins favorablement au dupilumab, tandis que des antécédents de maladies allergiques, en particulier des antécédents d'asthme allergique chez les adultes étaient liés à une réponse positive au dupilumab. Il n'y avait aucune corrélation entre le taux total d'IgE ajusté selon l'âge et la réponse au dupilumab. Le nombre d'éosinophiles a été identifié comme un biomarqueur potentiel pour prédire une réponse favorable chez les patients adultes. Des améliorations précoces du prurit ont été constatées comme prédictives d'une efficacité clinique ultérieure, suggérant qu'un soulagement rapide des démangeaisons dans les 2 semaines suivant le début du traitement par dupilumab peut prédire un résultat positif du traitement.

>>> Facteurs prédictifs chez le sujet âgé [5]

De plus en plus de DA sont observées chez le sujet âgé. Une équipe chinoise

a mené une étude rétrospective dans laquelle 181 patients âgés (≥ 65 ans) atteints de DA modérée à sévère et ayant reçu un traitement par dupilumab ont été inclus. Dans cette cohorte de patients, 71 patients sur 161 (44,1 %) ont obtenu une rémission complète après 24 semaines de traitement. 35 patients (sur 181 : 19,3 %) ont arrêté le traitement par dupilumab en raison de son inefficacité (18 : 9,9 %), d'événements indésirables (EI) (7 : 3,9 %), de considérations financières (7 : 3,9 %) et de maladies nouvellement diagnostiquées, dont la schistosomiase (1 : 0,5 %), une maladie rénale chronique (1 : 0,5 %) et un cancer colorectal (1 : 0,5 %). Aucun patient n'a signalé d'aggravation des comorbidités systémiques pendant le traitement. Au cours des 24 semaines de suivi, 13 patients (7,1 %) ont présenté des EI, notamment un érythème facial ou corporel (5 : 2,6 %), une détérioration de la DA (4 : 2,2 %), une éruption cutanée médicamenteuse (2 : 1,1 %), de la fatigue (1 : 0,5 %) et une douleur au site d'injection (1 : 0,5 %). Aucun cas de conjonctivite n'a été rapporté.

L'obtention d'un score EASI-50 à la semaine 2 et d'un EASI-50 ou d'un EASI-75 à la semaine 4 prédisait un meilleur IGA 0/1 à la semaine 24. La présence de comorbidités n'était pas associée à une rémission complète pendant le traitement, ce qui suggère que les comorbidités ont des effets limités sur l'efficacité du dupilumab.

>>> Hyperéosinophilie [6]

Le dupilumab peut provoquer une hyperéosinophilie périphérique transitoire en raison du blocage de la migration des éosinophiles dans les tissus mais pas de la moelle osseuse vers le sang périphérique. Une équipe hollandaise a observé, chez 200 patients atteints de DA, l'apparition d'une hyperéosinophilie dans 15 cas. Un seul patient a dû arrêter le dupilumab en raison de l'hyperéosinophilie. Il avait signalé des sueurs nocturnes et un essoufflement, possi-

I L'Année thérapeutique

blement liés à une hyperéosinophilie. Aucune preuve d'infection parasitaire, de syndrome hyperéosinophilique ou de malignité n'avait été notée. Les signes ont régressé après l'arrêt du dupilumab. Lorsque le traitement a été repris, une hyperéosinophilie a été notée à nouveau après 16 semaines. Pour les 14 patients restants qui ont présenté une hyperéosinophilie pendant leur traitement, aucun symptôme potentiellement associé n'a été signalé, ce qui a conduit à une surveillance vigilante. Chez tous ces patients, les éosinophiles ont diminué à moins de 1 500 pendant le traitement. En conclusion, les auteurs ne recommandent pas de contrôle continu mais un dosage des éosinophiles au 6^e mois.

>>> Dupilumab et cancer [7]

Une analyse rétrospective américaine de 6 ans a montré que les patients exposés au dupilumab présentaient un risque significativement plus faible de développer des tumeurs malignes internes par rapport aux patients sous thérapies systémiques non-dupilumab et aux patients traités par thérapies non systémiques. Ainsi, trois groupes ont été comparés :
 – DA sévère traitée par dupilumab : patients exposés au dupilumab mais pas à d'autres traitements systémiques (azathioprine, cyclosporine, méthotrexate, mycophénolate mofétil ou photothérapie);
 – DA sévère traitée par un traitement systémique sans dupilumab;
 – DA légère prise en charge sans dupilumab ni autre traitement systémique. Pour réduire les risques de confusion liés à des médicaments relativement plus récents contre la DA, les patients ayant été exposés au baricitinib, à l'abrocitinib, à l'upadacitinib, au tralokinumab et au ruxolitinib par voie orale à tout moment ont été exclus.

Parmi les 1 857 patients atteints de DA traités par dupilumab et 1 857 patients atteints de DA n'ayant pas reçu de traitement systémique, l'exposition au dupilumab a été associée à un risque significativement réduit de carcinome

épidermoïde/carcinome basocellulaire (RR : 0,35 ; IC95 % : 0,18-0,68) et de cancer interne (RR : 0,47 ; IC95 % : 0,28-0,78) ($p < 0,005$ dans les deux cas). Il n'y avait pas de différence significative pour les hémopathies malignes (RR : 0,72 ; IC95 % : 0,32-1,61). En comparant 1 378 patients atteints de DA traités par dupilumab et 1 378 patients atteints de DA traités par d'autres traitements systémiques, il a été observé une diminution significative des risques de cancer interne (RR : 0,45 ; IC95 % : 0,27-0,74) et d'hémopathie maligne (RR : 0,37 ; IC95 % : 0,18-0,76) avec l'exposition au dupilumab ($p < 0,005$ dans les deux cas). De plus, il a été remarqué une tendance à la diminution du risque de carcinome épidermoïde/carcinome basocellulaire chez les patients traités par dupilumab (RR : 0,52 ; IC95 % : 0,26-1,05) ($p < 0,063$).

Le dupilumab ne semble donc pas favoriser le développement de tumeurs malignes à court terme chez les patients atteints de DA. Cette diminution du risque de tumeur maligne associée au dupilumab est biologiquement plausible car l'IL4 et l'IL13, cytokines inhibées par le dupilumab, ont été liées à la tumorigénèse interne. Bien que des données antérieures aient montré que le dupilumab peut être associé au lymphome cutané à cellules T, cette étude n'a pas inclus suffisamment de patients atteints pour examiner spécifiquement cette tumeur maligne. Étant donné des travaux antérieurs suggérant un risque accru de lymphome dans la DA sévère et la constatation dans cette étude de l'augmentation d'hémopathies malignes dans la cohorte de DA sévère sans dupilumab, les patients atteints de DA sévère peuvent avoir un risque initial de lymphome plus élevé, quelle que soit l'exposition au traitement.

>>> Dupilumab et grossesse [8]

La grossesse a souvent un effet aggravant sur la DA. Bien qu'il n'y ait pas de préoccupation spécifique concernant les risques secondaires à l'exposition au dupilumab

pendant la grossesse, les recommandations actuelles suggèrent l'utilisation d'autres médicaments systémiques chez les femmes enceintes atteintes de DA.

Afin d'essayer de préciser les effets de dupilumab sur la grossesse, une équipe turinoise a analysé les effets de cette biothérapie sur des grossesses non programmées. Il a été détecté 29 patientes exposées au médicament pendant la grossesse. La durée médiane du traitement par dupilumab avant la conception était de 22,5 semaines (fourchette : 3 à 118), et de 6 semaines (fourchette : 2 à 24) pendant la grossesse. Toutes les grossesses documentées n'étaient pas planifiées et le médicament a été arrêté dans tous les cas, une fois l'état de grossesse signalé. La comparaison de la cohorte de l'étude et du groupe témoin n'a révélé aucun risque significatif associé au médicament pour la grossesse, pour des anomalies congénitales, néonatales ou du post-partum. L'absence d'un effet statistiquement significatif de l'exposition sur l'évènement a été confirmée par l'analyse bivariée et l'analyse multivariée ajustée pour d'autres facteurs de confusion.

Ces résultats sont conformes aux rapports de cas antérieurs et aux données de pharmacovigilance, suggérant dans tous les cas un profil de sécurité favorable. De même, les études animales n'ont montré aucune anomalie fœtale ni effet sur la fertilité.

Cependant, les preuves actuelles ne sont pas encore suffisantes pour recommander définitivement l'utilisation du dupilumab pendant la grossesse. Mais cette cohorte de patientes enceintes exposées au dupilumab s'ajoute aux preuves existantes concernant la sécurité de cette biothérapie pendant la grossesse.

>>> Passage du dupilumab au profit du tralokinumab ou des inhibiteurs de JAK pour atteinte oculaire ou faciale [9]

Près de 10 à 20 % des patients arrêtent le dupilumab après 2 ans de traitement,

souvent en raison d'événements indésirables. Dans les études en vie réelle, jusqu'à 19 % des patients atteints de DA traités par dupilumab ont développé une atteinte oculaire due au dupilumab. Celle-ci entraîne l'arrêt du dupilumab chez près de 24 % des patients. La rougeur faciale induite par le dupilumab affecte 10 % des patients dans la vie réelle et jusqu'à 11 % de ces patients arrêtent le dupilumab.

C'est pourquoi d'autres traitements ont été proposés pour éviter ces effets indésirables : le tralokinumab et les inhibiteurs de JAK (JAKi). Le tralokinumab a provoqué une conjonctivite chez 7 % des patients dans les essais cliniques, avec moins de 2 % des cas entraînant l'arrêt du traitement. De petites études de cas suggèrent que les effets indésirables graves ne réapparaissent pas après le passage du dupilumab au tralokinumab. En revanche, les JAKi ne provoquent pas d'atteinte oculaire.

Une étude multicentrique française portant sur 106 patients a évalué l'évolution de ces effets indésirables et le contrôle de la DA lors du passage au tralokinumab ou à un JAKi après l'arrêt du dupilumab en raison d'une atteinte faciale ou oculaire.

Le nombre de patients présentant une résolution ou une amélioration des effets indésirables graves (92 % contre 72 % ; $p = 0,0244$) et une augmentation de la rémission complète (85 % contre 33 % ; $p = 0,0006$) était plus élevé avec les JAKi qu'avec le tralokinumab.

Le nombre de patients atteignant un score d'évaluation globale de l'investigateur de 0/1 a augmenté de M0-M3 à M6 (22 % contre 42 % ; $p = 0,0067$) dans le groupe JAKi et est resté similaire (32 % contre 35 %) dans le groupe tralokinumab. Cependant, 57 % ont arrêté le nouveau traitement après 8 mois en moyenne, principalement en raison d'un manque d'efficacité.

Pour l'atteinte oculaire, les deux traitements ont conduit à une évolution favorable mais avec une réponse significativement meilleure avec les JAKi qu'avec le tralokinumab. Le tralokinumab provoque également une atteinte oculaire probablement plus souvent en vie réelle que dans des essais cliniques. Dans cette étude, 15 des 36 patients (42 %) ont présenté une atteinte oculaire avec l'utilisation du tralokinumab, entraînant son arrêt chez six des 36 patients (17 %).

L'amélioration de la dermatose faciale rouge (DFR) était également meilleure avec les JAKi qu'avec le tralokinumab. Il a été démontré que cette dermatose serait médiée par les TH22. La voie IL22 est médiée par TYK2 et JAKi : ceci pourrait expliquer le meilleur résultat de la DFR sous traitement JAKi.

2. Lébrizumab [10]

Le lébrizumab est un anticorps monoclonal ayant une forte affinité pour l'IL13 ; il se lie avec une vitesse de désactivation lente et bloque les effets en aval de l'IL13. Le lébrizumab empêche l'hétérodimérisation de l'IL4R α /IL13R α 1 sans bloquer la liaison au récepteur leurre de l'IL13R α 2.

Dans des essais de phase III, le lébrizumab a démontré son efficacité et un profil bénéfice/risque positif dans la prise en charge de la DA modérée à sévère chez les adultes et les adolescents occidentaux, en monothérapie jusqu'à la semaine 52 et en association avec les dermocorticoïdes à la semaine 16.

Une équipe japonaise a réalisé une étude sur 68 semaines comparant le lébrizumab au placebo chez des patients atteints de DA de plus de 12 ans. Au cours des 16 premières semaines, les patients ont reçu une injection de lébrizumab toutes les 2 ou 4 semaines, ou un placebo toutes les 2 semaines. Après 16 semaines, les patients ont reçu du lébrizumab toutes les 2 ou 4 semaines. En outre, les patients

ont pu utiliser un dermocorticoïde. Le lébrizumab améliorait les symptômes de la DA chez certains patients après seulement 16 semaines de traitement. Les améliorations chez ces patients ont perduré lorsque le traitement a été poursuivi au cours de l'année suivante. Certains patients présentaient encore des symptômes de la DA après 16 semaines de traitement. Ils présentaient des symptômes moins graves à la fin de l'année lorsqu'ils continuaient à recevoir le traitement au lébrizumab. Bien que leur état ait mis plus de temps à s'améliorer, le traitement a été bénéfique.

Des effets indésirables liés au traitement sont survenus chez 21 % à 28 % des patients.

Une conjonctivite est survenue dans 3 % à 13 % des cas et une infection herpétique ou un zona chez 6 % à 18 % d'entre eux. Les infections cutanées ont été l'événement le plus fréquent, survenant chez 6 à 11 % des patients. Des réactions au site d'injection ont été signalées chez respectivement 5 % à 9 % des patients. Il n'y a eu aucun cas de réaction anaphylactique ou d'angioedème le jour de l'administration du médicament à l'étude, de tumeurs malignes, d'exacerbation de la DA, de suicide ou d'automutilation, d'éosinophilie ou de troubles liés aux éosinophiles.

3. Cendakimab [11]

Le cendakimab est un anticorps monoclonal sélectif à haute affinité qui se lie à l'IL13, bloquant son interaction avec ses récepteurs IL13R α 1 et IL13R α 2.

Concernant l'efficacité et la sécurité du cendakimab chez 221 patients atteints de DA modérée à sévère dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, de phase II, on note que :

– **le critère d'efficacité principal** a été atteint pour le cendakimab, 720 mg, une fois par semaine par rapport au placebo mais la signification statistique n'a pas été démontrée pour 720 mg, toutes les

I L'Année thérapeutique

2 semaines. L'effet du traitement pour 360 mg, toutes les 2 semaines était comparable à celui de 720 mg, une fois par semaine. Parmi les patients présentant des événements indésirables liés au traitement ayant conduit à l'arrêt du traitement, 4 (7,4 %) ont reçu 720 mg, une fois par semaine ; 2 (3,6 %) 720 mg, toutes les 2 semaines ; 1 (1,8 %) 360 mg, toutes les 2 semaines ; et 2 (3,6 %) le placebo ;

– **l'effet indésirable le plus fréquent** du groupe de conjonctivites était la conjonctivite allergique (quatre patients [7,4 %] traités avec 720 mg, une fois par semaine ; sept [12,7 %] avec 720 mg, toutes les deux semaines ; cinq [9,1 %] avec 360 mg, toutes les deux semaines ; et deux [3,6 %] avec un placebo).

4. Radémikibart [12]

Le radémikibart est un anticorps monoclonal IgG4 kappa humain de nouvelle génération dirigé contre l'IL4Ra humain, bloquant la signalisation des cytokines inflammatoires TH2 IL4 et IL13, qui interagissent toutes deux avec la sous-unité réceptrice. Dans des expériences précliniques, le radémikibart s'est lié avec une grande spécificité à un épitope unique sur l'IL4Ra humain et, par rapport au dupilumab, a été associé à une affinité de liaison plus élevée et à une régulation négative similaire ou plus puissante des réponses inflammatoires induites par TH2 *in vitro*, *in vivo* et *ex vivo*.

Dans une étude randomisée en double aveugle, 226 patients ont reçu du radémikibart sous-cutané (300 mg toutes les 2 semaines, 150 mg toutes les 2 semaines, 300 mg toutes les 4 semaines ; plus une dose de charge de 600 mg) ou un placebo. Le critère d'évaluation principale a été atteint : réduction significative en pourcentage par rapport à la valeur initiale de l'indice de gravité de la surface de l'eczéma (EASI) à la semaine 16 avec 300 mg de radémikibart toutes les 2 semaines (-63 %), 150 mg toutes les 2 semaines (-57,6 %), 300 mg toutes les 4 semaines (-63,5 %) par rapport au placebo (-39,7 %). Les scores EASI

ont diminué de manière significative avec 300 mg toutes les 2 semaines et toutes les 4 semaines lors de la première évaluation (semaine 2), sans signe de plateau à la semaine 16. Des améliorations significatives ont également été observées dans les critères d'évaluation secondaires, notamment le prurit. En ce qui concerne les critères d'évaluation primaires et secondaires, l'efficacité tendait à être comparable à celle des doses de 300 mg toutes les 2 semaines et toutes les 4 semaines.

Les effets secondaires du radémikibart par rapport au placebo étaient : herpès (0,6 % contre 1,8 %), conjonctivite de cause non spécifiée (2,9 % contre 0 %), conjonctivite allergique (0,6 % contre 0 %), céphalées (5,3 % contre 0 %) et réactions au site d'injection (1,8 % contre 1,8 %).

5. Voie OX40L-OX40 et amlitelimab : une amélioration durable [13-15]

La costimulation OX40 ligand (OX40L)-OX40 joue un rôle clé dans l'inflammation induite par les lymphocytes T. Les signaux de costimulation secondaires, OX40L et son récepteur OX40, s'expriment respectivement sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et les lymphocytes T, après les interactions initiales CPA-lymphocytes T. Les autres composants de la surface cellulaire de l'activation des lymphocytes T comprennent le récepteur des lymphocytes T, CD28, le CMH de classe I, le CMH de classe II, B7-1 et B7-2. La signalisation OX40 par OX40L exprimé sur les CPA déclenche l'expansion et la persistance des populations de lymphocytes T effecteurs et mémoires TH1, TH2, TH17 et TH22 et la libération de cytokines dans la DA, amplifiant et entretenant l'inflammation médiée par les lymphocytes T.

L'amlitelimab est un anticorps monoclonal IgG4 anti-OX40L entièrement humain, non déplétif, qui agit à l'interface APC-lymphocytes T, inhibant l'inflammation pathogène dépendante des

lymphocytes T sans dépléter les lymphocytes T. Dans un essai de phase IIa, l'amlitelimab a été bien toléré et a entraîné des améliorations cliniquement significatives des lésions et du prurit chez les patients adultes atteints de DA modérée à sévère à la semaine 16. Les réponses lésionnelles ont été maintenues jusqu'à 24 semaines après la dernière dose chez les patients qui ont obtenu une réponse IGA 0 ou 1 à la fin de la période en double aveugle. Ces données préliminaires suggéraient que l'inhibition de l'OX40L pourrait conduire à un contrôle durable de la DA.

L'amlitelimab a été évalué chez des patients atteints de DA modérée à sévère dans une étude de phase IIb. Les patients ont reçu de l'amlitelimab sous-cutané toutes les 4 semaines à des doses de 250 mg plus une dose de charge de 500 mg, 250 mg, 125 mg ou 62,5 mg ou un placebo pendant 24 semaines dans la partie I (randomisation 1:1:1:1:1). Dans la partie II, les réponders cliniques ont été réaffectés 3:1 pour arrêter de prendre l'amlitelimab ou poursuivre le schéma posologique précédent pendant 28 semaines. Le critère d'évaluation principal était l'EASI entre le début et la semaine 16. Une diminution significative de l'EASI a été observée avec les doses d'amlitelimab par rapport au placebo ($p < 0,001$). Les réponses cliniques à la semaine 24 (évaluation globale de l'investigateur 0/1 et/ou une réduction de 75 % de l'EASI) ont été maintenues à la semaine 52 chez les patients poursuivant ou arrêtant l'amlitelimab. Parmi ceux conservant une réponse clinique à la semaine 52 après avoir cessé de recevoir le traitement, plus de 80 % avaient des concentrations sériques d'amlitelimab < 4 mg/mL pendant plusieurs semaines avant la semaine 52. Les réductions des biomarqueurs liés à la DA au cours de la partie I ont été maintenues tout au long de la partie II. L'amlitelimab a été bien toléré pendant 52 semaines.

En conclusion, le ciblage des interactions OX40L – OX40 avec l'amlitelimab a démontré des améliorations cliniques significatives pendant que les patients suivaient un traitement et le maintien de la réponse clinique jusqu'à 32 semaines après la dernière injection, en plus de montrer un profil de sécurité acceptable. Il est intéressant de noter que deux autres anticorps monoclonaux expérimentaux ciblant OX40 à la surface des lymphocytes T, le rocatinlimab et le télazorlimab, ont démontré le maintien des réponses cliniques chez les patients sans suivre de traitement pendant 20 semaines et 12 semaines, respectivement.

Inhibiteurs de Janus Kinase : JAKi

1. Upadacitinib

>>> Upadacitinib en vie réelle [16]

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de JAK-1. Les essais cliniques de phase II et III avec l'upadacitinib ont montré une réduction significative des symptômes de la DA après 16 semaines de traitement, avec généralement une bonne tolérance. Cependant, l'efficacité dans un essai clinique peut différer de l'efficacité dans la pratique quotidienne. Les patients ne peuvent participer à un essai clinique que s'ils répondent à des critères stricts d'inclusion et d'exclusion. Les patients traités dans la pratique quotidienne présentent souvent des comorbidités et des médicaments concomitants et sont exclus des études cliniques. Les résultats des données de traitement dans la pratique quotidienne peuvent donner une meilleure représentation de l'efficacité et de la sécurité du traitement dans le monde.

C'est pourquoi une équipe hollandaise a inclus 48 patients dont la majorité (81 %) avaient résisté à d'autres thérapies ciblées, y compris d'autres inhibiteurs de JAK et des produits biologiques. 34 patients (71 %) utilisaient encore le

traitement par upadacitinib au dernier suivi (durée médiane de 46,5 semaines). 14 patients (29 %) ont arrêté le traitement en raison d'inefficacité ou d'EI. Le traitement par upadacitinib a entraîné une diminution significative de la gravité de la maladie au cours d'un suivi médian de 37,5 semaines. L'IGA médiane au départ est passée de 3 (IQR 2-3) à 1,5 (IQR 1-2) au dernier examen ($p < 0,001$). Le NRS médian des démangeaisons est passé de 7 (IQR 5-8) au départ à 2,25 (IQR 0,25-6,5) au dernier examen ($p < 0,001$). Trois patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. 48 effets indésirables ont été rapportés, dont des éruptions de type acnéique (25 %), des nausées (13 %) et des infections des voies respiratoires (10 %).

>>> Upadacitinib chez l'adolescent sur 76 semaines [17]

Une équipe américaine a évalué l'efficacité de l'upadacitinib, 15 mg et 30 mg, avec ou sans corticostéroïdes topiques chez 542 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère pendant 76 semaines.

À la semaine 76, parmi les patients des essais *Measure Up 1*, *Measure Up 2* et *AD Up* (dermocorticoïdes autorisés en plus), l'EASI-75 a été atteint par 89,1 %, 84,4 % et 87,8 % des adolescents prenant de l'upadacitinib 15 mg, respectivement, et par 96,1 %, 93,6 % et 82,7 % des adolescents prenant de l'upadacitinib 30 mg, indiquant le maintien ou l'amélioration de l'EASI-75 sur 76 semaines avec l'upadacitinib. L'efficacité mesurée par l'obtention d'un score vIGA-AD de 0 ou 1 et une amélioration du WP-NRS de 4 points ou plus par rapport à la valeur initiale a été maintenue ou améliorée, de la même manière, jusqu'à la semaine 76 pour les adolescents prenant de l'upadacitinib 15 mg ou 30 mg.

Les deux doses d'upadacitinib étaient généralement sûres et bien tolérées chez les adolescents après une exposition à long terme pendant 76 semaines. Un

nombre plus faible d'eczéma *herpeticum* a été signalé dans le groupe upadacitinib, 30 mg, (un événement) par rapport au groupe upadacitinib, 15 mg, (huit événements). Le zona a été signalé plus fréquemment avec l'upadacitinib 30 mg, par rapport à l'upadacitinib 15 mg. Comme chez les adultes, la plupart des événements de zona, signalés chez les adolescents, impliquaient un seul dermatome. Aucun événement cardiovasculaire indésirable majeur, accident thrombo-embolique veineux, tuberculose active, lymphome, dysfonctionnement rénal, cancer de la peau non mélanocytaire (NMSC) ou perforation gastro-intestinale n'a été observé.

L'acné était l'effet indésirable le plus fréquent (essais *AD Up* et *Measure Up 2*) ou le deuxième effet indésirable le plus fréquent (essai *Measure Up 1*); le plus souvent, l'acné était d'intensité légère et entraînait rarement l'arrêt du traitement. La présentation de l'acné consistait en papules, pustules et comédons inflammatoires et touchait principalement le visage. Aucun cas de conjonctivite allergique n'a été signalé dans les groupes upadacitinib 15 mg et upadacitinib 30 mg au cours de cette période dans les trois études.

>>> Upadacitinib et acné : JAKné [18]

Une équipe italienne a dénombré, sur 15 centres, 48 patients atteints d'acné sur 290 patients traités par upadacitinib (16 %). Le terme de JAKné est utilisé pour nommer cette acné. Parmi eux, 43 patients ont présenté une JAKné d'apparition récente, et cinq ont connu une poussée d'acné préexistante. L'âge médian de la population étudiée était de 27 ans (intervalle : 16-75) et 28 sujets (58 %) étaient des femmes, avec une durée médiane de suivi de 52 semaines (intervalle : 4-148). Cependant, l'apparition de JAKné a été associée à la dose quotidienne de 30 mg d'upadacitinib chez 33 patients (68 %), et elle est survenue dans les 6 mois suivant le début du traitement chez 37 patients (77 %).

I L'Année thérapeutique

La gravité de JAKné était légère à modérée dans la plupart des cas (grade I-II), avec seulement trois cas d'acné sévère (grade III) signalés. Lorsque le traitement était jugé nécessaire (31 %), les patients recevaient généralement des topiques (92 %). Chez 36 patients (75 %), l'apparition de JAKné n'a pas nécessité l'arrêt de l'upadacitinib, et une rechute n'a été observée que chez trois patients (6,3 %).

Pour les auteurs, le point notable de l'étude, et non rapporté précédemment, est l'identification d'un sous-ensemble de patients qui ont développé une JAKné avec une apparition relativement retardée comparée aux rapports précédents. Ils désignent un tel phénomène par le terme de "JAKné à apparition tardive" lorsque l'acné se produit 6 mois après l'introduction de l'upadacitinib.

>>> Upadacitinib vs dupilumab [19, 20]

Une équipe multicentrique a évalué l'efficacité et la sécurité de l'upadacitinib une fois par jour, initié à 15 mg et augmenté à 30 mg en fonction de la réponse clinique, par rapport au dupilumab au sein d'une population d'adolescents et d'adultes atteints de DA (12 à 64 ans). À la semaine 16, davantage de participants du groupe upadacitinib ont atteint le critère principal d'amélioration : EASI 90 et de l'échelle numérique d'évaluation du pire prurit (WP-NRS) 0/1 à la semaine 16 (19,9 % contre 8,9 %), avec des différences observées dès la semaine 4.

L'upadacitinib était également supérieur au dupilumab pour les critères secondaires, notamment l'obtention d'un score EASI 90, d'un WP-NRS 0/1 et d'une amélioration ≥ 4 points du WP-NRS à la semaine 16. L'utilisation de traitement de secours topique était également moins fréquente chez les patients du groupe upadacitinib (9,6 % contre 25,1 %), ce qui souligne que cette approche peut également réduire la dépendance aux médicaments topiques tels que les stéroïdes topiques.

Les deux traitements ont été bien tolérés, 2 % des patients du groupe upadacitinib et 1,3 % des patients du groupe dupilumab ayant arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (12,7 % upadacitinib, 7,4 % dupilumab), l'acné (12 % upadacitinib, 1,5 % dupilumab), les céphalées (5,9 % upadacitinib, 3,5 % dupilumab) et les infections des voies respiratoires supérieures (5,9 % upadacitinib, 4,6 % dupilumab).

Pour environ 70 % des participants, la dose a été augmentée de 15 mg par jour à 30 mg par jour, la plupart des augmentations étant motivées par des critères de démangeoisons (incapacité à obtenir une amélioration ≥ 4 points du score WP-NRS par rapport à la valeur initiale). Comme les effets secondaires de l'upadacitinib dépendent de la dose, cet essai souligne que le fait de commencer à une dose de 15 mg par jour, en l'augmentant si le patient ne fait pas de progrès cliniques suffisants au cours des 4 à 8 semaines suivantes, peut toujours entraîner des taux élevés d'efficacité clinique rapide, tout en permettant à de nombreux patients de rester à une dose plus faible qui peut être mieux tolérée.

2. Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif des Janus kinases (JAK) 1 et 2. Le baricitinib inhibe de manière transitoire la signalisation intracellulaire des cytokines pro-inflammatoires, notamment les cytokines TH2 : IL4, IL13 et IL31 ; la cytokine TH17/TH22 IL22 ; et la cytokine dérivée de TH1 : IFN- γ . L'IL4, l'IL13 et surtout l'IL31 sont également des cytokines pruritogènes, favorisant le prurit lié à la DA par l'activation directe ou indirecte des neurones sensitifs.

Dans une analyse *post hoc*, Wollenberg *et al.* [21] ont cherché à étudier les effets du baricitinib sur les sous-scores EASI individuels, à savoir l'excoriation, l'œdème/papulation, l'érythème

et la lichénification, dans les essais en monothérapie ou en association avec les dermocorticoïdes.

Le baricitinib 4 mg a montré des améliorations rapides et prolongées des quatre signes cliniques dans les deux cohortes. Des effets significatifs sont apparus à la semaine 1 pour les scores d'excoriation, d'œdème/papulation et d'érythème en monothérapie ($p < 0,001$) et en thérapie combinée TCS ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,001$), ont atteint un plateau à la semaine 4 et sont restés significatifs par rapport au placebo jusqu'à la semaine 16. L'effet sur les scores de lichénification est également apparu précocement, à la semaine 1 en monothérapie ($p < 0,05$) et à la semaine 2 en thérapie combinée ($p < 0,001$), avec des scores s'améliorant continuellement sans plateau clair. L'ampleur de l'effet était la plus élevée pour les scores d'excoriation, présentant une réduction quasi-maximale à la semaine 1 de monothérapie et restant la plus élevée à tous les points temporels en thérapie combinée.

>>> Baricitinib chez l'enfant [22]

Le baricitinib a reçu une autorisation réglementaire dans l'Union européenne pour les patients ≥ 2 ans atteints d'une DA modérée à sévère en octobre 2023. Wollenberg *et al.* ont rapporté les résultats d'innocuité et d'efficacité à long terme de BREEZE-AD-PEDS chez des enfants de 2 à 18 ans. Au total, 467 patients ont reçu du baricitinib pendant 750,7 années-patients. La proportion de répondeurs/répondeurs partiels (à la semaine 16) qui ont atteint le score vIGA-AD 0/1 à la semaine 52 était plus élevée pour l'équivalent de 4 mg de baricitinib (56,8 %) par rapport à tous les autres groupes de traitement (42,2 %, 47,7 % et 39,7 % pour l'équivalent de 2 mg, l'équivalent de 1 mg et le placebo, respectivement). La plupart des événements indésirables liés au traitement était d'intensité légère/modérée.

Aucun décès, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde ou évé-

nement thrombotique artériel, événement cardiovasculaire indésirable majeur, tumeur maligne, événement de tuberculose ou perforation gastro-intestinale n'a été signalé. Le profil de tolérance était similaire avec le profil de sécurité établi pour le baricitinib chez les adultes atteints de DA modérée à sévère, sans nouveaux signaux de sécurité identifiés. Ces résultats suggèrent que le profil bénéfice/risque du baricitinib chez les patients pédiatriques reste favorable pendant un traitement à long terme.

>>> Comparaison en vie réelle du baricitinib et du dupilumab [23]

Dans une étude taïwanaise, 76 personnes atteintes d'une DA modérée à sévère, ayant présenté de mauvaises réponses aux traitements topiques ont suivi un traitement d'au moins 16 semaines, 48 personnes recevant du dupilumab et 28 personnes recevant du baricitinib. Le choix du médicament a été déterminé par les patients eux-mêmes après des discussions approfondies. Le baricitinib a été administré à une dose quotidienne de 4 mg tandis que le dupilumab a initialement été administré à une dose de charge de 600 mg, suivie de doses bimensuelles de 300 mg.

Après le traitement, les scores EASI ont été réduits rapidement, sans différence significative observée entre les groupes à aucun moment. À la semaine 16, le score EASI moyen était de 4,8 dans le groupe dupilumab et de 6,5 dans le groupe baricitinib. En termes d'amélioration de l'EASI, des proportions similaires de patients ont atteint EASI 50, EASI 75, EASI 90 et EASI 100 entre les groupes. À la semaine 16, l'EASI 75 a été atteint chez 79,17 % et 71,43 % des patients traités par dupilumab et baricitinib, respectivement.

Les biomarqueurs ont été étudiés avant et après traitement. Le nombre d'éosinophiles circulants s'est considérablement amélioré dans les deux groupes de

traitement après le traitement alors que les taux d'IgE sériques ont diminué de manière significative, uniquement chez les patients recevant du dupilumab, et non chez ceux recevant du baricitinib. Il a été observé une diminution notable des taux de CD30 et d'éotaxine-3, ainsi qu'une augmentation significative du taux de chimioattractant alpha des cellules T inductibles par l'IFN (I-TAC) après le traitement par dupilumab. Parallèlement, le traitement par baricitinib a entraîné des réductions significatives des taux de CD30, d'IL-2R, d'IFN-gamma, d'IL18, d'IL22, de chimiokine dérivée des macrophages et d'éotaxine-3. Les comparaisons entre les groupes après les traitements ont révélé que les patients recevant du dupilumab avaient des taux significativement plus faibles de CD30, d'éotaxine-3 et de peptide activant les neutrophiles épithéliaux, mais un taux significativement plus élevé de chimioattractant alpha des cellules T inductible par l'IFN, par rapport à ceux recevant du baricitinib. Ces résultats suggèrent que le dupilumab entraîne une réduction plus prononcée des chimiokines TH2 par rapport au baricitinib, tandis que le baricitinib exerce une inhibition plus forte sur les cytokines et les chimiokines TH1 que le dupilumab.

De plus, les taux d'IgE initiaux ont démontré la plus forte corrélation avec l'activité initiale de la maladie. Néanmoins, malgré les réductions de nombreux niveaux de biomarqueurs après le traitement, ces changements n'étaient pas bien corrélés avec l'amélioration clinique.

3. Abrocitinib

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif de Janus kinase (JAK) 1.

Une étude rétrospective observationnelle non interventionnelle [24], dans des conditions réelles de pratique clinique de patients traités par abrocitinib 100 ou 200 mg par voie orale,

a été réalisée dans quinze hôpitaux en Espagne pour évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité.

La cohorte comprenait 76 patients d'un âge moyen de 33,93 ans ; 57,89 % étaient des hommes. Avant l'abrocitinib, 36,84 % n'avaient jamais reçu de thérapies avancées. Les scores moyens initiaux étaient : SCORAD 47,04, EASI 21,79 et DLQI 15,01. À la semaine 24, il y a eu des améliorations significatives : l'EASI a été réduit à 2,81 et 70,58 % des patients ont atteint l'EASI 75. Cependant, 18,42 % ont arrêté le traitement, principalement en raison de son inefficacité ou d'effets indésirables. Le profil de sécurité était favorable, 22,37 % ayant signalé des événements indésirables (EI) légers et un cas grave de lymphome cutané. Il faut noter que 70,59 % (12 patients sur 17) qui n'avaient pas répondu à l'upadacitinib ont montré une bonne réponse à l'abrocitinib. Il a été suggéré que bien que les deux médicaments partagent le même mécanisme d'action en inhibant sélectivement JAK1, ils ne sont pas des molécules identiques et diffèrent dans leurs propriétés pharmacodynamiques, leur affinité et leur sélectivité pour les isoformes de JAK.

>>> Efficacité à court terme et tolérance [25]

Une étude italienne rétrospective multicentrique de 16 semaines a été réalisée pour évaluer l'efficacité à court terme et la sécurité de l'abrocitinib chez les patients atteints de DA modérée à sévère. Elle a porté sur 85 patients adultes de 14 unités de dermatologie italiennes atteints de DA modérée à sévère et traités par abrocitinib 100/200 mg. À la semaine 12 de traitement par abrocitinib 200 mg, 44 % des patients ont atteint un IGA 0/1, 63 % un EASI 75 et 39 % un EASI 90. À la semaine 16, une amélioration d'au moins 90 % de l'EASI (EASI90) et de l'IGA 0/1 a été observée chez 49,4 % et 61,2 % des patients, respectivement. Une réduction d'au moins 4 points du PP-NRS et du S-NRS par rapport à la

I L'Année thérapeutique

valeur initiale a été obtenue par 70,6 % des patients pour les deux critères d'évaluation. Aucun rapport de sécurité significatif n'a été observé pendant la période d'étude. Les patients naïfs présentaient de meilleurs taux d'EASI 90 par rapport aux patients qui avaient précédemment échoué au dupilumab.

>>> Tolérance [26]

Une analyse de la tolérance à long terme (4 ans) de l'abrocitinib a été réalisée sur les 3 802 patients inclus dans les précédentes études cliniques. Les infections graves les plus fréquentes avec l'abrocitinib à dose constante de 200 mg et 100 mg étaient le zona (0,5 % et 0,2 %), la pneumonie (0,2 % avec l'une ou l'autre dose) et l'herpès simplex (0,1 % avec l'une ou l'autre dose). Les facteurs de risque du zona étaient des antécédents de zona, la dose d'abrocitinib de 200 mg, l'âge ≥ 65 ans, un nombre absolu de lymphocytes $< 1\,000/\text{mm}^3$ avant l'événement et le fait de résider en Asie. Pour les infections graves, un poids corporel > 100 kg était un facteur de risque. Le taux d'incidence/100 années-patients (IC95 %) avec la dose combinée constante d'abrocitinib de 200 mg et 100 mg était plus élevé chez les patients plus âgés (≥ 65 ans) que chez les patients plus jeunes (âgés de 18 à < 65 ans) pour les événements indésirables graves (17,6 [11,7-25,4] contre 6,7 [5,8-7,8]), les tumeurs malignes excluant le cancer de la peau non mélanocytaire (2,4 [0,6-6,0] contre 0,1 [0,0-0,4]), le cancer de la peau non mélanocytaire (2,4 [0,6-6,1] contre 0,2 [0,1-0,4]), la lymphopénie (3,5 [1,3-7,6] contre 0,1 [0,0-0,3]) et la thromboembolie veineuse (1,7 [0,4-5,1] contre 0,1 [0,0-0,3]).

Le taux d'incidence/100 années-patients (IC95 %) de cancer de la peau non mélanocytaire avec la dose combinée cohérente de 200 mg et 100 mg d'abrocitinib était plus élevé chez les fumeurs actuels/anciens (0,9 [0,4-1,6]) que chez les non-fumeurs (0 [0,0-0,1]).

■ Conclusion [27]

Quel traitement systémique pour quel patient ?

De nombreux facteurs sont à prendre en compte et à discuter avec le patient dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée concernant le choix de toute thérapie systémique : mode et début d'action, efficacité et sécurité à court et long termes, facteurs de risque, comorbidités et autres facteurs propres au patient, par exemple, l'âge, le rapport coût/efficacité et les exigences réglementaires.

Le tralokinumab, le lébrikizumab et l'upadacitinib sont autorisés pour les adolescents. Le dupilumab l'est également pour les enfants.

Outre la DA, les comorbidités doivent être prises en compte. Les comorbidités approuvées pour le dupilumab comprennent les maladies de type II (asthme, rhinosinusite chronique et polypes nasaux, œsophagite à éosinophile, prurigo nodulaire), pour le baricitinib : polyarthrite rhumatoïde, arthrite juvénile idiopathique et pelade ; et pour l'upadacitinib : polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, RCH et maladie de Crohn. D'autres indications pour plusieurs agents font l'objet d'essais cliniques.

Les recommandations de l'EMA concernant les patients à risque d'accidents cardiovasculaires majeurs, de thrombose veineuse profonde, de tumeurs malignes, le tabagisme (ancien) et l'âge ≥ 65 ans doivent être pris en compte, mais également les fonctions hépatique et rénale, l'hyperlipidémie, la tuberculose, la grossesse, la prédisposition à la conjonctivite, les infections, etc.

La voie d'administration peut également être importante pour certains patients, à savoir la prise orale quotidienne (JAKi) par rapport aux injections sous-cutanées (produits biologiques).

L'apparition de la réponse dans le traitement par JAKi est rapide dans les 2 premières semaines. Pour les produits biologiques, le délai est un peu plus long : de quelques semaines à quelques mois (lébrikizumab 4 semaines, dupilumab 4 à 6 semaines, tralokinumab 4 à 8 semaines).

L'upadacitinib et l'abrocitinib ont la plus grande efficacité à court terme parmi les thérapies ciblées systémiques approuvées.

Chez les répondeurs, le dupilumab, le lébrikizumab et le tralokinumab rattrapent leur retard en termes d'efficacité à long terme et de bénéfice clinique supplémentaire dans le cadre d'une utilisation continue et d'un bon profil de sécurité. Pour le dupilumab, le tralokinumab et le lébrikizumab, aucun contrôle de laboratoire n'est formellement requis.

Pour les JAKi, des contrôles de laboratoire sont recommandés au départ, après 4 semaines, puis tous les mois sous traitement, y compris la numération globulaire complète, la fonction rénale, hépatique, lipidique et les CPK. Avant le début du JAKi, les patients doivent être dépistés pour les infections, l'hépatite et la tuberculose, et réaliser une radiographie thoracique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BECK LA, BISSONNETTE R, DELEURAN M *et al.* Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A 5-Year Open-Label Extension Study. *JAMA Dermatol*, 2024;160:805-812.
2. BOESJES CM, KAMPHUIS E, DE GRAAF M *et al.* Long-term effectiveness and reasons for discontinuation of dupilumab in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2024;160:1044-1055.
3. CHOKEVITTAYA P, JIRATTIKANWONG N, THONGNARM T *et al.* Factors associated with dupilumab response in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:3044-3056.

4. TONG Z, ZHOU K, ZOU Y *et al.* Decoding real-world outcomes: Exploring clinical features associated with efficacy in patients treated with dupilumab. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1061-1063.
5. JIA Q, CAO Q, PENG C *et al.* Predictive features for effectiveness of dupilumab in elderly patients with atopic dermatitis: a real-world study. *Br J Dermatol*, 2024;191:848-850.
6. LI A, MUSTERS AH, HYSENI A *et al.* Dupilumab-associated (hyper)eosinophilia in patients with atopic dermatitis: a single-centre cohort study of the TREAT NL (TREATment of Atopic eczema, the Netherlands) registry. *Br J Dermatol*, 2024;191:1012-1013.
7. GARATE D, THANG CJ, CHANG CT *et al.* Risk of malignancy associated with use of dupilumab *versus* other treatments in atopic dermatitis patients: A national database analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024:S2213-2198(24)01180-2.
8. AVALLONE G, CAVALLO F, TANCREDI A *et al.* Association between maternal dupilumab exposure and pregnancy outcomes in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A nationwide retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:1799-1808.
9. BEYROUTI A, DEUZE J, FONTAS E *et al.* Switching from dupilumab to tralokinumab or janus kinase inhibitors in cases of ocular and/or facial adverse events in patients with atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;S2213-2198:01241-8.
10. KATOH N, TANAKA A, TAKAHASHI H *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with lebrikizumab and concomitant topical corticosteroids: a 68-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in Japan (Adhere-J). *Br J Dermatol*, 2024, 23:ljae394.
11. BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E, LYNDE C *et al.* Cendakimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2024;160:856-864.
12. SILVERBERG JI, STROBER B, FEINSTEIN B *et al.* Efficacy and safety of rade-mikibart (CBP-201), a next-generation mAb targeting IL-4Ralpha, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 2 randomized trial (CBP-201-WW001). *J Allergy Clin Immunol*, 2024;153:1040-1049.
13. ABDELHALIM A, YILMAZ O, ELISHAIKH BERAIR M *et al.* A Narrative review of the OX40-OX40L pathway as a potential therapeutic target in atopic dermatitis: focus on rocatinlimab and amltelimab. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024;14:3197-3210.
14. WEIDINGER S, BLAUVELT A, PAPP KA *et al.* Phase 2b randomized clinical trial of amltelimab, an anti-OX40 ligand antibody, in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2024:S0091-6749 :01175-8.
15. EMMA GUTTMAN-YASSKY E, CROFT M *et al.* The role of OX40 ligand/OX40 axis signalling in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2024;191:488-496.
16. SCHLÖSSER AR, BOEIJINK N, OLYDAM J *et al.* Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:384-392.
17. PALLER AS, MENDES-BASTOS P, SIEGFRIED E *et al.* Upadacitinib in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of 3 phase 3 randomized clinical trials through 76 weeks. *JAMA Dermatol*, 2024;160:1304-1313.
18. AVALLONE G, MASTORINO L, TAVOLETTI G *et al.* Clinical outcomes and management of JAK inhibitor-associated acne in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis undergoing upadacitinib: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2024;90:1031-1034.
19. BARBIERI JS. Levelling up outcomes in atopic dermatitis through personalized dosing of upadacitinib. *Br J Dermatol*, 2024;192:5.
20. SILVERBERG JI, BUNICK CG, HONG HC *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib *versus* dupilumab in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: week 16 results of an open-label randomized efficacy assessor-blinded head-to-head phase IIIb/IV study (Level Up). *Br J Dermatol*, 2024;192:36-45.
21. WOLLENBERG A, SIMON D, KULTHANAN K *et al.* Baricitinib treatment rapidly improves the four signs of atopic dermatitis assessed by Eczema Area and Severity Index (EASI) clinical subscores. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2024;38:695-702.
22. WOLLENBERG A, IKEDA M, CHU CY *et al.* Longer-term safety and efficacy of baricitinib for atopic dermatitis in pediatric patients 2 to <18 years old: a randomized clinical trial of extended treatment to 3.6 years. *J Dermatolog Treat*, 2024;35:2411834.
23. CHO YT, LEE MS, CHANG WY *et al.* Comprehensive real-world comparisons between baricitinib and dupilumab treatments for moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2024;12:1924-1927.
24. ARMARIO-HITA JC, PEREYRA-RODRIGUEZ JJ, GONZÁLEZ-QUESADA A *et al.* Treatment of atopic dermatitis with abrocitinib in real practice in Spain : efficacy and safety results from a 24-week multicenter study. *Int J Dermatol*, 2024;63:e289-e295.
25. GARGIULO L, IBBA L, ALFANO A *et al.* Short-term effectiveness and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a 16-week real-world multicenter retrospective study - il AD (Italian landscape atopic dermatitis). *J Dermatolog Treat*, 2024;35:2411855.
26. SIMPSON EL, SILVERBERG JI, NOSBAUM A *et al.* Integrated safety update of abrocitinib in 3802 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: data from more than 5200 patient-years with up to 4 years of exposure. *Am J Clin Dermatol*, 2024;25:639-654.
27. MÜLLER S, MAINZ L, BIEBER T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*, 2024;79:1501-1515.

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