



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Efficacité et tolérance des inhibiteurs de Janus kinase dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte réfractaire à d'autres systémiques : étude rétrospective multicentrique française en vraie vie.

Présentée et soutenue publiquement le 10 octobre 2022 à 18h

au Pôle Formation

par **Julia VANLERBERGHE**

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Madame le Docteur Peggy PHILIPPE

Madame le Docteur Marion STEFANSKI

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Table des illustrations.....	5
Liste des abréviations	6
Résumé.....	8
Introduction	9
1) Présentation /épidémiologie.....	9
2) Physiopathologie de la dermatite atopique	9
3) Diagnostic de la dermatite atopique.....	13
4) Aspects cliniques.....	13
5) Complications.....	16
6) Scores d'efficacité	19
7) Moyens thérapeutiques actuels.....	20
A) Les traitements locaux.....	22
B) Les traitements systémiques classiques	24
C) Les nouveaux traitements systémiques.....	26
D) Inhibiteurs de JAK (JAKi).....	29
8) Rationnel de l'étude	40
9) Présentation du GREAT.....	41
Matériels et Méthodes	42
1) Design de l'étude	42
2) Patients et données	42
3) Données collectées	42
4) Critères de jugement	44
5) Analyses statistiques	44
Résultats.....	45
1) Population.....	45
2) Efficacité des JAKi	49
3) Poussées de DA	53
4) Tolérance.....	54
5) Arrêts du JAKi.....	59
Article soumis dans le JAAD, en cours de révision	61
Discussion.....	66
Conclusion.....	73
Annexes	74
Annexe 1 : Scora IGA.....	74
Annexe 2 : Score SCORAD.....	75
Annexe 3 : Score EASI	76

Annexe 4 : Score DLQI	77
Références bibliographiques	78

Table des illustrations

Figure 1 (A-D) : physiopathologie de la DA.(5)	12
Figure 2 : dermatite atopique. Service de dermatologie, CHU Lille.	14
Figure 3 : lichénification. Service de dermatologie, CHU Lille.....	14
Figure 4 : atteinte des zones convexes chez l'enfant. Service de dermatologie, CH Boulogne Sur Mer.	15
Figure 5 : prurigo. Service de dermatologie, CHU Lille.....	15
Figure 6 : eczéma nummulaire. Service de dermatologie, CHU Lille.....	16
Figure 7 : dermatite atopique érythrodermique. Service de dermatologie, CHU Lille.	16
Figure 8 : surinfection bactérienne. Service de dermatologie, CHU de Lille.	17
Figure 9 : surinfection à HSV. Service de dermatologie, CHU Lille.....	18
Figure 10 : vésicules ombiliquées. Service de dermatologie, CHU Lille.	18
Figure 11 : eczéma de contact. Service de dermatologie, CHU Lille.	19
Figure 12 : recommandations européennes de traitement de la DA de l'adulte (16)	21
Figure 13 : recommandations européennes de traitement de la DA de l'enfant et adolescent (16)	22
Figure 14 : mécanisme de la voie JAK/STAT. (61).....	30
Figure 15: A : Les JAK utilisent l'ATP pour phosphoryler leurs substrats en situation physiologique. B : Les JAKi bloquent la fixation de l'ATP et des JAK. (60)	31
Figure 16 : patiente avant et à 6 mois de traitement par upadacitinib	53
Figure 17 : acné sous upadacitinib	55
Figure 18 : papules inflammatoires sous upadacitinib.....	55
Figure 19 : impétigo du nez sous upadacitinib.....	56
Figure 20 : dermatophytose sous upadacitinib.....	56

Liste des abréviations

AMM	autorisation de mise sur le marché
ALAT	alanine aminotransférase
ASAT	aspartate aminotransférase
ATP	adénosine triphosphate
ATU	autorisation temporaire d'utilisation
AVC	accident vasculaire cérébral
CBC	carcinome basocellulaire
CE	carcinome épidermoïde
CRF	case report form
CPK	creatine phosphokinase
CT	cholestérol
DA	dermatite atopique
DLQI	dermatology life quality index
DS	déviation standard
EASI	eczema area and severity index
EASI 50/75/90	amélioration de l'EASI de 50%/75%/90% par rapport à l'EASI initial
EDF	european dermatology forum
EI	effet indésirable
g/dl	gramme par décilitre
GREAT	groupe de recherche sur l'eczéma atopique
HDL	high density lipoprotein
HSV	herpes simplex virus
JAK	janus kinase
JAKi	inhibiteur de janus kinase
JH	janus homology
IDM	infarctus du myocarde
IGA	investigator's global assessment
IgE	immunoglobuline E
IL	interleukine
IQR	interquartile
LDL	low density lipoprotein

M0	mois initial
M3	3 ^{ème} mois
M6	6 ^{ème} mois
mm³	millimètre cube
MI	millilitre
MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
NMF	natural moisturizing factors
PNRS	pruritus numerical rating scale
PRAC	pharmacovigilance risk assessment committee
Q1	1 ^{er} quartile
Q3	3 ^{ème} quartile
SC	surface corporelle
Sx	x ^{ème} semaine
SCORAD	scoring atopic dermatitis
SCORAD 50/75/90	amélioration du SCORAD de 50%/75%/90% par rapport au SCORAD initial
STAT	signal transducer and activator of transcription
TG	triglycérides
UV	ultraviolet
VAS	voies aériennes supérieures

Résumé

Titre : Efficacité et tolérance des inhibiteurs de Janus kinase dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte réfractaire à d'autres systémiques : étude rétrospective multicentrique française en vraie vie.

Contexte : Les inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) font partie des derniers traitements arrivés sur le marché pour traiter la dermatite atopique (DA) modérée à sévère. Leur efficacité et leur tolérance ont été prouvées dans des essais cliniques. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance en vraie vie de l'upadacitinib (UPADA) et du baricitinib (BARI).

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique française. Les patients adultes recevant de l'UPADA ou du BARI entre mars 2021 et janvier 2022 pour une DA ont été inclus. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients atteignant le score Investigator's Global Assessment (IGA) à 0, 1 ou -2points comparé au score initial, à 3 mois (M3). Les critères de jugement secondaires étaient les variations des scores Scoring Atopic Dermatitis, Eczema Area and Severity Index, Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS), Dermatological Life Quality Index à M3 et à 6 mois comparés aux scores initiaux. Tous les effets indésirables (EI) sous JAKi étaient recueillis.

Résultats : 100 patients issus de 18 centres ont été inclus. 54, 12 et 34 patients étaient traités par UPADA 15mg/jour, UPADA 30mg/jour et BARI 4mg/jour respectivement. La plupart des patients présentait une DA sévère avant introduction du JAKi (IGA médian à 3, IQR 3 ;4) et avaient reçu en moyenne 2,99 traitements systémiques dont du dupilumab et de la ciclosporine dans plus de 70% des cas. Parmi ces patients, 61,1%, 91,7% et 41,2% dans les groupes UPADA 15mg, UPADA 30mg et BARI 4mg respectivement atteignaient à M3 un score IGA 0, 1 ou -2points comparé à l'IGA initial. La diminution médiane du PNRS à M3 était de -3 (IQR -5,5;-1,5), -5 (IQR -7;-1) et -2 (IQR -3;0) dans les groupes UPADA 15mg, UPADA 30mg et BARI 4mg respectivement. La durée médiane de suivi était de 3 mois (IQR 3;6). 60 patients rapportaient au moins un EI, le plus souvent sans gravité. Les plus fréquents étaient l'élévation du cholestérol total ou LDL (23,2%), des triglycérides (18,2%), les éruptions papuleuses du visage (12,9%), cytolyses (11,1%) et infections herpétiques (6,4%). Aucun EI thrombo-embolique ni cardio-vasculaire majeur n'était observé. Le traitement était arrêté pour 18 des 100 patients.

Conclusion : Il s'agit de résultats originaux sur l'utilisation des JAKi en vraie vie dans la DA. Leur efficacité semble confirmée dans une population de patients difficiles à traiter. La tolérance est rassurante sous réserve d'une période de suivi courte.

Introduction

1) Présentation /épidémiologie

La dermatite atopique est la maladie inflammatoire dermatologique chronique la plus fréquente. Elle débute en général chez le nourrisson puis évolue par poussée/rémission.

La prévalence de la DA n'est pas connue avec précision, elle est variable selon la localisation géographique. La prévalence de la DA évaluée à l'âge de 1an dans une étude multicentrique internationale (1) ayant inclus plus de 65 0000 enfants âgés de 6 mois à 18 ans allait de 2,7% à 20,1% et était sévère dans moins de 15% des cas. En Europe, la prévalence allait de 8,4% en Allemagne jusque 18,6% en Italie. En France, la prévalence était de 16,5% de DA à l'âge de 1an.

Le plus souvent, la dermatite atopique s'améliore dans l'enfance mais elle peut persister à l'âge adulte. Une étude multicentrique internationale réalisée chez plus de 90 000 adultes (2) retrouvait une prévalence chez l'adulte de 4,4% en Europe, allant de 2,2% en Allemagne jusque 8,6% en Italie. En France, la prévalence était de 3,6%. La DA était sévère chez 6 à 17% des patients adultes.

Il s'agit de la première et la plus fréquente manifestation de la marche atopique (3) comprenant : dermatite atopique, allergies alimentaires, asthme, rhino-conjonctivite allergique.

2) Physiopathologie de la dermatite atopique

La DA est caractérisée par une dysrégulation de la réponse immunitaire et une altération de la barrière cutanée sur un terrain génétique prédisposé et modulé par des facteurs environnementaux.

Les anomalies de la barrière cutanée :

Elles sont systématiques, or la barrière cutanée et notamment le stratum corneum a un rôle primordial de protection vis-à-vis des allergènes, des micro-organismes pathogènes, ... On constate en peau saine et lésée une augmentation de la perte d'eau transépidermique avec augmentation de la perméabilité et une modification de composition lipidique.

La filaggrine est une protéine cruciale avec un rôle de cohésion des kératinocytes et qui assure leur différenciation. La filaggrine produit en se dégradant des Natural Moisturizing Factors (NMF) dans le stratum corneum permettant l'hydratation de la couche cornée et donc la fonction barrière. Son déficit peut être lié à des mutations génétiques mais les facteurs environnementaux ou le grattage peuvent également dégrader la filaggrine. Ces produits de dégradation de la filaggrine contribuent à inhiber l'action des protéases épidermiques. Tout ceci va induire une inflammation cutanée et du prurit.

Dans la DA, il y a également un défaut de fabrication des peptides anti microbiens (défensines, cathélicidines, ...), ce qui va favoriser les surinfections notamment herpétiques. Le microbiote est également perturbé, moins diversifié. En effet, les patients sont colonisés par *Staphylococcus aureus*, qui peut entraîner des surinfections bactériennes mais le *Staphylococcus aureus* va également avoir une action pro inflammatoire même en dehors des poussées. Il existe également un rôle mal connu de *Malassezia* qui participe à l'inflammation cutanée.

Les kératinocytes vont également produire des chimiokines et cytokines pro inflammatoires qui vont induire la réponse immunitaire inflammatoire innée et adaptative et la prolonger.

Les facteurs immunologiques :

La pénétration d'allergènes, d'irritants dans la peau permise par le défaut de la barrière cutanée va stimuler l'inflammation.

En aigu, l'activation des cellules de Langherans induit une réponse de profil T2 avec production de cytokines pro inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31) et T22 avec production d'IL-22 qui vont favoriser l'activation de chimiotactines, cellules effectrices qui participent à la formation des lésions, vont dégrader la filaggrine contribuant au cercle vicieux. Ceci aboutit à la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B.

En chronique, il y a un profil T2 mais également T1 et T17.

La cytokine TSLP sécrétée par les kératinocytes joue un rôle précoce en stimulant les cellules dendritiques, les lymphocytes T2 et B, les mastocytes et les neurones responsables du prurit. D'autres cytokines pro inflammatoires telles que l'IL-4, IL-13, IL-31 contribuent au prurit.

Les facteurs génétiques :

Il s'agit d'une maladie polygénique complexe, les facteurs génétiques ne sont pas obligatoires. Si un parent est atteint, le risque pour l'enfant de développer une DA est multiplié par 2, si les deux parents sont atteints, le risque est multiplié par 3. Le principal gène concerné est celui codant pour la filaggrine.

Les facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux tels que le tabac, les polluants, les allergènes, les infections peuvent entraîner une dysrégulation immunitaire qui va auto-entretenir les altérations de la barrière cutanée.

La théorie hygiéniste (4) suggère que le mode de vie occidental urbain diminue les expositions aux infections en début de vie, ce qui augmenterait le risque de développer des maladies atopiques.

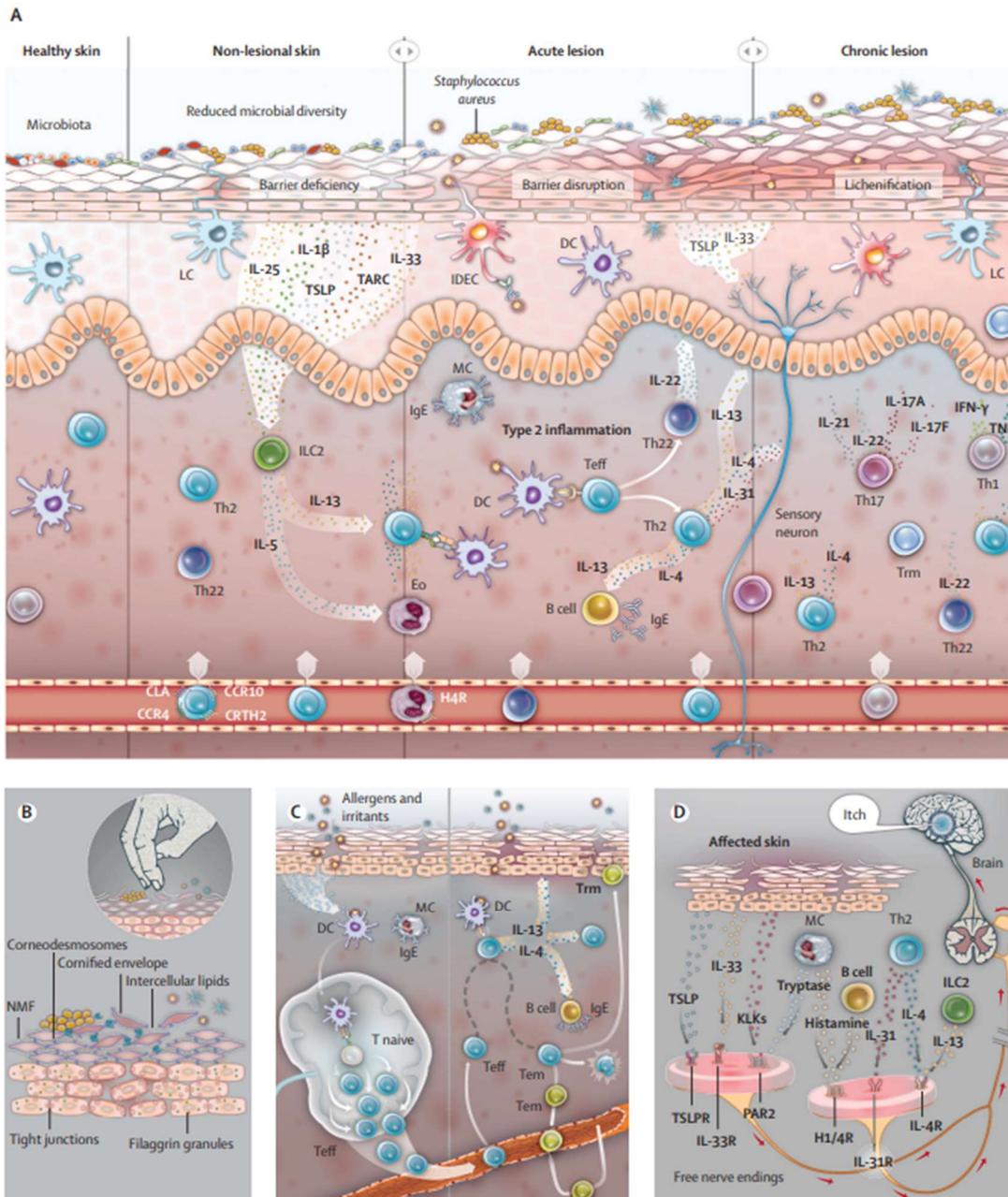


Figure 1 (A-D) : physiopathologie de la DA.(5)

3) Diagnostic de la dermatite atopique

Le diagnostic est clinique.

Des premiers critères diagnostiques ont été proposés en 1979 par Hanifin et Rajka puis adaptés en 1994 au cours de l'UK Working Party (6,7) qui sont les critères diagnostiques les plus souvent utilisés. Ils comprennent un critère obligatoire qui est une dermatose prurigineuse chronique et au moins 3 des critères suivants :

- Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Antécédent de xérose cutanée diffuse au cours de l'année précédente
- Eczéma des plis atteignant les joues, le front ou la convexité des membres chez l'enfant de moins de 4 ans
- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable pour un enfant de plus de 4ans)

4) Aspects cliniques

Les lésions de dermatite atopique diffèrent selon le stade aigu ou chronique. En phase aiguë, les lésions sont érythémateuses, vésiculeuses et évoluent vers des érosions, suintement puis croûtes. En chronique, les lésions sont érythémato-squameuses mal limitées et peuvent évoluer vers la lichénification en cas de grattage chronique. La lichénification se manifeste par un épaissement et renforcement du quadrillage cutané et une pigmentation.



Figure 2 : dermatite atopique. Service de dermatologie, CHU Lille.



Figure 3 : lichénification. Service de dermatologie, CHU Lille.

Les localisations des lésions sont variables selon l'âge du sujet. Chez le nourrisson, les zones convexes du visage et des membres sont atteintes avec un respect médio facial et du siège. Chez l'enfant de plus de 2 ans, les plis des membres sont la zone privilégiée. Chez l'adulte, les lésions prédominent sur le visage et le cou et sont le plus souvent lichénifiées sur les membres. Un aspect de prurigo peut également exister chez l'adulte se

manifestant par des papules et nodules érythémateux et excoriés prédominant sur les membres.



Figure 4 : atteinte des zones convexes chez l'enfant. Service de dermatologie, CH Boulogne Sur Mer.



Figure 5 : prurigo. Service de dermatologie, CHU Lille.

Certaines localisations sont plus rares mais évocatrices comme l'atteinte des lèvres, des paupières, des mamelons et grandes lèvres chez la femme.

Il existe des formes particulières telles que l'eczéma nummulaire caractérisé par des lésions bien limitées et arrondies, inflammatoires. La forme érythrodermique est une

poussée inflammatoire généralisée évoluant depuis plus de 6 semaines et touchant plus de 90% de la surface corporelle.



Figure 6 : eczéma nummulaire. Service de dermatologie, CHU Lille.



Figure 7 : dermatite atopique érythrodermique. Service de dermatologie, CHU Lille.

5) Complications

Surinfection bactérienne

Les surinfections à *Staphylococcus aureus* sont les plus fréquentes. Ce germe colonise la peau saine et lésée des patients suivis pour une dermatite atopique dans la plupart des

cas. Les surinfections se manifestent par des écoulements purulents, croûtes mélicériques, vésiculo-bulles ou pustules...



Figure 8 : surinfection bactérienne. Service de dermatologie, CHU de Lille.

Surinfection virale

La surinfection à HSV est plus rare mais un diagnostic rapide est nécessaire pour éviter la propagation du virus qui est plus rapide chez les patients atteints de DA. Elle se manifeste par une aggravation brutale de la dermatite atopique avec des vésiculo-pustules ombiliquées, regroupées en bouquet. L'évolution peut être croûteuse ou nécrotique. Ces manifestations dermatologiques s'associent le plus souvent à une altération de l'état général et à une fièvre. Elle peut survenir lors d'une primo infection herpétique, aussi appelée syndrome de Kaposi Juliusberg ou au cours d'une récurrence herpétique également appelée eczéma herpeticum. Le traitement repose sur l'arrêt des dermocorticoïdes et la mise en place d'un antiviral par voie systémique.



Figure 9 : surinfection à HSV. Service de dermatologie, CHU Lille.



Figure 10 : vésicules ombiliquées. Service de dermatologie, CHU Lille.

La surinfection à poxvirus, bénigne est également possible. Elle se manifeste par des papules perlées ombiliquées. Aucun traitement n'est nécessaire dans la plupart des cas.

Complications ophtalmologiques

Elles sont rares et comprennent les kérato-conjonctivites, kératocônes, cataractes et décollements rétiniens.

Dermatite de contact

Elle est fréquente chez les patients atteints de dermatite atopique. Diverses situations doivent l'évoquer comme une aggravation malgré un traitement bien conduit, une localisation inhabituelle de dermatite atopique. Cela souligne l'importance des mesures préventives une fois les allergènes reconnus (8).



Figure 11 : eczéma de contact. Service de dermatologie, CHU Lille.

Retard de croissance

Un retard de croissance peut s'observer chez les jeunes patients avec une dermatite atopique sévère.

6) Scores d'efficacité

Les scores d'efficacité permettent d'évaluer la sévérité de la dermatite atopique, qui est l'un des critères pris en compte dans les choix des traitements. La sévérité est définie selon des scores cliniques composites validés évaluant à la fois des critères objectifs et subjectifs. Plusieurs scores sont utilisés dans la dermatite atopique. Nous nous concentrerons sur les scores d'intérêt en lien avec notre étude.

L'Investigator's Global Assessment Scale (IGA) (9) (annexe 1) correspond à l'évaluation par le médecin de la sévérité globale de la dermatite atopique de 0 (aucune lésion) à 4 (atteinte très sévère).

Le Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) (10) (annexe 2) est un score allant de 0 (aucune atteinte) à 103 (atteinte très sévère). Il prend en compte la surface corporelle atteinte, l'intensité de l'érythème, de l'œdème, du suintement, de l'excoriation, de la lichénification et de la xérose ainsi que l'évaluation par le patient de son prurit et des troubles du

sommeil de 0 à 10. L'atteinte est dite légère si SCORAD <25, modérée si $25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ et sévère si SCORAD >50.

L'Eczema Area and Severity Index (EASI) (11) (annexe 3) est un score d'évaluation par le médecin allant de 0 (aucune atteinte) à 72 (atteinte très sévère). Il prend en compte pour chaque région (tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs) la surface corporelle atteinte, la sévérité de l'érythème, de l'œdème, de l'excoriation et de la lichénification. L'atteinte est dite légère si EASI <8, modérée si $8 \leq \text{EASI} \leq 21$ et 21 et sévère si EASI >21.

Le Dermatology Life Quality Index (DLQI) (12) (annexe 4) est un score allant de 0 à 30 évaluant le retentissement de la DA dans la vie quotidienne. Il comprend 10 questions évaluant le retentissement sur les activités quotidiennes, le travail, la vie sociale... Il va de 0 (pas de retentissement) à 30 (retentissement majeur sur la qualité de vie). Le retentissement est dit léger si DLQI <5, modéré si $6 \leq \text{DLQI} < 10$, sévère si DLQI ≥ 10 .

Le Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS) (13) est une évaluation subjective par le patient allant de 0 (absence de prurit) à 10 (prurit majeur). Le prurit est dit léger si PNRS <4, modéré si $4 \leq \text{PNRS} \leq 7$ et sévère si PNRS ≥ 8 .

Les troubles du sommeil peuvent également être évalués grâce à une échelle numérique allant de 0 (sommeil normal) à 10 (troubles majeurs du sommeil).

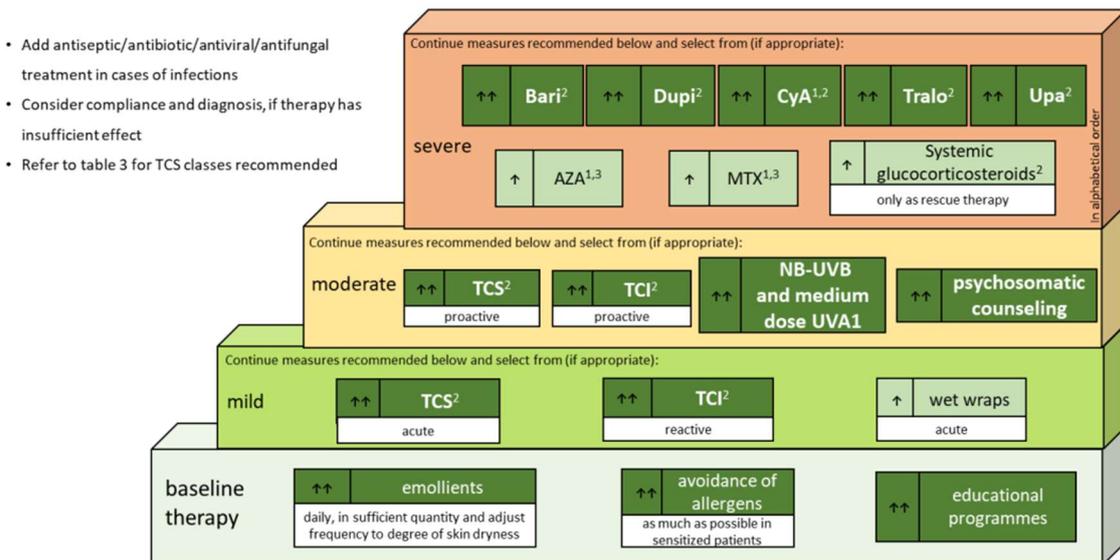
7) Moyens thérapeutiques actuels

L'objectif de la prise en charge est d'améliorer la qualité de vie en traitant les lésions cutanées évitant ainsi les troubles du sommeil et le prurit qui en découlent ainsi que les éventuelles complications.

Certaines mesures du quotidien sont indispensables chez tout patient atopique. Elles comprennent l'utilisation de produits d'hygiène sans savon, sans parfum, le port de vêtements larges, en coton, la coupe des ongles courts, l'éviction des irritants, ...

Il existe des consensus internationaux sur les traitements de la DA (14,15) ainsi que des recommandations européennes très récentes datant de juin 2022 (16) rédigées par l'European Dermatology Forum (EDF).

**EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema
Stepped-care plan for adults with atopic eczema**

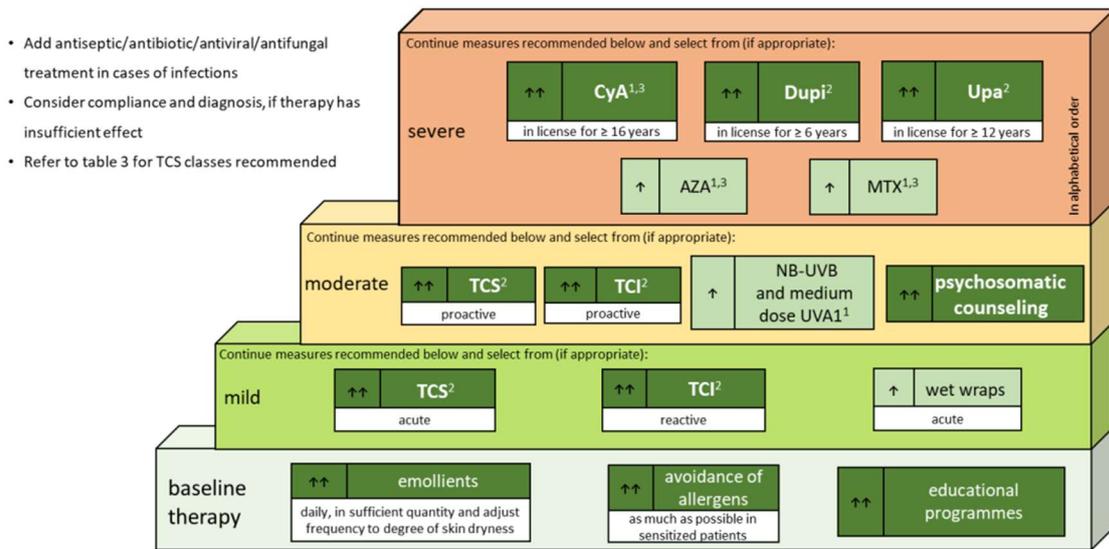


¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline
 AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B



Figure 12 : recommandations européennes de traitement de la DA de l'adulte (16)

EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema
Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section ‚VII‘ and section ‚introduction to systemic treatment‘ of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline
 AZA=azathioprine; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Upa=upadacitinib;
 UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

CC BY NC © EDF – Jun 2022



Figure 13 : recommandations européennes de traitement de la DA de l'enfant et adolescent (16)

A) Les traitements locaux

Il existe d’une part des traitements topiques (17) qui sont utiles pour des DA légères, peu symptomatiques, chez l’enfant, en cas de poussée ou avant initiation d’un traitement systémique.

La problématique principale de ces traitements est l’observance.

Emollients

Les émollissants ont un effet de restauration de la barrière cutanée, en hydratant la peau, limitant la perte insensible en eau et la colonisation bactérienne (18). Ils ont un également effet d’épargne des dermocorticoïdes (19) et un effet préventif des poussées.

Ils sont à utiliser au long cours, à volonté, dès l’apparition d’une xérose. Ils sont à utiliser en 1^{ère} intention d’après les recommandations européennes (20).

Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes ont une efficacité largement démontrée (21) et celle-ci est rapide, d'où leur intérêt majeur en cas de poussée de DA. Ils sont également utiles en traitement d'entretien (22).

Ils sont recommandés dans les DA légères en cas de poussées et dans les DA modérées en traitement pro actif ou en wet wrapping (20).

Inhibiteurs de calcineurine topiques

Ils peuvent être utilisés dans les DA lorsque les dermocorticoïdes sont insuffisants ou contre-indiqués, également utiles au long cours et en traitement d'entretien 2 fois par semaine (23) car ils n'ont pas l'effet atrophiante des dermocorticoïdes. Ils sont efficaces (24,25) à court terme et particulièrement utiles pour les atteintes du visage et des plis.

Les dernières recommandations européennes les préconisent dans les DA légères ou modérées en traitement pro actif (20).

Ils ont l'AMM à partir de 2 ans mais ne sont actuellement plus remboursés chez l'enfant.

Crisaborole

Il s'agit d'un inhibiteur de phosphodiesterase 4 topique, utilisé aux Etats-Unis, Canada, Australie, Israël et Hong Kong depuis 2016 dès l'âge de 2 ans, en application biquotidienne. Il est efficace dans les DA légères à modérées (26).

Ce traitement onéreux n'a actuellement pas d'AMM en France et n'est pas commercialisé sur le marché européen.

Il existe d'autre part des traitements systémiques qui sont nécessaires lorsque la DA est jugée sévère par le médecin, mal contrôlée par les traitements topiques, lorsqu'elle a un

retentissement sur la qualité de vie (que ce soit en termes de surface corporelle atteinte, de localisation affichante ou gênante au quotidien telles que les atteintes du visage ou des mains, en termes de prurit, de troubles du sommeil ou retentissement psychologique).

B) Les traitements systémiques classiques

Il en existe plusieurs. Ce sont des traitements utilisés depuis des années dans la DA, pour lesquels nous avons un bon recul. Ils sont efficaces et souvent peu coûteux.

Le choix prend en compte l'âge du patient, ses comorbidités, les potentiels EI du traitement, un désir de grossesse éventuel et les habitudes du prescripteur (27).

Photothérapie

Les modalités de photothérapie sont variables : PUVA et balnéo-PUVA thérapie, UVB à spectre étroit ou UVA+UVB. Cette méthode est contraignante, nécessitant plusieurs déplacements par semaine, il ne faut pas la débiter en poussée aiguë. L'efficacité est souvent bonne (28), elle peut permettre de passer un cap mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt.

La photothérapie a l'AMM dans la DA de l'adulte.

Elle est recommandée en Europe dans la DA modérée de l'adulte insuffisamment contrôlée par les traitements topiques en 1^{ère} intention et en 2^{ème} intention dans la DA modérée de l'enfant (16), principalement les UVA1 ou UVB à spectre étroit.

Ciclosporine

La ciclosporine est très efficace dans la DA, souvent rapidement, mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement (29,30).

Elle a l'AMM et est remboursée dans la DA chez les patients âgés de plus de 16 ans, spécificité française, qui rend l'accès aux autres traitements systémiques possible uniquement en cas d'échec, échappement, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine. C'est également un traitement de choix chez la femme enceinte.

Les recommandations européennes, quant-à-elles, placent la ciclosporine comme un des traitements de 1^{ère} intention dans les DA sévères dès l'âge de 16 ans, au même titre que d'autres traitements systémiques (16). Des doses élevées à l'initiation sont recommandées afin d'obtenir une réponse rapide (16).

Méthotrexate

Le méthotrexate est un traitement efficace dans le temps et globalement bien toléré (31–33) y compris chez l'enfant (34). Il peut également être utile pour optimiser les nouveaux traitements de la DA (35).

Il n'a pas l'AMM dans la DA mais il est fréquemment prescrit car nous avons beaucoup de recul sur son utilisation et son efficacité dans la DA avec un profil de tolérance favorable.

Le méthotrexate est un traitement de 2^{ème} intention des DA sévères de l'adulte et de l'enfant selon les recommandations européennes (16).

Autres

Certains immunosuppresseurs sont désormais rarement utilisés, uniquement en l'absence d'alternative, ce qui est de moins en moins fréquent avec les nouveaux traitements de la DA arrivant sur le marché. Ils ont une efficacité aléatoire en pratique avec peu ou pas d'études contrôlées réalisées et souvent des problèmes de tolérance.

On peut notamment citer l'azathioprine (36,37) qui d'après les dernières recommandations européennes a une place comme traitement de 2^{ème} intention des DA sévères de l'enfant et de l'adulte (16).

On retrouve également le mycophénolate mofétil (38,39) qui n'a pas l'AMM dans la DA ni de place dans les recommandations européennes récentes.

Les corticoïdes systémiques ont une place en traitement de secours des DA sévères dans les recommandations européennes (16) mais ne sont pas recommandés en France y compris en cures courtes.

C) Les nouveaux traitements systémiques

L'arsenal thérapeutique est en plein essor dans la dermatite atopique avec des mécanismes d'action de plus en plus ciblés sur les voies physiopathologiques de la DA.

Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal anti IL-4 et IL-13, première biothérapie dans la DA qui a révolutionné la prise en charge de celle-ci.

Il s'agit d'un traitement injectable en sous cutané à la posologie de 300mg tous les 15 jours après une dose de charge de 600mg.

De nombreux essais cliniques ont démontré l'efficacité du dupilumab avec 38% des patients dans l'étude SOLO 1 et 36% dans l'étude SOLO 2 recevant 300mg de dupilumab toutes les 2 semaines qui atteignaient à 4 mois un score IGA à 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points comparé au score initial. Une amélioration du prurit était constatée avec une amélioration du PNRS de 3-4 points à 4 mois (40). Dans un autre essai (41), parmi les patients sous dupilumab et dermocorticoïdes, 62,6% des patients amélioraient leur score EASI d'au moins 75% à 4 mois. Ces données d'efficacité se sont confirmées en vraie vie avec près de 50% des patients atteignant l'EASI 75 et 16,6% le SCORAD 75 (42).

Son efficacité et sa tolérance ont été démontrées dans les essais cliniques sur le long terme jusqu'à 3 ans de recul dans les extensions des essais (43,44) et en vraie vie (45), y compris chez les patients âgés (46).

Les principaux effets indésirables comprennent des réactions au point d'injection, des toxicités ophtalmologiques avec principalement des blépharo-conjonctivites, une augmentation des éosinophiles sans retentissement clinique et des infections peu sévères (47).

Il a l'AMM en 2^{ème} intention dans la DA modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et en 1^{ère} intention chez l'enfant dès l'âge de 6 ans dans les DA sévères, et chez l'adolescent dès l'âge de 12 ans dans les DA modérées à sévères.

Les recommandations européennes placent le dupilumab comme traitement de 1^{ère} intention des DA sévères dès l'âge de 6 ans (16).

Il a également l'AMM pour d'autres comorbidités atopiques. Il a en effet l'AMM en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à partir de 12 ans chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticoïdes inhalés à dose élevée associés à un traitement de fond de l'asthme ainsi qu'en traitement additionnel aux corticoïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère, insuffisamment contrôlés par des corticoïdes systémiques et la chirurgie.

Tralokinumab :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti IL-13, injectable par voie sous cutanée à la posologie de 300mg toutes les 2 semaines.

De nombreuses études ont démontré son efficacité dans les essais cliniques. Chez plus de 250 patients sous tralokinumab associé aux dermocorticoïdes si besoin, 38,9% des

patients atteignaient un IGA 0 ou 1 et 56% l'EASI 75 à 4 mois contre respectivement 26,2% et 35,7% des patients sous placebo associé aux dermocorticoïdes si besoin (48).

Dans une autre étude (49), 64,2% des 140 patients sous tralokinumab en association aux dermocorticoïdes atteignaient l'EASI 75 à 4 mois de traitement. L'efficacité se maintenait également dans le temps (50).

Les effets indésirables (EI) sont le plus souvent légers et comprennent des infections des voies aériennes supérieures (VAS), céphalées ou encore des blépharoconjunctivites. La fréquence de cette dernière dans plusieurs essais était estimée à 7,5% des cas chez 1605 patients sous tralokinumab, le plus souvent non graves (51). Nous sommes en attente de données de vraie vie pour préciser la fréquence des ces effets indésirables ophtalmologiques.

Le tralokinumab a l'AMM dans la DA modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique en cas de contre-indication, intolérance ou échec de la ciclosporine et est remboursé depuis fin juillet 2022.

Il est en cours de développement chez l'adolescent.

Dans les dernières recommandations européennes, le tralokinumab est un des traitements de 1^{ère} intention des DA sévères de l'adulte (16).

Avenir

D'autres traitements sont en cours d'études tels que le lebrikizumab (52,53) (anti IL-13 qui a une affinité plus importante sur le récepteur de l'IL-13 que le tralokinumab), le nemolizumab (54–56) (anti IL-31 qui semble particulièrement efficace sur le prurit), ou l'amlitelimab (57) (anti OX40L).

D) Inhibiteurs de JAK (JAKi)

A côté des biothérapies telles que le dupilumab et le tralokinumab, les inhibiteurs de JAK sont une classe thérapeutique émergente très attendue dans la DA. Ils sont déjà utilisés dans des indications non dermatologiques pour traiter différentes maladies inflammatoires chroniques comme le tofacitinib qui a l'AMM dans les polyarthrites rhumatoïdes, rhumatismes psoriasiques, spondylarthrites ankylosantes, arthrites juvéniles idiopathiques ou les rectocolites hémorragiques ; l'upadacitinib dans les polyarthrites rhumatoïdes, les rhumatismes psoriasiques, les spondylarthrites ankylosantes ; le baricitinib dans les polyarthrites rhumatoïdes ou le ruxolitinib qui a l'AMM dans la myélofibrose primitive ou secondaire et la maladie de Vaquez.

Il s'agit de traitements d'action rapide, qui s'administrent par voie orale ou topique grâce à leur biodisponibilité.

Physiopathologie

Les Janus kinases ou Just Another Kinase (JAK) sont des protéines de type tyrosine kinases impliquées dans plusieurs voies de signalisation intracellulaire responsables de la survie et de la prolifération cellulaire. Elles ont un domaine catalytique tyrosine kinase (Janus Homology 1 (JH 1)) auquel se lit l'adénosine triphosphate (ATP) et un domaine pseudokinase (Janus Homology 2 (JH 2)) (58). Quatre protéines font partie de la famille des JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 (tyrosine kinase 2) (59).

Les JAK sont liées à des récepteurs membranaires dont les ligands peuvent être des cytokines produites de façon excessive dans la DA. Une fois le ligand fixé sur leur récepteur, les JAK vont s'activer, s'autophosphoryler, puis se dimériser et venir phosphoryler des résidus tyrosine sur leurs récepteurs. Les JAK vont également phosphoryler les STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) qui vont alors se dimériser dans le cytoplasme puis migrer jusqu'au noyau de la cellule pour réguler la

transcription de certaines protéines et ainsi moduler l'expression de gènes cibles et permettre un rétrocontrôle négatif (60).

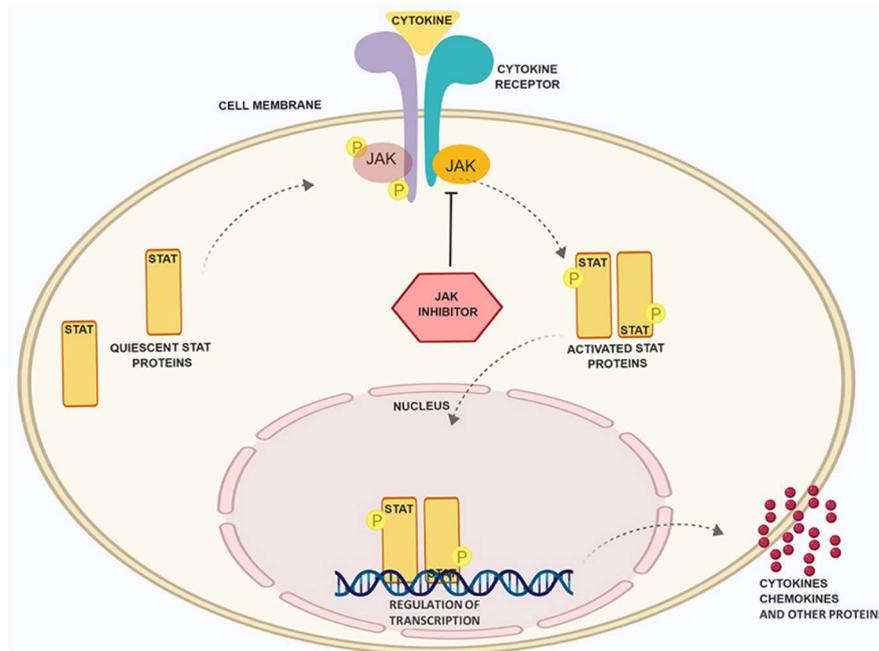


Figure 14 : mécanisme de la voie JAK/STAT. (61)

Dans la DA, il existe une activation accrue des voies de signalisation passant par les 4 protéines de la famille des JAK.

Les JAKi vont se fixer à la place de l'ATP (qui se lie en temps normal à JH 1) et vont bloquer simultanément plusieurs axes cytokiniques impliqués dans la réponse immune caractéristique de la DA (T2, T22, T1, T17) en inhibant la voie de signalisation en aval de leur récepteur. Les JAKi régulent aussi les altérations de la barrière cutanée via leur action sur les voies de signalisation impliquées dans la différenciation kératinocytaire.

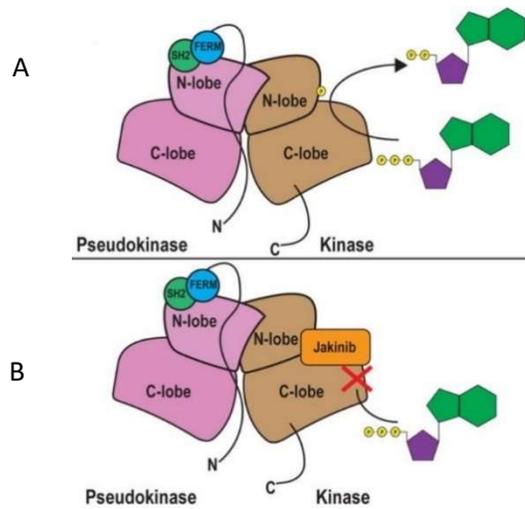


Figure 15: A : Les JAK utilisent l'ATP pour phosphoryler leurs substrats en situation physiologique. B : Les JAKi bloquent la fixation de l'ATP et des JAK. (60)

La première génération de JAKi inhibe plusieurs JAK comme le tofacitinib qui inhibe JAK1, JAK2 et JAK3, le baricitinib et le ruxolitinib qui inhibe JAK1 et JAK2. La deuxième génération de JAKi comprenant notamment l'upadacitinib et l'abrocitinib a une action plus sélective ciblant JAK1.

Les inhibiteurs de JAK ne peuvent pas être instaurés en cas de lymphopénie $<500/\text{mm}^3$, neutropénie $<1000/\text{mm}^3$, hémoglobine $<8\text{g/dl}$, en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $<30\text{ml/min}$), en cas d'insuffisance hépatique sévère (score Child-Pugh C), en cas d'âge inférieur à 18 ans pour le baricitinib et l'abrocitinib et 12 ans pour l'upadacitinib. Ils doivent être interrompus en cas d'infection grave jusqu'au contrôle de cette dernière.

Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de JAK 1 et JAK 2. C'est également le 1^{er} JAKi à avoir eu l'AMM dans la dermatite atopique en 2^{ème} intention, dans les DA modérées à sévères de l'adulte en situation d'échec, d'intolérance ou ayant une contre-indication à un traitement par ciclosporine. Il est disponible en officine et remboursé en France depuis mars 2021.

Il est recommandé comme l'un des traitements de 1^{ère} intention des DA sévères de l'adulte selon les dernières recommandations européennes (16).

Il existe 2 dosages per os : 2mg et 4mg. La dose recommandée est de 4mg une fois par jour. Toutefois, chez les patients de plus de 75 ans, avec une clairance de la créatinine entre 30 et 60ml/min, traitement par inhibiteur de l'OAT3 (exemple : probénécide), avec antécédent d'infections chroniques ou récurrentes, on recommande une dose de 2mg. Il est également possible de diminuer la posologie à 2mg chez les patients dont la dermatite atopique est contrôlée à 4mg.

Le traitement doit être arrêté en l'absence d'effet après 8 semaines de traitement.

Les études de phase 3 randomisées, en double aveugle, multicentriques ont prouvé l'efficacité du baricitinib comme l'illustre le tableau 1. On peut citer l'étude BREEZE-AD 1 et 2 (62) qui ont inclus toutes les 2 plus de 600 patients, BREEZE-AD 7 (63) qui a inclus plus de 300 patients adultes suivis pour une DA modérée à sévère depuis plus d'un an en échec des dermocorticoïdes ou l'étude BREEZE-AD 4 (64) qui a inclus plus de 450 patients adultes suivis pour une DA modérée à sévère depuis plus d'un an, en échec de ciclosporine.

BREEZE-AD 1	Placebo	Baricitinib 2mg	Baricitinib 4mg
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S16</u>	4,8%	11,4%*	16,8%*
EASI 75 à <u>S16</u>	8,8%	18,7%*	24,8%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S16</u>	7,2%	12,0%	21,5%*
BREEZE-AD 2			
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S16</u>	4,5%	10,6%*	13,8%*
EASI 75 à <u>S16</u>	6,1%	17,9%*	21,1%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S16</u>	4,7%	15,1%*	18,7%*
BREEZE-AD 7			
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S16</u>	15 %	24%	31%*
EASI 75 à <u>S16</u>	23%	43%	48%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S16</u>	20%	38%	44%*

BREEZE-AD 4			
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à S16	10%	15%	22%*
EASI 75 à S16	17%	28%	32%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à S16	8%	23%*	38%*

*résultats statistiquement significatifs

Tableau 1 : résultats des études portant sur le baricitinib.

L'étude BREEZE-AD 3 de phase 3 (65) a montré l'efficacité du baricitinib à long terme avec 47,1% de patients atteignant IGA 0 ou 1 et 55,7% l'EASI 75 à S68 chez les patients sous baricitinib 4mg.

Les principaux effets indésirables des études BREEZE-AD précédemment citées étaient similaires avec des infections (rhinopharyngites, infections des VAS, infections herpétiques, folliculites) et des céphalées. Sur plan biologique, on constatait des élévations asymptomatiques des CPK et du cholestérol. La plupart des EI étaient légers ou modérés et aucun décès n'était constaté.

Une embolie pulmonaire survenue à la 10^{ème} semaine de traitement était décrite dans l'étude BREEZE-AD 7 (63).

Les EI sévères de l'étude BREEZE-AD 4 (64) étaient rares et comprenaient une poussée de DA, bursite, un infarctus du myocarde. Dans cette étude, une maladie de Bowen et un CBC étaient rapportés mais aucun événement thrombo-embolique n'était constaté.

Une étude de tolérance (66) portant sur 8 essais a été réalisée sur des données de 2500 patients. Sur le plan infectieux, les principaux événements sérieux étaient des cas d'eczéma herpéticum (11 cas), cellulite (6 cas), pneumopathie (3 cas), infections opportunistes (3 zonas) parmi les patients sous baricitinib.

Sur le plan cardio-vasculaire, un infarctus du myocarde était noté chez un patient sous baricitinib 2mg qui présentait d'autres facteurs de risque (âge élevé, tabagisme sevré, hypertension artérielle, obésité, dyslipidémie) et une embolie pulmonaire chez une

patiente du groupe baricitinib 4mg âgée de 51ans, ancienne fumeuse et sous contraception.

Sur le plan oncologique, 5 néoplasies non cutanées (3 lymphomes, un cancer prostate et un cancer rectum) étaient décrites. Concernant les cancers cutanés, on retrouvait 3 carcinomes basocellulaires sous baricitinib 2mg, 2 maladies de Bowen et 1 kératoacanthome sous baricitinib 4mg.

Sur le plan biologique, on constatait principalement une élévation des CPK (23,8% sous baricitinib 4mg), élévation du LDL (21,8%) et HDL cholestérol (29,5%), des triglycérides (1,0%), peu de cytolysse (<2%).

Upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif de JAK 1.

Il était disponible par une ATU nominative en juillet 2019 puis par une ATU de cohorte à partir de décembre 2020 jusque décembre 2021 et est actuellement en demande d'autorisation d'accès précoce post AMM dans les DA modérées à sévères en cas d'échec, intolérance ou contre-indication aux traitements commercialement disponibles chez l'adulte et adolescent.

Les recommandations européennes recommandent l'utilisation de l'upadacitinib comme traitement de 1^{ère} intention des DA sévères dès l'âge de 12 ans (16).

Il existe 2 posologies : 15 et 30mg per os en une prise par jour. Il peut être utilisé à partir de l'âge de 12 ans à la posologie de 15mg si le poids est supérieur à 30kg, dans le cadre d'essai.

Le traitement peut être initié à 15 ou 30mg selon le retentissement de la DA. La posologie de 30mg sera utile en cas de réponse insuffisante à 15mg/jour ou en cas de DA sévère avec un retentissement important. En entretien, on privilégiera la plus petite dose efficace.

Une dose de 15mg par jour est recommandée chez les patients âgés de 65ans et plus, chez les patients insuffisants rénaux sévères.

Le traitement doit être arrêté en l'absence de bénéfice après 12 semaines de traitement.

L'efficacité de l'upadacitinib a été mis en évidence par plusieurs études comme l'illustre le tableau 2. Les études MEASURE UP 1 et 2 (67) sont des essais de phase 3 multicentriques, randomisés, incluant les patients âgés d'au moins 12 ans atteints de DA modérée à sévère. Elles ont inclus toutes les deux plus de 800 patients.

L'étude de phase 3 AD UP (68) chez les patients âgés de 12 ans et plus suivis pour DA modérée à sévère a inclus 901 patients en association aux dermocorticoïdes.

L'étude multicentrique de phase 3, HEADS UP (69) a inclus 692 patients adultes recevant soit de l'upadacitinib 30mg/jour, soit du dupilumab 300mg tous les 15 jours en injection sous cutanée.

MEASURE UP 1	Placebo	Upadacitinib 15mg	Upadacitinib 30mg
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S16</u>	8,4%	48,1%*	62%*
EASI 75 à <u>S16</u>	16,3%	69,6%*	79,7%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRs à <u>S16</u>	11,8%	52,2%*	60%*
MEASURE UP 2			
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S16</u>	4,7%	38,8%*	52%*
EASI 75 à <u>S16</u>	13,3%	60,1%*	72,9%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRs à <u>S16</u>	9,1%	41,9%*	59,6%*
AD UP			
IGA 0, 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S16</u>	10,9%	39,6%*	58,6%*
EASI 75 à <u>S16</u>	26,4%	64,6%*	77,1%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRs à <u>S16</u>	15%	51,7%*	63,9%*
HEADS UP	Dupilumab	Upadacitinib 30mg	
EASI 75 à <u>S16</u>	61,1%	71%*	
Amélioration ≥ 4 points du PNRs à <u>S16</u>	35,7%	55,3%*	

*résultats statistiquement significatifs

Tableau 2 : résultats des études portant sur l'upadacitinib.

Les principaux EI de l'upadacitinib dans les études MEASURE UP 1 et 2, AD UP et HEADS UP étaient similaires à savoir de l'acné, des infections des VAS avec rhinopharyngites, des infections herpétiques, des céphalées, des élévations des CPK et poussées de DA.

Les études de follow up à 1 an de MEASURE UP 1 et 2 (70) et de AD UP (71) montraient le maintien de l'efficacité de l'upadacitinib dans le temps. Les données d'efficacité à 1 an sont présentées dans le tableau 3.

MEASURE UP 1 follow up	Upadacitinib 15mg	Upadacitinib 30mg
IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S52</u>	59,2%	62,5%
EASI 75 à <u>S52</u>	82%	84,9%
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S52</u>	67,3%	67,7%
MEASURE UP 2 follow up		
IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S52</u>	52,6%	65,1%
EASI 75 à <u>S52</u>	79,1%	84,3%
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S52</u>	62,4%	72,9%
AD UP follow up		
IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S52</u>	33,5%	45,2%
EASI 75 à <u>S52</u>	50,8%	69%
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S52</u>	45,3%	57,5%

Tableau 3 : résultats des études de follow up portant sur l'upadacitinib.

Dans les études de follow up, la tolérance était également bonne avec les mêmes effets indésirables que ceux précédemment rapportés (acné, toux, zona, infection herpétique, infections urinaires, infections des VAS, augmentation CPK).

Dans l'étude de follow up de MEASURE UP (70), un décès est survenu en lien avec un infarctus du myocarde (IDM) relié à une infection à COVID chez un patient sous upadacitinib 30mg avec des comorbidités à type de diabète de type 2, hypertension artérielle, obésité et dyslipidémie. Un événement thrombo-embolique était retrouvé dans chaque groupe upadacitinib 15 et 30mg.

Un lymphome était retrouvé chez un patient sous upadacitinib 30mg, 4 cancers cutanés hors mélanome dans chaque groupe upadacitinib 15mg et 30mg (un CBC et 2 CE dans

chaque groupe, une maladie de Bowen dans le groupe upadacitinib 15mg et un lymphome T cutané stade I dans le groupe upadacitinib 30mg). 2 cancers non cutanés étaient retrouvés dans le groupe upadacitinib 15mg et 5 dans le groupe upadacitinib 30mg. 21 infections sévères dans le groupe upadacitinib 15mg et 35 dans le groupe upadacitinib 30mg.

Abrocitinib

L'abrocitinib est également un inhibiteur sélectif de JAK 1.

Il s'agit du 2^{ème} JAKi à avoir l'AMM dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine et est remboursé depuis fin juillet 2022. Il est en cours de développement chez l'enfant.

Il n'est pas cité dans les recommandations européennes car moins avancé que les autres JAKi au moment de leur rédaction.

Il existe 2 dosages : 100mg et 200mg, per os. La dose initiale recommandée est de 200 mg une fois par jour. Une posologie de 100mg/jour est conseillée chez les patients âgés de plus de 65 ans ou en cas d'insuffisance rénale modérée (DFG de 30 à < 60 ml/min). Une posologie de 50 mg par jour est conseillée chez les patients insuffisants rénaux sévères (DFG < 30ml/min).

En traitement d'entretien, la dose efficace la plus faible doit être envisagée.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun signe de bénéfice thérapeutique après 24 semaines.

Les études de phase 3, multicentriques JADE MONO 1 (72) et JADE MONO 2 (73) ayant inclus respectivement 387 et 391 ont montré l'efficacité de l'abrocitinib comme l'illustre le tableau 4.

JADE MONO 1	Placebo	Abrocitinib 100mg	Abrocitinib 200mg
IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S12</u>	7,9%	23,7%*	43,8%*
EASI 75 à <u>S12</u>	11,8%	39,7%*	62,7%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S12</u>	15,3%	37,7%*	57,2%*
JADE MONO 2			
IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S12</u>	9,1%	28,4%*	38,1%*
EASI 75 à <u>S12</u>	10,4%	44,5%*	61%*
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S12</u>	11,5%	45,2%*	55,3%*

*résultats statistiquement significatifs

Tableau 4 : résultats des études portant sur l'abrocitinib.

Un essai de phase 3 JADE COMPARE (74) comparant l'abrocitinib au dupilumab a inclus 838 patients. La supériorité de l'abrocitinib par rapport au dupilumab a été démontrée uniquement à la posologie de 200mg, ce qui correspond à la dose maximale recommandée.

JADE COMPARE	Placebo	Abrocitinib 100mg	Abrocitinib 200mg	Dupilumab
IGA 0 ou 1 avec amélioration ≥ 2 points à <u>S12</u>	14%	36,6%*	48,4%*	36,5%
EASI 75 à <u>S12</u>	27,1%	58,7%*	70,3%*	58,1%
Amélioration ≥ 4 points du PNRS à <u>S12</u>	13,8%	31,8%*	49,1%*	26,4%

*résultats statistiquement significatifs

Tableau 5 : résultats de l'étude comparant l'abrocitinib au dupilumab.

Le principal EI rapporté de l'abrocitinib dans ces études était les nausées. On retrouvait par ailleurs des rhinopharyngites, infections des VAS, céphalées, acné.

L'efficacité se maintenait dans le temps avec chez les patients répondeurs (75) avec une probabilité d'avoir une poussée (définie comme poussée de DA, perte d'au moins 50% du score EASI, IGA ≥ 2) de 18,9% sous abrocitinib 200mg, 42,6% sous abrocitinib 100mg et 80,9% sous placebo.

Une analyse poolée de tolérance menée sur 6 études (76) retrouvait pour principal EI les nausées concernant 14,6% des patients sous abrocitinib 200mg et 6,1% des patients sous abrocitinib 100mg. Les EI fréquents étaient les rhinopharyngites et infections des VAS, les céphalées, l'acné, les infections herpétiques et les poussées de DA.

Parmi les EI infectieux sévères, il était retrouvé un décès d'infection à SARS COV2 et sur le plan infectieux : 6 cas de pneumonies, 4 cas d'infections herpétiques et 4 zonas.

Parmi les cancers décrits, 2 cancers de prostate et un adénocarcinome gastrique étaient retrouvés. Sur le plan cutané, 4 carcinomes épidermoïdes étaient survenus sous abrocitinib 200mg, 2 carcinomes basocellulaires et 1 lymphome cutané T sous abrocitinib 100mg. Ces cancers cutanés étaient survenus dans 74% des cas dans les trois premiers mois de traitement.

Parmi les EI cardio-vasculaires, une mort subite était survenue chez une patiente de 73ans traitée par abrocitinib 100mg (avec pour facteurs de risque une artériosclérose et des calcifications aortiques et une hypertension artérielle non traitée). 2 infarctus du myocarde sont survenus chez patients sous abrocitinib 200mg avec des comorbidités (obésité, diabète non suivi pour l'un et HTA, BPCO et dyslipidémie pour l'autre) ainsi que 2 AIT chez des patients sous abrocitinib 100mg. 3 embolies pulmonaires sont survenues chez des patients sous abrocitinib 200mg incluant un patient de 55 ans, une femme de 68 ans ménopausée sous traitement hormonal substitutif, hypertendue et dyslipidémique et chez un patient de 16ans obèse avec antécédents familiaux d'embolie pulmonaire. 2 thromboses veineuses profondes étaient décrites sous abrocitinib 200mg chez une femme de 44 ans post chirurgie arthroscopique et chez une femme de 50 ans obèse avec antécédents de thromboses veineuses superficielles.

Sur le plan biologique, on retrouvait principalement des thrombopénies souvent supérieures à 100G/L et asymptomatiques, des élévations des CPK asymptomatiques et des élévations du cholestérol, le plus souvent modérée.

JAKi topique

Les JAKi étant de petites molécules, ils peuvent également être utilisés par voie topique avec notamment le delgocitinib (77) (inhibiteur pan JAK topique) dans l'eczéma chronique des mains.

8) Rationnel de l'étude

L'efficacité des JAKi dans la dermatite atopique a été démontrée dans les essais cliniques avec un profil de tolérance favorable (62,63,67). Ils sont un véritable espoir dans le traitement de la DA car leur efficacité semble meilleure que celle du dupilumab avec une action rapide.

Toutefois, des alertes sur des potentiels risques thrombo-emboliques, cardio-vasculaires et carcinologiques ont incité le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) à demandé des données de vraie vie, car bien que les essais cliniques soient essentiels pour évaluer les nouvelles molécules, ce sont parfois les données de vraie-vie qui mettent en lumière des EI jusqu'alors méconnus dans la population sélectionnée pour les essais.

Cette classe est en effet utilisée depuis 2017 en rhumatologie et des études chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont mis en évidence un potentiel surrisque d'évènements thrombo-emboliques, cardio-vasculaires et de cancers pulmonaires notamment chez les patients sous tofacitinib qui est un anti JAK 1, 3 et anti 2 à un moindre degré et cutanés sous ruxolitinib (78–81).

Des recommandations d'utilisation du tofacitinib avec prudence chez les patients à haut risque embolique ont été émises ainsi qu'une éviction, si possible, chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Ces données ont incité le PRAC à demander une réévaluation des données disponibles sur les JAKi pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques. Des données de vraie vie sont donc attendues concernant les JAKi et particulièrement dans la DA où cette classe thérapeutique émerge.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance en vraie vie des JAKi disponibles en France (upadacitinib en ATU et baricitinib selon l'AMM) dans la DA modérée à sévère de l'adulte dans une étude rétrospective multicentrique française menée au sein du groupe GREAT.

9) Présentation du GREAT

Le GREAT, Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique est un groupe thématique de la Société Française de Dermatologie. Il a été créé en 2017 et comporte actuellement 37 membres qui travaillent en réseau.

Il s'intéresse à la dermatite atopique sur les plan pratique (formation des soignants, fiches d'information sur la dermatite atopique pour les patients ou sur les traitements), scientifique (participation à des projets de recherches cliniques ou thérapeutiques sur le plan national ou européen).

Un registre national (FIRST French atoplc deRmatitiS cohOrT) est en cours de déploiement avec une labellisation européenne (label F-CRIN).

Matériels et Méthodes

1) Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, multicentrique française menée au sein du Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT).

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. DEC20-312).

2) Patients et données

Les critères d'inclusion étaient : tout patient de plus de 18 ans évalué dans un centre membre du GREAT suivi pour une dermatite atopique modérée à sévère entre mars 2021 et janvier 2022 recevant un inhibiteur de JAK en raison d'inefficacité, perte d'efficacité, contre-indication aux traitements systémiques recommandés et ayant un suivi à 3 mois.

Tous les patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion suivis par des membres du GREAT et non opposés au recueil de leurs données étaient inclus dans l'étude.

Les patients recevaient du baricitinib dans le cadre de l'AMM à partir de mars 2021 et l'upadacitinib dans le cadre de l'ATU nominative à partir du 31 juillet 2019 puis de cohorte à partir du 21 décembre 2020 jusqu'au 21 décembre 2021.

3) Données collectées

Les données étaient renseignées par les investigateurs de chaque centre sur un Case Report Form (CRF) en ligne avec des identifiants et mots de passe propres à chaque centre.

Concernant le patient, les données démographiques, les comorbidités et antécédents d'intérêt, les traitements précédemment introduits pour la dermatite atopique, leur durée et leur raison d'arrêt étaient recueillis.

Concernant le traitement par JAKi, étaient relevés la date d'introduction du traitement, la molécule introduite, la posologie à l'introduction et son éventuelle modification ainsi que la durée médiane de suivi.

Concernant l'efficacité, différents scores étaient recueillis à l'inclusion et lors du suivi. Il s'agissait de l'Investigator's Global Assessment Scale (IGA), du Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), de l'Eczema Area and Severity Index (EASI), du Dermatology Life Quality Index (DLQI), du Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS) et les troubles du sommeil (de 0 à 10). Les pourcentages d'amélioration des scores (SCORAD 50/75/90 correspondant respectivement au nombre de patients atteignant une amélioration de leur SCORAD de 50/75/90% comparativement au score initial et EASI 50/75/90 correspondant respectivement au nombre de patients atteignant une amélioration du score EASI de 50/75/90% comparativement au score initial) étaient également recueillis.

Concernant la tolérance, étaient collectés les anomalies biologiques (définies par les normes de laboratoire de chaque centre) ainsi que tout effet indésirable (EI) défini comme tout événement non attendu survenant pendant la période de suivi.

Nous avons également relevé les poussées de dermatite atopique, évaluées par le clinicien et définies comme toute exacerbation de la dermatite atopique ainsi que les éventuels arrêts du JAKi et les motifs d'interruption du traitement.

4) Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été défini comme le pourcentage de patients obtenant un IGA 0, 1 ou perdant 2 points d'IGA à 3 mois (M3) comparé au score initial (M0).

Le suivi n'étant pas standardisé dans les centres, nous avons défini les scores à M3 comme les scores les plus élevés recueillis à 2, 3 ou 4 mois de traitement et les scores à 6 mois (M6) comme les scores les plus élevés recueillis à 5, 6 ou 7 mois de traitement.

Les critères de jugement secondaires étaient les variations des scores IGA, SCORAD, EASI, DLQI, PNRs, troubles du sommeil à 3 et 6 mois et la tolérance des JAKi.

5) Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées par l'équipe de biostatistique du CHU de Lille. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

Résultats

1) Population

18 centres (Nantes, Saint-Louis, Lille, Bordeaux, Rouen, Nancy, Toulouse, Brest, Tenon, Besançon, GHICL, Reims, Dijon, Rennes, Montpellier, Clermont Ferrand, Grenoble, Lyon) ont participé à l'étude permettant l'inclusion de 100 patients.

54 patients (54,0%) bénéficiaient d'un traitement par upadacitinib 15mg, 12 patients (12,0%) d'un traitement par upadacitinib 30mg et 34 patients (34,0%) d'un traitement par baricitinib 4mg.

66 patients (66,0%) étaient de sexe masculin et 34 patients (34,0%) de sexe féminin (tableau 6).

L'âge moyen était de 36,2 ans allant de 18 à 72 ans avec un âge médian de 34 ans (26 ; 47).

Concernant les comorbidités allergiques : 59 patients (59,0%) avaient de l'asthme, 45 patients (45,5%) une rhinite et 21 patients (21,0%) avaient des allergies alimentaires.

Concernant les antécédents d'intérêt : 10 patients (10,1%) rapportaient des infections herpétiques récidivantes, 2 patients (2,0%) avaient une acné sévère. Aucun antécédent de zona, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire n'étaient rapportés.

Nous n'avons pas particulièrement recueilli les antécédents de maladies cardiovasculaires graves ni de néoplasies.

Concernant le mode de vie : 8 patients (8,0%) étaient fumeurs, 7 patients (7,1%) consommaient de l'alcool régulièrement et 4 patients (4,0%) consommaient d'autres toxiques.

Concernant la dermatite atopique : elle débutait le plus souvent dans l'enfance (pour 50 patients (54,3% de la population)), chez le nourrisson pour 30 patients (32,6%) et plus rarement chez l'adulte pour 8 patients (8,7%) et à l'adolescence pour 4 patients (4,3%). Elle était le plus souvent diffuse (81,0% des cas).

Tous les patients bénéficiaient de traitements locaux incluant les dermocorticoïdes, émoullissants et inhibiteurs de la calcineurine.

Concernant les traitements systémiques, les patients avaient reçu en moyenne 2,99 traitements systémiques. Parmi eux, les principaux traitements administrés étaient le dupilumab chez 78 patients (78,8%) avec une durée médiane de 7 mois (5 ; 13) et la ciclosporine chez 72 patients (72,7%) avec une durée médiane de 6 mois (3 ; 12) pour la ciclosporine. La ciclosporine était contre-indiquée chez 5 patients (5,1%).

Le méthotrexate avait été introduit chez 56 patients (56,6%) avec une durée médiane de traitement de 6 mois (3,5 ; 13) et 40 patients (41,7%) avaient bénéficié de photothérapie avec une durée médiane de 3 mois (2,0 ; 4,0). Plus rarement, les patients avaient reçu de l'azathioprine pour 5 d'entre eux (5,1%) avec une durée médiane de 4,5 mois (1 ; 8), du mycophénolate mofétil pour 5 patients (5,1%) avec une durée médiane de 5 mois (5 ; 5).

21 patients (21,4%) avaient participé à des essais cliniques dont 5 patients à un essai portant sur l'upadacitinib et 5 patients sur le baricitinib. 9 patients (9,3%) avaient bénéficié d'autres traitements systémiques (incluant alitrétinoïne, omalizumab, itraconazole, corticoïdes systémiques, anakinra).

Les principales raisons d'arrêt des traitements étaient un échappement pour la ciclosporine et le dupilumab, un échec primaire pour la photothérapie et le méthotrexate, un effet secondaire pour l'azathioprine. Elles sont résumées dans le tableau 7.

Concernant les scores initiaux (M0) : sur 100 données recueillies, l'IGA moyen était 3,1 +/- 1,0 (déviation standard DS), l'IGA médian à 3,0 (3,0 ; 4,0) avec un minimum à 0 et un maximum à 4 (100 données) soit une DA modérée à sévère.

Le SCORAD moyen était à 46,3 +/- 19,7, le SCORAD médian à 47,4 (35,0 ; 60,0) avec un minimum à 0 et un maximum à 89,0 sur 70 données recueillies.

L'EASI moyen était à 18,5 +/- 13,4, l'EASI médian à 15,6 (10,5 ; 25,0) avec un minimum à 3,0 et un maximum à 51,0 sur 34 données recueillies.

Le DLQI moyen était à 12,9 +/- 6,2, le DLQI médian à 14,0 (7,5 ; 18,5) avec un minimum à 3,0 et un maximum à 26,0 sur 32 données recueillies.

Le PNRS moyen était à 6,2 +/- 2,5, le PNRS médian à 6,0 (4,5 ; 8,0) avec un minimum à 0 et un maximum à 10,0 sur 56 données recueillies.

Les troubles du sommeil moyens étaient à 5,1 +/- 3,2, avec une médiane à 5,5 (3,0 ; 8,0) avec un minimum à 0 et un maximum à 10,0 sur 52 données recueillies.

	N	Patients, n (%)
Caractéristiques démographiques		
Age, ans, médiane (Q1 ; Q3)	100	34 (26 ; 47)
Sexe masculin	100	66 (66,0)
Tabagisme actif	100	8 (8,0)
Éthylisme	99	7 (7,1)
Autres toxiques	100	4 (4,0)
Comorbidités et antécédents d'intérêt		
Asthme	100	59 (59,0)
Rhinite	99	45 (45,5)
Allergies alimentaires	100	21 (21,0)
Infection herpétique récidivante	99	10 (10,1)
Zona	100	0
Acné sévère	100	2 (2,0)
Thrombose veineuse profonde	100	0

Embolie pulmonaire	100	0
Début de la DA		
Nourrisson	92	30 (32,6)
Enfance	92	50 (54,3)
Adolescence	92	4 (4,3)
Adulte	92	8 (8,7)
Localisation de la DA		
Diffuse	93	81 (87,1)
Tête et cou	93	8 (8,6)
Mains et pieds	93	4 (4,3)
Traitements locaux antérieurs pour la DA		
Dermocorticoïdes	81	81 (100)
Inhibiteurs de calcineurine topiques	8	8 (100)
Emollients	4	4 (100)
Traitements systémiques antérieurs pour la DA		
Photothérapie	96	40 (41,7)
Durée médiane de traitement (Q1 ; Q3)	11	3 (2 ; 4)
Ciclosporine	99	72 (72,7)
Durée médiane de traitement (Q1 ; Q3)	57	6 (3 ; 12)
Dupilumab	99	78 (78,8)
Durée médiane de traitement (Q1 ; Q3)	72	7 (5 ; 13)
Méthotrexate	99	56 (56,6)
Durée médiane de traitement (Q1 ; Q3)	40	6 (3,5 ; 13)
Azathioprine	98	5 (5,1)
Durée médiane de traitement (Q1 ; Q3)	2	4,5 (1 ; 8)
Mycophénolate mofétil	98	5 (5,1)
Durée médiane de traitement (Q1 ; Q3)	1	5 (5 ; 5)
Essais cliniques	98	21 (21,4)
Autres traitements systémiques	97	9 (9,3)
Scores à M0		
IGA, médiane (Q1 ; Q3)	100	3 (3,0 ; 4,0)
SCORAD, médiane (Q1 ; Q3)	70	47,4 (35,0 ; 60,0)
EASI, médiane (Q1 ; Q3)	34	15,6 (10,5 ; 25,0)
DLQI, médiane (Q1 ; Q3)	32	14 (7,5 ; 18,5)
PNRS, médiane (Q1 ; Q3)	56	6 (4,5 ; 8,0)

Troubles du sommeil, médiane (Q1 ; Q3)	52	5,5 (3,0 ; 8,0)
--	----	-----------------

Tableau 6. Description de la population

Raisons d'arrêt	N données recueillies	Echec primaire. Patients, n (%)	Effet secondaire. Patients, n (%)	Echappement. Patients, n (%)	Souhait du patient. Patients, n (%)	Inconnue. Patients, n (%)
Photothérapie	33	15 (45,5)	8 (24,2)	7 (21,2)	0	3 (9,1)
Ciclosporine	68	13 (19,1)	22 (32,4)	23 (33,8)	9 (13,2)	1 (1,5)
Dupilumab	72	22 (30,6)	14 (19,4)	28 (38,9)	8 (11,1)	0
Méthotrexate	50	21 (42,0)	11 (22,0)	17 (34,0)	1 (2,0)	0
Azathioprine	3	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0
Mycophénolate mofétil	3	1 (33,3)	0	0	0	2 (66,7)

Tableau 7. Raisons d'arrêt des traitements systémiques antérieurs au JAKi.

2) Efficacité des JAKi

58 patients (58,0%) ont atteint le critère de jugement principal. Parmi eux, 14 (14,0%) ont atteint un IGA 0, 40 (40,0%) ont atteint un IGA 1 et 4 patients (4,04%) ont perdu 2 points d'IGA.

Le critère de jugement principal était atteint à 3 mois respectivement par 33 des 54 patients (61,1%), 11 des 12 patients (91,7%) et 14 des 34 patients (41,2%) sous upadacitinib 15mg, upadacitinib 30mg et baricitinib 4mg.

Concernant l'efficacité à 3 mois :

Sur 100 patients, la médiane de réduction d'IGA était de -1. La diminution médiane du SCORAD était de 19,5 chez 54 patients, celle de l'EASI de 6,9 chez 29 patients, celle du DLQI était de 5 chez 15 patients, celle du PNRS de 3 chez 49 patients et celle des troubles du sommeil également de 3 chez 42 patients.

Sur 53 patients, 28 (52,8%) amélioraient leur SCORAD d'au moins 50%, 9 (17,0%) d'au moins 75% et 5 (9,4%) d'au moins 90%.

13 patients sur 24 (54,2%) atteignaient l'EASI 50, 9 patients (37,5%) l'EASI 75 et 5 patients (20,8%) l'EASI 90.

Concernant l'efficacité à 6 mois :

Sur 30 patients, 12 obtenaient un score IGA à 0, 1 ou une diminution de 2 points comparée au score initial soit 40% des patients. Parmi eux, 9 patients (37,5%) étaient sous upadacitinib 15mg et 3 (75,0%) sous upadacitinib 30mg.

La diminution médiane de l'IGA était de 1 chez 30 patients, de 9 pour le SCORAD chez 17 patients, de 12,1 pour l'EASI chez 10 patients, de 6,5 pour le DLQI pour 10 patients, de 6,5 pour le PNRS pour 14 patients et de 2,5 pour les troubles du sommeil pour 12 patients.

Sur 17 patients, 5 (29,4%) obtenaient le SCORAD 50, 2 (11,8%) le SCORAD 75 et 1 (5,9%) le SCORAD 90.

Sur 10 patients, 5 (50,0%) obtenaient l'EASI 50 et l'EASI 75 et 1 patient (10,0%) l'EASI 90.

Les différents scores d'efficacité à 3 et 6 mois de tous les patients et dans les groupes upadacitinib 15mg, upadacitinib 30mg et baricitinib 4mg sont résumés dans les tableaux 8 et 9.

Après M3, 13 patients qui étaient sous upadacitinib 15mg ont changé de posologie avec un passage à 30mg/jour d'upadacitinib. Parmi ces 13 patients, 4 ont obtenu un IGA 0, 1 ou -2 à M6.

	Scores d'efficacité à M3							
	Tous les patients		Upadacitinib 15mg		Upadacitinib 30mg		Baricitinib 4mg	
	N	Nombre de patient atteignant score (%)	N	Nombre de patient atteignant score (%)	N	Nombre de patient atteignant score (%)	N	Nombre de patient atteignant score (%)
IGA 0, 1 ou -2	100	58 (58%)	54	33 (61,1%)	12	11 (91,7%)	34	14 (41,2%)
SCORAD 50	53	28 (52,8%)	30	17 (56,7%)	9	7 (77,8%)	14	4 (28,6%)
SCORAD 75	53	9 (17%)	30	4 (13,3%)	9	4 (44,4%)	14	1 (7,1%)
SCORAD 90	53	5 (9,4%)	30	3 (10%)	9	2 (22,2%)	14	0
EASI 50	24	13 (54,2%)	14	6 (42,9%)	7	6 (85,7%)	3	1 (33,3%)
EASI 75	24	9 (37,5%)	14	5 (35,7%)	7	4 (57,1%)	3	0
EASI 90	24	5 (20,8%)	14	1 (7,1%)	7	4 (57,1%)	3	0
	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale
IGA, médiane (Q1;Q3)	100	-1 (-2 ; 0)	54	-2 (-2 ; -1)	12	-2 (-3 ; -1,5)	34	-1 (-2 ; 0)
SCORAD, médiane (Q1;Q3)	54	-19,5 (-34,3;-6,1)	31	-18,5 (-32 ; -10)	9	-34,3 (-36;-26,7)	14	-13,3 (-20 ; 2)
EASI, médiane (Q1;Q3)	25	-6,9 (-14,4 ; -2)	15	-6,5 (-14 ; 8,2)	7	-15 (-17 ; -3,5)	3	-3 (-7,3 ; -2,9)
DLQI, médiane (Q1;Q3)	15	-5 (-9 ; -3)	13	-5 (-8 ; -3)	2	-11 (-15 ; -7)	0	-
PNRS, médiane (Q1;Q3)	49	-3 (-5 ; -1)	24	-3 (-5,5 ; -1,5)	6	-5 (-7 ; -1)	19	-2 (-3 ; 0)
Troubles du sommeil, médiane (Q1 ;Q3)	42	-3 (-5 ; 0)	21	-3 (-5 ; 0)	6	-3 (-5 ; -1)	15	-2 (-4 ; 0)

N: patients avec données

Tableau 8. Scores d'efficacité à M3.

	Scores d'efficacité à M6							
	Tous les patients		Upadacitinib 15mg*		Upadacitinib 30mg		Baricitinib 4mg	
	N	Nombre de patient atteignant score (%)	N	Nombre de patient atteignant score (%)	N	Nombre de patient atteignant score (%)	N	Nombre de patient atteignant score (%)
IGA 0, 1 ou -2	30	12 (40%)	24	9 (37,5)	4	3 (75%)	2	0
SCORAD 50	17	5 (29,4%)	12	3 (25%)	3	2 (66,7%)	2	0
SCORAD 75	17	2 (11,8%)	12	1 (8,3%)	3	1 (33,3%)	2	0
SCORAD 90	17	1 (5,9%)	12	0	3	1 (33,3%)	2	0
EASI 50	10	5 (50%)	8	3 (37,5%)	2	2 (100%)	0	-
EASI 75	10	5 (50%)	8	3 (37,5%)	2	2 (100%)	0	-
EASI 90	10	1 (10%)	8	0	2	1 (50%)	0	-
	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale	N	Valeur absolue comparée à valeur initiale
IGA, médiane (Q1;Q3)	30	-1 (-2 ; 0)	24	-1 (-2 ; 0)	4	-2,5 (-3,5 ; -0,5)	2	-0,5 (-1 ; 0)
SCORAD, médiane (Q1;Q3)	17	-9 (-26,2 ; 4)	12	-6,5 (-21 ; 9,6)	3	-26,2 (-35,8 ; 4)	2	-20,5 (-39 ; -2)
EASI, médiane (Q1;Q3)	10	-12,1 (-15,3;3,1)	8	-6,1 (-16,5 ; 4,0)	2	-15,2 (-15,3 ; -15)	0	-
DLQI, médiane (Q1;Q3)	10	-6,5 (-15 ; -1)	8	-2 (-12 ; 0)	2	-17 (-19 ; -15)	0	-
PNRS, médiane (Q1;Q3)	14	-3,5 (-5 ; 0)	12	-3,5 (-5,5 ; -1,5)	1	3 (3 ; 3)	1	-5 (-5 ; -5)
Troubles du sommeil, médiane (Q1 ;Q3)	12	-2,5 (-6 ; 0)	10	-4 (-6 ; 0)	1	5 (5 ; 5)	1	-2 (-2 ; -2)

N: patients avec données *incluant 13 patients passés de 15 à 30mg d'upadacitinib/jour après

M3.

Tableau 9. Scores d'efficacité à M6.

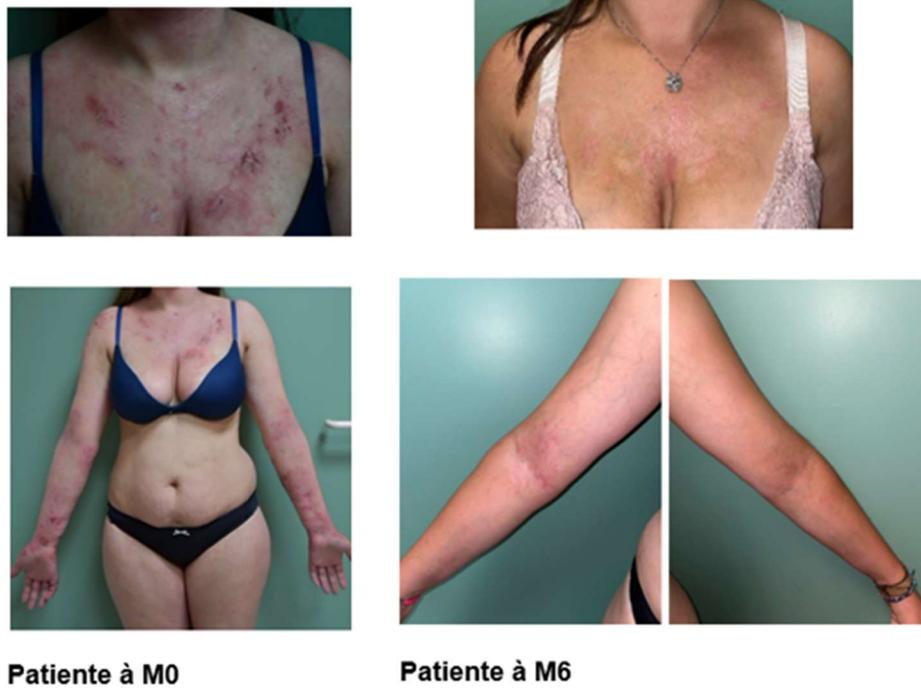


Figure 16 : patiente avant et à 6 mois de traitement par upadacitinib

Le suivi médian était de 3 mois (3 ; 6) avec un minimum 2 mois de suivi et maximum 12 mois.

3) Poussées de DA

32 patients (32,0%) présentaient une poussée de DA avec 11 arrêts de traitement au décours. Parmi ces 32 patients, 23 (42,6%), 3 (25,0%) et 6 (17,6%) étaient respectivement sous upadacitinib 15mg, upadacitinib 30mg et baricitinib 4mg.

8 patients présentaient 2 poussées sous JAKi comprenant 6 patients (11,1%) sous upadacitinib 15mg et 2 patients (5,9%) sous baricitinib 4mg. Pour 1 de ces 8 patients, cette 2ème poussée a été un des motifs d'arrêt du traitement par JAKi.

Un patient sous upadacitinib 15 mg (1,9%) a présenté 3 poussées de DA sans arrêt du JAKi au décours.

Aucun patient n'avait présenté plus de 3 poussées de DA.

Le détail des poussées par sous-groupe est détaillé dans le tableau 10.

Poussées de DA	N	Patients, n (%)	Upadacitinib 15mg		Upadacitinib 30mg		Baricitinib 4mg	
			N	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)
1 ^{ère} poussée de DA	100	32 (32,0)	54	23 (42,6)	12	3 (25,0)	34	6 (17,6)
2 ^{ème} poussée de DA	100	8 (8,0)	54	6 (11,1)	12	0	34	2 (5,9)
3 ^{ème} poussée de DA	100	1 (1,0)	54	1 (1,9)	12	0	34	0

Tableau 10. Poussées de DA.

4) Tolérance

60 patients (60,0%) présentaient au moins un effet indésirable (EI) incluant 35 patients sous upadacitinib 15mg (64,8%), 6 patients sous upadacitinib 30mg (50,0%) et 19 patients sous baricitinib (55,9%).

Parmi les 35 patients sous upadacitinib 15mg/jour, 13 patients ont eu un changement de posologie d'upadacitinib 15mg vers 30mg après M3.

Dans la plupart des cas, ces effets indésirables étaient peu sévères et ont conduit à l'arrêt du traitement uniquement chez 6 patients (6,0%).

Tolérance clinique

30 patients (30,0%) rapportaient la survenue d'au moins un EI clinique.

Les plus fréquents étaient les éruptions du visage pour 12 patients (12,9%) comprenant 6 acnés et 6 éruptions papulo-pustuleuses, suivies d'infections herpétiques pour 6 patients (6,4%). Ces EI ont été notés uniquement sous upadacitinib.



Figure 17 : acné sous upadacitinib



Figure 18 : papules inflammatoires sous upadacitinib

5 patients (5,4%) décrivaient des céphalées, 3 patients (3,2%) avaient présenté des infections des voies aériennes supérieures et 2 patients (2,1%) décrivaient des nausées.

Des diarrhées, des douleurs abdominales, de la toux, un zona, de la fièvre, une prise de poids étaient rapportés par un seul patient.

Aucun cas d'embolie pulmonaire, de cancer, de lymphome ou d'infection sévère ou opportuniste n'a été décrit.

Quinze patients (15,7%) présentaient d'autres EI. Des myalgies, une asthénie, une dyspnée, des infections urinaires, des impétigos étaient tous rapportés par 2 patients. Une urticaire, une dermatophytose, une folliculite du tronc, un œdème du visage, des vertiges étaient quant à eux tous rapportés par un patient.



Figure 19 : impétigo du nez sous upadacitinib



Figure 20 : dermatophytose sous upadacitinib

Les effets indésirables en sous-groupes de traitement sont détaillés dans le tableau 11.

Effets indésirables cliniques	Tous les patients		Upadacitinib 15mg		Upadacitinib 30mg		Baricitinib 4mg	
	N patients avec données	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)
Au moins un EI clinique	100	30 (30,0)	54	19 (35,2)	12	4 (33,3)	34	7 (20,6)
Éruptions papuleuses du visage	93	12 (12,9)	53	9 (17,0)	9	3 (33,3)	31	0
Infections herpétiques	94	6 (6,4)	54	4 (7,4)	9	2 (22,2)	31	0
Céphalées	93	5 (5,4)	54	4 (7,4)	9	0	30	1 (3,3)
Infections des voies aériennes supérieures	95	3 (3,2)	54	0	10	0	31	3 (9,7)
Nausées	95	2 (2,1)	54	1 (1,9)	10	0	31	1 (3,2)
Diarrhées	95	1 (1,1)	54	0	10	1 (10,0)	31	1 (3,2)
Douleurs abdominales	95	1 (1,1)	54	1 (1,9)	10	0	31	0
Toux	93	1 (1,1)	54	1 (1,9)	8	0	31	0
Zona	95	1 (1,1)	54	1 (1,9)	10	0	31	0
Fièvre	95	1 (1,1)	54	0	10	1 (10,0)	31	0
Prise de poids	95	1 (1,1)	54	1 (1,9)	10	0	31	0
Autres anomalies	95	15 (15,7)	54	7* (12,3)	10	2** (20,0)	31	6*** (19,4)

*urticaire, dyspnée pour 2 patients, folliculite tronc, infection urinaire, impétigo, vertiges.

**dermatophytose, impétigo

***myalgie pour 2 patients, asthénie pour 2 patients, infection urinaire, œdème du visage.

Tableau 11. Effets indésirables cliniques.

Tolérance biologique

44 patients (44,4%) présentaient au moins un effet indésirable (EI) biologique.

Parmi les anomalies biologiques, on retrouvait principalement des perturbations du bilan lipidique avec chez 23 patients (23,2%) une élévation du LDL cholestérol (CT) ou du cholestérol total et chez 18 patients (18,2%) une élévation des triglycérides (TG).

11 patients (11,1%) présentaient une cytolysse incluant les élévations des ASAT et/ou ALAT, 8 patients (8,1%) présentaient une élévation des CPK. Une neutropénie et une élévation de la clairance de la créatinine étaient observées chez 2 patients (2,0%).

Des anémie, lymphopénie, thrombocytose étaient toutes décrites chez un patient (1,0%).

Aucun cas de thrombocytose n'a été décrit.

12 patients (12,1%) présentaient d'autres anomalies biologiques (élévation de la CRP pour 1 patient, éosinophilie pour 10 patients et monocytose et basophilie chez 1 patient).

Toutes les anomalies biologiques étaient asymptomatiques.

Les effets biologiques en sous groupes de traitements sont détaillés dans le tableau 12.

EI biologiques	Tous les patients		Upadacitinib 15mg		Upadacitinib 30mg		Baricitinib 4mg	
	N patients avec données	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)	N	Patients, n (%)
Au moins un EI biologique	99	44 (44,4)	53	25 (47,2)	12	2 (16,7)	34	17 (50,0)
Élévation du LDL CT ou CT total	99	23 (23,2)	53	13 (24,5)	12	1 (8,3)	34	9 (26,5)
Élévation des TG	99	18 (18,2)	53	12 (22,6)	12	1 (8,3)	34	5 (14,7)
Cytolyse	99	11 (11,1)	53	6 (11,3)	12	2 (16,7)	34	3 (8,8)
Élévation des CPK	99	8 (8,1)	53	6 (11,3)	12	2 (16,7)	34	0
Lymphopénie	99	3 (3,0)	53	3 (5,7)	12	0	34	0

Élévation de la clairance de la créatinine	99	2 (2,0)	53	0	12	0	34	2 (5,9)
Neutropénie	99	2 (2,0)	53	2 (3,8)	12	0	34	0
Anémie	99	1 (1,0)	53	1 (1,9)	12	0	34	0
Thrombocytose	99	1 (1,0)	53	0	12	0	34	1 (2,9)
Autres anomalies	99	12 (12,1)	53	6* (11,3)	12	1** (8,3)	34	5*** (14,7)

*éosinophilie pour les 6 patients

** élévation de la CRP

*** monocytose et basophilie pour 1 patient et éosinophilie pour 4 patients

Tableau 12. Effets indésirables biologiques.

5) Arrêts du JAKi

Le traitement par JAKi a été arrêté pour 18 patients (18,0%) comprenant 9 patients sous upadacitinib 15mg (dont 2 patients passés de 15 à 30mg après M3), 1 patient sous upadacitinib 30mg et 8 patients sous baricitinib 4mg.

21 raisons étaient évoquées pour ces 18 arrêts de traitements, en effet tous les patients rapportaient une raison et 3 patients en rapportaient 2.

La principale raison était l'inefficacité pour 9 patients (42,9%).

6 patients (28,6%) ont arrêté le traitement pour un effet indésirable. Parmi les patients sous upadacitinib 15mg, les causes étaient une cytolyse, une augmentation du LDL-cholestérol ou du cholestérol total et une dyspnée ; pour le patient sous upadacitinib 30mg, l'arrêt a été provoqué par une éruption papuleuse du visage et pour les patients sous baricitinib, les causes évoquées étaient un œdème du visage et une asthénie.

L'échappement de la dermatite atopique était la cause d'arrêt du traitement dans 4 cas (19,0%), l'absence de compliance au traitement pour 1 patient (4,8%) et la volonté du patient dans 1 cas (4,8%).

Les détails des raisons d'arrêt par sous-groupe de traitement sont précisés dans le tableau 13.

		Tous les patients, n(%)	Upadacitinib 15mg, n(%)	Upadacitinib 30mg, n(%)	Baricitinib 4mg, n(%)
Nombre d'arrêt		18 (18,0)	9 (16,7)	1 (8,3)	8 (23,5)
Raisons d'arrêt	Inefficacité primaire	9 (42,9)	5 (50,0)	0 (0)	4 (44,4)
	Effet indésirable	6 (28,6)	3 (30,0)	1 (50,0)	2 (22,2)
	Échappement de la DA	4 (19,0)	1 (10,0)	1 (50,0)	2 (22,2)
	Non compliance	1 (4,8)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)
	Souhait du patient	1 (4,8)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)

Tableau 13. Nombre et raisons d'arrêt du traitement.

Article soumis dans le JAAD, en cours de révision**Title: Effectiveness and tolerance of Janus kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort**

Vanlerberghe Julia¹, Dezoteux Frédéric¹ MD, Martin Claire², Jachiet Marie³ MD, Soria Angèle⁴ MD PhD, Tétart Florence⁵ MD, Modeste-Duval Anne-Bénédicte⁵ MD, Bursztein Anne-Claire⁶ MD PhD, Misery Laurent⁷ MD PhD, Aubin François⁸ MD PhD, Lasek Audrey⁹ MD, Leleu Camille¹⁰ MD, Du-Thanh Aurélie¹¹ MD, Pasteur Justine¹² MD, Pralong Pauline¹³ MD, Nosbaum Audrey¹⁴ MD PhD, Droitcourt Catherine¹⁵ MD PhD, Viguier Manuelle¹⁶ MD PhD, Tauber Marie¹⁷ MD PhD, Seneschal Julien¹⁸ MD PhD, Barbarot Sébastien¹⁹ MD PhD, Staumont-Sallé Delphine¹ MD PhD.

¹ CHU Lille, Service de Dermatologie, Univ Lille, INSERM U1286, Lille Inflammation Translational Research Institute (INFINITE) F-59000, Lille, France

² CHU Lille, Department of Biostatistics, F-59000 Lille, France

³ Université de Paris, Faculté de Médecine, AP-HP, Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

⁴ Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, Paris HUEP, APHP, Paris, France Sorbonne Universités Paris, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses - Paris (Cimi-Paris), INSERM U1135, Paris, France

⁵ Department of Dermatology, Inserm U519, Rouen University Hospital, Rouen, France

⁶ Department of Dermatology, Nancy University Hospital, Nancy, France

⁷ Department of Dermatology, University Hospital of Brest, Brest, France

⁸ Service de Dermatologie, Inserm 1098, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Université de Franche Comté, Besançon, France

⁹ Service de Dermatologie, Hôpital St Vincent de Paul, Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, France

¹⁰ Service de Dermatologie, Hôpital Le Bocage, CHU Dijon, France

¹¹ Service de Dermatologie, CHU Montpellier, PCCI, INSERM, Univ Montpellier, Montpellier

¹² Dermatology Department, University of Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

¹³ Dermatology and Allergology Department, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

¹⁴ Allergy and Clinical Immunology Department, Lyon Sud University Hospital, Pierre Benite, University of Lyon, CIRI (International Center for Infectiology Research), INSERM U1111, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

¹⁵ Service de Dermatologie, Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, UMR_S 1085, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail), EHESP, Inserm, Université de Rennes, Rennes, France

¹⁶ Department of Dermatology, Hôpital Robert Debré, Université de Reims Champagne-Ardenne and EA 7509 (IRMAIC) Reims, France

¹⁷ Dermatology Department, Toulouse University Hospital and Inserm UMR 1291– CNRS, Infinity (L'Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires), Toulouse, France.

¹⁸ Service de Dermatologie, Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau, CNRS UMR 5164, ImmunoConCept, Université de Bordeaux, Hôpital Saint André, CHU de Bordeaux, France

¹⁹ Nantes Université, Department of Dermatology, CHU Nantes, UMR 1280 PhAN, INRAE, F-44000 Nantes, France

For the French Group of Research and Study in Atopic Dermatitis (GREAT), the French Society of Dermatology (SFD).

Corresponding author: Delphine Staumont-Sallé

Funding sources: none

Conflicts of interest:

JV: none.

FD: investigator and consultant and speaker for AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis and Sanofi-Regeneron.

CM: none.

MJ: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Leo Pharma, Pfizer, Galderma and Sanofi-Regeneron.

AS: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

FT: investigator and/or speaker and/or consultant for Sanofi-Regeneron.

ABDM: investigator and/or speaker and/or consultant for Sanofi-Regeneron.

ACB: consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Amgen, Eli Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

LM: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Amgen, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

FA: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre and Sanofi-Regeneron.

AL: investigator and/or speaker and/or consultant for Sanofi-Regeneron.

CL: investigator for Leo Pharma, consultant and/or speaker for AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Novartis, and Sanofi-Regeneron.

ADT: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Takeda, BioCryst and Sanofi-Regeneron.

JP: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, and Sanofi-Regeneron.

PP: investigator for Eli Lilly, speaker for AbbVie, Sanofi-Regeneron.

AN: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Amgen, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, Medac, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

CD: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

MV: investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Biogen, Galderma, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Medac, Janssen Cilag and Bristol Myers Squibb.

MT: none

JS: personal fees from AbbVie, Almirall, Leo Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi-Genzyme.

SB: investigator or speaker for AstraZeneca, Almirall, Sanofi-Genzyme, AbbVie, Novartis, Janssen, Leo Pharma, Pfizer, Eli Lilly, UCB Pharma, Chiesi.

DSS: investigator and/or consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

IRB approval status: approved by the organization Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, n° DEC20-312). No opposition to the use of patients' deidentified records was obtained for this noninterventional study, according to French legislation.

Clinicaltrials.gov ID: NCT04761978

Reprint requests: Delphine Staumont-Sallé

Attachments: CNIL approval and clinicaltrials.gov ID.

Keywords: atopic dermatitis; adults; JAK inhibitors; baricitinib; upadacitinib; real-life study.

Body of manuscript:

JAK inhibitors (JAKis) are newly available drugs for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis (AD). Their efficacy and safety have been demonstrated in clinical trials¹⁻⁴, but there are limited data in real-life practice. In France, upadacitinib (UPADA), a JAK1-selective inhibitor, has been prescribed since July 2019 in adolescents and adults with moderate-to-severe AD in cases of inefficiency, intolerance or contraindication to all available treatments (e.g., cyclosporine (CyA), dupilumab) according to the French Early Access Program. The second JAKi available is baricitinib (BARI), targeting JAK1/JAK2, which has been recommended since March 2021 for adult AD patients after failed cyclosporine (CyA) treatment. We aimed to assess the effectiveness and tolerance of JAKis in real life by conducting a multicenter retrospective cohort that included the first AD patients who received UPADA and BARI from March 2021 to January 2022. The primary outcome was the percentage of patients obtaining an Investigator's Global Assessment (IGA) score at 0, 1 or -2 at 3 (\pm 1) months (M3) compared with baseline. The secondary outcomes were Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS), and Dermatological Life Quality Index (DLQI) scores at M3 and at 6 (\pm 1) months (M6). All adverse events (AEs) during the study period were recorded. We included 100 patients from 18 centers: 54 treated with UPADA at 15 mg/day, 12 with UPADA at 30 mg/day, and 34 with BARI at 4 mg/day. Patient characteristics are detailed in **Supplementary Table I** (<https://data.mendeley.com/datasets/5zw326gw6v/1>). Most patients had severe AD (median IGA at baseline, 3; IQR 3;4) and had previously received a mean number of 3 systemic drugs before JAKi introduction (methotrexate in 56.6%, CyA in 72% and dupilumab in 78%), interrupted for inefficiency and/or poor tolerance. An IGA score at 0, 1 or -2 compared with baseline was reached at M3 for 33/54 (61.1%), 11/12 (91.7%) and 14/34 (41.2%) patients receiving UPADA 15 mg, UPADA 30 mg or BARI 4 mg, respectively. The median decrease in PNRS at M3 was -3 (IQR -5.5;-1.5), -5 (-7;-1) and -2 (-3;0) in patients receiving UPADA 15 mg (data available for 24 patients), UPADA 30 mg (6 patients) and BARI 4 mg (19 patients), respectively. Other outcomes measured at M3 and M6 are shown in **Table I**. The median follow-up duration was 3 months (IQR 3;6). Overall, 60 patients presented at least 1 AE, the most frequent being increased blood levels of cholesterol (23.2%) or triglycerides (18.2%), facial papular eruption (12.9%), cytolysis (11.1%) and herpes infection (6.4%) (**Table II**). No thromboembolic events were observed. JAKi treatment was stopped in 18 patients (9 patients receiving UPADA 15 mg, 1 patient receiving UPADA 30 mg, 8 patients receiving BARI 4 mg), mainly for drug inefficiency (9/21) and/or for AE (6/21) (**Supplementary Table II**) (<https://data.mendeley.com/datasets/5jy3c6jrrr/1>). Thus, this real-life study highlighted the effectiveness of JAKis in a population of difficult-to-treat AD patients recalcitrant to conventional systemics and biologics with a good short-term safety profile.

References:

1. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet* 2021 ;397:2151-68.
2. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2021;157:1047-55.
3. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 2020;183:199-200.
4. Reich K, Kabashima K, Peris K et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156:1333-43.

Table I. Efficacy outcomes reported at 3 months (M3) and 6 months (M6) in patients treated with JAKi.

	Outcomes at M3								Outcomes at M6							
	All patients		Upadacitinib 15 mg		Upadacitinib 30 mg		Baricitinib 4 mg		All patients		Upadacitinib 15 mg #		Upadacitinib 30 mg		Baricitinib 4 mg	
	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)	N	Number of patients achieving score (%)
IGA 0, 1 or 2	10 0	58 (58%)	54	33 (61.1%)	12	11 (91.7%)	34	14 (41.2%)	30	12 (40%)	2 4	9 (37.5)	4	3 (75.0)	2	0
SCORAD50	53	28 (52.8%)	30	17 (56.7%)	9	7 (77.8%)	14	4 (28.6%)	17	5 (29.4%)	1 2	3 (25%)	3	2 (66.7%)	2	0
SCORAD75	53	9 (17.0%)	30	4 (13.3%)	9	4 (44.4%)	14	1 (7.1%)	17	2 (11.8%)	1 2	1 (8.3%)	3	1 (33.3%)	2	0
SCORAD90	53	5 (9.4%)	30	3 (10%)	9	2 (22.2%)	14	0	17	1 (5.9%)	1 2	0	3	1 (33.3%)	2	0
EASI50	24	13 (54.2%)	14	6 (42.9%)	7	6 (85.7%)	3	1 (33.3%)	10	5 (50%)	8	3 (37.5%)	2	2 (100%)	0	-
EASI75	24	9 (37.5%)	14	5 (35.7%)	7	4 (57.1%)	3	0	10	5 (50%)	8	3 (37.5%)	2	2 (100%)	0	-
EASI90	24	5 (20.8%)	14	1 (7.1%)	7	4 (57.1%)	3	0	10	1 (10%)	8	0	2	1 (50%)	0	-
	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline	N	Absolute value compared with baseline
Median PNRS (Q1;Q3)	49	-3 (-5;-1)	24	-3 (-5;-1.5)	6	-5 (-7;-1)	19	-2 (-3;0)	14	-3.5 (-5;0)	1 2	-3.5 (-5.5;-1.5)	1	3 (3;3)	1	-5 (-5;-5)
Median DLQI (Q1;Q3)	15	-5 (-9;-3)	13	-5 (-8;-3)	2	-11 (-15;-7)	0	-	10	-6.5 (-15;-1)	8	-2 (-12;0)	2	-17 (-19;-15)	0	-

Because the follow-up time was not standardized among the different centers, the IGA, SCORAD, EASI, PNRS and DLQI scores at three months (M3) were defined by the highest (or worst) scores recorded after either two, three or four months of treatment. The same scores at six months (M6) were defined by the highest (or worst) scores recorded after either five, six or seven months of treatment.

including 13 patients who received upadacitinib 15 mg from M0 to at least M3 and then 30 mg; 4 patients (30.7%) obtained an IGA score of 0-2 at M6.

N: Number of patients with available data. IGA: Investigator's Global Assessment. SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis. EASI: Eczema Area and Severity Index. PNRS: Pruritus Numerical Rating Scale. DLQI: Dermatological Life Quality Index. Q1: first quartile. Q3: third quartile. SCORAD50/75/90: Patients achieving 50/75/90% amelioration of SCORAD compared to baseline. EASI 50/70/90: Patients achieving 50/75/90% amelioration of EASI compared to baseline.

Table II Adverse events reported during the follow-up period in patients treated with JAK inhibitors.

Adverse event (AE)	All patients		Upadacitinib 15 mg		Upadacitinib 30 mg		Baricitinib 4 mg	
	N patients with data available	Patients, n (%)	N patients with AE	Patients, n (%)	N patients with AE	Patients, n (%)	N patients with AE	Patients, n (%)
At least 1 adverse event	100	60 (60.0)	54	35 # (64.8)	12	6 (50.0)	34	19 (55.9)
At least 1 biological adverse event	99	44 (44.4)	53	25 (47.2)	12	2 (16.7)	34	17 (50.0)
At least 1 clinical adverse event	100	30 (30.0)	54	19 (35.2)	12	4 (33.3)	34	7 (20.6)
Increased* LDL cholesterol or total cholesterol	99	23 (23.2)	53	13 (24.5)	12	1 (8.3)	34	9 (26.5)
Increased* triglycerides	99	18 (18.2)	53	12 (22.6)	12	1 (8.3)	34	5 (14.7)
Facial papular eruptions	93	12 ¹ (12.9)	53	9 (17)	9	3 (33.3)	31	0
Cytolysis §	99	11 (11.1)	53	6 (11.3)	12	2 (16.7)	34	3 (8.8)
Increased* CPK §	99	8 (8.1)	53	6 (11.3)	12	2 (16.7)	34	0
HSV infections	94	6 (6.4)	54	4 (7.4)	9	2 (22.2)	31	0
Headaches	93	5 (5.4)	54	4 (7.4)	9	0	30	1 (3.3)
Upper airway infections	95	3 (3.2)	54	0	10	0	31	3 (9.7)
Lymphopenia	99	3 (3.0)	53	3 (5.7)	12	0	34	0
Nausea	95	2 (2.1)	54	1 (1.9)	10	0	31	1 (3.2)
Increased* creatinine clearance §	99	2 (2.0)	53	0	12	0	34	2 (5.9)
Neutropenia §	99	2 (2.0)	53	2 (3.8)	12	0	34	0
Diarrhea	95	1 (1.1)	54	0	10	1 (10)	31	1 (3.2)
Abdominal pain	95	1 (1.1)	54	1 (1.9)	10	0	31	0
Cough	93	1 (1.1)	54	1 (1.9)	8	0	31	0
Herpes zoster	95	1 (1.1)	54	1 (1.9)	10	0	31	0
Fever	95	1 (1.1)	54	0	10	1 (10)	31	0
Weight increase	95	1 (1.1)	54	1 (1.9)	10	0	31	0
Anemia §	99	1 (1.0)	53	1 (1.9)	12	0	34	0
Thrombocytosis §	99	1 (1.0)	53	0	12	0	34	1 (2.9)
Other clinical abnormalities ²	95	15 (15.7)	54	7 (12.3)	10	2 (20)	31	6 (19.4)
Other biological abnormalities ³ §	99	12 (12.1)	53	6 (11.3)	12	1 (8.3)	34	5 (14.7)

including 13 patients who received upadacitinib 15 mg from M0 to at least M3 and then 30 mg; 4 patients (30.7%) obtained an IGA score of 0-2 at M6.

* increased according to local laboratory threshold values

¹ including 6 acne and 6 papulopustular eruptions

² including myalgia, asthenia, urticaria, chronic leg ulceration, wart, dermatophytosis, chest pain, dyspnea, molluscum contagiosum, folliculitis, gonalgia, urinary tract infection, facial edema, scalp pruritus, impetigo, dyspepsia, and dizziness.

³ including C reactive protein elevation, monocytosis, hyperbasophilia, and eosinophilia.

§ all cases asymptomatic

N: Number of patients with available data. LDL: low-density lipoprotein. Cytolysis: increased ALAT (alanine aminotransferase) and/or ASAT (aspartate aminotransferase). CPK: creatine phosphokinase

Discussion

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique portant sur 100 patients démontre l'efficacité des JAKi en vraie vie avec 58% des patients qui obtiennent un score IGA à 0, 1 ou améliorent leur score de 2 points à 3 mois de traitement. Les JAKi améliorent également le prurit avec une diminution médiane de 3 points de PNRS et la qualité de vie avec une diminution médiane de 5 points de DLQI à 3 mois. Le profil de tolérance est bon avec des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement dans 6% des cas seulement et aucun effet indésirable grave rapporté.

Dans notre étude, 66% des patients bénéficiaient d'upadacitinib grâce à la disponibilité dès juillet 2019 de l'ATU et 34% de baricitinib grâce à l'AMM obtenue plus tardivement en mars 2021 expliquant la place prépondérante de l'upadacitinib dans notre population.

La principale force de cette étude repose sur l'obtention de données de vraie vie avec une population non sélectionnée, plus représentative des patients qui bénéficieront effectivement du traitement.

Cette étude multicentrique porte, à notre connaissance, sur le plus gros effectif procurant des données de vraie vie sur les JAKi dans la dermatite atopique. Les données de vraie vie portant sur le baricitinib dans la DA se limitent aux études de Uchiyama et al (82) et de Rogner et al (83) portant sur des populations de 14 et 12 patients respectivement. Celles portant sur l'upadacitinib se limitent à l'étude de Feraru et al sur 12 patients (84), celle de Napolitano et al portant sur 9 patients (85), celle de Hagino et al sur 31 patients (86) et celle de Chiricozzi et al portant sur 43 patients (87).

Notre étude a également des limites. La principale repose sur son caractère rétrospectif, sans groupe contrôle avec pour conséquence l'absence de suivi standardisé avec des

patients réévalués à différents termes de traitement. Selon les centres, certains patients n'étaient revus qu'à 6 mois de traitement ce qui ne nous a pas permis de les inclure dans cette étude. Nous avons ainsi défini les scores à M3 comme étant les plus élevés parmi M2, M3 et M4 pour maximiser le nombre de données recueillies. Ce suivi différent selon les centres est aussi un reflet de la vraie vie. Le caractère rétrospectif est responsable de données manquantes, avec de nombreux scores, notamment le score EASI, non réalisés de manière systématique chez tous les patients.

Tous nos patients sont issus de centres hospitaliers experts, patients souvent difficiles à traiter, non représentatifs de l'ensemble des patients suivis pour une DA. Notre effectif de 100 patients est limité, sans recueil particulier des antécédents d'événement cardiovasculaire majeur.

Notre période de suivi est également très courte avec une médiane de suivi de 3 mois.

Dans notre étude, parmi les 34 patients sous baricitinib, la diminution médiane du PNRS était de 2 points et environ 40% obtenaient un IGA 0 ou 1 ou une réduction de 2 points par rapport au score initial alors que 30% des patients atteignaient un IGA 0 ou 1 et une réduction du score IGA d'au moins 2 points dans la littérature (68). Parmi les 3 patients pour lesquels nous avons une donnée, aucun n'atteignait l'EASI 75 à M3 versus 21% dans BREEZE-AD2 (62), 30% dans BREEZE-AD4 (64) et 48% dans l'étude BREEZE-AD7 (63) à 4 mois.

Dans les études en vraie de vie de Uchiyama et al, l'efficacité est également meilleure que dans notre étude avec 64,2% des patients atteignant l'EASI 75 à M3 (82) ainsi que dans celle de Rogner et al avec 90,1% de patients atteignant l'EASI 75 à 3 mois, amélioration de la DA constatée dès le premier mois de traitement avec également une diminution du prurit de 65,88% (83). Toutefois, dans l'étude monocentrique de Rogner et al (83), seuls 6 des 12 patients de l'étude avaient eu du dupilumab auparavant et 73% un

immunosuppresseur. Dans cette étude de Rogner et al, était rapportée une amélioration plus modeste de la dermatite atopique sous JAKi chez les patients ayant bénéficié au préalable de dupilumab.

Il convient de souligner que notre population est particulièrement récalcitrante avec une moyenne de 3 lignes de traitements systémiques antérieurs dont la ciclosporine dans 72,7% des cas et le dupilumab dans le 78,8% des cas (contrairement aux études de phase 3 où les patients avaient reçu moins de systémiques : ciclosporine dans 65% des cas dans BREEZE-AD4 (64) et dans l'étude BREEZE-AD7 de la ciclosporine dans environ 30% des cas, immunosuppresseurs dans environ 35% des cas, biothérapie dans environ 7% des cas (63)).

Concernant la tolérance, sous baricitinib 4mg, nous observons principalement des infections des VAS (9,7%), des céphalées (3,3%), puis des troubles digestifs de type nausée ou diarrhée (3,2%) comme dans la littérature (64–66). Dans la littérature, étaient rapportés des infections herpétiques, zonas, diarrhées, folliculites, conjonctivites, érysipèles et plus rarement (<0,5% des cas), des cancers cutanés ou non (64,66) que nous n'avons pas observés. L'étude en vraie-vie d'Uchiyama et al (82) retrouvait comme principal EI des acnés chez 26,6% des patients (ayant conduit à l'arrêt du traitement dans 14,3% des cas) et des infections (des VAS, phlegmon, zona).

D'un point de vue biologique, on constatait dans notre population principalement une augmentation du cholestérol LDL ou total dans 26,5% des cas, des élévations des triglycérides dans environ 15% des cas. Ces perturbations lipidiques étaient plus fréquemment rapportées que dans la littérature notamment pour les hypertriglycémies (66) et que dans l'étude en vraie vie de Rogner et al (7%) (83). On décrivait ensuite une cytolysse dans 8,8% des cas, plus fréquente que dans les essais (1,6% des cas (66)). Les élévations des CPK étaient en revanche plus élevées dans les études aux alentours de

30% des cas (64,66) ainsi que dans l'étude de Rogner et al (25%) alors que nous n'avons relevé aucun cas. Dans les essais cliniques on retrouvait des anémies plus fréquentes (9,5% des cas) alors que nous n'avons observé aucun cas. De manière plus anecdotique (<1% des cas), étaient observées des neutropénies, lymphopénies, thrombocytoses, également rares dans notre étude.

L'effectif modeste de notre étude et de celles en vraie vie rend nécessaire une interprétation plus que prudente de ces résultats.

Parmi nos patients sous upadacitinib 15mg, 60% obtenaient un IGA 0, 1 ou -2 à M3 comparé à l'IGA initial alors que dans les études MEASURE UP et AD UP, entre 40 et 50% des patients sous upadacitinib 15mg obtenaient un IGA 0, 1 et une réduction d'au moins 2 points (67,68). Dans notre étude, 36% des 14 patients pour lesquels nous avons une donnée obtenaient l'EASI 75 à 3 mois alors que dans ces mêmes études de phase 3, entre 60 et 70% des patients l'atteignaient à 4 mois (67,68). La diminution médiane du prurit était de 3 points pour nos patients sous upadacitinib 15mg alors que dans les études 40 à 50% des patients amélioraient leur PNRS de 4 points (67,68). La qualité de vie était améliorée avec une diminution médiane du DLQI de 5 points.

Dans notre étude, plus de 90% des patients sous upadacitinib 30mg atteignaient un IGA 0, 1 ou -2 à M3 comparé à l'IGA initial, avec une diminution médiane de PNRS de 5 points et du DLQI de 11 points. Parmi les 7 patients avec une donnée, 50% atteignaient l'EASI 75. Dans les études MEASURE UP et AD UP, entre 50 et 60% des patients obtenaient un IGA 0, 1 avec une réduction d'au moins 2 points et au moins 70% d'entre eux atteignaient l'EASI 75 (67,68). Dans ces mêmes études, environ 60% des patients amélioraient leur PNRS d'au moins 4 points.

Dans l'étude en vraie-vie de Feraru et al (84), à 3 mois, 75% des patients atteignaient un IGA 0 ou 1, réponse durable à 6 mois pour 75% des patients. 58,3% des patients

rapportaient une amélioration complète de leur prurit, qui était rapide puisque la moyenne d'amélioration était de 6 jours. Dans l'étude de Napolitano et al, 77,8% des patients atteignaient l'EASI 75 avec une amélioration radicale du prurit (diminution de plus de 8 points), et ce dès la première semaine (85). Dans l'étude de Hagino et al, 67,7% des patients atteignaient l'EASI 75 et une réduction médiane de 50% de l'IGA à 3 mois (86). Dans l'étude italienne de Chiricozzi et al, 39 des 43 patients ont été suivis jusque 4 mois et parmi ces 39 patients, 97,5% atteignaient l'EASI 75 (87). L'amélioration sur le prurit et la qualité de vie étaient drastiques avec des PNRS et DLQI médians à 0 à 4 mois.

Les différences d'efficacité entre notre étude et les autres études de vraie vie (84,85,87) peuvent s'expliquer par la posologie utilisée dans ces études et les traitements reçus avant l'introduction du JAKi.

Dans l'étude de Feraru et al (84), les 12 patients avaient débuté sous upadacitinib 15mg et 7 d'entre eux (58,3%) étaient ensuite passés à une posologie de 30mg alors que dans notre étude, 54 patients ont été traités par upadacitinib 15mg dont 13 passés à 30mg (24,1%) et 12 traités par uniquement par upadacitinib 30mg. Parmi les 12 patients de Feraru et al (84), respectivement 91,6% et 33,3% avaient antérieurement été traités par dupilumab et ciclosporine.

Dans l'étude monocentrique de Napolitano et al (85), l'ensemble des 9 patients bénéficiaient de 30mg d'upadacitinib par jour. Les traitements antérieurement reçus comprenaient du dupilumab pour chaque patient et de la ciclosporine pour 66,7% d'entre eux.

Dans l'étude monocentrique d'Hagino et al (86), tous les patients étaient traités par upadacitinib 15mg par jour en association aux dermocorticoïdes deux fois par jour. Les patients devaient être naïfs de traitements systémiques ou en échec de ceux-ci et seuls

25,8%, 22,6% et 3,2% des patients avaient respectivement reçu du dupilumab, de la ciclosporine et du baricitinib au préalable.

L'étude menée par Chiricozzi et al (87), était une étude prospective, contrairement à la nôtre, dans laquelle tous les patients étaient traités par upadacitinib 30mg. 97,7% des patients avaient reçus du dupilumab et de la ciclosporine auparavant.

Sous upadacitinib, dans notre étude, sous réserve d'une médiane de suivi de 3 mois, nous retrouvons principalement des éruptions papuleuses du visage dans 19,4% des cas proches des valeurs des essais (69,70), suivies d'infections herpétiques dans 9,5% des cas dont la fréquence diminue avec le temps dans les essais aux alentours de 5% à 1 an (70). Nous retrouvons ensuite des céphalées dans 6,3% des cas et de manière plus rare (1,6%), nous décrivions des nausées, diarrhées, toux, zona, hyperthermie, prise de poids, ce qui est cohérent avec la littérature. L'étude de Feraru et al (84) rapportait des épistaxis, candidose cutaéno-muqueuse dans un cas et deux cas de malaise non retrouvés dans les autres études. Dans la littérature (69,70), on retrouvait quelques cas de cancers cutanés ou non dans moins de 2% des cas, un cas de cancer pancréatique métastatique après 4 semaines de traitement a été décrit dans l'étude en vraie vie de Chiricozzi et al (87). Dans cette même étude, une thrombose veineuse est survenue après 8 semaines de traitement par upadacitinib 30mg (87) alors que dans notre étude, aucun événement cardiovasculaire ou thrombo-embolique n'était observé.

D'un point de vue biologique, nous observions principalement des perturbations lipidiques dans environ 20% des cas, une cytolysse et élévation des CPK dans 12,3% des cas, cohérent avec la littérature, bien que l'on retrouve un peu plus de cytolysse dans notre étude (2,9% à 8,8% de cytolysse et 6,6 à 9% d'élévation des CPK (69,70)). Plus rarement, nous observions des lymphopénies dans 4,6% des cas, neutropénies dans 3,1% des cas et anémies dans 1,5% des cas, également rares dans les essais cliniques (69,70).

Dans notre étude, l'amélioration des scores est plus importante avec l'upadacitinib que le baricitinib ce qui est concordant avec la littérature.

Le risque de MTEV semble augmenté chez les patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde (88,89) mais une méta-analyse portant sur 26 essais contrôlés randomisés ne mettait pas en évidence de surrisque chez les patients sous JAKi suivis pour une polyarthrite rhumatoïde (90). Les études sur les JAKi dans la DA rapportaient d'exceptionnels cas chez des patients ayant des comorbidités ou facteurs de risques (64,66,70). Une méta analyse récente sur le risque incident thrombo-embolique des patients sous JAKi pour une DA ne mettait pas en évidence de surrisque thrombotique (91). Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont des patients souvent plus âgés que les patients suivis pour une DA et donc plus comorbides. Ils ont un risque intrinsèque cardio vasculaire (92,93), de cancer (et particulièrement lymphome, cancers pulmonaires et cutanés) (94) ou thrombo-embolique (88) ; ce qui n'est pas le cas des patients avec une dermatite atopique. Toutefois, quelques études ont décrit un possible surrisque de lymphome ou comorbidités cardiovasculaires chez les patients suivis pour une DA (95,96), ce qui renforce l'importance de données de vraie vie supplémentaires.

Conclusion

Notre étude observationnelle, rétrospective fait partie des premières études à procurer des données de vraie-vie des JAKi dans la DA. Elle réunit l'effectif de patients le plus important des études de vraie-vie. Elle montre une efficacité globale, sur le prurit et sur la qualité de vie des inhibiteurs de Janus kinase en vraie-vie dans une population de patients difficiles à traiter, en échec de plusieurs traitements systémiques efficaces de première ligne.

La tolérance des JAKi est bonne et rassurante avec aucun évènement grave, cardiovasculaire ou thrombo-embolique rapporté. Ceci renforce l'intérêt de cette nouvelle classe thérapeutique dans la dermatite atopique.

Notre médiane de suivi est courte, 3 mois, ce qui limite l'interprétation de nos résultats.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer à la fois l'efficacité et la tolérance sur le long terme et sur une plus large population.

Il sera également intéressant d'évaluer en vraie-vie les données des patients qui bénéficieront des inhibiteurs de Janus kinase en première ligne thérapeutique puisque ceux-ci ont désormais l'AMM dans la dermatite atopique.

Annexes

Annexe 1 : Scora IGA

Score	Description
0	Aucun signe inflammatoire de DA (pas d'érythème, pas d'induration/relief, pas de lichénification, pas de suintement/croûtes. Une hyperpigmentation et/ou hypopigmentation post-inflammatoire peuvent être présentes
1	Erythème à peine visible, induration/relief à peine perceptibles et/ou minime lichénification. Pas de suintement/croûtes
2	Erythème léger mais bien visible (rose). Induration/relief légers mais perceptibles et/ou lichénification légère mais nette. Pas de suintement/croûtes
3	Erythème bien visible (rouge). Induration/relief bien perceptibles et/ou lichénification bien visible. Suintement/croûtes possibles
4	Erythème sévère bien marqué (rouge intense). Induration/relief marqués et/ou lichénification marquée. La dermatose est étendue en surface. Suintement/croûtes possibles.

Annexe 2 : Score SCORAD

SCORAD
Comité de Travail Européen
sur la Dermatite Atopique

Nom Prénom

Date de naissance JJ/MM/AA

Date de visite JJ/MM/AA

INSTITUTION

MÉDECIN

Stéroïde local utilisé

Puissance (nom de la marque)

Quantité / Mois (6)

Nombre de poussées/mois

(8.5)

(8.5)

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE [#] Veuillez indiquer les zones atteintes

B : INTENSITÉ

CRITÈRES	INTENSITÉ
Erythème	<input type="text"/>
Oedème/Papulation	<input type="text"/>
Suinterment/croûte	<input type="text"/>
Écorçation	<input type="text"/>
Lichénification	<input type="text"/>
Sécheresse de la peau (*)	<input type="text"/>

BASE DE CALCUL

CRITÈRES D'INTENSITÉ (surfaces représentative moyenne)

0 = absence

1 = bénin

2 = modéré

3 = sévère

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

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

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

PRURIT (7 à 10)

PERTE DU SOMMEIL (7 à 10)

TRAITEMENT

REMARQUES :

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

Annexe 3 : Score EASI

Score Eczema Area and Severity Index (EASI)

Surface atteinte : chaque zone est potentiellement atteinte à 100%. Score de **0 à 6** sur la base du tableau suivant :

% d'atteinte	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Score par région	0	1	2	3	4	5	6

Sévérité des signes : évaluer la sévérité de chaque signe sur une échelle de 0 à 3

0	Aucun
1	Léger
2	Modéré
3	Sévère

- Faire une moyenne de la sévérité sur toute la zone concernée
- Des demi points peuvent être utilisés (exemple : 2,5)

Tableau de cotation :

Région du corps	Erythème (0-3)	Cœdème (0-3)	Excoriation (0-3)	Lichénification (0-3)	Score de la région (0-6)	Multiplieur par	Score par région
Tête / cou	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,1	
Tronc	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,3	
Membres supérieurs	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,2	
Membres inférieurs	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,4	
<i>Le score final EASI est la somme des scores des 4 régions :</i>							_____
							(0-72)

Annexe 4 : Score DLQI

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Références bibliographiques

1. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(4):417-428.e2.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284-93.
3. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014;69(1):17-27.
4. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the « hygiene hypothesis ». *Thorax.* 2000;55(suppl 1):S2-10.
5. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10247):345-60.
6. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3):383-96.
7. Gu H, Chen X s., Chen K, Yan Y, Jing H, Chen X q., et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):428-33.
8. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):245-81.
9. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):839-46.
10. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz.* 1997;195(1):10-9.
11. Hanifin JM, Thurstin M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology.* 2001; 10(1):11-8.
12. Finlay, AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology.* 1994;19(3):210-6.
13. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2019;181(4):761-9.
14. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordero KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
15. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016;30(5):729-47.

16. Wolleberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema : part I -systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022;36(9):1409-1431.
17. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
18. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized, Prospective Study of a Glycerol-Based Emollient on Eczematous Skin in Atopic Dermatitis: Biophysical and Clinical Evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(1):39-45.
19. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The Steroid-Sparing Effect of an Emollient Therapy in Infants with Atopic Dermatitis: A Randomized Controlled Study. *Dermatology*. 2007;214(1):61-7.
20. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022; DOI:10.1111/jdv.18429
21. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2000;4(37):1-191.
22. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Hooteghem OV, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 2003;326(7403):1367.
23. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson Å, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):415-28.
24. El-Batawy MMY, Bosseila MAW, Mashaly HM, Hafez VSGA. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 1 mai 2009;54(2):76-87.
25. Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(2):277-84.
26. Fahrbach K, Tarpey J, Washington EB, Hughes R, Thom H, Neary MP, et al. Crisaborole Ointment, 2%, for Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther*. 2020;10(4):681-94.
27. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, Ardern-Jones MR, Barbarot S, Deleuran M, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):623-33.
28. Garritsen F m., Brouwer M w. d., Limpens J, Spuls Phl. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):501-13.
29. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):606-19.
30. Van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):634-40.

31. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):43-9.
32. Weatherhead S c., Wahie S, Reynolds N j., Meggitt S j. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):346-51.
33. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-569.e3.
34. Taieb Y, Baum S, Ben Amitai D, Barzilai A, Greenberger S. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Dermatol Treat*. 2019;30(3):240-4.
35. Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):628-36.
36. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006;367(9513):839-46.
37. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):353-9.
38. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(1):23-7.
39. Prussick L, Plotnikova N, Gottlieb A. Mycophenolate Mofetil in Severe Atopic Dermatitis: A Review. *J Drugs Dermatol JDD*. 2016;15(6):715-8.
40. Simpson EL, Bieber E, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork JM et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335-2348;].
41. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith C h., Reich K, Cork M j., Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1083-101.
42. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiai Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. juill 2019;81(1):143-51.
43. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):567-77.
44. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, de Bruin-Weller M, Chen Z, Khokhar FA, et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. *J Dermatol Treat*. 2022;33(3):1608-16.
45. Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GLE, Kouwenhoven TA, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*. avr 2021;84(4):1000-9.

46. Patrino C, Fabbrocini G, Longo G, Argenziano G, Ferrucci SM, Stingeni L, et al. Effectiveness and Safety of Long-Term Dupilumab Treatment in Elderly Patients with Atopic Dermatitis: A Multicenter Real-Life Observational Study. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):581-6.
47. Wollenberg A, Beck L a., Blauvelt A, Simpson E l., Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1120-35.
48. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):450-63.
49. Gutermuth J, Pink A e., Worm M, Soldbro L, Bjerregård Øland C, Weidinger S. Tralokinumab plus topical corticosteroids in adults with severe atopic dermatitis and inadequate response to or intolerance of ciclosporin A: a placebo-controlled, randomized, phase III clinical trial (ECZTRA 7)*. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):440-52.
50. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J -P., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021;184(3):437-49.
51. Wollenberg A, Beck LA, de Bruin Weller M, Simpson EL, Imafuku S, Boguniewicz M, et al. Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol*. 2022;186(3):453-65.
52. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(5):863-871.e11.
53. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):411-20.
54. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab JP01 andJP02 Study Group. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol*. 2022;186(4):642-51.
55. Liang J, Hu F, Dan M, Sang Y, Abulikemu K, Wang Q, et al. Safety and Efficacy of Nemolizumab for Atopic Dermatitis With Pruritus: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Immunol*. 2022;13:825312.
56. Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, Lynde C, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Nemolizumab is associated with a rapid improvement in atopic dermatitis signs and symptoms: subpopulation (EASI \geq 16) analysis of randomized phase 2B study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021;35(7):1562-8.
57. Weidinger S, Bieber T, Cork M, Reich A, Filbert S, Brennan N, and al. Sustained and durable response up to 24 weeks after last dose observed in a Phase 2a study (NCT03754309) of Amltelimab (KY1005, SAR445229) a novel non-depleting anti-OX40Ligand (OX40L) mAb in patients with moderate to severe Atopic Dermatitis (AD). AAD ePoster.
58. Wilks AF, Harpur AG, Kurban RR, Ralph SJ, Zürcher G, Ziemiecki A. Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. *Mol Cell Biol*. 1991;11(4):2057-65.

59. Szalus K, Trzeciak M, Nowicki RJ. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020;8(11):1743.
60. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36.
61. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*. 2019;10:2847.
62. Simpson E I., Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield L f., Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):242-55.
63. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(12):1333-43.
64. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With Inadequate Response, Intolerance, or Contraindication to Cyclosporine: Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Clinical Trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*. 2022;187:338-352.
65. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):691-9.
66. Bieber T, Thyssen J p., Reich K, Simpson E I., Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):476-85.
67. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10290):2151-68.
68. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10290):2169-81.
69. Blauvelt A, Teixeira H, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047-1055.
70. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC ho, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):404-13.
71. Silverberg JI, Bruin-Weller M de, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):977-987.e14.
72. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a

- multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10246):255-66.
73. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-73.
74. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1101-12.
75. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(1):104-12.
76. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(5):693-707.
77. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854-62.
78. Ungprasert P, Srivali N, Spanuchart I, Thongprayoon C, Knight EL. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):297-304.
79. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(11):1400-13.
80. Ytteberg S, Bhatt D, Mikuls T, Kocj G, Fleischmann R, Rivas J et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316-26.
81. Jalles C, Lepelley M, Mouret S, Charles J, Leccia MT, Trabelsi S. Skin cancers under Janus kinase inhibitors: A World Health Organization drug safety database analysis. *Therapies*. 2022;0040-5957.
82. Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, Motegi S. Real-world effectiveness and safety of baricitinib in Japanese patients with atopic dermatitis: A single-center retrospective study. *The Journal of Dermatology*. 2022;49:469-471.
83. Rogner D, Biedermann T, Lauffer F. Treatment of Atopic Dermatitis with Baricitinib: First Real-life Experience. *Acta Derm Venereol*. 22 mars 2022;102:adv00677-adv00677.
84. Feraru G, Nevet M j., Samuelov L, Hodak E, Avitan-Hersh E, Ziv M, et al. Real-life experience of upadacitinib for the treatment of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis – a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):e832-e833.
85. Napolitano M, Fabbrocini G, Genco L, Martora F, Potestio L, Patruno C. Rapid improvement in pruritus in atopic dermatitis patients treated with upadacitinib: a real-life experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(9):1497-1498.
86. Hagino T, Saeki H, Kanda N. The efficacy and safety of upadacitinib treatment for moderate to severe atopic dermatitis in real-world practice in Japan. *J Dermatol*. 2022; DOI:10.1111/1346-8138.16549

87. Chiricozzi A, Gori N, Narcisi A, Balato A, Gambardella A, Ortoncelli M, et al. Effectiveness and Safety of Upadacitinib in the Treatment of Moderate-Severe Atopic Dermatitis: A Multicentric, Prospective, Real-World, Cohort Study. *Drugs RD*. 2022;22(3):245-252.
88. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):435.
89. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, Cea-Soriano L, Aviña-Zubieta JA, Zhang Y. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1182-7.
90. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1048-54.
91. Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;3516
92. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):229.
93. Ricon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis and Rheumatism*. 2001;44:2737-2745.
94. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(2):R45.
95. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):992-1002.
96. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(2):144-51.

AUTEURE : Nom : VANLERBERGHE

Prénom : Julia

Date de soutenance : 10 octobre 2022

Titre de la thèse : Efficacité et tolérance des inhibiteurs de Janus kinase dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte réfractaire à d'autres systémiques : étude rétrospective multicentrique française en vraie vie.

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : *dermatoses inflammatoires*

DES + FST/option : *Dermatologie et Vénérologie*

Mots-clés : dermatite atopique, adulte, inhibiteur de JAK, baricitinib, upadacitinib, étude en vraie vie.

Résumé :

Contexte : Les inhibiteurs des Janus kinases (JAKi) font partie des derniers traitements arrivés sur le marché pour traiter la dermatite atopique (DA) modérée à sévère. Leur efficacité et leur tolérance ont été prouvées dans des essais cliniques. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance en vraie vie de l'upadacitinib (UPADA) et du baricitinib (BARI).

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique française. Les patients adultes recevant de l'UPADA ou du BARI entre mars 2021 et janvier 2022 pour une DA ont été inclus. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients atteignant le score Investigator's Global Assessment (IGA) à 0, 1 ou -2points comparé au score initial, à 3 mois (M3). Les critères de jugement secondaires étaient les variations des scores Scoring Atopic Dermatitis, Eczema Area and Severity Index, Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS), Dermatological Life Quality Index à M3 et à 6 mois comparés aux scores initiaux. Tous les effets indésirables (EI) sous JAKi étaient recueillis.

Résultats : 100 patients issus de 18 centres ont été inclus. 54, 12 et 34 patients étaient traités par UPADA 15mg/jour, UPADA 30mg/jour et BARI 4mg/jour respectivement. La plupart des patients présentait une DA sévère avant introduction du JAKi (IGA médian à 3, IQR 3 ;4) et avaient reçu en moyenne 2,99 traitements systémiques dont du dupilumab et de la ciclosporine dans plus de 70% des cas. Parmi ces patients, 61,1%, 91,7% et 41,2% dans les groupes UPADA 15mg, UPADA 30mg et BARI 4mg respectivement atteignaient à M3 un score IGA 0, 1 ou -2points comparé à l'IGA initial. La diminution médiane du PNRS à M3 était de -3 (IQR -5,5;-1,5), -5 (IQR -7;-1) et -2 (IQR -3;0) dans les groupes UPADA 15mg, UPADA 30mg et BARI 4mg respectivement. La durée médiane de suivi était de 3 mois (IQR 3;6). 60 patients rapportaient au moins un EI, le plus souvent sans gravité. Les plus fréquents étaient l'élévation du cholestérol total ou LDL (23,2%), des triglycérides (18,2%), les éruptions papuleuses du visage (12,9%), cytolyses (11,1%) et infections herpétiques (6,4%). Aucun EI thrombo-embolique ni cardio-vasculaire majeur n'était observé. Le traitement était arrêté pour 18 des 100 patients.

Conclusion : Il s'agit de résultats originaux sur l'utilisation des JAKi en vraie vie dans la DA. Leur efficacité semble confirmée dans une population de patients difficiles à traiter. La tolérance est rassurante sous réserve d'une période de suivi courte.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Laurent MORTIER

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Madame le Docteur Peggy PHILIPPE

Madame le Docteur Marion STEFANSKI

Directeur de thèse : Madame le Professeur STAUMONT-SALLE