

L'actualité médicale de la dermatite atopique

Juillet 2019

Le dupilumab dans la vraie vie

Faiz S, Giovannelli J, Podevin C et al, Groupe français de recherche sur l'eczéma atopique (GREAT). Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. J Am Acad Dermatol 2019 ;81:143-151.

Les essais cliniques de médicaments sont une science bien codifiée. Après les essais préliminaires qui ont permis de connaître la toxicité et les doses optimales, les essais de phase 3 établissent l'efficacité du médicament chez plusieurs centaines de patients, en comparaison avec des patients traités par un placebo ou un médicament de référence. Ensuite, si tout va bien, le médicament est commercialisé. Et après? Après, on disposait parfois d'études dites de phase 4, menées par les industriels dans un but uniquement ou principalement promotionnel. Mais les choses sont en train de changer. Cet article concerne l'efficacité et la sécurité du dupilumab « dans la vraie vie ». Qu'est-ce que cela signifie ? On s'est aperçu que les essais cliniques contrôlés de phase 3, y compris les essais randomisés en double insu contre placebo qui constituent le sommet de l'objectivité pharmaceutique, ont certes beaucoup de qualités, mais aussi quelques insuffisances. En particulier, ils recrutent des patients très sélectionnés, sans antécédent perturbant, sans comorbidité, sans traitement associé, Une fois commercialisés, dans ce qu'on appelle donc la vraie vie, les médicaments sont prescrits à des patients dont un certain nombre n'auraient pas été inclus dans un essai clinique. Et ceux-ci ne réagissent pas toujours comme on l'attendrait.

A partir de Mars 2017, le dupilumab a pu être prescrit en France à des patients atopiques graves suivis en milieu hospitalier (donc également sélectionnés, mais de façon différente de celle des essais cliniques). 530 patients en ont reçu jusqu'en Avril 2018, et 241 d'entre eux, suivis dans 29 centres, font l'objet de la présente étude, certes ni randomisée ni contrôlée, mais attentivement suivie par les cliniciens du groupe GREAT. Il s'agissait d'atopiques adultes graves, avec à l'inclusion un SCORAD moyen à 56 ; deux tiers d'entre eux étaient également asthmatiques ; ils avaient tous reçu antérieurement un traitement systémique, cyclosporine pour 75% d'entre eux, méthotrexate pour 54%. Au cours de la période sous dupilumab, 79% des patients utilisaient aussi des dermocorticoïdes, mais on n'a pas de détail sur cette utilisation. Le suivi n'a été en moyenne que de 3,8 mois, et on peut penser que des données à plus long terme seront un jour disponibles. Sur le plan de l'efficacité, les résultats sont très proches de ceux des essais contrôlés : 16,6% des patients obtiennent SCORAD 75, 48,8% obtiennent EASI 75. Ces scores de gravité diminuent en moyenne de 50% environ ; par exemple, le SCORAD médian passe de 56 à 25. Sur le plan de la tolérance par contre, les résultats constituent une surprise. Alors que dans les essais contrôlés 8% environ des patients présentent une conjonctivite sous dupilumab, cet effet indésirable a été observé ici chez 38% des patients (84 cas). Les modalités de l'étude ne permettent pas d'avoir beaucoup de détails sur ces conjonctivites qui ne sont pas infectieuses et semblent allergiques. En tout cas, elles n'ont entraîné l'arrêt du traitement que dans 10 cas. Un second effet indésirable a été observé : des hyperéosinophilies sanguines, qui elles

aussi ont été bénignes. Mais ces deux effets secondaires vont maintenant être plus attentivement étudiés. On voit que l'amélioration de la méthodologie du suivi des médicaments commercialisés constitue à l'évidence un progrès appréciable.

Conjonctivites – Atopie - Dupilumab

Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – International Eczema Council survey and opinion. JEADV 2019; 33: 1224-1231.

Cette fréquence élevée des conjonctivites sous dupilumab est donc une surprise, et pour le moment on n'a que des hypothèses sur leur physiopathologie, et des incertitudes sur leur traitement. Certes, elles semblent globalement bénignes, mais peu de dermatologues savent distinguer une conjonctivite bénigne d'une kérato-conjonctivite potentiellement grave. En attendant d'en savoir plus, on peut prendre connaissance de l'avis de 46 experts de 19 pays réunis au sein de l'Eczema International Council, qui ont réfléchi à ce nouveau problème. Ils sont dermatologues ou dermato-allergologues, ont une grande expérience de la dermatite atopique, mais il n'y a pas d'ophtalmologiste dans ce groupe. Que nous conseillent-ils ?

- (1) Inclure dans l'examen de routine des patients atopiques des questions sur leurs antécédents oculaires ;
- (2) Savoir s'ils sont sujets aux conjonctivites avant de débiter un traitement par dupilumab ;
- (3) Si le dupilumab est indiqué, le prescrire malgré des antécédents de conjonctivite ;
- (4) en cas de survenue de conjonctivite sous dupilumab, poursuivre le traitement en attendant un avis ophtalmologique qui est indispensable, notamment avant une éventuelle prescription de corticoïdes oculaires.

Certains experts conseillent de prescrire systématiquement des gouttes oculaires à visée hydratante/lubrifiante (larmes artificielles).

On conclura donc, très provisoirement, qu'il convient d'envisager un suivi conjoint dermatologique et ophtalmologique en cas de symptôme oculaire, et évidemment que des recommandations assises sur des preuves sont ardemment attendues.

Quelle est la réalité des traitements topiques ?

Choi JY, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C, Doney A, Foerster J.

Topical treatments in atopic dermatitis: unexpectedly low use of emollients; use of topical corticosteroid is higher in juvenile patients, higher in male vs females, and shows independent associations with asthma and depression
Br J Dermatol 2019, publié en ligne le 30 Juin

Cet article nous emmène aussi dans la vraie vie. Mais ce n'est pas la vraie vie des atopiques graves recevant un traitement systémique dans un centre hospitalier ; c'est la vraie vie de la grande majorité des patients, qui ne sont traités que par des topiques, émoullients et dermocorticoïdes, et sont suivis par des médecins généralistes. En l'occurrence, ce sont des patients écossais. Les caractéristiques de l'Ecosse, de ce point de vue, sont que la dermatite atopique y est relativement fréquente, et donc bien connue des médecins généralistes, et que les patients, adultes et enfants, sont suivis dans le cadre du

National Health Service, avec des dossiers informatisés permettant de bien connaître les diagnostics, les évènements comme les consultations spécialisées ou les photothérapies, et les prescriptions. Ainsi, la question de l'observance thérapeutique, des quantités de topiques réellement utilisées et de leur adéquation avec les recommandations officielles, peut être abordée au niveau des « big data ».

A partir d'une population de 450 000 patients enregistrés dans une assurance publique, les auteurs ont pu sélectionner les patients dont l'histoire correspond avec une bonne probabilité à une DA « modérée à sévère », selon les critères actuels. Cette cohorte pourrait correspondre, c'est du moins l'avis des auteurs, aux patients qui actuellement seraient candidats à un traitement systémique. Il s'agit de 844 patients, qui ont reçu 29 929 prescriptions sur une période de douze mois.

Pour ce qui concerne la consommation de dermocorticoïdes, on trouve des quantités moyennes de 38,1 (adultes) à 49,2 (moins de 16 ans) grammes par mois, ce qui est considéré comme correct, en tout cas non excessif. Parmi les facteurs d'une plus grande consommation figurent la coexistence d'un asthme, qui indique une atopie plus grave, et aussi, de manière inattendue, l'existence d'un traitement anti-dépresseur ; ceci souligne la gravité psychologique de la dermatite atopique. Pour ce qui concerne les émoullients, les résultats de l'étude indiquent une sous-consommation importante : 9,6 g par jour en moyenne, loin des recommandations officielles qui sont de 85 g par jour pour un adulte et de 35 g par jour pour un enfant. La conclusion principale des auteurs est que l'information des patients et des prescripteurs sur une utilisation adéquate des émoullients serait de nature à diminuer la fréquence et la gravité des poussées.

Cette approche innovante a manifestement des avantages et des limites, mais propose une nouvelle vision des patients atopiques suivis en médecine générale, qui complète les informations rassemblées par les spécialistes.

Prescriptions de bains émoullients

Ganatra N, Ban L, Harman K, Thomas K.

How often are bath emollients prescribed to children with atopic eczema in primary care in England? A cross-sectional study.

Br J Dermatol 2019;180:1252-1253.

Le traitement émoullient doit faire partie du quotidien de tous les atopiques. Il consiste en une toilette avec un syndet, moins desséchant que les savons, et en l'application d'un émoullient qui reste sur la peau (leave-on product en anglais). Beaucoup y ajoutent un produit de bain à visée hydratante, mais une étude contrôlée a récemment montré que cette mesure n'apportait pas de bénéfice clinique supplémentaire. Les auteurs ont voulu savoir quelle était la pratique en Grande-Bretagne, où les enfants atopiques sont pris en charge par les médecins généralistes, et où certains émoullients, considérés comme les plus efficaces, sont remboursés par le National Health Service. L'étude a été menée à partir des bases de données de médecine générale, qui contiennent les diagnostics et les prescriptions, du moins celles qui sont remboursées, de pratiquement toute la population. 13618

dossiers d'enfants atopiques, dont les trois quarts ont moins de cinq ans, font l'objet de cette étude. 34% des enfants avaient reçu une prescription de bain émollient, dont 5% sans autre hydratant et 29% en supplément d'une crème hydratante. 75% des enfants en tout avaient eu une prescription de crème hydratante, et 20% aucun traitement hydratant. Au total donc, un certain nombre d'enfants ont des prescriptions considérées comme inadéquates : soit aucun hydratant, soit un produit de bain seul. L'âge intervient dans la prescription, puisque les enfants de moins de deux ans sont plus nombreux à utiliser des hydratants de bain. Les auteurs trouvent aussi que les enfants des milieux défavorisés reçoivent plus de bains émollients, mais c'est peut-être lié au fait que les autres utilisent des produits non remboursés. En s'appuyant sur l'étude citée plus haut qui avait conclu à l'inefficacité des bains hydratants, les auteurs pensent qu'il n'est pas nécessaire de les prescrire, ni bien sûr de les rembourser. Et qu'il convient de faire porter l'effort d'information des généralistes vers une prescription plus fréquente de crèmes hydratantes.

Traitements de la DA pendant la grossesse

Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al.
European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during
preconception, pregnancy and lactation period.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2019, publié en ligne le 23 Juin

Les experts de la «Task Force» européenne sur la dermatite atopique proposent ici leurs recommandations pour le traitement des jeunes adultes envisageant de procréer, et pour les femmes enceintes et allaitant. La question d'une éventuelle influence de ces traitements sur la dermatite atopique du futur bébé, question franchement différente et peu consensuelle comme on sait, n'est pas abordée. Deux écueils menacent les femmes enceintes atopiques : un arrêt non justifié des traitements, qui entraînerait des poussées à coup sûr, et la prescription de traitements présentant un risque malformatif pour le fœtus. La revue générale proposée ici devrait rassurer médecins et patientes. Tout d'abord, les émollients, base du traitement sur lequel ces experts insistent toujours, peuvent être utilisés sans inquiétude ; peut-être est-ce même l'occasion d'en mieux apprécier les avantages, par exemple en prescrivant des pansements occlusifs. Il est maintenant bien établi que les dermocorticoïdes n'augmentent pas le risque de malformation fœtale. Des produits de puissance moyenne sont préférés, et on évitera les corticoïdes les plus puissants, ainsi que le propionate de fluticasone. Si la quantité nécessaire excède 200 g par mois, on associera une photothérapie, sans psoralène. Il n'y a pas non plus de restriction aux inhibiteurs de calcineurine. Si malgré ces traitements la DA n'est pas contrôlée, il faut savoir que la cyclosporine peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement. De même, des cures courtes de corticoïdes oraux, que certains continuent de préconiser malgré l'avis négatif des experts, ne posent pas pendant la grossesse de problème supplémentaire. Les patientes sous azathioprine peuvent le continuer. On s'abstiendra des autres traitements

immunosuppresseurs, de toutes façons rarement utilisés dans la dermatite atopique. De même, en l'absence de donnée, on considère actuellement le dupilumab comme contre-indiqué. Enfin, pour les jeunes hommes envisageant de devenir pères, on recommande d'interrompre le méthotrexate au moins trois mois avant une éventuelle conception.

Comment gérer l'effet placebo ?

Lee HH, Patel KR, Rastogi S, Singam V, Vakharia PP, Chopra R, Silverberg JI.

Placebo-responses in randomized controlled trials for systemic therapy in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis.

J Am Acad Dermatol 2019, publié en ligne le 13 Juin

Pour les patients, l'effet placebo, c'est tout bénéfique : on ne risque pas d'effet secondaire, et on bénéficie d'une amélioration appréciable. Pour les pharmacologues, les choses sont plus compliquées. Beaucoup d'anciens traitements, qui pourtant donnaient satisfaction, ont été discrédités quand on s'est aperçu qu'ils n'étaient pas plus efficaces qu'un placebo. La méthodologie des essais cliniques a été élaborée en grande partie pour pouvoir déterminer si un nouveau traitement est réellement efficace. Mais dans le cas de la dermatite atopique, les choses sont encore plus compliquées. On sait que la maladie évolue par poussées, avec des rémissions spontanées. Et les facteurs psychologiques y sont particulièrement importants. En outre, le symptôme majeur, le prurit, est par essence subjectif. Il faut aussi savoir que l'amplitude de l'effet placebo varie selon le critère, ou l'ensemble des critères d'évaluation, utilisés. Ainsi, dans certains essais cliniques, le bras placebo obtenait de telles performances que le dépasser devenait difficile.

L'équipe de Jonathan Silverberg a étudié ce problème en examinant 64 essais cliniques contrôlés de traitement généraux (oraux ou injectables) de la DA, publiés entre 2007 et 2018, et comportant un groupe placebo. Ils ont analysé la méthodologie des essais pour tenter de trouver des facteurs de «risque» d'un effet placebo particulièrement important. Ceux-ci sont: la longue durée de l'essai (plus de trois mois), une plus grande proportion d'hommes par rapport aux femmes, un petit nombre de bras de traitements, des scores de prurit élevés au début de l'essai, et l'absence d'insu dans les évaluations. Les essais au cours desquels les traitements topiques étaient permis, qui sont nombreux (presque toujours les émoullients, souvent les dermocorticoïdes) sont ceux qui enregistrent le plus fort effet placebo, celui-ci étant associé à l'effet du traitement local.

Ainsi, si vous voulez éviter un effet placebo perturbant, prévoyez un essai de courte durée, avec plusieurs bras, un sex-ratio équilibré, et un double ou même triple (incluant les personnes analysant les données) aveugle. Et aussi sans traitement topique, ce qui soulève un difficile problème : si on interdit les topiques, seuls les patients peu atteints seront intéressés ; si on les accepte, l'effet du traitement général sera difficile à apprécier.

Une nouvelle approche thérapeutique

Lee YW, Won CH, Jung K et al.

Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb randomized trial.

Br J Dermatol 2019;180:1030-1038.

Les traitements médicamenteux actuels de la dermatite atopique visent à maîtriser l'inflammation immunologique, en agissant sur les molécules et cellules de l'hypersensibilité TH2. Une nouvelle approche est proposée ici par une équipe coréenne qui développe un antagoniste du récepteur TRPV1, appelé PAC-14028, ou asivatrep. Le récepteur TRPV1 est un canal ionique qui joue un rôle essentiel dans l'inflammation neurogène et le prurit. Il est présent sur les neurones sensoriels, et aussi sur les kératinocytes ; il est activé par la capsaïcine, par la chaleur et divers stimuli ; il participe aussi au prurit induit par l'interleukine IL-31. L'activation de TRPV1 libère des neuropeptides comme la substance P et la CGRP et on le considère comme un médiateur essentiel du prurit atopique. Des expériences chez la souris ont montré que l'activation de TRPV1 stimule non seulement les conduites prurigineuses, mais aussi altère la fonction barrière de l'épiderme et augmente l'inflammation. Tout ceci justifie un développement clinique et cet article relate un essai de phase 2b : trois crèmes contenant des concentrations différentes de PAC-14028 et une crème excipient sont comparées, à raison de deux applications par jour pendant huit semaines, chez des adultes atopiques. Le principal critère d'évaluation est le score IGA, et pour ce critère les crèmes actives (surtout la concentration de 1%) sont significativement supérieures à la crème excipient. Pour d'autres critères (SORAD, EASI, prurit), les différences sont aussi en faveur de l'actif. La tolérance de PAC-14028 ne pose pas de problème particulier. Les auteurs envisagent donc maintenant un essai de phase 3, avec uniquement la concentration à 1%.

Le rôle des staphylocoques digestifs des nouveau-nés

Nowrouzian FL, Ljung A, Nilsson S, Hesselmar B, Adlerberth I, Wold AE.

Neonatal gut colonization by *Staphylococcus aureus* strains with certain adhesins and superantigens is negatively associated with subsequent development of atopic eczema.

Br J Dermatol 2019;180:1481-1488.

Cette étude a été menée auprès de 65 enfants vivant dans des zones rurales du Sud de la Suède, et il n'est pas certain que dans d'autres environnements les résultats auraient été les mêmes ; ils sont néanmoins fort intéressants. Les auteurs ont effectué une étude approfondie des caractéristiques génétiques des staphylocoques colonisant le tube digestif à la naissance et au début de la vie, et tout particulièrement au cours des deux premiers mois, avant qu'apparaissent d'éventuelles manifestations atopiques. Cela permet de rechercher si les enfants qui développeront ultérieurement (avant l'âge de 18 mois) une dermatite atopique avaient dès le tout début de la vie une flore digestive

staphylococcique particulière. Sur le plan quantitatif, on ne trouve pas de différence entre les futurs atopiques et les autres. Sur le plan qualitatif par contre, l'étude met en évidence des données intéressantes : les futurs atopiques sont moins souvent que les autres porteurs de staphylocoques exprimant une virulence particulière. Il s'agit des souches possédant des gènes codant pour les superantigènes entérotoxiques (gène *egc*) et pour la protéine porteuse de l'élastine (gène *ebp*). Par exemple, le gène *selm*, qui code pour l'entérotoxine M, est présent chez 71% des 48 non atopiques et seulement 11% des 9 atopiques de cette courte série.

Ces résultats, qu'il faudrait donc confirmer sur une plus large échelle, s'inscrivent en faveur de l'hypothèse hygiéniste et aussi d'une pathogénie « inside-out » de la dermatite atopique. Ce serait un déficit en staphylocoques très immunostimulants qui orienterait le système immunitaire vers une prédominance TH2 (contre une prédominance TH17 chez les non atopiques), avec comme conséquences les anomalies de barrière, à la fois digestive et cutanée.