-nib et –mab dans la dermatite atopique

Ou la folle histoire
d'une révolution thérapeutique

Pr Audrey NOSBAUM
Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud
Université Claude Bernard Lyon 1
INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI
audrey.nosbaum@chu-lyon.fr

Liens d’intérêts

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

Expertise: Allmiral, Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Novartis, Galderma, Pfizer, Abbvie, Lilly, Leo Pharma, Medac

Formation: Sanofi Regeneron, Novartis, Abbvie, Pierre Fabre, Lilly, Medac

Pourquoi c'est important pour les allergologues? 21 Octobre 2021

Message de l'ANSM communiqué par la SFA : prescription des biothérapies par les spécialistes en allergologie.

Nous vous prions de trouver ci-joint le message de l'ANSM accordant aux allergologues le droit à la prescription de certaines biothérapies aux mêmes conditions que les autres spécialités concernées.

La SFA tient à remercier le CNP d'allergologie pour leur action ayant permis d'aboutir à ce résultat qui est une avancée très positive pour l'exercice de cette nouvelle spécialité qu'est l'allergologie.

« Dans le cadre de la reconnaissance de la spécialité médicale d'allergologie, nous avons rencontré les représentants du CNP d'allergologie et avons procédé à la révision des conditions de prescription de certains nouveaux médicaments (« biothérapies ») à ce jour réservés à d'autres spécialistes et indiqués notamment dans l'asthme allergique et la dermatite atopique.

Après évaluation, nous avons considéré que la prescription de ces médicaments par les spécialistes en allergologie* était justifiée et mesurée, et nous avons modifié en ce sens les conditions de prescription des spécialités suivantes :

- Dupilumab (Dupixent)
- Omalizumab (Xolair)

mAb anti IL-4/IL-13
mAb anti IgE

- Benralizumab (Fasenra)
- Mepolizumab (Nucala)
- Reslizumab (Cinqaero)
- Upadacitinib (Rinvoq).

Molécule anti JAK

Cette mesure permettra aux spécialistes en allergologie hospitaliers d'initier ces traitements et de les réévaluer annuellement ; entre les deux rendez-vous hospitaliers, le renouvellement par les spécialistes en allergologie de ville sera possible, dans la limite d'un an.

Les documents associés à ces médicaments, de même que les mentions d'étiquetage des boîtes, seront mis à jour progressivement pour intégrer cette évolution. »

Bien cordialement

ANSM

Saint Denis

*cette mention s'appuie sur le code de la santé publique article R5121-90 et R5121-91 (conditions de prescription et de délivrance des médicaments) qui renvoie au décret n° 2004-252 du 19 mars 2004 lui-même définissant les médecins spécialistes comme ceux ayant la qualification du CNOM

Nous remercions vivement le CNP d'Allergologie, représentatif de toutes nos structures, d'avoir porté cette demande.

Objectifs : -nib et -mab dans la DA

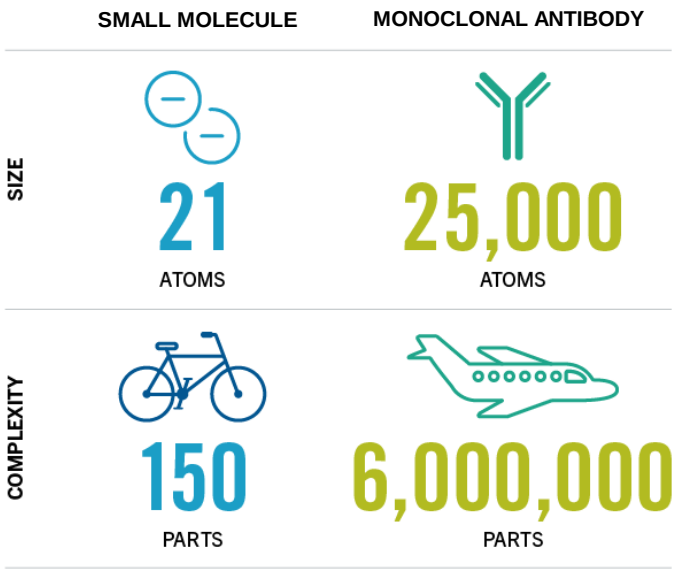
1. Savoir définir ce qu'est une biothérapie et une petite molécule

2. Pouvoir poser l'indication de ces traitements dans la DA

3. Connaître les –nib et les –mab disponibles dans la DA et leurs principes de prescription

Biothérapie (-mab) versus petites molécules (-nib)

Taille et complexité



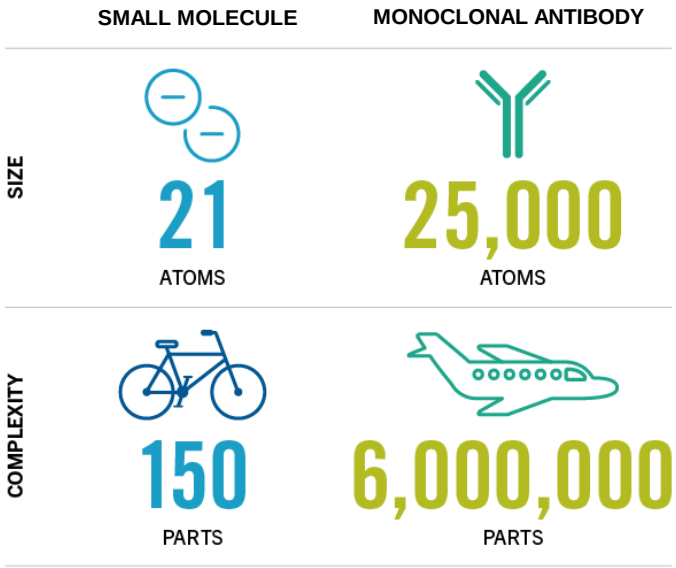
Comparaison

Drug	Small molecule	Biologics = Monoclonal Antibody
Molecular weight (g/mol)	≈ 500	≈ 150,000
Classification	Chemical compound	Therapeutic antibody
Production	Chemical process	Biomanufacturing
Site of action	Intracellular	Extracellular
Mechanism of action	Modulation of pro-inflammatory cytokines	Blockade of a specific signaling
Administration	Tablet, capsule or injection	Injection
Price	Usually Moderate	High
Example	Methotrexate, **JAK inhibitors** • **Baricitinib** • **Upadacitinib** • **Abrocitinib**	**Dupilumab** **Tralokinumab** **Lebrikizumab** [1] **Nemolizumab** [2]

[1] Approuvé par l'EMA et l'HAS, en attente remboursement
[2] Approuvé par l'EMA, pas encore par l'HAS en Avril 2025

Biothérapie (-mab) versus petites molécules (-nib)

Taille et complexité



Comparaison

Drug	Small molecule	Biologics = Monoclonal Antibody
Molecular weight (g/mol)	≈ 500	≈ 150,000
Classification	Chemical compound	Therapeutic antibody
Production	Chemical process	Biomanufacturing
Site of action	Intracellular	Extracellular
Mechanism of action	Modulation of pro-inflammatory cytokines	Blockade of a specific signaling
Administration	Tablet, capsule or injection	Injection
Price	Usually Moderate	High
Example	Methotrexate, **JAK inhibitors** • **Baricitinib** • **Upadacitinib** • **Abrocitinib**	**Dupilumab** **Tralokinumab** **Lebrikizumab** [1] **Nemolizumab** [2]

[1] Approuvé par l'EMA et l'HAS, en attente remboursement
[2] Approuvé par l'EMA, pas encore par l'HAS en Avril 2025

BIOTHERAPIES DANS LA DA

DUPILUMAB ET TRALOKINUMAB

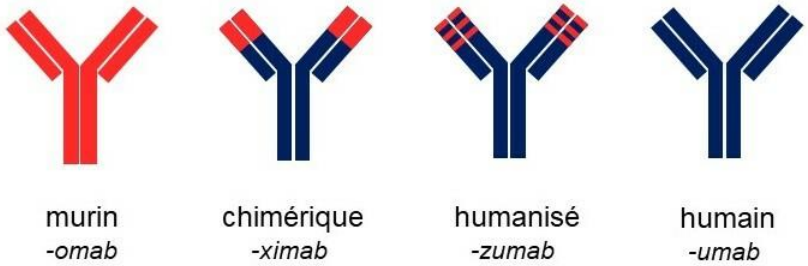
Qu’est-ce qu’une biothérapie?

Définition

- Substance (ici protéine) d’origine biologique utilisée à des fins thérapeutiques
- Issue d’organismes vivants (humains, animaux, plantes, microorganismes)

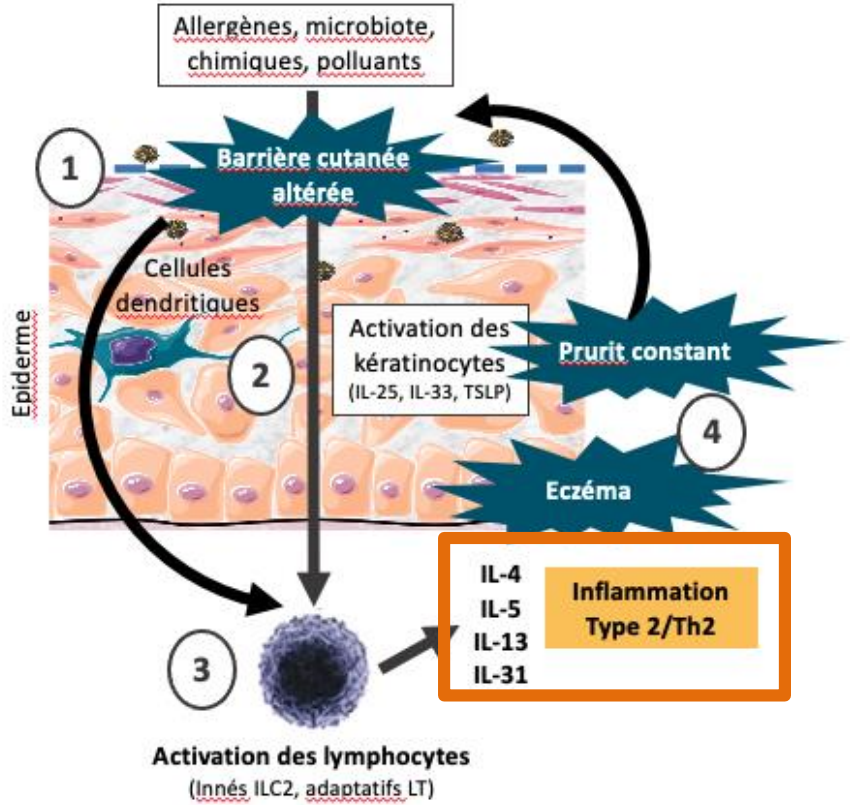
Issue des biotechnologies (culture cellulaire, ADN recombinant)

- Protéine recombinante (cytokine, enzyme, facteur de croissance)
- Anticorps monoclonal (mAb)
- Protéine de fusion
- Biosimilaire
- mAb+cytotoxique/conjugué
- etc



Rationnel des traitements biologiques dans la DA

Physiopathologie de la DA



Ciblage thérapeutique des cytokines (interleukines, IL) de l'inflammation Type 2

Anti IL-4/IL13: dupilumab

Anti IL-13:tralokinumab, lebrikizumab

Anti IL-31: némolizumab

Recommandations française 2024 dans la DA

Eligibilité aux traitements systémiques:

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : INDICATIONS

La décision d'instaurer un traitement systémique et le choix de ce traitement doivent prendre en compte l'avis du patient (décision médicale partagée)

- DA mal contrôlée (score de sévérité élevé et/ou retentissement majeur sur la qualité de vie) malgré un traitement local adapté et bien conduit

ou

- Incapacité pour le patient à réaliser un traitement local adapté (+/- soins par par un(e) IDE à l'hôpital ou au domicile)

ou

- Quantité de dermocorticoïdes nécessaires au contrôle de la maladie au long cours > à 4 tubes de 30 grammes de dermocorticoïdes de classe forte/mois chez l'adulte

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : OPTIONS EN L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATION

≥ 16 ans
CICLOSPORINE *(4 à 5 mg/kg/jour en cure courte)*

ou

BIOTHÉRAPIES

- ≥ 6 mois — Dupilumab
- ≥ 12 ans — Lebrikizumab#
- ≥ 12 ans — Tralokinumab

ou

INHIBITEURS DE JAK*

- ≥ 12 ans — Abrocitinib
- ≥ 2 ans — Baricitinib##
- ≥ 12 ans — Upadacinitib

Chez l'adulte, la HAS positionne actuellement les biothérapies et les inhibiteurs de JAK en seconde ligne après échec ou intolérance ou contre-indication à la ciclosporine. Cependant, compte tenu du rapport bénéfice/risque de la ciclosporine et des données actuelles des biothérapies et des inhibiteurs de JAK, le groupe de travail estime qu'un accès remboursé en première ligne serait souhaitable.

Les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés (que ce soit pour le traitement de la poussée ou le traitement de fond)

#Non remboursé au moment de la rédaction des recommandations

##Remboursé chez l'adulte au moment de la rédaction des recommandations

SITUATIONS PARTICULIÈRES

ATTEINTE SÉVÈRE PRÉDOMINANTE DES MAINS

Alitrétinoïne

AMM chez l'adulte uniquement

FEMME ENCEINTE

Ciclosporine OU photothérapie UVB à spectre étroit

Peu de données pour les biothérapies mais à discuter au cas par cas

ADULTES DE PLUS DE 65 ANS

1ère intention: biothérapies
2ème intention : méthotrexate à la dose minimale efficace
3ème intention : inhibiteurs de JAK à demi-dose

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : OPTIONS ALTERNATIVES EN L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATION

METHOTREXATE (hors AMM)

PHOTOTHÉRAPIE UVB À SPECTRE ÉTROIT

Tenir compte du phototype et éviter les traitements répétés et/ou prolongés

* Recommandations ANSM (2023) : les inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés pour les maladies inflammatoires chroniques, qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients : âgés de 65 ans et plus ; fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ; présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.
Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus. Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque. Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation de ces traitements.

Texte complet

Documents pratiques

Abbréviations
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
DA : dermatite atopique
IDE : infirmier (ère) diplômé(e) d'État
JAK : janus kinase

Designed by Freepik and Drawio

Recommandations française 2024 dans la DA

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : INDICATIONS

La décision d'instaurer un traitement systémique et le choix de ce traitement doivent prendre en compte l'avis du patient (décision médicale partagée)

- DA mal contrôlée (score de sévérité élevé et/ou retentissement majeur sur la qualité de vie) malgré un traitement local adapté et bien conduit

ou

- Incapacité pour le patient à réaliser un traitement local adapté (+/- soins par par un(e) IDE à l'hôpital ou au domicile)

ou

- Quantité de dermocorticoïdes nécessaires au contrôle de la maladie au long cours > à 4 tubes de 30 grammes de dermocorticoïdes de classe forte/mois chez l'adulte

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : OPTIONS EN L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATION

≥ 16 ans

CICLOSPORINE *(4 à 5 mg/kg/jour en cure courte)*

ou

BIOTHÉRAPIES

- ≥ 6 mois — Dupilumab
- ≥ 12 ans — Lebrikizumab#
- ≥ 12 ans — Tralokinumab

ou

INHIBITEURS DE JAK*

- ≥ 12 ans — Abrocitinib
- ≥ 2 ans — Baricitinib##
- ≥ 12 ans — Upadacinitib

Chez l'adulte, la HAS positionne actuellement les biothérapies et les inhibiteurs de JAK en seconde ligne après échec ou intolérance ou contre-indication à la ciclosporine. Cependant, compte tenu du rapport bénéfice/risque de la ciclosporine et des données actuelles des biothérapies et des inhibiteurs de JAK, le groupe de travail estime qu'un accès remboursé en première ligne serait souhaitable.

Les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés (que ce soit pour le traitement de la poussée ou le traitement de fond)

#Non remboursé au moment de la rédaction des recommandations

##Remboursé chez l'adulte au moment de la rédaction des recommandations

SITUATIONS PARTICULIÈRES

ATTEINTE SÉVÈRE PRÉDOMINANTE DES MAINS

Alitrétinoïne

AMM chez l'adulte uniquement

FEMME ENCEINTE

Ciclosporine OU photothérapie UVB à spectre étroit

Peu de données pour les biothérapies mais à discuter au cas par cas

ADULTES DE PLUS DE 65 ANS

1ère intention: biothérapies
2ème intention : méthotrexate à la dose minimale efficace
3ème intention : inhibiteurs de JAK à demi-dose

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE : OPTIONS ALTERNATIVES EN L'ABSENCE DE CONTRE-INDICATION

METHOTREXATE (hors AMM)

PHOTOTHÉRAPIE UVB À SPECTRE ÉTROIT

Tenir compte du phototype et éviter les traitements répétés et/ou prolongés

* Recommandations ANSM (2023) : les inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés pour les maladies inflammatoires chroniques, qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients : âgés de 65 ans et plus ; fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ; présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.
Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboemboliques veineux autres que ceux énumérés ci-dessus. Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque. Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation de ces traitements.

Texte complet

Documents pratiques

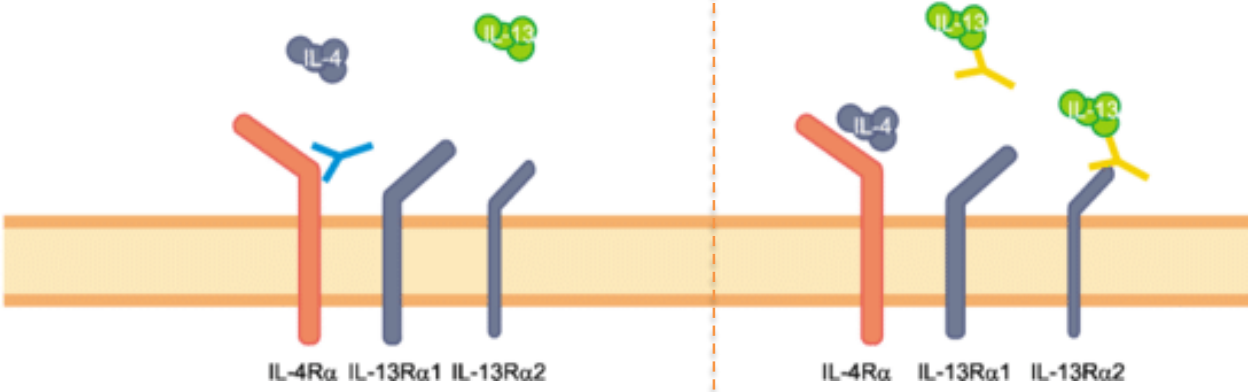
Abbréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
DA : dermatite atopique
IDE : infirmier (ère) diplômé(e) d'État
JAK : janus kinase

Designed by Freepik and Drawio

Dupilumab et tralokinumab : anticorps monoclonaux humains

Dupilumab
anti-IL4Rα



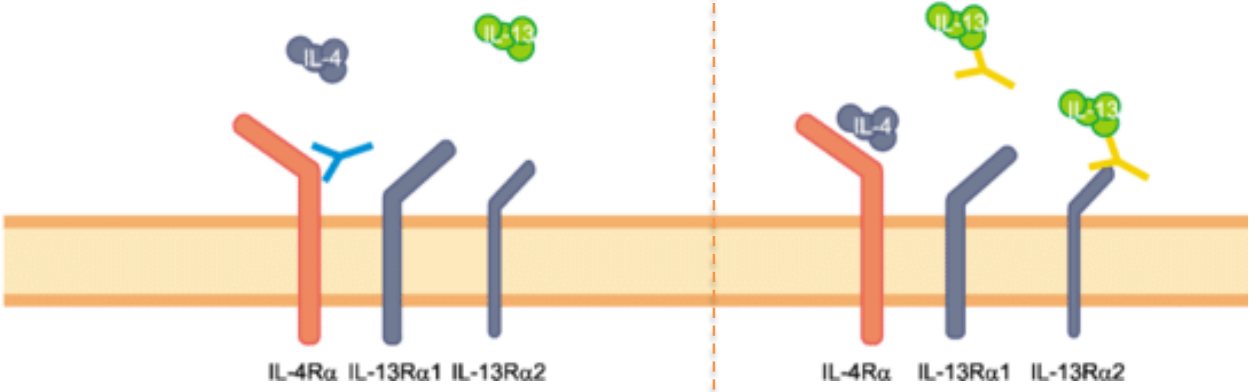
→ **Anti IL-4 et IL-13**

Tralokinumab
anti-IL13 soluble

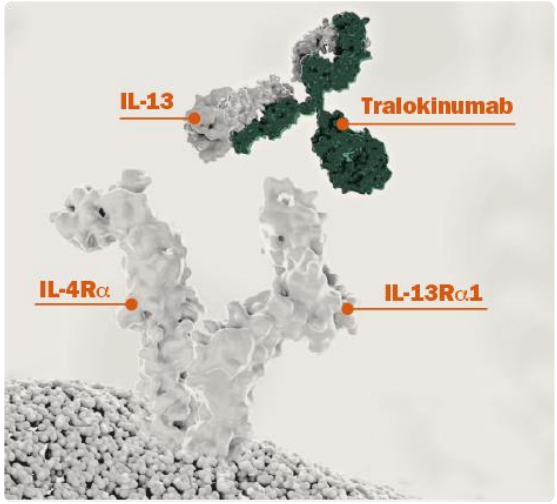
→ **Anti IL-13**

Dupilumab et tralokinumab : anticorps monoclonaux humains

Dupilumab
anti-IL4Rα



Tralokinumab
anti-IL13 soluble



Modélisation des interactions

→ **Anti IL-4 et IL-13**

→ **Anti IL-13**

Biothérapies dans la DA: Où en est-on en 2025?

traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en échec intolérance ou contre-indication à la ciclosporine et pour l'adolescent âgé de 12 ans et plus, et de l'enfant de 6 à 11 ans, qui nécessitent un traitement systémique

Historique du dupilumab (DUPIXENT)

- 2013: premières publications USA
- 2014: déclaré découverte capitale (FDA)
- 2017: AMM européenne et avis de transparence France (2018)
- 2019: délivrance en pharmacie de ville
- 2020-2021: extension à l'adolescent>12 ans et à l'enfant >6 ans (2021)
- 26 Octobre 2022 : accès précoce pour les 6 mois – 5 ans.

Tralokinumab (ADTRALZA)

- 2021: AMM européenne
- 2022: délivrance en pharmacie de ville pour les adultes
- 2024: extension AMM à l'ado>12 ans et arrivée stylo

Posologie similaire

	Adultes
< 60 kilos*	Dose initiale de **600 mg** (2 inj. de 300 mg) puis **300 mg** toutes les 2 sem
≥ 60 kilos	

1 sous-cutanée de 300mg

1 sous-cutanée de 300mg

Biothérapies : bilan pré-thérapeutique

Rien d'obligatoire

- **NFS**
- **Bilan standard à discuter dans le cadre du suivi des patients atteints de DA modérée à sévère : bilan hépatique et rénal si pas de bilan < 3 mois , pneumologique + sérologies virales (VHB, VHC, VZV et VIH)**
- **Quantiféron® non nécessaire**
- **Bilan des vaccinations** (voir question vaccinations – vaccins pneumocoque & grippe à discuter, en particulier si asthme associé)

Biothérapies : bilan pré-thérapeutique

Très utile

- **Evaluation sévérité de la DA** : quel score utiliser ?
  - Un score clinique et fonctionnel au choix parmi :
    - SCORAD
    - EASI
    - IGA
    - NRS
    - EVA sommeil
    - DLQI

Nécessaire

- **Recherche de parasitose** et/ou traitement antiparasitaire à discuter si **éosinophilie persistante** > 1500/mm³, notamment si **patient à risque** (séjours dans pays à risque)

Rien d'obligatoire

- **Avis spécialisés ?**

(
- **Ophtalmologue** (voir question spécifique) :
  - Avis ophtalmologique à discuter seulement en cas d'antécédent de pathologie ophtalmologique infectieuse, atopique ou inflammatoire
  - Si possible, dans tous les cas informer l'ophtalmologue de proximité du patient (pour accélérer prise de rendez-vous si nécessaire)
  - NB : ATCDS opthtalmologiques n'empêchent pas initiation du traitement
)

(
- **Pneumologue** :
  - Avis pneumologique si signes cliniques ou comorbidités déjà identifiées (asthme) en l'absence d'EFR
)

Pour aider:
application smartphone SCORAD

Biothérapies : modalités de prescription et suivi

Faire démonstration des injections (stylo, seringue, proposer pompe SC)

Expliquer l'efficacité et la tolérance attendues

Remettre aux parents

- Carnet de suivi
- Notice d'information
- Fiche d'information GREAT

Sur ordonnance d'exception

Suivi clinique M4, M8, M12 puis tous les 6 mois en alternance avec dermatologue, pédiatre et/ou allergologue hospitalier

Version 2 (11/03/2019) Groupe de Recherche dans l'Eczéma 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/ère et vous-même devez décider si vous pouvez vous 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 16ème 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.

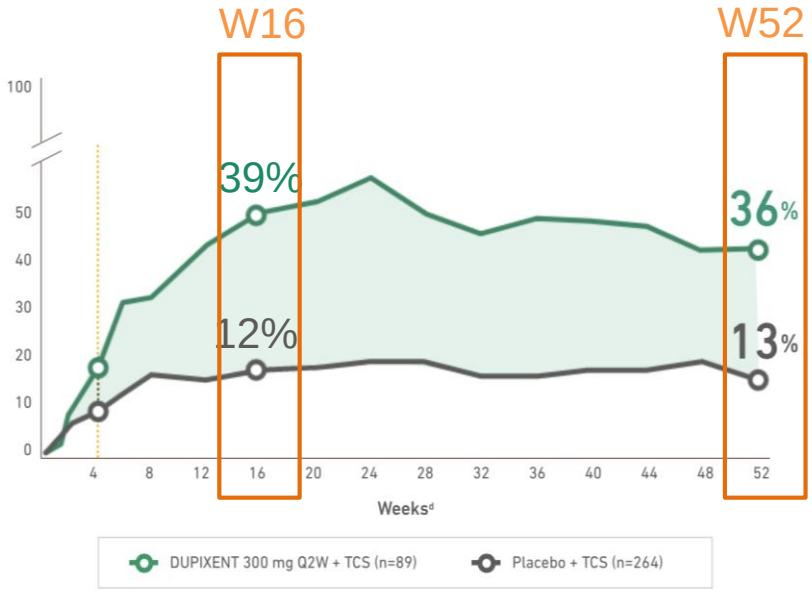
Conservation de dupilumab

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

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

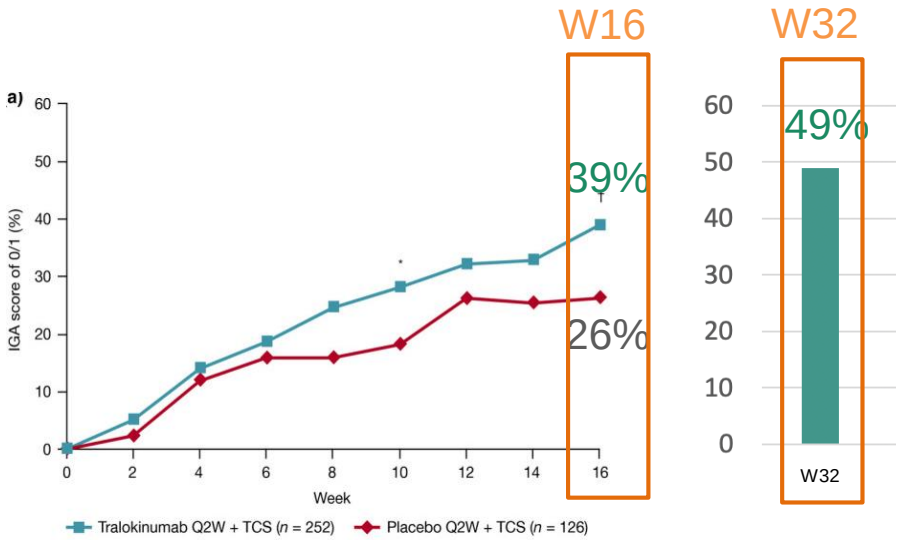
Efficacité et tolérance (phases III avec TCS)

Dupilumab



Rapide et stable dès 16 semaines

Tralokinumab



Attendre > 24 semaines pour effet optimal

Design d'études non similaires

Blauvelt et al. Lancet 2017 CHRONOS
Silverberg et al. Am J Clin Dermatol. 2022 ECZTRA 3

Efficacité et tolérance (phases III avec TCS)

	Dupilumab (vs placébo)	Tralokinumab (vs placébo)
Infections respiratoires hautes	10% (10%)	15,8% (12,2%)
Réactions au point d'injection	15% (8%)	3,5% (0,3%)
Conjonctivites	14% (8%)	5,4% (1,9%)
Conjonctivites en vraie vie*	18,7%	?
	Etude DUPI-OEIL du GREAT	*Etude TRALO-OEIL du GREAT en cours*

Tralokinumab: tendance moindre aux conjonctivites, à confirmer

* Costedoat et al. JAAD 2022

Blauvelt et al. Lancet 2017 CHRONOS

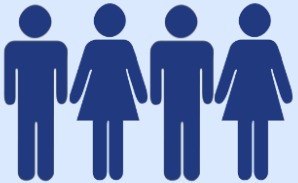
Silverberg et al. Am J Clin Dermatol. 2022 ECZTRA 3

Design d'études non similaires

Etude GREAT DUPI-ŒIL

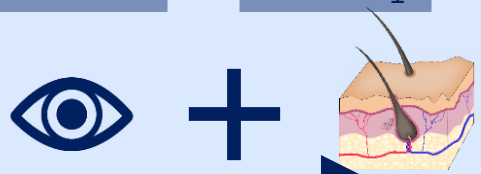
Study Design

DUPI-Œil Cohort



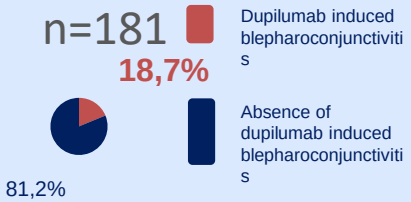
AD patients starting dupilumab therapy

n=181



Ophtalmological and dermatological evaluation

16 Weeks Evaluation

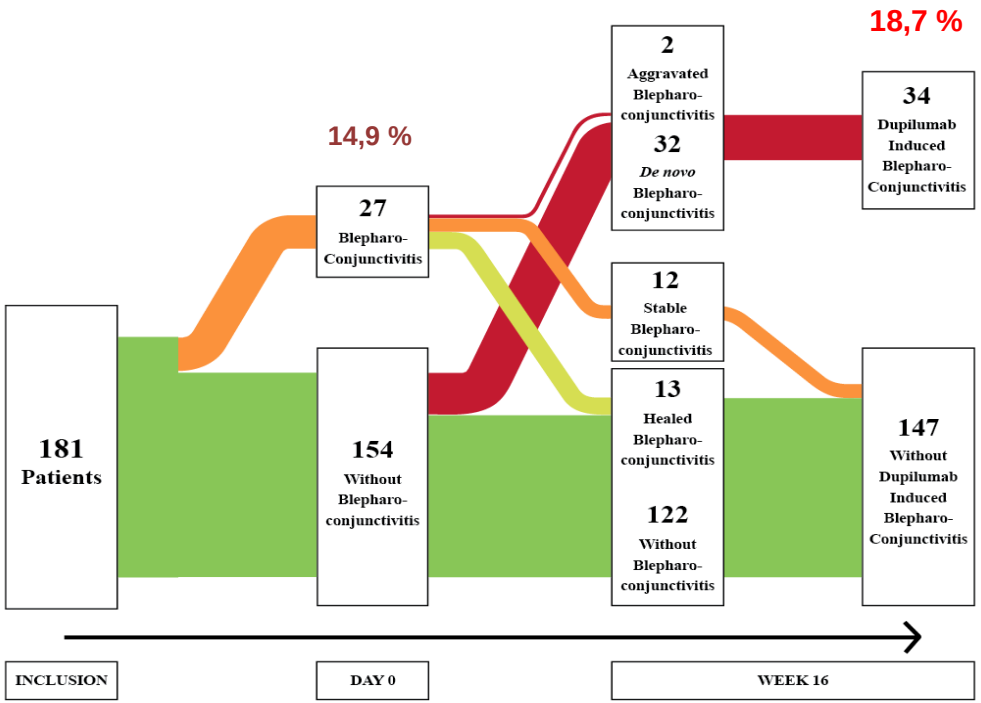


- Head and neck involvement
- Erythroderma
- Dry Eye Disease

Baseline Associations

Ingrid Costedoat, Martin Wallaert CO021 JDP 2021 Résultats de l'étude DUPIOEIL GREAT

Etude GREAT DUPI-ŒIL



En faveur d'une amélioration/ stabilité des conjonctivites allergiques sous dupilumab

Ingrid Costedoat, Martin Wallaert CO021 JDP 2021 Résultats de l'étude DUPIOEIL GREAT

Biothérapies dans la DA – en pratique

***Dans mon expérience,* dupilumab et tralokinumab**

- Molécules « faciles »
- Obligatoirement injectables (peut être un problème, surtout chez enfant)
- Bon profil d'efficacité et de tolérance

Dupilumab : 8 ans d'expérience

Trois ans pour le tralokinumab

Comment choisir?

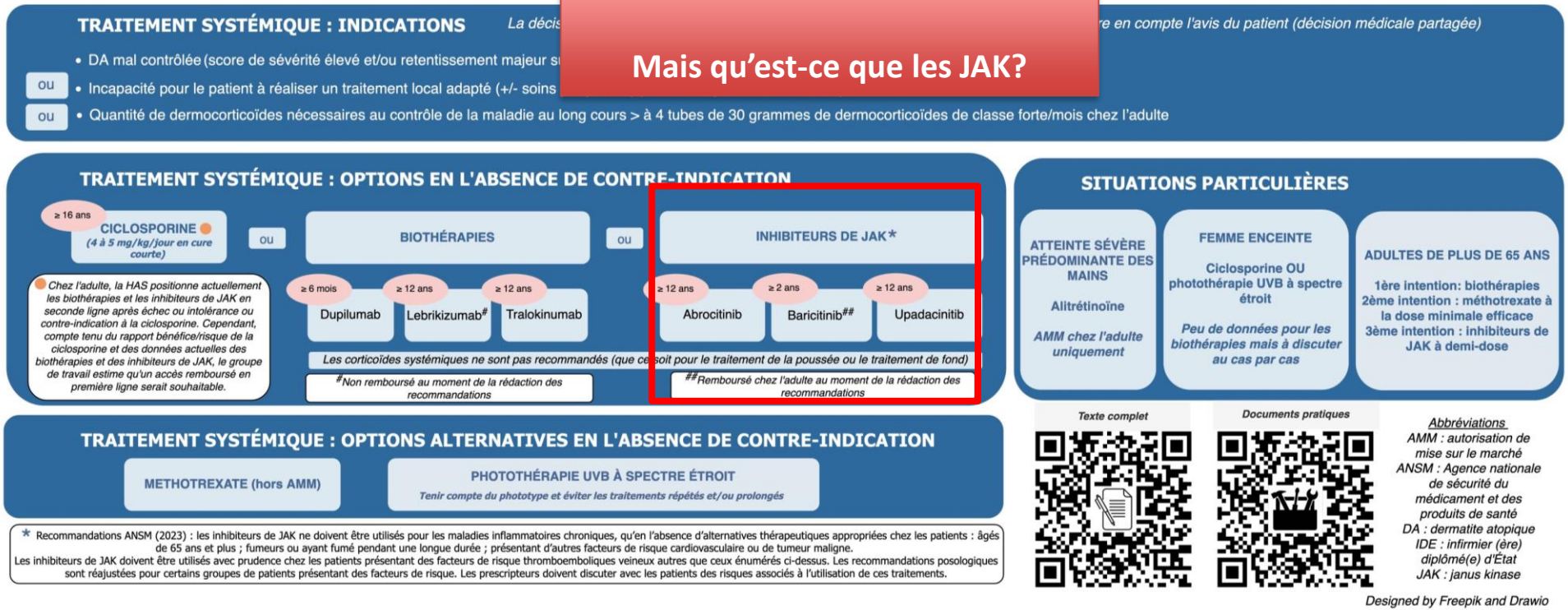
INHIBITEURS DES JAK (JAKI) DANS LA DA

BARICITINIB, UPADACITINIB, ABROCITINIB

Recommandations française 2024 dans la DA

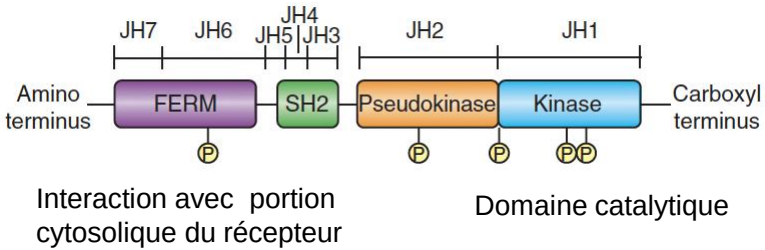
Arrivée des JAKi dans la DA

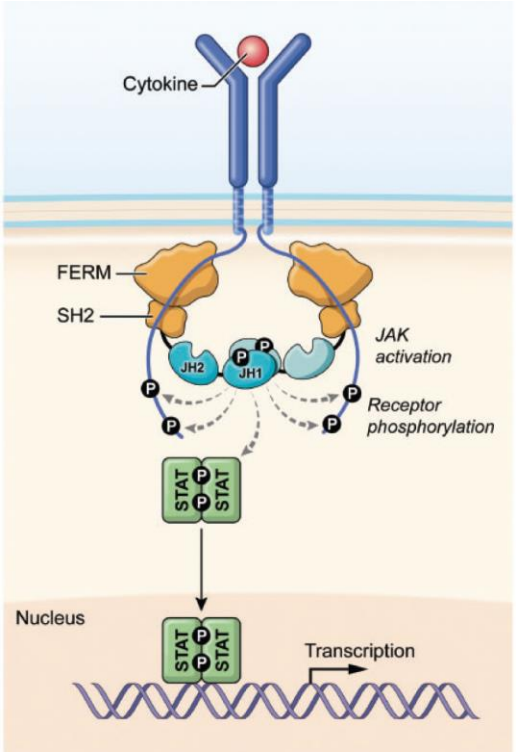
Mais qu'est-ce que les JAK?



Les janus kinases (ou Just Another Kinases - JAK)

- Découvertes en 1990, parmi >500 kinases chez l'homme
- Les JAKs **transmettent les signaux** induits par des cytokines ou des facteurs de croissance au noyau
  - Via la phosphorylation et l'activation des facteurs de transcription STAT
  - **4 isoformes chez l'homme**: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2





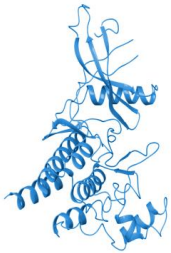
Gadina et al. Rheumatology 2019

Les JAK

- Protéines cytoplasmiques et ubiquitaires
  - Sauf JAK3, restreint au cellules hématopoietiques
- **N'agissent jamais seules: fonctionnent par paire**
  - Homodimères ou hétérodimère
  - Les paires varient en fonction des cytokines impliquées

- L'activité JAK peut être **inhibée par occupation du site catalytique** de fixation de l'ATP
  - Légères differences de structure entre les différentes isoformes JAK
  - Qui sont à la base du développement des différents JAKi

JAK1



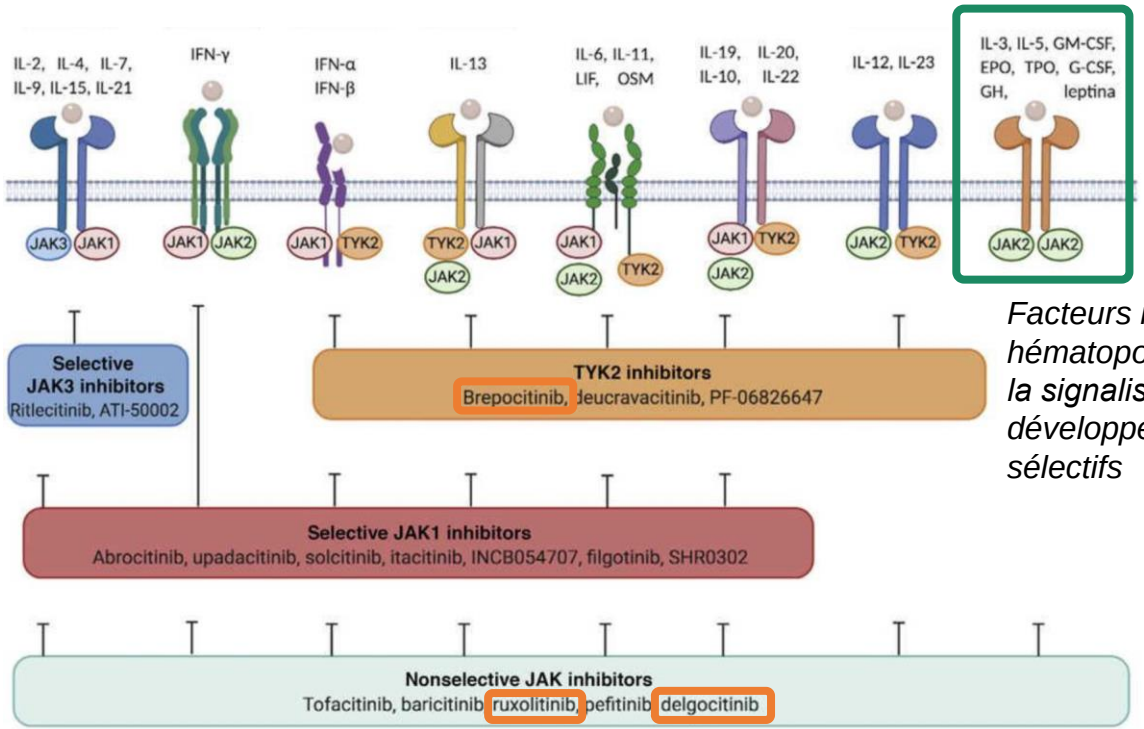
JAK2

JAK3

TYK2

Yamaoka et al. Genome Biology 2004; Gadina et al. Rheumatology 2019
Virtanen et al. BioDrugs 2019; Shuai K et al. *Nat Rev Immunol* 2003; O'Shea JJ et al. *Annu Rev Med* 2015; Alves de Medeiros AK, et al. *PLoS One*. 2016;

Les différents inhibiteurs de JAK (JAKi) en dermatologie



Facteurs impliqués dans hématopoïèse reposent sur la signalisation JAK2 d'où développement de JAK1 sélectifs

Nombreuses molécules classées en fonction de leur sélectivité

Actas Dermosifiliogr. 2021;112:503–15

Comparaison efficacité abrocitinib versus dupilumab

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Abrocitinib vs. Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis

MULTIGROUP, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL

838 Adults with atopic dermatitis unresponsive to topical agents	IGA Response (improvement of ≥2 points at 12 wk)	EASI-75 Response (≥75% improvement at 12 wk)
Abrocitinib, 200 mg/day (orally; N=226)	48.4% P<0.001 vs. placebo	70.3% P<0.001 vs. placebo
Abrocitinib, 100 mg/day (orally; N=238)	36.6% P<0.001 vs. placebo	58.7% P<0.001 vs. placebo
Dupilumab, 300 mg every 2 wk (subcutaneously; N=243)	36.5%	58.1%
Placebo (N=131)	14.0%	27.1%

The 200-mg dose of abrocitinib reduced itch at 2 wk as compared with dupilumab but did not differ in most other secondary end points.

T. Bieber et al. 10.1056/NEJMoa2019380

Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society

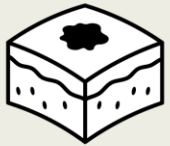
Comparaison efficacité upadacitinib versus dupilumab

JAMA Dermatology

RCT: Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis

POPULATION

377 Men, 315 Women



Adults aged 18-75 y with atopic dermatitis symptoms for ≥3 y and an Eczema Area and Severity Index (EASI) ≥16

Mean (SD) age, 36.7 (14.3) y (range, 18-76 y)

SETTINGS / LOCATIONS

126 Centers in 22 countries

INTERVENTION

692 Patients randomized and analyzed

344 Dupilumab
Subcutaneous dupilumab, 300 mg, every other week

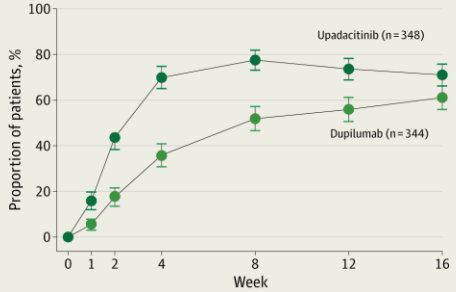
348 Upadacitinib
Oral tablet of upadacitinib, 30 mg, once daily

PRIMARY OUTCOME

Achievement of 75% improvement in EASI (EASI75) at week 16

FINDINGS

Proportion of patients achieving EASI75 at week 16 was significantly greater in upadacitinib group than in dupilumab group, with adjusted difference of 10.0% (95% CI, 2.9%-17.0%) (*P* =.006)



Proportion of patients achieving EASI75 at week 16 with dupilumab, 61.1% (210 of 344)
Proportion of patients achieving EASI75 at week 16 with upadacitinib, 71.0% (247 of 348)

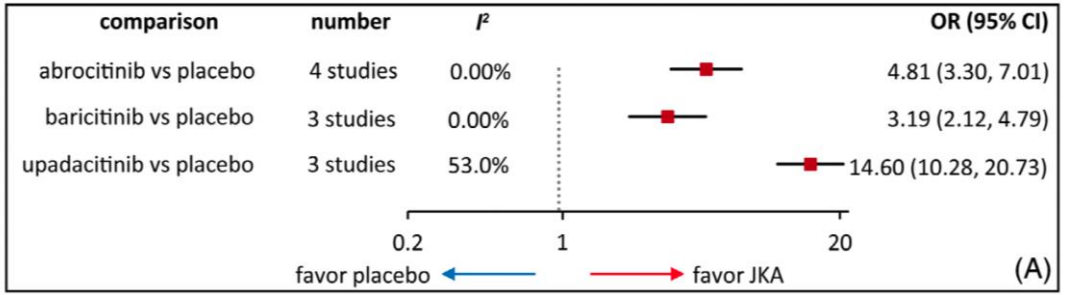
Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. Published online August 4, 2021. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023

© AMA

Efficacité et tolérance des JAKi entre eux

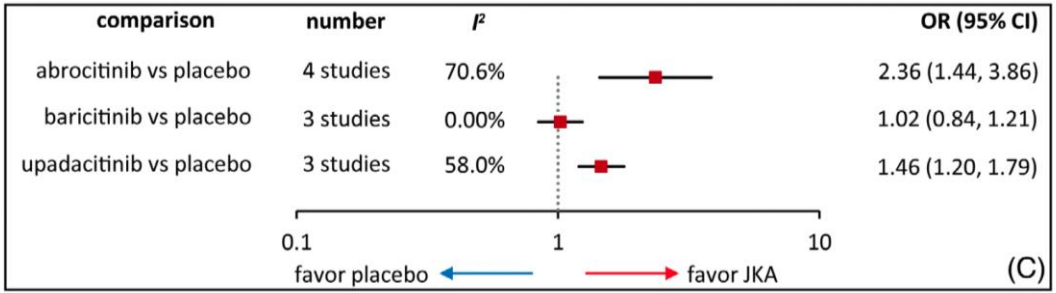
Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis

IGA 0/1



Upa > Abro > Bari

TEAEs



Abro > Upa > Bari

TEAEs, treatment-emergent adverse events

Wan et al. Dermatologic Therapy. 2022;

Tolérance des JAKi : exemple de l'upadacitinib

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

Kristian Reich, Henrique D Teixeira, Marjolein de Bruin-Weller, Thomas Bieber, Weily Soong, Kenji Kabashima, Thomas Werfel, Jiewei Zeng, Xiaohong Huang, Xiaofei Hu, Barbara A Hendrickson, Barry Ladizinski, Alvina D Chu, Jonathan I Silverberg

	Upadacitinib 15 mg plus topical corticosteroids (n=300)	Upadacitinib 30 mg plus topical corticosteroids (n=297)	Placebo plus topical corticosteroids (n=303)
Most frequently reported treatment-emergent adverse events (≥5% in any treatment group)			
Acne	30 (10%)	41 (14%)	6 (2%)
Nasopharyngitis	37 (12%)	40 (13%)	34 (11%)
Upper respiratory tract infection	21 (7%)	23 (8%)	22 (7%)
Oral herpes	10 (3%)	23 (8%)	5 (2%)
Blood creatine phosphokinase elevation†	13 (4%)	18 (6%)	7 (2%)
Headache	15 (5%)	14 (5%)	15 (5%)
Atopic dermatitis	11 (4%)	2 (1%)	20 (7%)

Lancet 2021; 397: 2169–81

Les JAKi en pratique

Bilan pré-thérapeutique

- ❑ Hémogramme
- ❑ Bilan rénal
- ❑ Bilan hépatique
- ❑ Bilan lipidique
- ❑ (CPK)
- ❑ Sérologies hépatites B, C, VIH (± VZV)
- ❑ Quantiferon
- ❑ Rx Thorax
- ❑ Vérification vaccinations et dépistages liés à l'âge
- ❑ Contraception chez la femme en âge de procréer

Posologie (voie orale)

- ❑ Baricitinib (OLUMIANT)
  2 ou 4 mg/j
- ❑ Abrocitinib (CIBINQO)
  100 ou 200 mg/j
- ❑ Upadacitinib (RINVOQ)
  15 ou 30mg/j

JAKi : modalités de prescription et suivi

Expliquer l'efficacité et la tolérance attendues

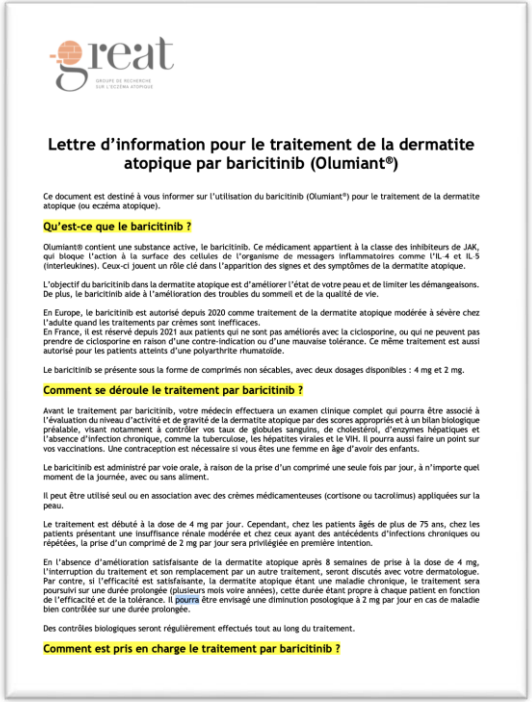
Remettre aux parents

- Carte
- Fiche d'information GREAT

Sur ordonnance d'exception

Soumis à prescription hospitalière

Suivi clinique M3, M6, M12 puis tous les 6 mois en alternance avec dermatologue et/ou allergologue hospitalier



great

GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ECZEMA ATOPIQUE

Lettre d'information pour le traitement de la dermatite atopique par baricitinib (Olumiant®)

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

Qu'est-ce que le baricitinib ?

Olumiant® contient une substance active, le baricitinib. Ce médicament appartient à la classe des inhibiteurs de JAK, qui bloque l'action à la surface des cellules de l'organisme de messagers inflammatoires comme l'IL 4 et IL 5 (interleukines). Ceux-ci jouent un rôle clé dans l'apparition des signes et des symptômes de la dermatite atopique.

L'objectif du baricitinib dans la dermatite atopique est d'améliorer l'état de votre peau et de limiter les démangeaisons. De plus, le baricitinib aide à l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie.

En Europe, le baricitinib est autorisé depuis 2020 comme traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte quand les traitements par crèmes sont inefficaces.
En France, il est réservé depuis 2021 aux patients qui ne sont pas améliorés avec la ciclosporine, ou qui ne peuvent pas prendre de ciclosporine en raison d'une contre-indication ou d'une mauvaise tolérance. Ce même traitement est aussi autorisé pour les patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde.

Le baricitinib se présente sous la forme de comprimés non sécables, avec deux dosages disponibles : 4 mg et 2 mg.

Comment se déroule le traitement par baricitinib ?

Avant le traitement par baricitinib, 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, visant notamment à contrôler vos taux de globules sanguins, de cholestérol, d'enzymes hépatiques et l'absence d'infection chronique, comme la tuberculose, les hépatites virales et le VIH. Il pourra aussi faire un point sur vos vaccinations. Une contraception est nécessaire si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants.

Le baricitinib est administré par voie orale, à raison de la prise d'un comprimé une seule fois par jour, à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliment.

Il peut être utilisé seul ou en association avec des crèmes médicamenteuses (cortisone ou tacrolimus) appliquées sur la peau.

Le traitement est débuté à la dose de 4 mg par jour. Cependant, chez les patients âgés de plus de 75 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et chez ceux ayant des antécédents d'infections chroniques ou répétées, la prise d'un comprimé de 2 mg par jour sera privilégiée en première intention.

En l'absence d'amélioration satisfaisante de la dermatite atopique après 8 semaines de prise à la dose de 4 mg, l'interruption du traitement et son remplacement par un autre traitement, seront discutés avec votre dermatologue. Par contre, si l'efficacité est satisfaisante, la dermatite atopique étant une maladie chronique, le traitement sera poursuivi sur une durée prolongée (plusieurs mois voire années), cette durée étant propre à chaque patient en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Il pourra être envisagé une diminution posologique à 2 mg par jour en cas de maladie bien contrôlée sur une durée prolongée.

Des contrôles biologiques seront régulièrement effectués tout au long du traitement.

Comment est pris en charge le traitement par baricitinib ?

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

Les JAKi en pratique

Suivi biologique

- ❑ Hémogramme à l'appréciation du prescripteur et en fonction Hb, PNN et plaquettes
  (en pratique : M1 M3 puis tous les 3 mois si pas d'anomalie)
- ❑ Bilan rénal idem
- ❑ Bilan hépatique idem
- ❑ Bilan lipidique à 3 mois
- ❑ (CPK) : pas utile, augmentations asymptomatiques

IMPORTANT : restrictions de prescription (PRAC, depuis octobre 2022)

Inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques : recommandations du PRAC pour réduire le risque d'effets secondaires graves

Le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis plusieurs recommandations afin de réduire le risque d'effets secondaires graves (troubles cardiovasculaires, caillots sanguins, infections graves, cancers) associés aux inhibiteurs de Janus Kinase (JAK), quand ces médicaments sont utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques.

Le comité a recommandé que :

- **Ces médicaments ne soient utilisés qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée** chez les patients :
  - Âgés de plus de 65 ans
  - Avec des facteurs de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (tels qu'une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral)
  - Avec des facteurs de risque de cancer
  - Présentant un tabagisme (présent ou passé) ;
- **Les inhibiteurs de JAK soient utilisés avec prudence** chez les patients présentant des facteurs de risque de caillots sanguins dans les poumons et dans les veines profondes (risque de thromboembolie veineuse) ;
- **La posologie soit réduite** pour certains groupes de patients présentant un risque de thromboembolie veineuse, de cancer ou d'évènements cardiovasculaires majeurs.

= Des recommandations restrictives de prescription pour tous les JAKi, quelque soit l'indication

https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre

JAKi dans la DA – en pratique

***Dans mon expérience,* baricitinib, upadacitinib, abrocitinib**

- Molécules orales, manipulation flexible (topiques à venir)
- Excellent profil d'efficacité et mais effets secondaires nombreux
- Vigilance sur la sélection des patients **selon leurs facteurs de risque** individuels CV, de TVP/EP et de cancer

Encore des incertitudes : importance du suivi en « vraie vie » (étude JAKiGREAT en cours)

… actuellement les JAKi sont souvent prescrits après une biothérapie

CONCLUSION

-nib et –mab dans la DA : les points importants

1. Médicaments **ciblant l'inflammation type 2** de la DA par **voie sous cutanée, orale et bientôt topique.**

2. **Bon** (voire excellent) **profil d'efficacité et de tolérance pour les biothérapies, vigilance pour les JAKi**

3. Beaucoup d'autres molécules sont **en développement**

4. **Quid de la durée du traitement ?** *Tant qu'il y en a besoin… « Quand on commence, on ne sait pas quand on arrête »*

-nib et –mab dans la DA : Ne pas oublier

Avant d'arriver aux –nib et aux –mab de primo prescription hospitalière:

1. Education thérapeutique du patient (sur simple ordonnance)

2. Lutter contre la corticophobie (démonstration de l'unité phalangette)

3. Utiliser le méthotrexate SC 0,3mg/kg/sem (hors AMM) qui fait partie de la trousse à outils du dermatologue libéral… et des recommandations!
   - Peu cher, prépare aux biothérapies SC
   - Etude pivot phase III européenne METHOXA en cours

LA JOURNÉE DE L'ECZÉMA fête ses 10 ans

Kermesse pédagogique

SAMEDI **17 MAI** 2025 | 13H30 ⟶ 17H00

Inscription gratuite obligatoire
Inscrivez-vous en ligne sur : **www.allergolyon.fr**

Amphithéâtres 4 & 5 - Faculté de Médecine Lyon Sud
165 chemin du petit Revoyet, 69600 Oullins - Parking gratuit

GERDA 2025
15-17 octobre • Cité Internationale de Lyon
NOTEZ DANS VOS AGENDAS !
SANTÉ UNIQUE
gerda

Remerciements