

L'actualité médicale de la dermatite atopique

Avril 2019

Le «reste à charge» des atopiques adultes en France

Launois R, Ezzedine K, Cabout E et al.

Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, publié en ligne le 19 Mars.

La France bénéficie d'un des meilleurs systèmes de protection sociale du monde. Pourtant, dans le cas de la dermatite atopique, les dépenses occasionnées par la maladie ne sont habituellement pas totalement prises en charge, parce qu'elles ne sont pas considérées comme du domaine strictement médical. Les auteurs ont voulu savoir ce que représentait le reste à charge pour les adultes atopiques. 1024 patients consultant dans une structure hospitalière spécialisée ont répondu à un questionnaire comportant une estimation de leurs dépenses personnelles liées à la dermatite atopique. Selon le PO-SCORAD évalué simultanément, 31,9% des patients présentaient une DA sévère, 40,4% une DA modérée et 27,6% une DA légère.

La moyenne des dépenses non remboursées, ni par l'assurance maladie ni par une assurance privée, telle qu'elles ont été estimées par ces patients, était de 350 € par patient et par an, avec une corrélation nette avec la gravité de la maladie. Ce sont les DA graves qui sont les plus coûteuses : 462 € par an en moyenne.

Les émoullients constituent la part la plus importante de ces dépenses : 254,7 € par an en moyenne pour les DA graves, avec de grandes variations probablement dues à des choix individuels qui n'ont pas été détaillés. Viennent ensuite les produits d'hygiène (103,4 € pour les DA graves), les photoprotecteurs (54,7€), les pansements (86,2 €). Les moyennes annuelles des dépenses pour vêtements liées à la DA ont été évaluées à 162 €, et celles pour suppléments diététiques à 134,9€. On sait que les régimes alimentaires particuliers ne sont pas recommandés dans la DA ; ils sont cependant appréciés, et en tout cas utilisés, par de nombreux patients à la recherche de tout moyen d'amélioration possible. Au total, pour un patient aux revenus faibles, une DA sévère représente une charge financière importante. Bien que la DA soit à l'évidence une maladie de longue durée, seulement 20% des patients bénéficient de la prise en charge correspondante. Les auteurs considèrent qu'il convient d'élargir le périmètre des remboursements pour inclure les produits qui ne sont pas uniquement médicamenteux. En particulier, les émoullients, dont on a montré qu'ils contribuent à prévenir les poussées inflammatoires, devraient pris en charge en conséquence.

Quelle note méritent les médecins prescripteurs ?

Fleischer AB Jr.

Guideline-based medicine grading on the basis of the guidelines of care for ambulatory atopic dermatitis treatment in the United States.

J Am Acad Dermatol 2019;80:417-424.

Dans le monde idéal de l'«evidence-based medicine», les recommandations, ou guidelines, sont acceptées par tous et irréprochables, tous les médecins les appliquent et tous les patients bénéficient ainsi des meilleurs traitements possibles. Qu'en est-il en réalité ? La question est complexe, et Alan Fleischer ne prétend pas la résoudre entièrement, mais il apporte ici un éclairage intéressant. Il a examiné les prescriptions médicamenteuses de 228 consultations représentatives de plus de 5 millions de consultations effectuées aux USA entre 2006 et 2015 avec pour diagnostic unique «dermatite atopique». Les prescriptions non médicamenteuses, dont les émoullients si utiles, ne sont pas prises en compte. Il s'agissait pour moitié de jeunes enfants, pour moitié d'adultes. 30% des consultations étaient effectuées par des dermatologues, 32% par des pédiatres, 15% par des généralistes, et 29% par d'autres spécialistes. L'examen des prescriptions permet de leur attribuer une note représentant leur adéquation avec les guidelines publiées par l'AAD. Cette note, selon le système scolaire et universitaire américain, va de A à F, et idéalement tous les médecins devraient obtenir A.

Mais ce n'est pas le cas. Certains médecins sont effectivement notés A, mais en moyenne les notes de l'ensemble des prescripteurs sont B ou C, selon le modèle de recommandation mis en oeuvre. On identifie plusieurs types de prescriptions franchement différentes des guidelines. Par exemple, 46% des patients consultant des généralistes reçoivent des corticoïdes généraux (contre aucun pédiatre, et 18% des dermatologues). Autre exemple, 20% des patients des dermatologues se voient prescrire des anti-histaminiques non sédatifs, dont l'inutilité est affirmée par tous les guidelines. L'auteur conclut que les médecins auraient avantage à relire les guidelines, et qu'il faudrait mieux étudier la différence entre la rédaction des guidelines et leur mise en pratique.

Etude non invasive de la biologie du stratum corneum

Hulshof L, Hack DP, Hasnoe QCJ et al.

A minimally invasive tool to study immune response and skin barrier in children with atopic dermatitis.

Br J Dermatol 2019;180:621-630.

Cette étude non invasive utilise la technique du «tape-stripping», ou arrachage de la partie superficielle de la couche cornée par une bandelette ou un disque adhésif. Le tape stripping permet d'analyser la morphologie des cornéocytes, et de doser des constituants épidermiques, comme les

composants du NMF qui renseignent sur l'hydratation, et aussi de nombreux médiateurs inflammatoires. Dans cette étude, 28 médiateurs ont ainsi pu être mesurés, à partir de ces prélèvements superficiels effectués sur l'avant-bras d'enfants atopiques, en peau lésionnelle et non lésionnelle, et d'enfants non atopiques à titre de témoins. Avant d'indiquer les résultats rapportés ici, il faut dire que les promoteurs de cette technique en attendent surtout des renseignements individualisés, permettant de déterminer, par exemple, quel traitement ciblé est indiqué chez un patient donné. Mais nous n'en sommes pas là, même si la médecine personnalisée progresse à grands pas. Il faut en tout cas noter que le caractère non invasif du tape stripping le rend facilement acceptable par les enfants, et facile à répéter, contrairement aux prises de sang et biopsies cutanées, non adaptées au suivi des patients atteints de dermatite atopique.

L'étude porte sur 53 enfants atopiques et 50 témoins. Les niveaux d'expression épidermique de plusieurs cytokines inflammatoires et chimiokines sont plus élevés en peau lésionnelle atopique qu'en peau non lésionnelle. Certaines des variations sont corrélées avec le SCORAD. Chez les enfants à peau claire, le NMF est diminué en peau atopique, mais ceci n'est pas retrouvé chez les enfants à peau foncée. Ainsi, il est possible d'évaluer l'inflammation et les composants de la barrière, et ceci devrait permettre de mieux connaître les anomalies atopiques et la meilleure façon de les combattre.

Stress, prurit, grattage

Mochizuki H, Lavery MJ, Nattkemper LA et al.

Impact of acute stress on itch sensation and scratching behaviour in patients with atopic dermatitis and healthy controls.

Br J Dermatol 2019;180:821-827.

Cette étude expérimentale éclaire l'importance des stress psychologiques pour les patients atopiques. Les auteurs ont étudié, chez des adultes atopiques en comparaison avec des sujets sains, les conséquences d'un stress psychologique standardisé. Il s'agit du stress social de Trier (ville allemande où il a été conçu) qui consiste à placer les sujets dans la situation d'un entretien d'embauche et d'un exercice d'arithmétique à effectuer devant un « jury ». Cette stimulation entraîne une perception du niveau de stress équivalente chez les atopiques et les témoins, mais chez les atopiques elle est corrélée avec la gravité de l'eczéma, mesurée par le score EASI. Les auteurs ont ensuite étudié l'influence de ce test de stress sur le prurit induit sur l'avant-bras par des spicules de cowhage (poil à gratter), sur l'envie de gratter qui en résulte localement, et aussi sur les mouvements de grattage sur l'ensemble du corps. Globalement, le stress entraîne chez les atopiques une diminution des démangeaisons ressenties localement et à l'opposé une augmentation du grattage à distance, alors qu'il ne modifie ni prurit ni grattage chez les témoins non atopiques. Cette particularité de la réponse du système nerveux central aux stimuli stressants joue probablement un rôle important dans la dermatite atopique. Sonia Ständer, en commentant cette étude, se demande si la prise en compte de la dimension neuro-psychologique du

prurit et du grattage ne pourrait pas contribuer au succès des traitements immunologiques, auxquels les patients sont inégalement sensibles. Il est probable que les techniques de réduction du stress seraient bénéfiques aux patients atopiques, du moins à certains d'entre eux.

Mise au point sur le microbiome et la bactériothérapie

Paller AS, Kong HH, Seed P et al.

The microbiome in patients with atopic dermatitis.

J Allergy Clin Immunol 2019;143:26-35.

Si vous suivez régulièrement nos Actualités médicales, vous savez que depuis plusieurs années on a montré que les bactéries commensales de la peau, qu'on appelait la flore cutanée et qu'on appelle aujourd'hui le microbiome, sont un acteur important de l'immunité cutanée et notamment de la dermatite atopique. Plus précisément, des staphylocoques non pathogènes protègent contre les staphylocoques dorés pathogènes et une défaillance de cette protection est observée dans la DA, notamment lors des poussées. Reste à savoir si ce sont les bactéries qui entraînent l'inflammation, ou l'inflammation et les anomalies de barrière qui favorisent leur déséquilibre ; cette question fait l'objet de nombreuses études. Les staphylocoques non pathogènes, comme *S epidermidis*, *S hominis*, *S lugdunensis*, produisent des substances antimicrobiennes qui pourraient corriger la défaillance des défenses de la peau atopique. L'application des bactéries commensales elles-mêmes a montré son efficacité sur des modèles souris de DA. Des essais cliniques préliminaires positifs ont été récemment effectués, qui ont montré l'efficacité de l'application topique d'extraits de staphylocoques non pathogènes et aussi d'une autre bactérie, *Roseomonas mucosa*. Ainsi, l'arsenal anti-DA, qui comporte actuellement des traitements de la barrière (émollients) et des traitements de l'inflammation, pourrait à l'avenir s'enrichir de traitements ciblant directement la dysbiose bactérienne.

Efficacité des traitements systémiques

Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR.

Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis.

J Am Acad Dermatol 2019;80:411-416.

A l'heure où de nombreux traitements généraux de la DA sont développés, il est important de connaître l'efficacité des traitements actuels. Ce n'est pas très simple, d'une part parce que ces médicaments n'ont été que très rarement comparés entre eux, et aussi parce que tous n'utilisent pas les mêmes critères d'évaluation, même si les scores EASI et SCORAD tendent à s'imposer. Cet article passe en revue 41 publications concernant les traitements généraux de la DA chez des adultes et chez les enfants. Plutôt que d'enfants, il faudrait parler de patients de moins de 18 ans, chez qui peu d'essais ont été effectués : seulement 6 publications. La conclusion est sans surprise : la cyclosporine

d'une part, le dupilumab d'autre part, améliorent significativement l'évolution de la DA, à la fois en considérant les scores d'eczéma et les scores de qualité de vie. Le choix entre ces deux traitements dépend de nombreuses considérations, médicales et économiques. Il faut considérer cette conclusion comme provisoire. Les nouveaux traitements en développement (voir plus loin), les essais chez les enfants (pour le moment, seule la cyclosporine a été montrée efficace dans ce groupe), les essais d'efficacité à long terme et la prise en compte de la tolérance à long terme, devraient permettre d'enrichir nos connaissances sur les performances de ces traitements.

Essais cliniques, agences d'enregistrement, prescripteurs

Weidinger S, Apfelbacher C.

A critical appraisal and implications of the new National Institute for Health and Care Excellence guideline on dupilumab for treating moderate-to-severe atopic eczema.

Br J Dermatol 2019;180:435-437.

Il ne fait aucun doute que le dupilumab constitue un très appréciable progrès dans le traitement de la dermatite atopique, et sa disponibilité pour tous les patients est très attendue. Mais entre les résultats des essais cliniques effectués par les experts pour les industriels et les prescripteurs dans ce qu'on appelle « la vraie vie », il y a les agences d'enregistrement et les décisions des organismes payeurs. Aux USA, la FDA autorise les mises sur le marché et les assureurs sont privés. En France, il 'agit de l'Agence du médicament et de l'assurance maladie, organismes publics qui examinent efficacité et sécurité, et évaluent le service médical rendu. Au Royaume Uni, on attache beaucoup d'importance aux recommandations du NICE, Institut National pour l'Excellence en Santé. Les recommandations du NICE servent aussi à beaucoup d'autres pays pour les décisions de remboursement.

La FDA a autorisé le dupilumab pour les DA de l'adulte non correctement contrôlées par les traitements topiques. En Europe, les agences comme NICE sont plus restrictives, prenant en compte notamment le rapport prix/efficacité, et le recommandent seulement après échec (ou intolérance ou contre-indication) d'un autre traitement systémique, en général la cyclosporine. Tout ceci pose problème, ce qui ne surprendra pas tant le traitement de la DA est complexe. Qu'appelle-t-on « correctement contrôlé » ? Quelle place pour les dermocorticoïdes ? Faut-il vraiment placer la cyclosporine avant le dupilumab ? Quelle durée de traitement ? Toutes ces questions seront difficiles à résoudre, et il est pourtant urgent de les étudier, notamment parce que d'autres traitements sont en développement, nous en parlerons plus loin. Une des solutions serait de renforcer les collaborations internationales et les travaux conjoints entre industriels et universitaires. Des initiatives en ce sens sont déjà opérationnelles, comme le groupe HOME sur la nécessaire harmonisation des évaluations cliniques, et le groupe TREAT pour constituer un registre des traitements.

Le « pipeline » est bien rempli

Ce qu'on appelle le pipeline dans l'industrie pharmaceutique, c'est l'ensemble des médicaments en développement. Le chemin est long, très long, entre la conception d'une molécule, son évaluation pré-clinique, les différentes phases des essais cliniques, et sa mise sur le marché ; tous les appelés ne seront pas élus. Dans le cas de la dermatite atopique, le pipeline a longtemps été vide ou presque, ce qui contrastait péniblement avec le cas du psoriasis, pour lequel de nombreux nouveaux traitements ont été récemment commercialisés. Cette situation est en train de changer, et de nombreux médicaments sont actuellement en développement, plus ou moins avancé. Certains appartiennent à la classe des Biologiques (anticorps monoclonaux) à la suite du dupilumab, d'autres sont des petits molécules actives par voie orale ou topique et agissant à d'autres niveaux de l'inflammation atopique. Ces médicaments ne sont pas encore utilisables, mais certains essais cliniques, publiés dans la presse internationale, sont encourageants. Voici quatre essais cliniques récemment publiés, qui sont loin d'épuiser le sujet (Par exemple, nous avons parlé précédemment du nemolizumab, nous n'y revenons pas ici, et il y a d'autres innovations...). Rappelons aussi que tous ces essais sont préliminaires, et que ces traitements feront l'objet d'études supplémentaires avant d'être présentés aux agences d'enregistrement.

Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E et al.

Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb.

J Allergy Clin Immunol 2019;143:135-141.

Le dupilumab inhibe un récepteur commun à l'IL-4 et à l'IL-13. Etant donné le rôle de l'IL-13 dans l'inflammation atopique, il est logique de rechercher quelle efficacité aurait un anticorps dirigé uniquement contre l'IL-13. Deux de ces anticorps sont actuellement en développement : le lebrikizumab et le tralokinumab. Dans l'essai clinique rapporté ici, plusieurs doses de tralokinumab ont été comparées au placebo chez des patients atopiques adultes. Aux doses les plus élevées, l'efficacité est significativement supérieure à celle du placebo, ce qui constitue un résultat encourageant. On ne signale pas d'effet secondaire particulier, notamment oculaire, mais on sait que les essais cliniques préliminaires sont souvent insuffisants pour pleinement apprécier la tolérance des médicaments.

Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, van der Merwe R.

Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial.

J Am Acad Dermatol 2019;80:1013-1021.

Le tezepelumab est un anticorps dirigé contre la cytokine TSLP, qui joue un rôle important dans la physiopathologie de la DA. Dans cet essai clinique, les réponses au tezepelumab ont été supérieures aux réponses au placebo, mais de façon non significative. C'est peut-être dû au fait que les patients utilisaient aussi des dermocorticoïdes, et que les réponses au placebo ont été inhabituellement favorables. D'autres essais cliniques sont prévus.

Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O et al.

Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study.

J Am Acad Dermatol 2019;80:913-921.

Le baricitinib fait partie des JAK inhibiteurs. Ces médicaments dont il existe des formes orales et des formes topiques inhibent les kinases appelées JAK (Janus kinases) qui transmettent à l'intérieur des cellules le signal apporté par les cytokines inflammatoires. Ils ont donc le potentiel d'inhiber l'inflammation atopique, ainsi que d'autres types de maladies inflammatoires, comme certains rhumatismes. Cet essai clinique a concerné 124 adultes atopiques. Après une première phase de traitement par dermocorticoïdes seuls, le baricitinib, aux doses de 2 mg ou 4 mg par jour, a été trouvé plus efficace que le placebo : après 4 mois de traitement, plus de 60% des patients obtiennent EASI-50, c'est-à-dire une diminution de moitié des scores de gravité d'eczéma. Ce premier résultat est encourageant.

Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, Kraus JE.

A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis.

J Am Acad Dermatol 2019;80:89-98.

Le tapinarof est un anti-inflammatoire topique original : il active le récepteur aux hydrocarbures (AhR, aryl-hydrocarbon receptor) qui influence à la fois la différenciation TH2 et l'expression de gènes épidermiques. Ce mode d'action rappelle celui des goudrons, anciens traitements topiques des eczémas chroniques et du psoriasis, aujourd'hui abandonnés à cause notamment de leur aspect. Il s'agit ici d'une recherche de la concentration et de la posologie les plus efficaces. Sans entrer dans les détails, on observe que la concentration de 1% obtient des résultats nettement supérieurs à ceux de l'excipient. Bien entendu, d'autres études sont attendues. Un anti-inflammatoire topique non stéroïdien, efficace et bien toléré, serait certainement très bien accueilli.