

LA DERMATITE ATOPIQUE DE L'ENFANT

MODULE 3

15/02/2024

Dr Marie TAUBER

Diaporama : Audrey NOSBAUM, Marie TAUBER, Camille BRAUN

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud

Université Claude Bernard Lyon 1

INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI



Hospices Civils de Lyon

Recherche clinique : Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Janssen Cilag, Celgene, Lilly, Leo Pharma, Galderma, Abbvie

Expertise: Sanofi Regeneron, Abbvie, Lilly, Medac, Janssen Cilag

Formation: Sanofi Regeneron, Abbvie, Lilly, Janssen Cilag

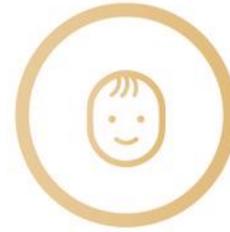
La DA de l'enfant : les points importants

Avant propos - Des images en tête!

1. **Physiopathologie** – Existe-t-il des particularités immunologiques propres à l'enfant?
2. **Epidémiologie** – Y a t-il aujourd'hui des facteurs prédictifs permettent de mieux dépister les enfants à risque de DA persistante?
3. **Traitement** – Doit-on et peut-on traiter la DA de l'enfant intensivement aujourd'hui?
4. **Prévention** - Les émoullients ont-ils un intérêt en prévention primaire et secondaire?

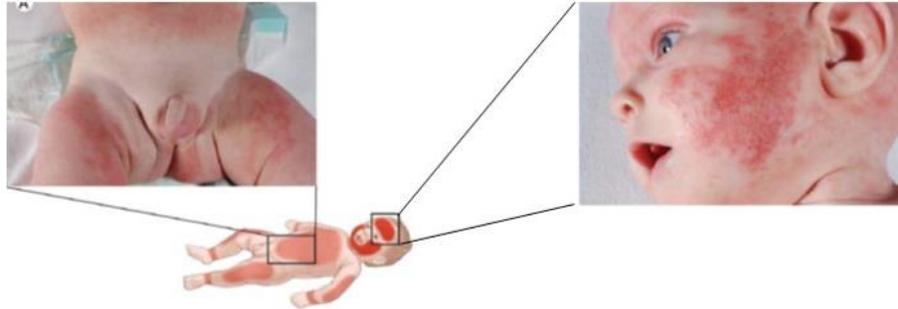
DES IMAGES EN TÊTE!

La DA de l'enfant en images



Nourrissons

- Atteinte **symétrique des convexités, visage, membres et tronc**
- **Variabilité** des lésions

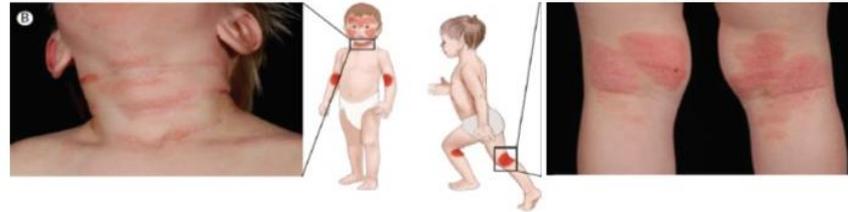


La DA de l'enfant en images



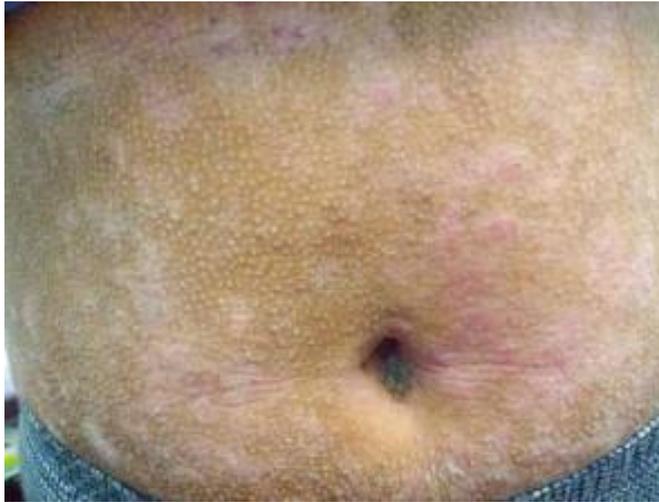
Enfants (à partir de 1-2 ans)

- Lésions localisées aux **plis de flexion**
- **Variabilité** des lésions



La DA de l'enfant en images





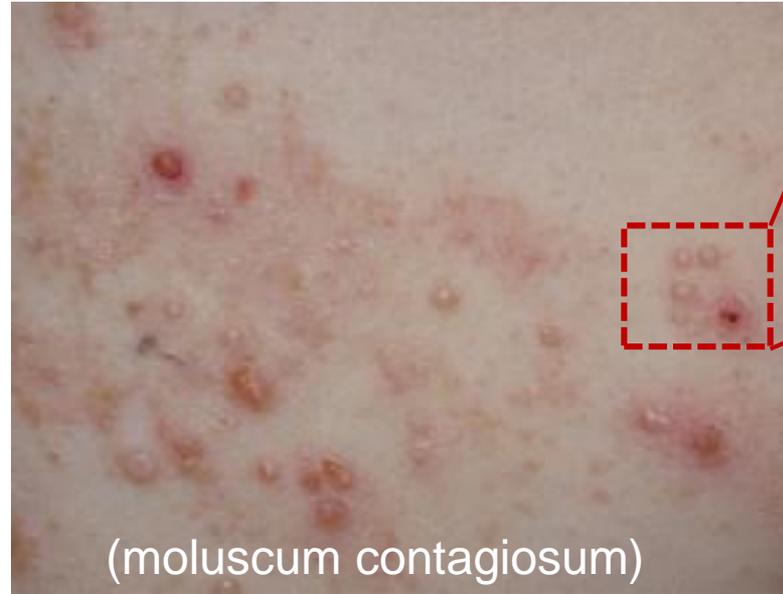
Hypochromies

La DA qui se complique : savoir la reconnaître



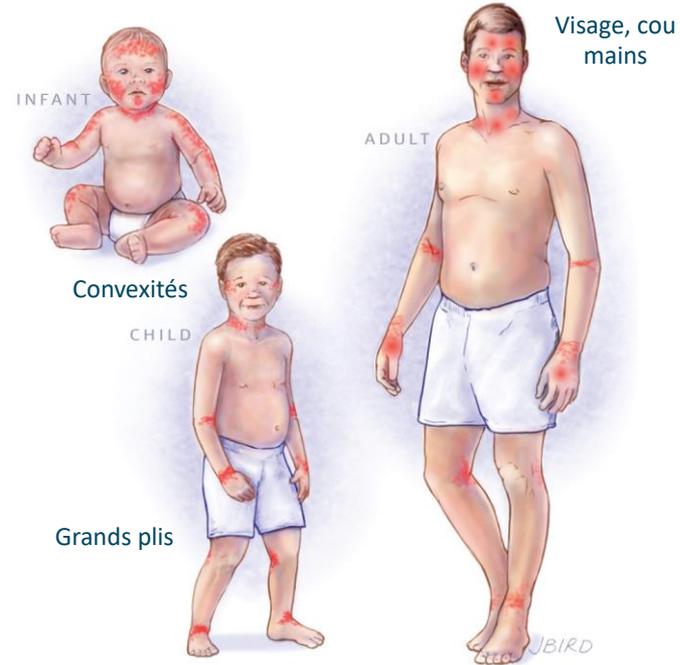
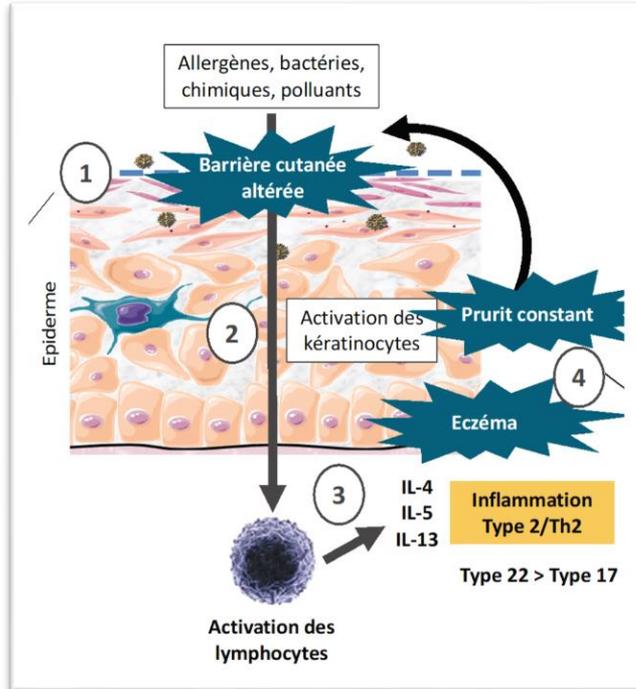
Surinfection Herpes virus

La DA qui se complique : savoir la reconnaître



1. PHYSIOPATHOLOGIE

Immunopathologie de la DA



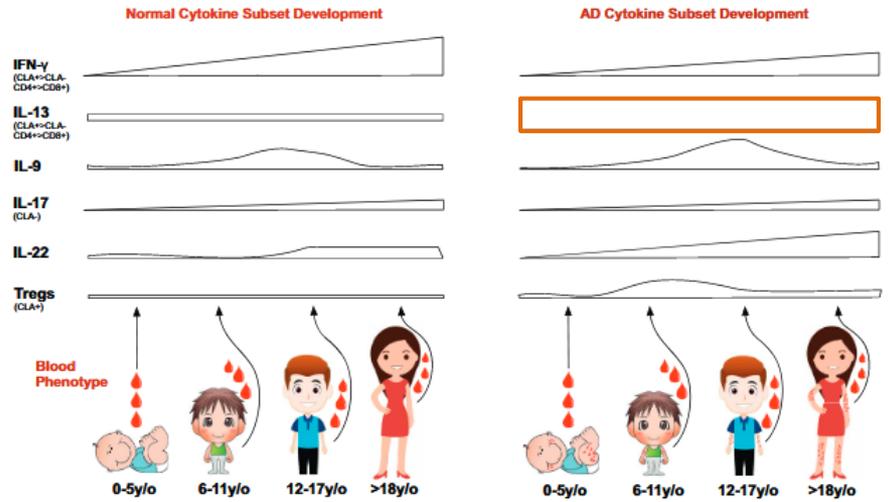
Quelles sont les différences/similitudes entre l'enfant et l'adulte, susceptibles d'être ciblées dans un but thérapeutique?

Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood

Check for updates

Tali Czarnowicki, MD, MSc,^{a,c} Helen He, BSc,^a Talia Canter, BS,^b Joseph Han, BS,^a Rachel Lefferdink, MD,^b Taylor Erickson, BS,^b Stephanie Rangel, PhD,^b Naoya Kameyama, PhD,^a Hyun Je Kim, MD, PhD,^a Ana B. Pavel, PhD,^a Yerieli Estrada, BS,^a James G. Krueger, MD, PhD,^c Amy S. Paller, MD,^{b*} and Emma Guttman-Yassky, MD, PhD^{**}
New York, NY, and Chicago, Ill

Evolution of polar T-cell subsets in healthy controls and atopic dermatitis patients from infancy to adulthood



Abbreviations: AD, Atopic dermatitis; CLA, Cutaneous lymphocyte antigen; IFN- γ , Interferon γ ; IL, Interleukin; Tregs, T-regulatory cells



Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood

Check for updates

Tali Czarnowicki, MD, MSc,^{a,c} Helen He, BSc,^a Talia Canter, BS,^b Joseph Han, BS,^a Rachel Lefferdink, MD,^b Taylor Erickson, BS,^b Stephanie Rangel, PhD,^b Naoya Kameyama, PhD,^a Hyun Je Kim, MD, PhD,^a Ana B. Pavel, PhD,^a Yeriel Estrada, BS,^a James G. Krueger, MD, PhD,^c Amy S. Paller, MD,^{b,*} and Emma Guttman-Yassky, MD, PhD^{a,*}
New York, NY, and Chicago, Ill

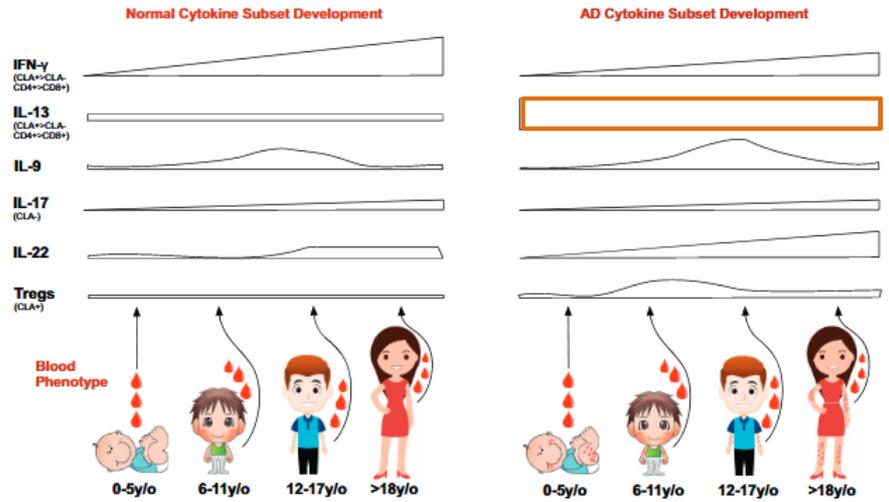
Clinical reviews in allergy and immunology

Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics

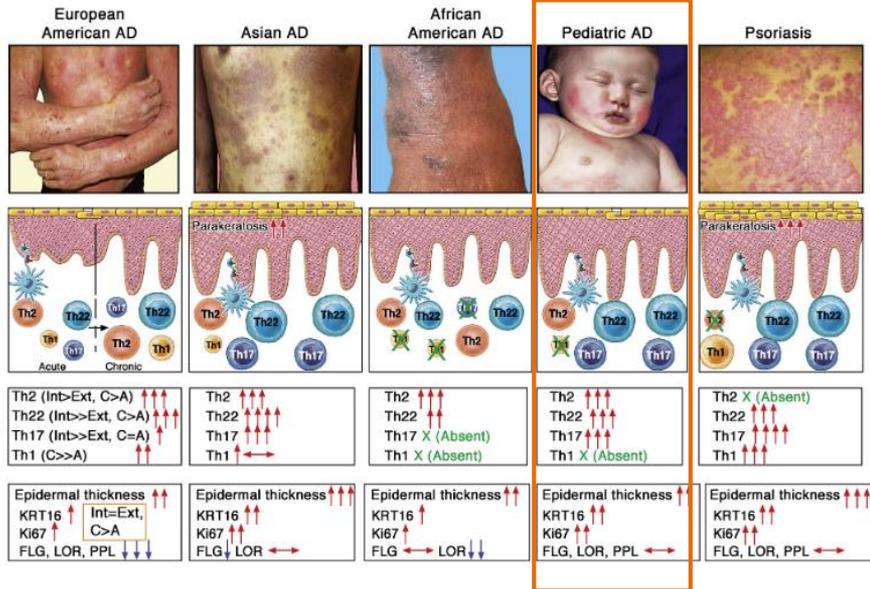
Check for updates

Tali Czarnowicki, MD, MSc,^{a,b} Helen He, BSc,^a James G. Krueger, MD, PhD,^b and Emma Guttman-Yassky, MD, PhD^{a,b} *New York, NY*

Evolution of polar T-cell subsets in healthy controls and atopic dermatitis patients from infancy to adulthood



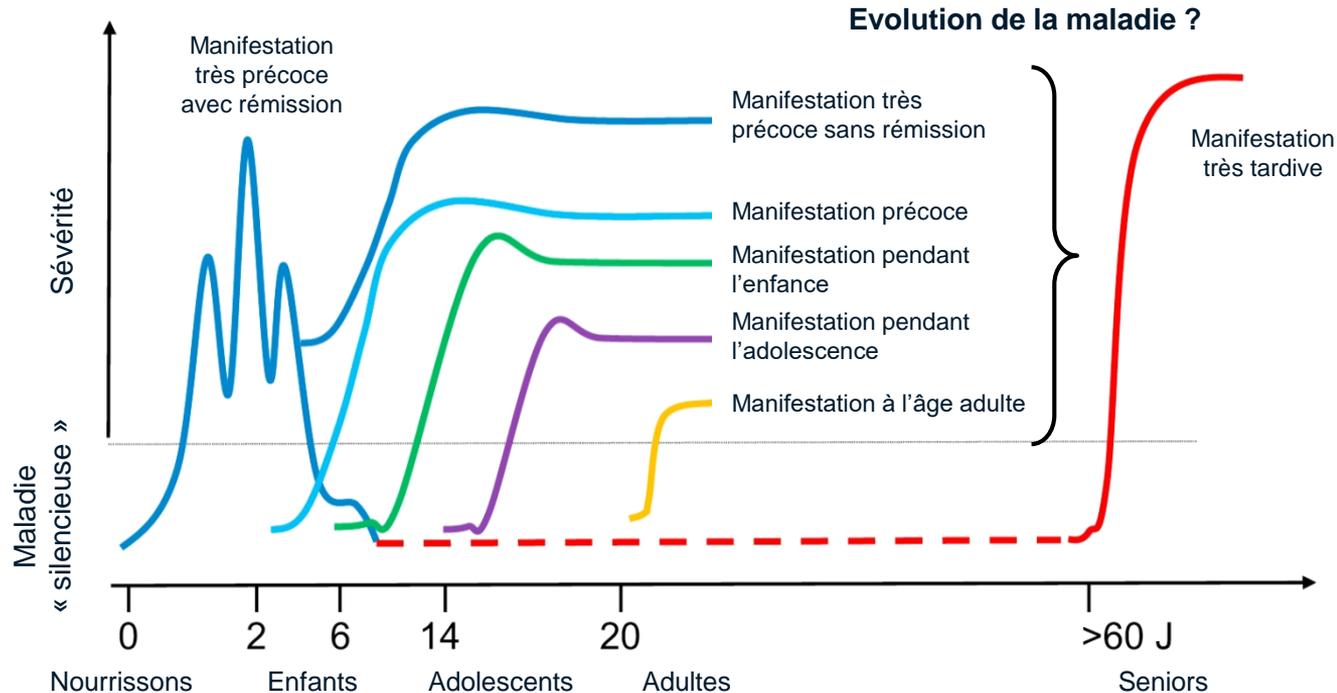
Abbreviations: AD, Atopic dermatitis; CLA, Cutaneous lymphocyte antigen; IFN- γ , Interferon γ ; IL, Interleukin; Tregs, T-regulatory cells



Les enfants sont plus « type 2+/-3 pur » que les adultes
 → Intérêt de cibler cette voie inflammatoire

2. EPIDEMIOLOGIE ET PHENOTYPES EVOLUTIFS

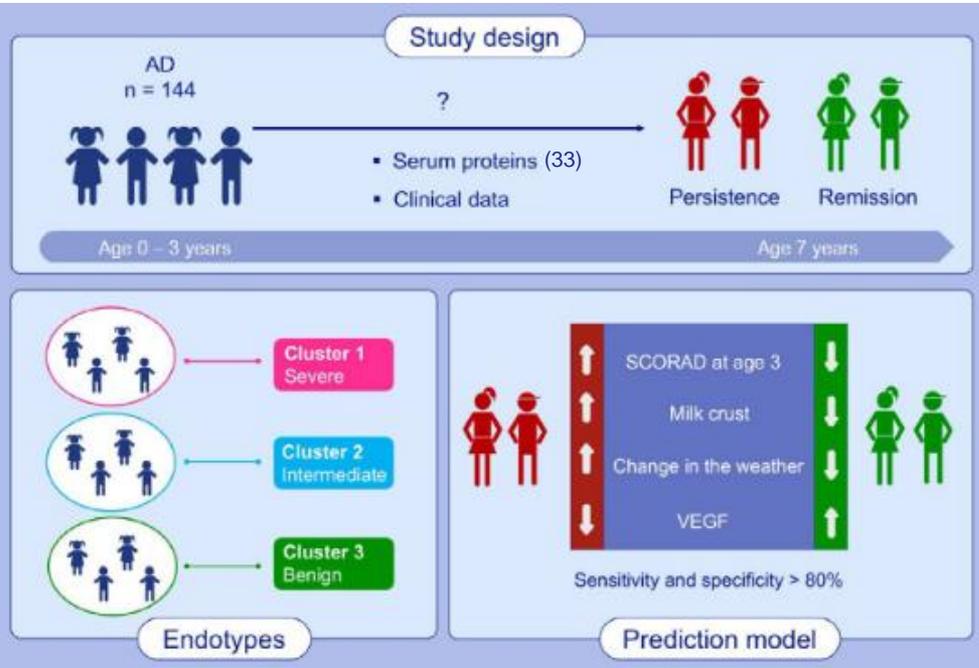
Histoire naturelle de la DA



70% des DA surviennent avant l'âge de 14 ans mais peu de données sur :

- 1) les facteurs prédictifs de persistance de la DA
- 2) intégrant activité et sévérité de la DA

Prédire la persistance de la DA de l'enfant (sur clinique et protéines sériques)

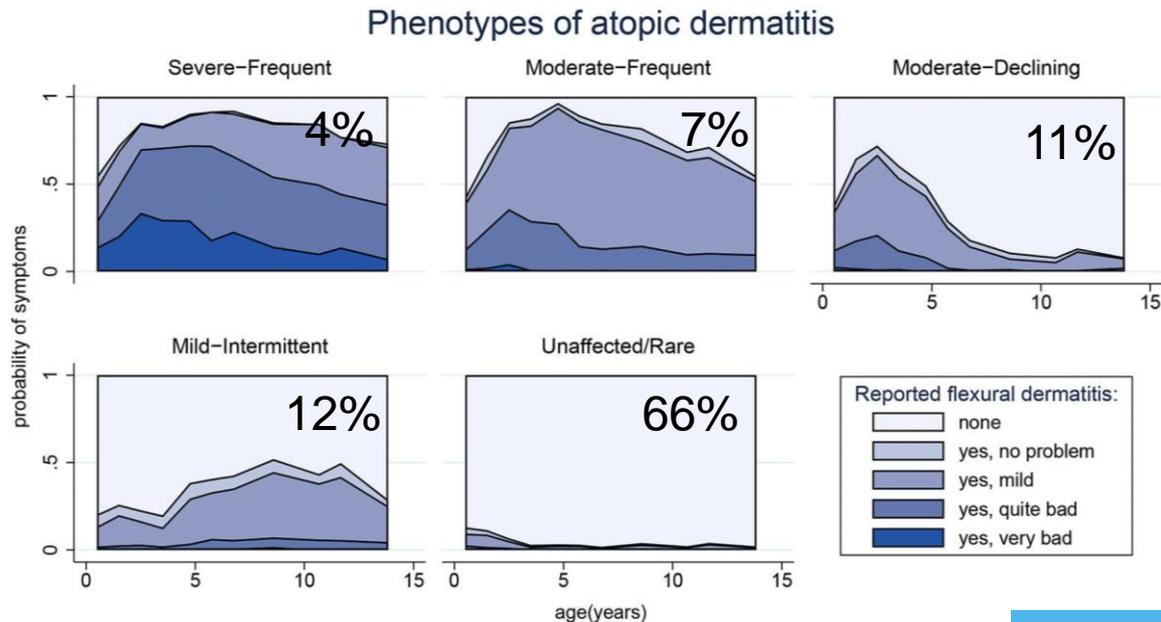


Facteurs de risque de persistance de la DA à l'âge de 7 ans :

- DA sévère à 3 ans (sur le SCORAD)
- Présence de croûtes de lait
- Sensibilité de la DA aux changements environnementaux
- VEGF bas

Phénotypes de DA en fonction des trajectoires évolutives et de la sévérité

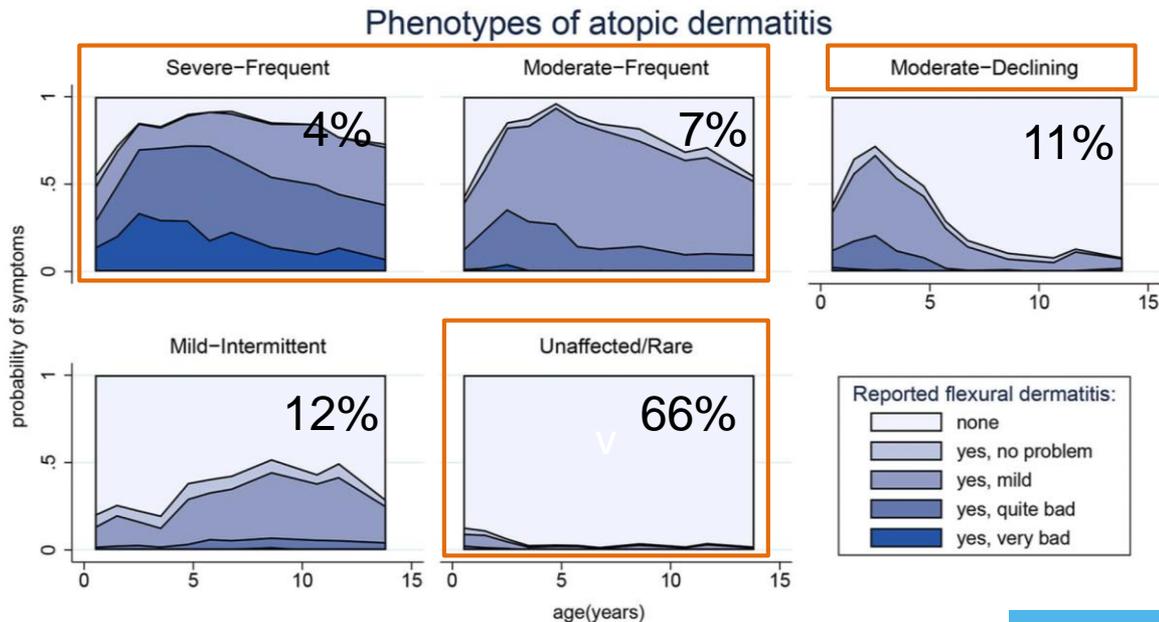
Cohorte longitudinale anglaise 11866 enfants
Questionnaire et auto-mesure par les mères
(enfants de 6 mois à 14 ans)
Sévérité estimée sur l'eczéma des plis



Phénotypes de DA en fonction des trajectoires évolutives et de la sévérité

Cohorte longitudinale anglaise 11866 enfants
Questionnaire et auto-mesure par les mères
(enfants de 6m à 14a)
Sévérité estimée sur l'eczéma des plis

La sévérité diminue avec l'âge
Des trajectoires évolutives différentes



**La sévérité et l'activité de la DA ne sont pas toujours corrélés,
des DA même modérées peuvent rentrer en rémission**

3. TRAITEMENTS

LESQUELS ET POURQUOI?

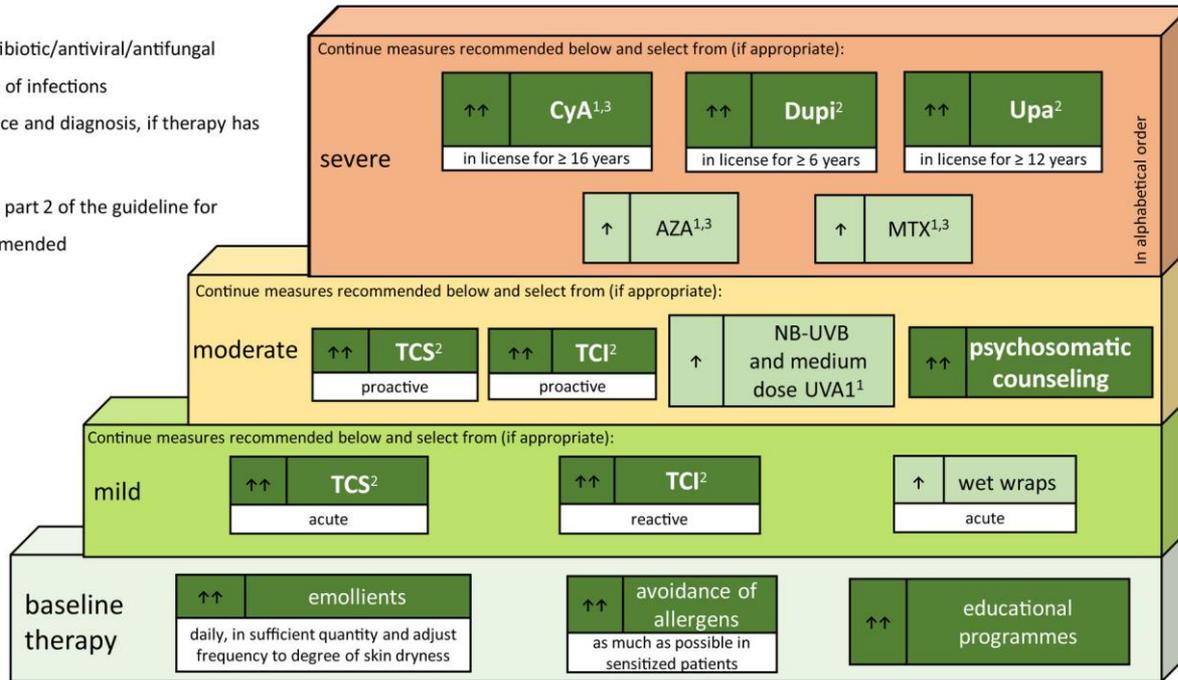
3. TRAITEMENTS

LESQUELS ET POURQUOI?

Recommandations européennes 2022 chez l'enfant

Stepped-care plan for children and adolescents with atopic eczema

- Add antiseptic/antibiotic/antiviral/antifungal treatment in cases of infections
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to Table 2 in part 2 of the guideline for TCS classes recommended



Quid des autres molécules systémiques en développement?

Wollenberg *et al.* JEADV 2022

Les traitements disponibles en 2024

Ac monoclonaux -mab

Dupilumab DUPIXENT® (Sanofi-Genzyme)
AMM ≥ 6 ans, en att. remboursement ≥ 6
mois
SC

Tralokinumab ADTRALZA® (Leo Pharma)
AMM adultes, en att. et remboursement
adolescent > 12 ans
SC

Petites molécules -nib

Baricitinib OLUMIANT® (Eli Lilly)
AMM adultes, en att. et remboursement
enfant > 2 ans
PO 2 ou 4 mg/j

Upadacitinib RINVOQ® (AbbVie)
AMM ≥ 12 ans
PO 15 ou 30mg/i

Abrocitinib CIBINQO® (Pfizer)
AMM adultes seulement
PO 100 ou 200 mg/j

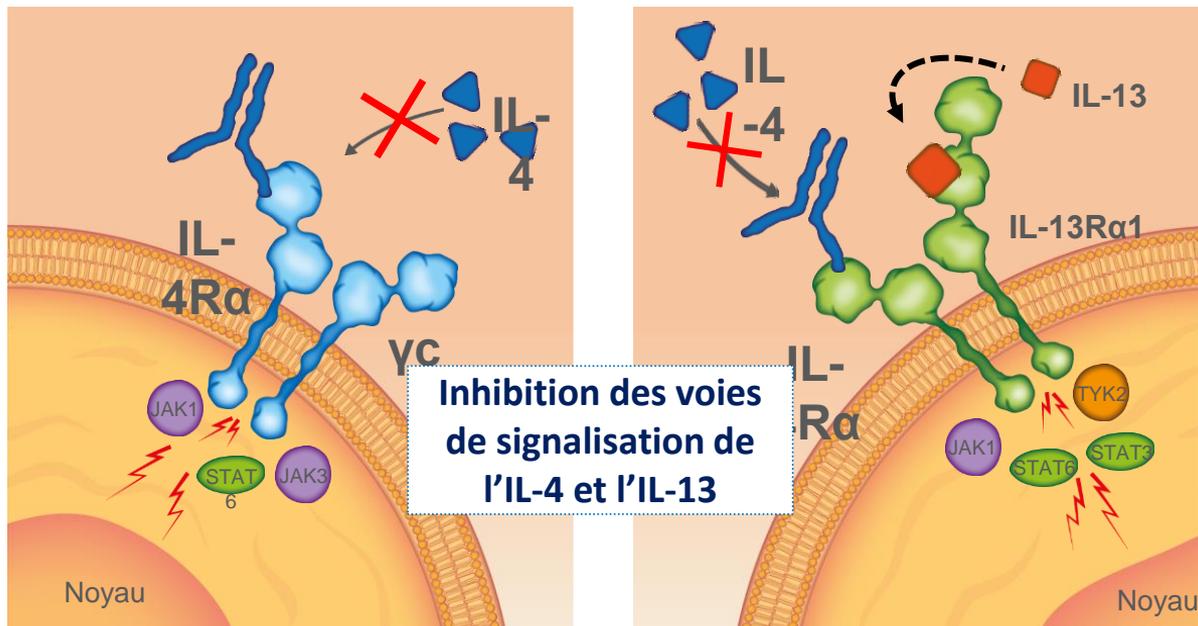
Octobre 2021 : Prescription des biothérapies et JAKi par les allergologues



Dupilumab

Anticorps monoclonal humain anti-IL4 et anti-IL13

1^{er} Ac monoclonal anti-IL4R α approuvé par la FDA et l'EMA dans la DA

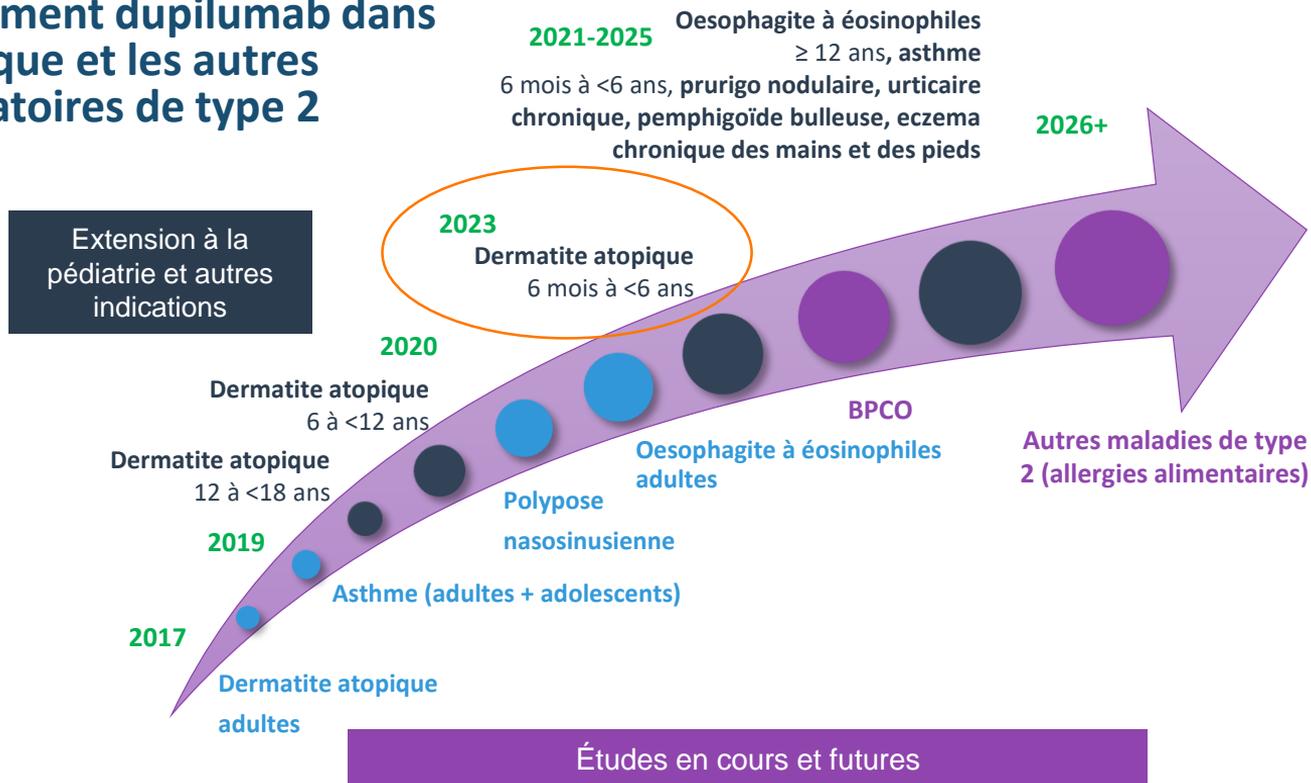


IL4R α se lie uniquement avec IL-4

IL4R α se lie avec IL-4 et IL-13

Dupilumab: Où en est-on en 2024?

Plan de développement dupilumab dans la dermatite atopique et les autres maladies inflammatoires de type 2



Dupilumab: modalités de prescription

- Ordonnance d'exception, prescription hospitalière
- **Levée de la PIH : 2024!**
- Seringues pré-remplies / **stylo injecteurs**
- A conserver à 4° C (température ambiante 15 jours maximum)
- **Sortir la seringue 45 min avant l'injection** (limite les réactions aux points d'injection)
- **Fiche d'information patient**

https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/07/Fiche_Information_Dupilumab.pdf

Version 11/01/2019 | Groupe de Recherche dans l'Éczéma Atopique | 

Lettre d'information pour le traitement de la dermatite atopique par dupilumab (Dupixent®)

Ce document est destiné à vous informer sur l'utilisation de dupilumab (Dupixent®) pour le traitement de la dermatite atopique (ou eczéma atopique).

Qu'est-ce que le dupilumab ?

Dupixent® contient une substance active, le dupilumab. Le dupilumab est un anticorps monoclonal (protéine spécialisée) qui bloque sélectivement l'action des protéines appelées IL-4 et IL-13 (interleukines). Celles-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique. Dupilumab est utilisé dans le traitement de la dermatite atopique (aussi appelée eczéma atopique) modérée à sévère chez les patients adultes. Dupilumab peut être utilisé seul ou en association avec des crèmes médicamenteuses (cortisone ou tacrolimus) appliquées sur la peau. L'objectif du dupilumab dans la dermatite atopique est d'améliorer l'état de votre peau et de limiter les démangeaisons. De plus, dupilumab aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie.

En Europe, dupilumab est autorisé depuis septembre 2017 comme traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte. En France, il est réservé depuis février 2018 aux patients qui n'ont pas répondu à la ciclosporine ou qui ne peuvent pas prendre de ciclosporine en raison d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance.

Comment se déroule le traitement par dupilumab ?

Avant le traitement par dupilumab, votre médecin effectuera un examen clinique complet qui pourra être associé à l'évaluation du niveau d'activité et de gravité de la dermatite atopique par des scores appropriés et à un bilan biologique préalable. Il pourra aussi faire un point sur votre statut vaccinal.

Le dupilumab est administré par injection sous cutanée (abdomen, cuisses, haut du bras). Initialement, deux injections de 300 mg soit 600mg sont injectées, puis le traitement sera poursuivi par 1 injection de 300mg toutes les 2 semaines. Votre médecin, un(e) infirmier(e) et/ou votre aide soignant(e) vous expliquera comment injecter dupilumab après avoir été formé(e) à l'auto-injection. Un aidant peut également vous injecter dupilumab après avoir été formé. La dermatite atopique étant une maladie chronique, le traitement sera poursuivi à la dose de 300mg toutes les 2 semaines sur une durée prolongée (plusieurs mois voire années), cette durée étant propre à chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Comment est pris en charge le traitement par dupilumab ?

Dupilumab est disponible en pharmacie de ville à partir d'une ordonnance spécifique de Médicament d'Exception établie par un dermatologue hospitalier ou un interniste (prescription initiale et annuelle), que votre dermatologue de ville pourra renouveler.

Quels sont les bénéfices attendus du traitement par dupilumab ?

L'efficacité du traitement par dupilumab est très souvent excellente mais peut varier suivant les patients. Une amélioration importante de la maladie est observée environ 2/3 des patients après 16 semaines de traitement. Le plus souvent, cette amélioration se maintient sous traitement.

Durée du traitement par dupilumab

Dans la dermatite atopique, l'efficacité de dupilumab sera appréciée par le médecin au plus tard à la 16^{ème} semaine. Si dupilumab n'a aucun effet après 16 semaines, le médecin pourra être amené, après discussion avec vous, à changer de traitement. En cas de réponse positive au traitement, il est préférable de poursuivre le traitement de façon continue.

Conservation de dupilumab

Conservez les seringues hors de portée des enfants, dans leur emballage d'origine et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne conservez pas dupilumab à température ambiante (> 25 °C) pendant plus de 14 jours. Si vous devez le retirer du réfrigérateur de manière permanente, inscrivez la date de sortie dans l'espace prévu à cet effet sur l'extérieur de la boîte et utilisez dupilumab dans les 14 jours. Ne jamais secouer, chauffer, exposer à la lumière du soleil ou congeler la seringue.

11



Dupilumab: Suivi

Suivi clinique

Suivi clinique M4, puis tous les 6 mois en alternance avec dermatologue et/ou allergologue hospitalier



Suivi biologique

Pas de biologie

	Enfants (6-11 ans)	Adolescents (12-17 ans)	Adultes
< 60 kilos*	Dose initiale de 300 mg à J1 puis 300 mg à J15 puis 300 mg toutes les 4 <u>sem</u> ^(a) après la dose de J15 <small>^(a) La dose peut être augmentée à 200 mg toutes les 2 semaines chez les patients de 15 à moins de 60 kilos en fonction de l'évaluation du médecin.</small>	Dose initiale de 400 mg (2 <u>inj.</u> de 200 mg) puis 200 mg toutes les 2 <u>sem</u>	Dose initiale de 600 mg (2 <u>inj.</u> de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 <u>sem</u>
≥ 60 kilos	Dose initiale de 600 mg (2 <u>inj.</u> de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 <u>sem</u>	Dose initiale de 600 mg (2 <u>inj.</u> de 300 mg) puis 300 mg toutes les 2 <u>sem</u>	

* 15 à 60 kilos chez l'enfant.

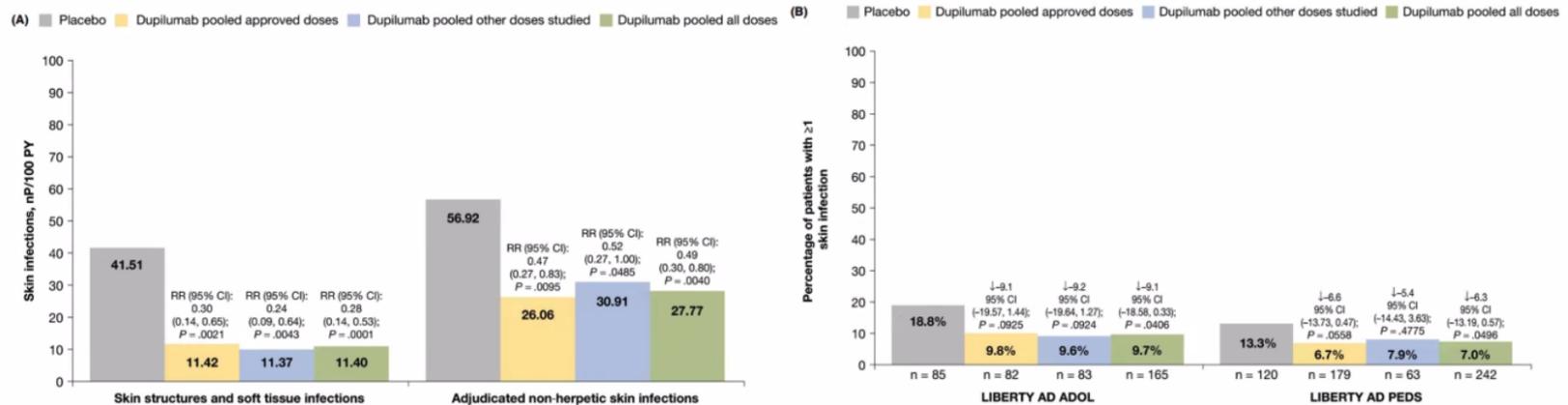
Cohorte rétrospective multicentrique française (GREAT et SFDP)

- Étude française rétrospective multicentrique
 - Août 2018 à mai 2021
 - Groupe de recherche SFDP et GREAT
 - Questionnaire standardisé rempli à partir des données du dossier médical
 - 21 centres hospitaliers
 - 80 enfants de 6 à 11 ans ayant reçu une première injection de dupilumab
- **Plus efficace en vie réelle que dans les études**
 - **Même profil de tolérance**
 - **Avec moins de conjonctivite (11%) que chez l'adulte (18%)**

Dupilumab réduit le taux d'infections cutanées dans la DA pédiatrique

Taux d'infections cutanées non herpétiques dans les groupes de traitement dupilumab vs placebo

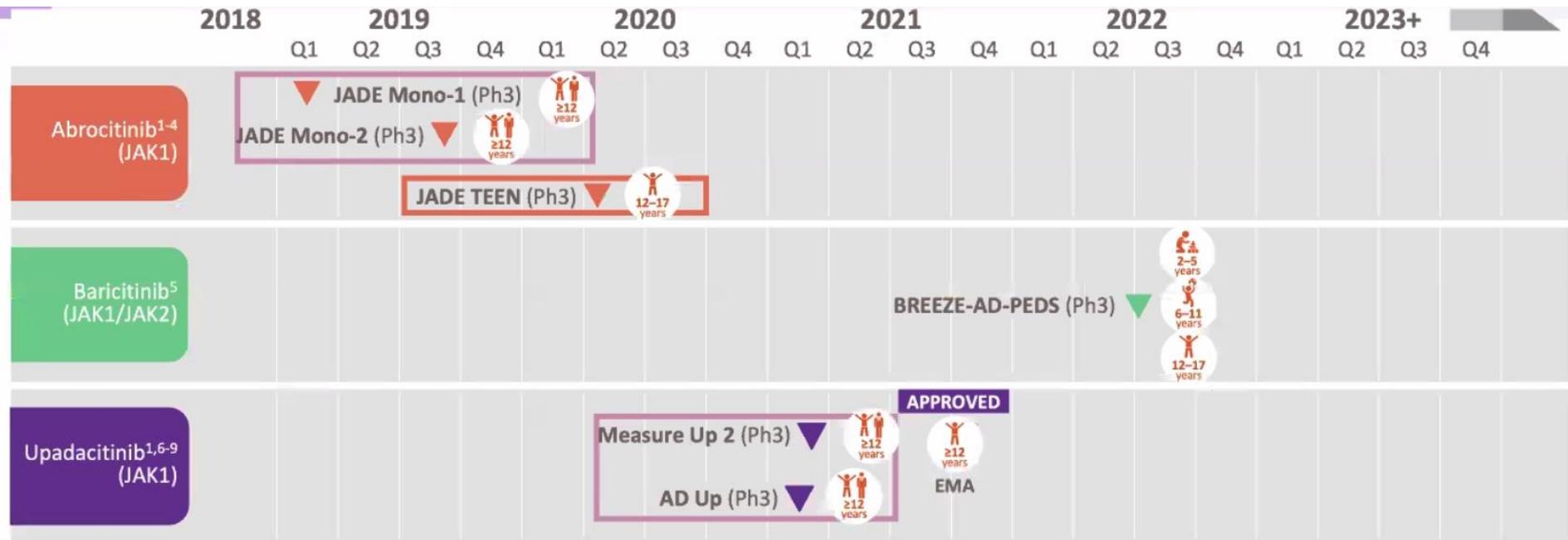
612 patients : placebo n = 205 ; all dupilumab doses n = 407: approved dupilumab doses n = 261 et other dupilumab n = 146



excluding herpetic infections. I = Difference versus placebo CI calculated using normal approximation. p-values were derived by Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test stratified by baseline disease severity (IGA = 3 vs. IGA = 4) and baseline weight group (<60 kg vs. ≥60 kg) for study LIBERTY AD ADOL; by region (North America vs. Europe) and baseline weight group (<30 kg vs. ≥30 kg) for study LIBERTY AD PEDS. CI, confidence interval; HLT, MedDRA high-level term; IGA, Investigator's Global Assessment; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; nPY, number of patients with ≥1 event; PY, patient-years; RR, risk ratio

Paller AS, Beck LA, Blauvelt A, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Chen Z, Khokhar FA, Vakili J, Zhang A, Bansal A, Cyr SL. Infections in children and adolescents treated with dupilumab in pediatric clinical trials for atopic dermatitis-A pooled analysis of trial data. *Pediatr Dermatol.* 2022 Jan 26. doi: 10.1111/pde.14909. Epub ahead of print. PMID: 35083774.

Traitements systémiques en développement pour la DA modérée ou sévère de l'enfant



▼ Primary endpoint projected or actual, as applicable.

Abrocitinib is approved in the UK for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults and adolescents 12 years and older who are candidates for systemic therapy.⁶
Baricitinib is an investigational agent for AD in pediatric patients, and is not currently approved for use in this age group in any region.⁸
Upadacitinib is approved by the EMA for use in patients aged ≥12 years with moderate-to-severe AD who are candidates for systemic therapy.¹⁴

En résumé - Traitements systémiques pour la DA pédiatrique

Adolescents de 12-17 ans:

- Dupilumab indiqué et commercialisé
- Upadacitinib indiqué et commercialisé
- Baricitinib indiqué en attente de remboursement
- Tralokinumab indiqué en attente de remboursement
- Abrocitinib, nemolizumab et tralokinumab : manque de données ou en évaluation

Enfants de 6-11 ans:

- Dupilumab indiqué et commercialisé
- Baricitinib indiqué en attente de remboursement
- Pas de données publiées dans cette tranche d'âge pour les autres JAKi et autres biologiques

Enfants de 6 mois-5 ans:

- AMM obtenue, accès précoce possible, en attente de remboursement
- Baricitinib indiqué à partir de 2 ans, en attente de remboursement
- Pas de données publiées dans cette tranche d'âge pour les JAKi et autres biologiques

Pour rappel:

- Pas de limite d'âge pour la ciclosporine et le méthotrexate (mais hors AMM)

3. TRAITEMENTS

LESQUELS ET POURQUOI?

Pourquoi traiter intensivement les DA de l'enfant?

Pour de nombreuses raisons : pour améliorer la qualité de vie de l'enfant et de ses parents. Stopper l'histoire naturelle de la maladie? Limiter les comorbidités atopiques?

Mais aussi :

- Améliorer l'image corporelle qu'ont les enfants d'eux mêmes
- Limiter les troubles de l'apprentissage
- Limiter la délinquance juvénile

DA et image de soi : étude GET en vie réelle de dessins d'enfants



Consigne en consultation : « dessine-avec et sans eczéma »

64 dessins d'enfants analysés

L'enfant atopique a une image corporelle anormale qui s'exprime différemment au fil des années :

- Les tout petits (4 à 6 ans) dessinent un corps incomplet du côté eczéma : il manque les mains, les pieds...
- Les pré adolescents : grande tristesse.



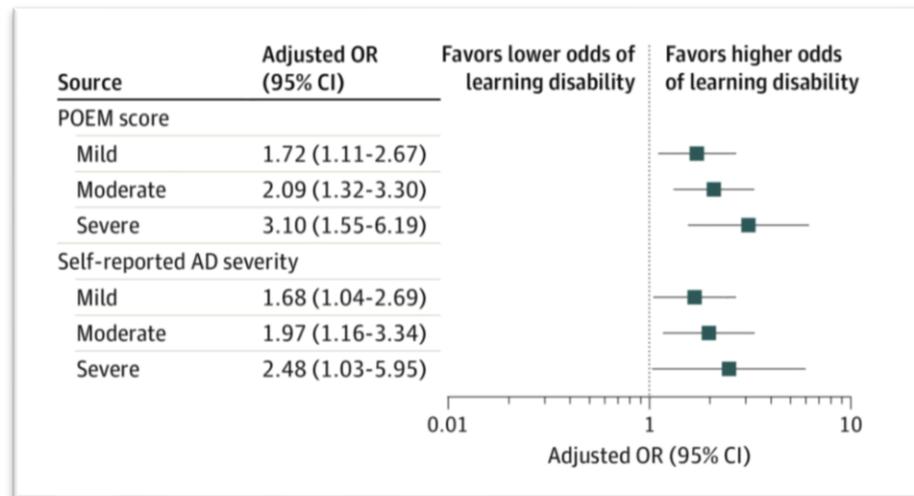
→ Le dessin est un outil simple et facile à mettre en œuvre en consultation pour évaluer l'impact de la DA et inciter aux soins

Association entre sévérité de la DA et troubles de l'apprentissage

2074 enfants de 2 à 17 ans évalués par des soignants à la recherche de troubles de l'apprentissage

Difficultés d'apprentissage dépendantes de la sévérité de la DA mais indépendantes :

- De l'âge de début de la DA
- Du niveau socio-économique
- Des pathologies associées



→ **Les enfants atteints de DA plus sévère devraient faire l'objet d'un dépistage des difficultés d'apprentissage et de la mise en place d'interventions thérapeutiques appropriées pour la DA**

La DA chez l'enfant et l'adolescent peut-elle conduire à la délinquance?



Les incontournables de dermato.net
American Academy of Dermatology
Congrès 2022 / Boston / 25 - 29 mars

Etude « dérangement » d'une équipe de Washington

Objectif : évaluer le lien entre DA infantile et comportements délinquants/à hauts risques

Delinquent behavior	No AD	AD	aOR (95% CI)	P
Purposely damaged/destroyed property	369 (13.5%)	101 (17.4%)	1.38 (1.08-1.77)	0.0252
Stole item	282 (10.3%)	66 (11.4%)	1.18 (0.88-1.57)	0.3789
Stole money	22 (8.1%)	45 (7.8%)	0.99 (0.71-1.39)	0.9728
Cheated on a test	160 (5.8%)	51 (8.8%)	1.62 (1.17-2.26)	0.0168
Involved in fist fight	800 (29.2%)	215 (37.0%)	1.47 (1.21-1.79)	<.0001
Hurt an animal on purpose	131 (4.8%)	27 (4.6%)	1.03 (0.67-1.57)	0.9728
Trepassed	203 (7.4%)	46 (7.9%)	1.12 (0.80-1.56)	0.629
Ran away from home	72 (2.6%)	12 (2.1%)	0.82 (0.44-1.53)	0.6479
Skipped school with no excuse	62 (2.3%)	13 (2.2%)	1.02 (0.56-.89)	0.9728
Secretly taken a sip of alcohol	117 (4.3%)	20 (3.4%)	0.82 (0.51-1.34)	0.5518
Smoked marijuana	5 (0.2%)	2 (0.3%)	1.93 (0.37-10.0)	0.5518
Smoked a cigarette/used tobacco	20 (0.7%)	6 (1.0%)	1.51 (0.60-3.79)	0.5073
Suspended from school	474 (17.3%)	126 (21.7%)	1.36 (1.08-1.71)	0.0251
Vandalism	96 (3.5%)	18 (3.1%)	0.93 (0.56-1.56)	0.8786
Set fires	44 (1.6%)	9 (1.5%)	1.00 (0.49-2.07)	0.9954
Avoided paying for item	140 (5.1%)	32 (5.5%)	1.07 (0.72-1.59)	0.8403
Thrown rocks	143 (5.2%)	29 (5.0%)	1.02 (0.67-1.54)	0.9728

Cohorte longitudinale de naissance sur 4898 enfants nés dans les banlieues urbaines de Washington DC entre 1998 et 2000

La DA persistante est associée à des comportements délinquants plus marqués dans l'enfance et l'adolescence (dommages matériels, tricherie aux examens, bagarres de rue, exclusion/suspension de l'école)

4. PREVENTION

Les émollients en prévention primaire : d'où est-on parti?

Du bon sens 😊



De quelques études mais...



Faibles effectifs



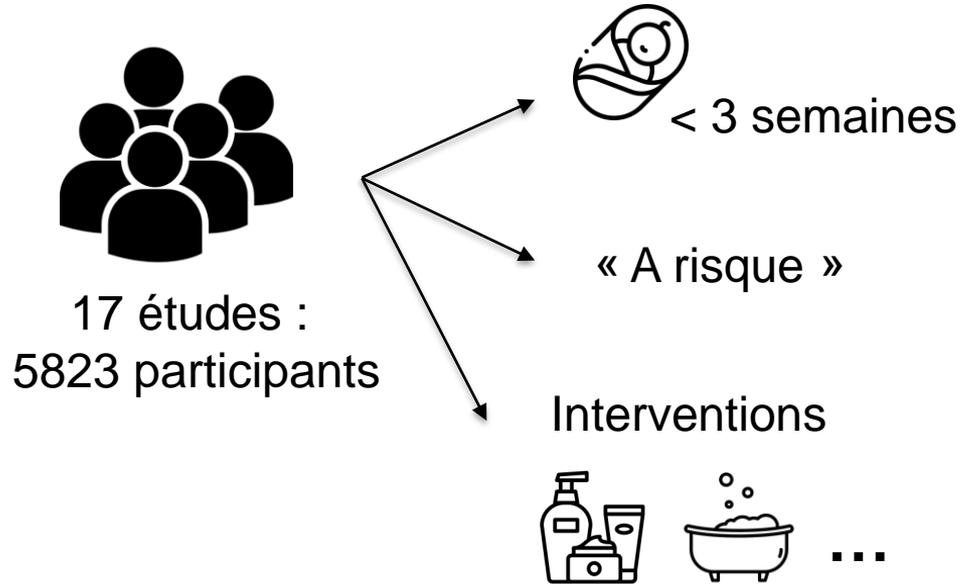
Durée de suivi courte



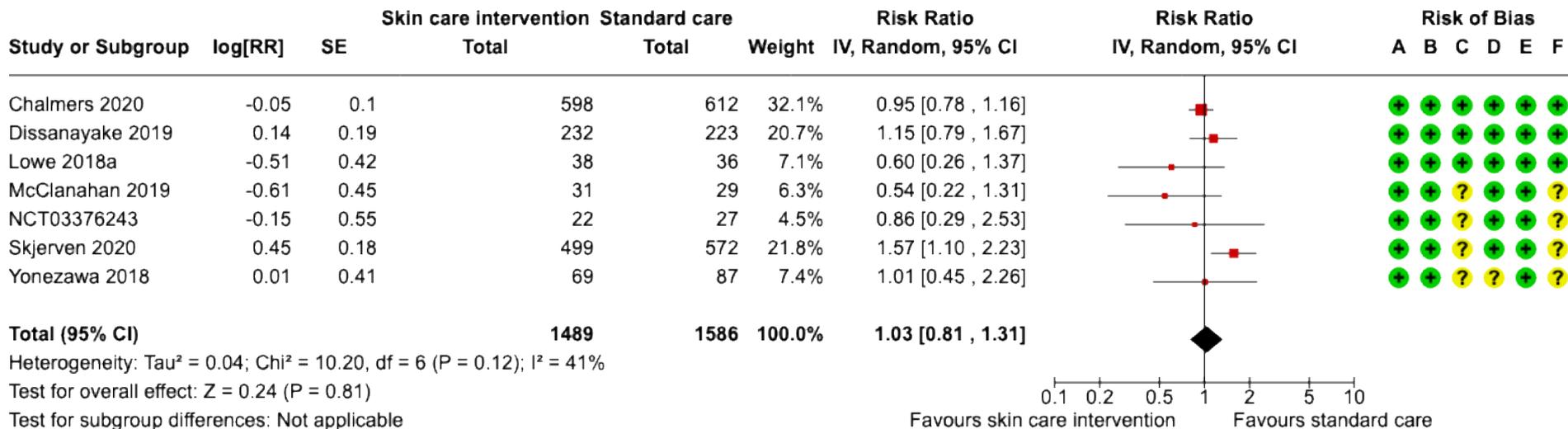
Résultats contradictoires

Simpson EL, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014; Horimukai K et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014; Weidinger S, et al *The Lancet.* , 2016; Lowe AJ, et al. *Br J Dermatol* 2018; McClanahan D, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019.

Les émollissants en prévention primaire : méta-analyse Cochrane après 2 essais cliniques majeurs (2 Lancet en 2020)



Les émoullients en prévention primaire : méta-analyse Cochrane après 2 essais cliniques majeurs (2 Lancet en 2020)



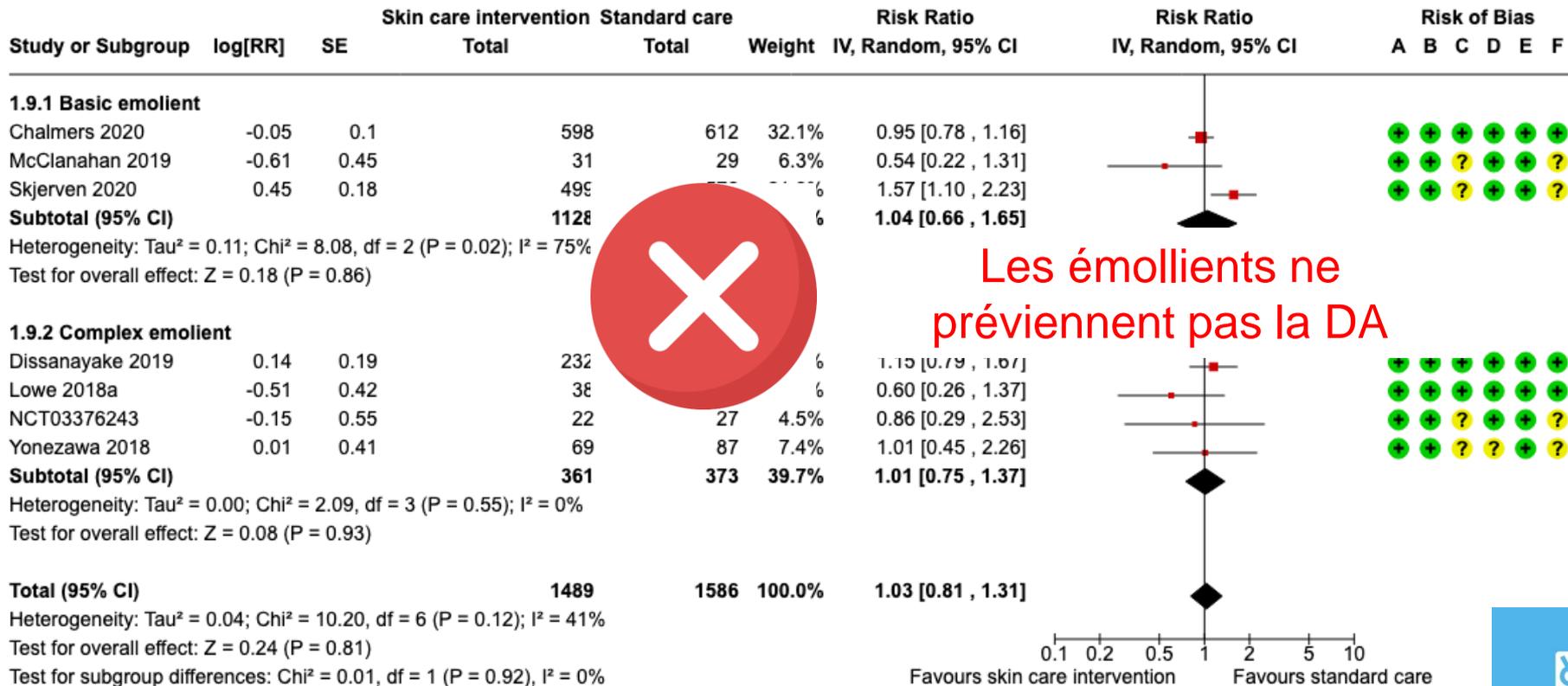
Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions: Eczema by 1-3 years
- (C) Bias due to missing outcome data: Eczema by 1-3 years
- (D) Bias in measurement of the outcome: Eczema by 1-3 years
- (E) Bias in selection of the reported result: Eczema by 1-3 years
- (F) Overall bias: Eczema by 1-3 years

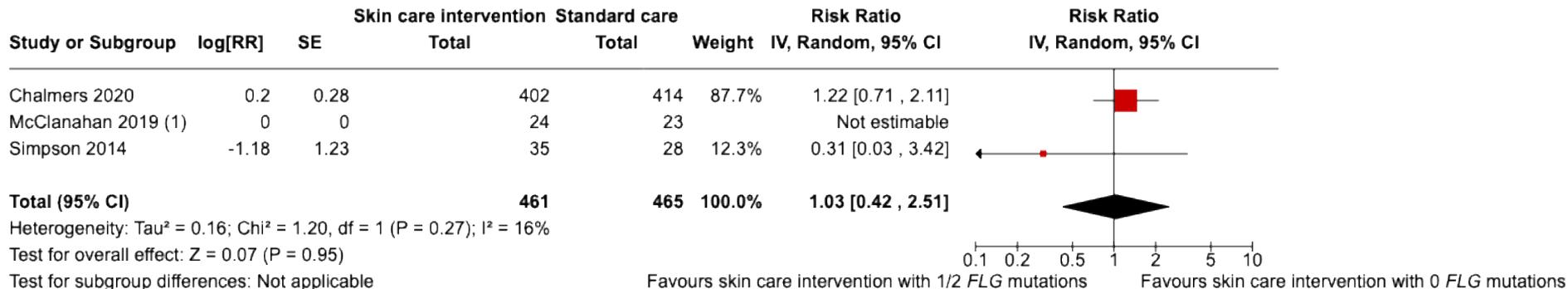


Les émoullients ne préviennent pas la DA

Les émollissants en prévention primaire : méta-analyse Cochrane après 2 essais cliniques majeurs (2 Lancet en 2020)



Les émollissants en prévention primaire : méta-analyse Cochrane après 2 essais cliniques majeurs (2 Lancet en 2020)



Footnotes

(1) Not estimable as all standard care participants with FLG mutations (1 or 2 mutations) had eczema – i.e. the interaction predicts eczema perfectly. In the standard care group 5/22 and 1/1 (muta

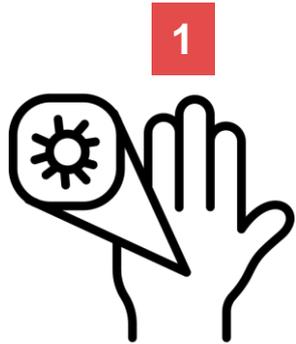


Les émollissants ne
préviennent pas la DA

Les émoullients en prévention primaire : méta-analyse Cochrane après 2 essais cliniques majeurs (2 Lancet en 2020)



Les émoullients ne préviennent pas la DA et ils augmenteraient :



Le risque d'infections cutanées
RR 1.34 (IC 95% : 1,02-1,77)



Le risque de glisser 😊
RR 1.42 (IC 95% : 0.67-2,99)

CONCLUSION

DA de l'enfant : Conclusion

1. **Physiopathologie** - Il existe des particularités immunologiques propres à l'enfant avec une inflammation T2 prédominante
2. **Epidémiologie** - Des facteurs prédictifs permettent de mieux dépister les enfants à risque de DA persistante
3. **Traitement** - On peut et on doit traiter la DA de l'enfant intensivement, grâce à l'arrivée de traitements efficaces et bien tolérés
4. **Prévention** - Les émoullients ont a priori un intérêt limité en prévention primaire mais garde toute leur place en prévention secondaire

Remerciements



Hospices Civils de Lyon