



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La place des inhibiteurs des janus kinases dans la prise en charge de la dermatite atopique

DE LIEVRE, Camille

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La place des inhibiteurs des janus kinases dans la prise en charge de la dermatite atopique

Auteur : Camille De Lièvre

Promoteur(s) : Dr Pierre-Dominique Ghislain

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques à
finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon promoteur, Dr Pierre-Dominique Guislain, pour le temps qu'il a accepté de me consacrer, pour ses conseils avisés, sa disponibilité à répondre à mes questionnements.

Je remercie également Adeline Gaillet et Pascale Rosière, pharmaciennes et responsables des études cliniques à l'hôpital universitaire de Saint-Luc, pour avoir répondu à mes questions.

Je remercie enfin tous mes proches, mes lecteurs et correcteurs, qui m'ont aidée dans la relecture et la finalisation de ce travail de fin d'études.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».

Abréviations

ABRO	Abrocitinib
AVC	Accident vasculaire cérébral
BARI	Baricitinib
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
DA	Dermatite atopique
DUPI	Dupilumab
EP	Embolie pulmonaire
IC₉₅	Intervalle de confiance
ICERs	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IH	Insuffisance hépatique
iJAK	Inhibiteur des Janus Kinases
IR	Insuffisance rénale
JAK	Janus kinases
MD	Mean Difference
National Institute for Health and Care Excellence	NICE
NMF	Natural Moisturizing Factors
QALY	Quality-adjusted life yearly
RCP	Répertoire Commenté des Médicaments
RCPG	Récepteur couplé aux protéines G
RD	Différence de risque
SAEs	Serious Adverse Events
SD	Standard Deviation
TB	Tuberculose
TRALO	Tralokinumab
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
UPA	Upadacitinib

Table des matières

1. Introduction	6
2. Physiopathologie de la dermatite atopique	7
2.1. Facteurs génétiques	7
2.2. Facteurs immunologiques	8
2.3. Facteurs environnementaux.....	9
3. La voie des Janus kinases.....	10
3.1. Principe général.....	10
4. Les inhibiteurs des Janus Kinases	11
4.1. Upadacitinib	12
4.2. Baricitinib.....	15
4.3. Abrocitinib	18
5. Implication clinique des iJAKs	21
5.1. Gestion des effets secondaires.....	23
5.2. Les paramètres à mesurer	26
5.3. Discussion de l'innocuité des iJAKs dans la DA.....	27
6. Comparaison avec d'autres traitements biologiques.....	28
6.1. Le dupilumab.....	28
6.2. Le tralokinumab	31
6.3. Comparaison des données d'efficacité et de sécurité par rapport aux iJAKs	34
6.3.1. Selon Cochrane Library	34
6.3.2. Selon les guidelines européennes d'EuroGuiDerm.....	35
6.3.3. Selon le National Institute for Health and Care Excellence.....	37
6.3.3.1. La place du BARI et du DUPI	37
6.3.3.2. La place de l'ABRO, de l'UPA et du TRALO	39
7. Coûts des iJAKs	41
8. Conclusion.....	43

9. Approche méthodologique	44
10. Bibliographie	45
Annexes	49

1. INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) est une des pathologies chroniques les plus fréquemment rencontrées par les dermatologues. Elle touche à peu près 15-20% des enfants et 1-3% des adultes dans le monde entier, avec une prévalence plus importante dans les pays développés. Son impact sur la qualité de vie des personnes atteintes est lui aussi conséquent, notamment sur la sphère psychologique. (Luger et al., 2021)

La DA est caractérisée par des périodes imprévisibles de poussées et de rémission. Les signes cliniques principaux sont une grande sécheresse cutanée, des lésions eczématiformes et une composante pouvant être très invalidante : le prurit. (Luger et al., 2021)

L'étiologie de la DA n'a pas encore été totalement élucidée, ce qui rend son approche thérapeutique complexe. Le traitement de fond repose sur une hydratation quotidienne de la peau via l'application d'émollients. Mais lors des poussées, le traitement se constitue le plus souvent de corticoïdes topiques (Fucicort®) ainsi que d'immunomodulateurs topiques (Protopic®, Elidel®) utilisés en relais des dermocorticoïdes. (CBIP, 2023a)

Ces dernières années, de nombreuses études ont permis d'acquérir de nouvelles connaissances sur l'étiologie de la maladie, même si celle-ci reste encore très complexe. De nouveaux types de traitements ont ainsi vu le jour : les traitements systémiques. Ces derniers sont réservés aux formes modérées à sévères de la maladie et incluent la corticothérapie générale, le méthotrexate, la cyclosporine ou encore de la photothérapie aux rayons UVB. Mais l'efficacité limitée de ces traitements systémiques et les effets indésirables associés tendant à limiter leur utilisation. Ainsi, en termes de traitements efficaces et sûrs pour la prise en charge de la DA, il y a un réel besoin de nouvelles découvertes scientifiques. (Yang et al., 2021)

Les recherches cliniques se sont alors intéressées au dupilumab (DUPI), un anticorps monoclonal humain, utilisé initialement dans la polyarthrite rhumatoïde, qui a montré une efficacité et sécurité très prometteuses. Mais ce qui fera l'objet de ce mémoire sont d'autres molécules qui représenteraient une avancée majeure dans la prise en charge efficace et sûre de la DA : les inhibiteurs des Janus Kinases (iJAK). (Yang et al., 2021)

De nombreuses études cliniques sont actuellement en cours dans l'indication de la DA, notamment à l'Hôpital universitaire de Saint-Luc (Bruxelles, Belgique).

Ce mémoire discutera tout d'abord de la physiopathologie de la DA, des critères d'évaluation de la maladie ainsi que de la voie des Janus Kinases (JAK) afin de mieux appréhender le

mécanisme d'action des iJAKs qui sera décrit par la suite. S'en suivra une description des différentes molécules ayant été ou étant actuellement conduites en études cliniques ainsi que la présentation des résultats associés.

Enfin, une comparaison de ces iJAKs avec le DUPI et le tralokinumab (TRALO), un autre traitement biologique, sera conduite afin de mieux cerner l'intérêt de ces nouvelles molécules. Ce mémoire prendra alors fin par une conclusion reprenant les informations principales à retenir et répondant à la question suivante :

« Quelle place possèdent les iJAKs dans la prise en charge de la DA, à côté des autres traitements systémiques déjà disponibles, comme le DUPI ou encore le TRALO ? »

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

2.1. FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'épiderme cutané représente la principale barrière de l'organisme contre les agressions extérieures. Il est constitué de plusieurs couches dont la plus externe est le *stratum corneum*, qui forme une véritable barrière physique contre les agents pathogènes ou irritants de l'environnement extérieur. Cette fonction de barrière est notamment permise par la présence de lipides, synthétisés par des protéases pH-dépendantes. Ces lipides limitent les pertes en eau via la formation d'un film hydrolipidique et possèdent des propriétés antimicrobiennes. (Luger et al., 2021)

Il existe une protéine de structure qui joue un rôle crucial dans le maintien de la barrière épidermique : il s'agit de la filaggrine. Cette dernière se métabolise dans le *stratum corneum* pour former les *Natural Moisturizing Factors* (NMF). Ces NMF vont agir en faisant diminuer le pH cutané, dont les valeurs normales se situent entre 4 et 6. Cette chute du pH va modifier l'activité de certaines protéases pH-dépendantes, permettant ainsi la synthèse et la bonne organisation des lipides composant le *stratum corneum*. La bonne composition lipidique de cette couche épidermique est dès lors primordiale pour protéger la peau de la déshydratation et des agressions extérieures. (Luger et al., 2021)

La DA est une maladie génétique héréditaire qui possède un taux de transmission avoisinant les 75%. La composante génétique prend ainsi une place très importante. Les études ont démontré jusqu'à ce jour que 99 loci pourraient être incriminés dans le développement de la DA. (Luger et al., 2021)

Le gène le plus important reste le gène FLG qui code pour la filaggrine. La présence de mutations inactivant le gène de la filaggrine va entraîner la diminution de la synthèse des NMF. Le pH cutané augmente alors : l'activité des protéases se trouve perturbée ce qui provoque la perte de l'activité antimicrobienne ainsi qu'une désorganisation de la barrière cutanée. Les conséquences sont les suivantes : les patients atteints sont beaucoup plus sujets aux infections cutanées (surtout à *Staphylococcus aureus*), ont un *stratum corneum* qui desquame plus rapidement et sont plus sensibles au développement d'hypersensibilités de type allergique via l'augmentation de la pénétration d'allergènes au niveau cutané. (Luger et al., 2021)

En plus des mutations concernant la filaggrine, d'autres gènes seraient impliqués : CLDN1 qui code pour la claudine intervenant dans la formation des *tight junctions*, Mattrin qui intervient dans la composition de la matrice lipidique, SPINK5 qui code pour des inhibiteurs des protéases, et encore bien d'autres. (Luger et al., 2021)

2.2. FACTEURS IMMUNOLOGIQUES

Les anomalies génétiques décrites précédemment ont donc pour conséquence de rendre l'épiderme beaucoup plus perméable aux agents pathogènes, allergènes, polluants, et autres agents potentiellement agressifs de l'environnement. Les cellules présentatrices d'antigènes vont capter ces antigènes et les présenter aux lymphocytes T ainsi qu'aux kératinocytes. Ces derniers vont déclencher la sécrétion de cytokines comme le *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), IL-1 β , IL-25 et IL-33. Ces cytokines pro-inflammatoires vont polariser la réaction immunitaire vers une réaction de type Th2, qui s'accompagne de la sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-13 et IL-31. (Chovatiya and Paller, 2021)

Les cytokines jouant un rôle particulièrement important dans la physiopathologie de la DA sont l'IL-4 et l'IL-13. En effet, en plus de favoriser une polarisation Th2, ces cytokines stimulent la libération d'immunoglobulines E, le recrutement des polynucléaires éosinophiles et fragilisent également la barrière épidermique (notamment via une inhibition de la synthèse lipidique). Cet environnement très inflammatoire va être responsable des symptômes cliniques de la pathologie comme les rougeurs, la sensation d'échauffement, le gonflement des zones concernées par les lésions, etc. (Chovatiya and Paller, 2021)

Il est intéressant de noter que la DA est en réalité un véritable cercle vicieux : un défaut dans l'expression de la filaggrine entraîne une sensibilisation de l'épiderme, une augmentation de la perméabilité cutanée et ainsi favorise une inflammation au niveau de la peau via la production

de cytokines. Mais il s'avère que les cytokines comme l'IL-4, IL-13, IL-25 et également les TNF diminuent davantage l'expression de filaggrine. (Nakashima et al., 2022)

En outre, le prurit représente lui aussi une composante très invalidante pour les patients atteints de DA. Le prurit est une sensation issue de l'activation des neurones sensoriels au niveau de la corne dorsale des ganglions nerveux. Ces neurones sont activés par des agents aussi bien exogènes (présents dans l'environnement et parvenant à pénétrer l'épiderme) qu'endogènes (tels que des cytokines ou autres neuromédiateurs mais également certains lipides). L'activation neuronale passe par celle des récepteurs cytokiniques incriminés comme l'IL-4, IL-13, IL-31, IL-33 et le TSLP mais également par la stimulation des récepteurs couplés à des protéines G et des *Transient receptor potential channels* (canaux TRP). Tous ces éléments vont mener finalement à la sécrétion locale d'agents pro-inflammatoires parmi lesquels il est possible de retrouver la substance P ainsi que le *calcitonin gene-related peptide*. La DA est une maladie qui présente donc une forte composante inflammatoire médiée par la sécrétion de cytokines Th2. (Chovatiya and Paller, 2021)

2.3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

A côté des facteurs génétiques et immunologiques, il existe également des facteurs environnementaux impliqués dans la physiopathologie de la DA. D'une part, un environnement riche en certains polluants, agents irritants ou allergènes présents dans l'air prédisposerait les patients à développer une DA. D'autre part, les conditions du milieu de vie peuvent également sensibiliser certaines personnes : il est question de la température, du taux d'humidité dans l'air, des fumées de tabac, de la dureté de l'eau mais aussi des rayons ultra-violets et le milieu de vie rural ou urbain. D'autres facteurs de risques moins évidents sont également concernés : le régime alimentaire, les pré- et probiotiques ou encore l'allaitement. Le mécanisme incriminé, à l'heure actuelle, n'est toujours pas complètement élucidé. Mais une explication plausible serait que ces différents facteurs, présents sous formes de protéines dans l'air, agiraient comme substances pruritogènes et irritants qui renforceraient la réaction inflammatoire et dégraderaient davantage la barrière cutanée, aggravant la DA. (Luger et al., 2021)

3. LA VOIE DES JANUS KINASES

3.1. PRINCIPE GÉNÉRAL

La voie JAK/STAT est une voie de signalisation constituée d'un récepteur cytokinique, de protéines JAK (faisant partie de la famille des tyrosines kinases) associées à ce récepteur et des protéines STAT qui, une fois activées, agissent comme facteurs de transcription. (Nakashima et al., 2022)

Le fonctionnement général est le suivant :

1. Une cytokine vient se lier à son récepteur, entraînant ainsi la dimérisation de celui-ci. (Nakashima et al., 2022)
2. Deux protéines JAKs, après s'être associées au niveau de la partie cytoplasmique du récepteur (*JAK binding site*), se trans-phosphorylent. Les JAKs activées vont ensuite créer des *docking site* par phosphorylation de résidus au niveau du récepteur. Ces *docking sites* vont permettre le recrutement des protéines STATs. (Nakashima et al., 2022)
3. Les STATs possèdent un domaine SH₂ par lequel va s'effectuer la liaison entre la STAT et le *docking site*. De même que pour les résidus, les JAKs vont phosphoryler et ainsi activer les STATs. (Nakashima et al., 2022)
4. Après dimérisation, les protéines STATs vont se transloquer dans le noyau cellulaire et ainsi pouvoir y jouer leur rôle de facteur de transcription. (Nakashima et al., 2022)

Cette voie de signalisation intervient dans de nombreux processus physiologiques du corps humain : elle participe ainsi à la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules, mais elle exerce également un rôle régulateur au niveau du système immunitaire et intervient dans l'hématopoïèse. (Nakashima et al., 2022)

Comme cela a été décrit au point 2, les signes cliniques de la DA découlent en partie de l'effet de cytokines pro-inflammatoires, dont la libération est favorisée par l'inactivation des gènes codant pour la filaggrine. Ces cytokines vont augmenter le prurit et diminuer la synthèse de lipides, de peptides antimicrobiens, ainsi que la production de filaggrine. Il s'agit donc bien d'un véritable cercle vicieux. Les effets recherchés dans le traitement de la DA sont donc notamment de diminuer l'intensité de la réaction inflammatoire, de réduire les sensations de prurit et également de renforcer la barrière cutanée. Ces résultats peuvent être obtenus en développant des molécules inhibitrices de la voie des JAKs : en effet, la voie JAK/STAT est

responsable de la signalisation des cytokines impliquées dans la pathogenèse de la DA. Ces molécules inhibitrices, en venant bloquer les JAKs, vont interrompre l'activation des récepteurs entraînée par les cytokines pro-inflammatoires et pruritogènes. Ainsi, les protéines STATs ne sont pas activées et ne peuvent donc exercer leur rôle de facteur de transcription. La résultante est notamment une diminution de la production de médiateurs tant de l'inflammation que du prurit. (Nakashima et al., 2022)

Il existe plusieurs types de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la DA : les cytokines de type Th2 (IL-4, 5, 13 et 31) et les cytokines de type Th22 (IL-22). Il existe un troisième type, les cytokines Th17 (IL-17A et IL-17F), qui jouent également un rôle important dans la physiopathologie de la maladie, mais leur voie de signalisation ne passe pas par la voie JAK/STAT. Selon la cytokine initialement impliquée, certains types spécifiques de JAKs et de STATs seront recrutés : il existe en effet 4 types de protéines JAK (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) et 7 familles de protéines STAT (STAT1-4, STAT5A, STAT5B et STAT6). (Nakashima et al., 2022)

La JAK1 intervient dans l'expression des cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) et est donc fortement impliqué dans le phénomène inflammatoire, ce qui lui vaut d'être une cible de choix dans le cadre du traitement de la DA. (Franklin, 2020)

4. LES INHIBITEURS DES JANUS KINASES

Les iJAKs peuvent être classés de plusieurs manières différentes : selon la voie d'administration (topique ou orale) ou selon la génération (première ou deuxième génération). Cette dernière classification prend en compte la sélectivité des molécules pour un certain type de cytokines : la première génération reprend les iJAKs non-sélectifs et donc agissant sur plusieurs cytokines tandis que la seconde génération reprend les iJAKs sélectifs agissant essentiellement sur un seul type de cytokines. Plusieurs iJAKs ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de la prise en charge de la DA : le delgocitinib (approuvé au Japon), le ruxolitinib (études en cours aux Etats-Unis et au Canada), le tofacitinib (les études de phase IIb n'ont cependant pas été poursuivies). (Traidl et al., 2021)

Actuellement, le site du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) reprend trois iJAKs dans l'indication de la DA. Il s'agit de l'abrocitinib (ABRO), le baricitinib (BARI) et l'upadacitinib (UPA). Ce mémoire va ainsi se concentrer essentiellement sur ces trois molécules dont les recherches actuelles sont particulièrement actives. (CBIP, 2023b)

4.1. UPADACITINIB

L'UPA est un iJAK pris par voie orale qui fait partie de la deuxième génération : il inhibe sélectivement et de manière réversible la JAK1 (Franklin, 2020). L'UPA, commercialisé sous le nom de Rinvoq®, est tout d'abord apparu sur le marché belge en juillet 2020 dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde. Depuis janvier 2022, le Rinvoq® a également été approuvé dans l'indication de la DA modérée à sévère chez les patients adultes. (CBIP, 2022a)

L'UPA est un iJAK très prometteur qui est actuellement soumis à deux études cliniques de phase 3 se déroulant à l'hôpital universitaire de Saint-Luc à Bruxelles (Belgique). Celles-ci ont pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans le traitement de la DA chez les patients adolescents et adultes, combiné ou non à l'utilisation du traitement topique classique à base de dermocorticoïdes, en le comparant à un placebo (AbbVie, 2022a, 2022b).

Les données suivantes sont tirées du site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) et proviennent de l'étude clinique ayant débuté en 2018 et encore actuellement en cours, intitulée « *A Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (AD Up)* » (la date de dernière mise à jour est le 31 mars 2022) (AbbVie, 2022b). Il s'agit d'une étude interventionnelle de phase 3, randomisée et en double aveugle, comparant l'efficacité de l'UPA à un placebo et le traitement de référence de la DA : les dermocorticoïdes. Cette étude est utile non seulement pour évaluer l'efficacité du traitement par un iJAK mais également pour mettre en évidence les premières données de sécurité concernant les effets indésirables de ce genre de médicament. Au total, 968 patients ont été initialement inclus dans l'étude et 920 ont complété la période de suivi d'une durée de 16 semaines. La répartition de ces patients s'est réalisée de manière randomisée suivant le schéma présenté à l'annexe 1.

Le tableau ci-après reprend les principaux résultats de l'étude, recueillis après une période de suivi de 16 semaines. (AbbVie, 2022b)

N.B. : pour comprendre les résultats présentés dans les points qui suivent, il est conseillé de se rendre à l'annexe 9 relative aux critères d'évaluation de la DA.

TABLEAU 4-1 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR L'UPA POUR LE GROUPE ADULTE (ABBVIE, 2022B)

Outcomes mesurés		<i>Placebo + dermocorticoïdes</i>	<i>UPA 15 mg + dermocorticoïdes</i>	<i>UPA 30 mg + dermocorticoïdes</i>
Outcomes primaires	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-75	26,4 (Intervalle de confiance (IC ₉₅) : 21,5-31,4)	64,6 (IC ₉₅ : 59,1-70,0)	77,1 (IC ₉₅ : 72,3-81,9)
	P-Valeur < 0,001			
	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction d'au moins 2 points du score vIGA-AD pour atteindre une valeur de 0-1	10,9 (IC ₉₅ : 7,4-14,4)	39,6 (IC ₉₅ : 34,1-45,2)	58,6 (IC ₉₅ : 53,0-64,2)
	P-Valeur < 0,001			
Outcomes secondaires	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction du NRS d'au moins 4 points	15,0 (IC ₉₅ : 10,9-19,0)	51,7 (IC ₉₅ : 46,0-57,5)	63,9 (IC ₉₅ : 58,4-69,4)
	P-Valeur < 0,001			
	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-90	13,2 (IC ₉₅ : 9,1-17,0)	42,8 (IC ₉₅ : 37,2-48,4)	63,1 (IC ₉₅ : 57,6-68,6)
	P-Valeur < 0,001			

TABLEAU 4-2 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR L'UPA POUR LE GROUPE ADOLESCENT (ABBVIE, 2022A)

Outcomes mesurés		<i>Placebo + dermocorticoïdes</i>	<i>UPA 15 mg + dermocorticoïdes</i>	<i>UPA 30 mg + dermocorticoïdes</i>
Outcomes primaires	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-75	30,3 (IC ₉₅ : 18,9-41,6)	63,3 (IC ₉₅ : 51,1-75,5)	84,3 (IC ₉₅ : 74,9-93,6)
P-Valeur < 0,001				

	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction d'au moins 2 points du score vIGA-AD pour atteindre une valeur de 0-1	11,2 (IC ₉₅ : 3,4-19,1)	38,3 (IC ₉₅ : 26,0-50,6)	67,4 (IC ₉₅ : 55,5-79,4)
		P-Valeur < 0,001		
Outcomes secondaires	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction du NRS d'au moins 4 points	21,3 (IC ₉₅ : 11,0-31,6)	45,6 (IC ₉₅ : 32,7-58,5)	51,8 (IC ₉₅ : 38,7-64,9)
		P-Valeur < 0,001		
	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-90	20,7 (IC ₉₅ : 10,7-30,7)	48,3 (IC ₉₅ : 35,7-61,0)	73,6 (IC ₉₅ : 62,3-84,8)
		P-Valeur < 0,001		

Les résultats statistiquement significatifs des principaux outcomes primaires et secondaires présentés ci-avant, mettent en avant l'efficacité du traitement oral à base d'UPA 15 ou 30 mg comparé au traitement conventionnel à base de dermocorticoïdes utilisé en monothérapie. Les résultats sont semblables pour le groupe adulte et le groupe adolescent. Après une durée de traitement de 16 semaines, l'utilisation d'UPA a permis une nette amélioration des scores validés comme EASI ou vIGA-AD chez un plus grand nombre de sujets par rapport au traitement conventionnel seul. Cette étude semble donc confirmer le grand intérêt que représenterait l'introduction de cet iJAK dans l'arsenal thérapeutique de la DA. Les résultats se basent sur une période de suivi assez courte mais semblent tout de même prometteurs en termes de preuve d'efficacité.

En ce qui concerne l'analyse des effets indésirables survenus durant cette même étude, aucun décès (toute cause confondue) n'a été rapporté. Les effets indésirables sévères sont survenus à une fréquence de :

- Groupe adulte : 3,41%, 2,68% et 1,54% respectivement pour le groupe placebo + dermocorticoïdes, UPA 15 mg + dermocorticoïdes et UPA 30 mg + dermocorticoïdes ;
- Groupe adolescent : 0,00%, 1,67% et 0,00% respectivement pour le groupe placebo + dermocorticoïdes, UPA 15 mg + dermocorticoïdes et UPA 30 mg + dermocorticoïdes.

Ceci ne semble pas exposer un risque plus élevé associé à la prise de l'UPA, par rapport à la prise du traitement conventionnel seul, concernant la survenue, par exemple, d'une pancytopenie, d'une réaction anaphylactique, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'un décollement de la rétine, d'une pharyngite à streptocoques ou encore d'un adénocarcinome du côlon (AbbVie, 2022b).

Pour la fréquence des effets indésirables non-sévères, elle est de :

- Groupe adulte : 37,50%, 42,53% et 47,31% respectivement pour le groupe placebo + dermocorticoïdes, UPA 15 mg + dermocorticoïdes et UPA 30 mg + dermocorticoïdes ;
- Groupe adolescent : 33,87%, 40,00% et 53,33% respectivement pour le groupe placebo + dermocorticoïdes, UPA 15 mg + dermocorticoïdes et UPA 30 mg + dermocorticoïdes.

Selon l'étude, l'utilisation de l'UPA dans le groupe adulte entraîne un risque plus important de développer de l'herpès labial, de l'acné, des diarrhées, de la toux et d'augmenter les taux sanguins de créatine phosphokinase. Une légère augmentation de la fréquence de nasopharyngites n'a été observée que pour le groupe de patients ayant reçu de l'UPA 30 mg. En ce qui concerne la survenue, dans ce même groupe adulte, de douleurs abdominales, vomissements, fièvre, infections de la peau à staphylocoques, infections du tractus respiratoire supérieur, maux de tête, les résultats ne montrent pas de différences significatives entre le groupe placebo et le groupe UPA. Quant au groupe adolescent, une plus grande sensibilité aux effets indésirables semble de mise chez les patients sous UPA. Cela concerne surtout la survenue de douleurs abdominales et vomissements, de fièvre, d'infections des voies respiratoires supérieures et d'acné. A contrario, la prise d'UPA 15 ou 30 mg semble protéger contre l'apparition d'infections cutanées à staphylocoques. (AbbVie, 2022b)

Les données en termes de sécurité prodiguées par l'étude en question semblent donc rassurantes pour le moment concernant l'usage de cet iJAK dans le traitement de la DA. Mais il serait tout de même utile de réaliser une étude de sécurité sur le plus long terme.

4.2. BARICITINIB

Le BARI est le premier des trois iJAKs présentés dans ce mémoire à avoir été développé. Il fut tout d'abord commercialisé en Belgique en 2017 dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, sous la dénomination de Olumiant®. Il a reçu son approbation au niveau européen en 2020 pour être utilisé dans la DA mais ce n'est qu'en janvier 2022, comme l'UPA, qu'il a obtenu cette indication en Belgique. (CBIP, 2022a, 2017; EMA, 2020) Le BARI fait partie des

iJAKs non-sélectifs de première génération : il inhibe la JAK1 et la JAK2, et, avec une affinité moindre, la JAK3 et la TYK2. (Nakashima et al., 2022)

Une étude clinique, intitulée BREEZE-AD7, a été menée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du BARI, en combinaison avec le traitement classique à base de dermocorticoïdes, dans le traitement de la DA chez les patients adultes (> 18 ans). Elle a débuté en novembre 2018 et a pris fin en juillet 2019. Cette étude multicentrique a été réalisée en double-aveugle et s'est basée sur une répartition des 329 patients inclus dans les différents groupes d'intervention de façon randomisée (voir annexe 2). Le suivi s'est effectué sur une période de 16 semaines. (Reich et al., 2020).

Le tableau suivant illustre les principaux résultats obtenus durant l'étude.

TABLEAU 4-3 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR LE BARI (REICH ET AL., 2020)

Outcomes mesurés		<i>Placebo + dermocorticoïdes</i>	<i>BARI 2 mg + dermocorticoïdes</i>	<i>BARI 4 mg + dermocorticoïdes</i>
Outcomes primaires	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction d'au moins 2 points du score vIGA-AD pour atteindre une valeur de 0-1	14,7	23,9 (p-value = 0,082)	30,6 (p-value = 0,004)
Outcomes secondaires	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-75	22,9	43,1 (p-value = 0,002)	47,7 (p-value < 0,001)
	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-90	13,8	16,5 (p-value = 0,574)	24,3 (p-value = 0,045)
	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction du NRS d'au moins 4 points	20,2	38,1 (p-value = 0,002)	44,0 (p-value < 0,001)

Ce tableau permet de mettre en évidence que les résultats de l'étude BREEZE-AD7 a montré des résultats non-statistiquement significatifs pour le groupe traité par le BARI 2 mg (la p-value pour l'outcome primaire étant supérieure à 0,05). Il est donc difficile de se positionner sur le

profil d'efficacité pour le dosage de 2 mg, sur seule base de cette étude. Mais, en monothérapie, les données du BARI 2 mg par jour ont montré des résultats plus encourageants (avec des résultats statistiquement significatifs et entre 11 % des patients atteignant l'outcome primaire du score vIGA-AD indiqué dans le tableau 4-3, contre 5% pour le groupe placebo). (Reich et al., 2020)

Les résultats sont cependant plus prometteurs pour le dosage de 4 mg : en moyenne, il y a deux fois plus de patients qui atteignent les différents score EASI dans le groupe intervention que dans le groupe placebo. De plus, les résultats présentés dans le tableau 4-3 sont statistiquement significatifs à ce dosage. En plus de diminuer la sévérité de la DA, le BARI 4 mg, combiné aux dermocorticoïdes, a montré un grand intérêt également dans le soulagement du prurit, d'après ce que démontre l'étude BREEZE-AD7 via la proportion de 44% des patients ayant vu leur score NRS diminuer de 4 points après 16 semaines de traitement, contre seulement 20,2% pour le groupe placebo. C'est une donnée importante à prendre en compte car la DA ne se résume pas seulement aux lésions cutanées. L'utilisation du BARI a en outre permis aux patients de diminuer l'usage de dermocorticoïdes. (Reich et al., 2020)

Du point de vue sécurité, aucun décès n'a été recensé durant toute la durée de l'étude, toute cause confondue. Les effets indésirables graves dans le groupe placebo, BARI 2 mg et BARI 4 mg ont été observés à une fréquence de 3,70%, 1,83% et 3,60% respectivement (Eli Lilly and Company, 2020). Les données sont rassurantes car il ne semble pas y avoir de différence significative entre les groupes intervention et le groupe placebo : le risque de développer ces événements graves (comme une infection sévère) ne serait donc a priori pas majoré avec la prise de BARI, quel que soit le dosage selon les résultats de la présente étude. Pour les effets indésirables non-considérés comme « graves », leur fréquence de survenue recensée par l'étude a été de 13,89%, 22,02% et de 23,42% respectivement pour le groupe placebo, BARI 2 mg et BARI 4 mg (Eli Lilly and Company, 2020). Il semblerait ici y avoir un risque majoré lié à la prise de BARI d'apparition de folliculites, mais également de nasopharyngites ou encore d'herpès buccal. Il est cependant difficile d'exprimer un avis tranché au vu du faible échantillonnage des patients dans chaque groupe. Ces données de sécurité sont, dans un premier temps, rassurantes mais il serait bénéfique de les confirmer dans des études incluant un plus grand nombre de patients, pour pouvoir augmenter la capacité de détection de certains effets indésirables plus graves comme le risque thrombo-embolique. En effet, un patient a déclaré une embolie pulmonaire mais à cause de ses antécédents (tabac et contraception orale), la relation de causalité entre cet événement et la prise du BARI n'est pas claire. Le BARI a montré en

outre une fréquence plus importante d'une augmentation de la créatine phosphokinase et des lipoprotéines de type HDL (pour *High density lipoprotein*), que dans le groupe placebo. Ce qui pourrait laisser sous-entendre qu'il pourrait y avoir un lien entre la prise du traitement et la survenue de ce genre d'évènements. Mais encore une fois, il faudrait confirmer ces hypothèses par des études se déroulant sur une plus longue période et incluant plus de patients. (Reich et al., 2020)

Les données d'efficacité du BARI semblent donc moins impressionnantes que celles de l'UPA (les scores de l'UPA étant plus élevés). Toutefois, il n'est pas à négliger : il est apparu sur le marché dans le traitement des pathologies inflammatoires bien avant l'UPA, et a permis de démontrer une efficacité ainsi qu'une sécurité intéressante dans la prise en charge de la DA au dosage de 4 mg par jour. Le BARI a pu confirmer l'intérêt que représentent les iJAKs dans le traitement de la DA et renforcer la volonté de continuer les recherches dans ce domaine.

4.3. ABROCITINIB

L'ABRO est commercialisé sous le nom de Cibinqo®. Ce médicament n'est disponible que depuis très récemment : son autorisation de mise sur le marché européen ne date que de décembre 2021 et sa commercialisation en territoire belge n'a débuté qu'en juillet 2022. La particularité de l'ABRO est qu'il s'agit du seul iJAK indiqué exclusivement dans la DA. (CBIP, 2022b; EMA, 2023a) Il s'agit d'un iJAK sélectif pour la JAK1. (Chovatiya and Paller, 2021)

L'ABRO est une molécule toute récente, ce qui explique que la plupart des études la concernant sont encore actuellement en cours. L'avantage de cet iJAK est que des études de comparaison directe avec le DUPI ont très vite vu le jour, contrairement à l'UPA dont ce type d'étude est seulement en plein recrutement. Dans un premier temps, il est indispensable de se focaliser sur l'efficacité de l'ABRO en présentant une étude de monothérapie (à défaut d'avoir des études publiées sur une utilisation combinée aux dermocorticoïdes) qui se nomme JADE MONO-1. (Simpson et al., 2020)

Il s'agit encore une fois d'une étude de phase 3, multicentrique, réalisée en double-aveugle et de manière randomisée. Les critères d'inclusion de l'étude étaient notamment un âge minimum de 12 ans et un poids minimum de 40 kg. L'étude s'est basée sur la comparaison des résultats du groupe placebo versus deux groupes d'intervention : l'un prenant de l'ABRO 100 mg et l'autre de l'ABRO 200 mg par jour. Mais contrairement aux autres études présentées aux points précédents, le suivi des patients inclus s'est réalisé sur une période de 12 semaines. (Simpson

et al., 2020). A nouveau, la stratification de l'étude est présentée dans le schéma à l'annexe 3 (Simpson et al., 2020).

Le tableau suivant illustre les principaux résultats obtenus durant l'étude.

TABLEAU 4-4 RINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE JADE MONO-1 SUR L'ABRO (SIMPSON ET AL., 2020)

Outcomes mesurés		<i>Placebo</i>	<i>ABRO 100 mg</i>	<i>ABRO 200 mg</i>
Outcomes primaires	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction d'au moins 2 points du score vIGA-AD pour atteindre une valeur de 0-1	8	24 (p-value = 0,0037)	44 (p-value < 0,0001)
	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-75	12	40 (p-value < 0,0001)	63 (p-value < 0,0001)
Outcomes secondaires	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-90	5	19	39
	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction du NRS d'au moins 4 points	15	38 (p-value = 0,0003)	57 (p-value < 0,0001)

Les résultats ci-avant démontrent l'efficacité de l'ABRO dans le traitement de la DA modérée à sévère. Il y a une plus grande proportion de patients qui ont atteint les objectifs visés au départ de l'étude (les outcomes primaires et secondaires). En moyenne, il y a entre 3 et 4 fois plus de patients qui atteignent ces scores dans les groupes intervention que dans le groupe contrôle. L'étude précise que les résultats présentés sont statistiquement significatifs. Ces résultats sont donc très encourageants et permettent de souligner la preuve évidente de l'efficacité de cet iJAK. L'efficacité semble plus robuste que celle présentée pour le BARI. Mais c'est toujours l'UPA qui semble être en tête de liste, au vu des scores obtenus qui sont plus importants encore. (Simpson et al., 2020)

Les résultats ont tendance à être graduels en fonction du dosage : les scores sont augmentés pour le groupe ABRO 200 mg par rapport au ABRO 100 mg. Cette étude semble donc préférer

le dosage de 200 mg, d'un point de vue efficacité. L'ABRO a également montré ses preuves dans le soulagement du prurit, comme l'indique les résultats du tableau 4-4 en ce qui concerne le NRS, dont les valeurs semblent équivalentes cette fois-ci à celles obtenues avec l'UPA. (Simpson et al., 2020)

Pour l'aspect sécurité, les données semblent tout à fait rassurantes également. En effet, malgré une importante fréquence de survenue d'effets indésirables (57%, 69% et 78% respectivement pour le groupe placebo, ABRO 100 mg et ABRO 200 mg), ceux-ci se sont avérés bénins : les effets observés plus souvent dans les groupes intervention étaient des nausées (3% VS 9% VS 20%), des maux de tête (3% VS 8% VS 10%) et des nasopharyngites (10% VS 23% VS 18%). Les infections du système respiratoire supérieur ont été observées à la même fréquence de 7% dans chacun des groupes, y compris le groupe placebo. Les cas de DA ont été observés à une fréquence plus importante dans le groupe placebo que les deux groupes ABRO, démontrant encore l'effet encourageant du traitement sur le soulagement de la DA (17% VS 14% VS 5%). La survenue de nausées a entraîné la discontinuation du traitement chez moins d'1% des patients du groupe ABRO 100 mg (aucun arrêt du traitement pour les deux autres groupes). Les cas de maux de tête n'ont eu aucune conséquence sur la continuité du traitement dans chacun des groupes. Pour la question des effets indésirables graves, ceux-ci ont été observés à une fréquence similaire dans le groupe placebo, ABRO 100 mg et ABRO 200 mg (4% VS 3% VS 3%). Il ne semble donc pas y avoir de lien entre la survenue de ces effets graves et le traitement par l'iJAK en lui-même. L'étude précise cependant qu'il pourrait y avoir un lien pour deux des effets indésirables qui ont pu être observés chez deux patients : un effet de « dé-challenge positif¹ » a été observé pour le cas d'une inflammation chronique de l'intestin survenu dans le groupe ABRO 200 mg et également pour le cas d'une pancréatite aiguë observée chez un patient du groupe ABRO 100 mg. (Simpson et al., 2020)

Il est difficile de se positionner sur le risque de survenue d'herpès lié au traitement par l'iJAK, car les données ne sont pas suffisantes que pour émettre une conclusion. Des données plus robustes et surtout à plus long terme sont nécessaires à l'avenir. (Simpson et al., 2020)

En résumé la balance bénéfice-risque de l'ABRO semble tout à fait favorable à son utilisation dans le traitement de la DA modérée à sévère chez les patients âgés de plus de 12 ans.

¹ Disparition du symptôme à l'arrêt du médicament incriminé.

5. IMPLICATION CLINIQUE DES iJAKs

Les principales caractéristiques cliniques des iJAKs indiqués dans la DA sont reprises dans le tableau suivant.

TABLEAU 5-5-1 : RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES PRINCIPALES DE L'ABROCITINIB, BARICITINIB ET UPADACATINIB. (EMA, 2023B, 2023C, 2023A; UPTODATE, 2022A, 2022B, 2022C)

	<i>Cibinqo® (abrocitinib)</i>	<i>Olumiant® (baricitinib)</i>	<i>Rinvoq® (upadacitinib)</i>
<i>Forme et dosage</i>	Comprimé pelliculé de 50, 100 et 200 mg	Comprimé pelliculé de 2 et 4 mg	Comprimé à libération prolongée de 15, 30 et 45 mg.
<i>Posologie recommandée</i>	Commencer avec 1x100 mg/jour , et adapter à 1x200 mg/jour si besoin. Ne pas dépasser 200 mg/jour.	1x4 mg/jour initialement, et adapter à 1x2 mg/jour si bonne réponse.	1x15 mg/jour . Envisager 30 mg/jour si besoin, mais privilégier la plus faible dose efficace.
<i>Mode d'administration</i>	Voie orale, prendre avec de l'eau, avec/sans nourriture, ne pas écraser ou broyer le comprimé.	Voie orale, prendre avec de l'eau, avec/sans nourriture. Ne pas écraser ou broyer le comprimé.	Voie orale, prendre avec de l'eau, avec/sans nourriture. Ne pas écraser le comprimé.
<i>Excipient à effet notoire</i>	Contient du lactose	/	/
<i>Adaptation posologique</i>	* Insuffisance rénale (IR) : 1x50 ou 1x100 mg/jour si IR modérée (DFGe entre 30 et 60 mL/min). Usage non-recommandé si IR sévère ou stade terminale (DFGe < 30 mL/min). * Insuffisance hépatique (IH) : contre-indication si IH sévère. * Métaboliseurs lents du CYP2C19 : initier le traitement avec 1x50 mg/jour et adapter à 1x100 mg/jour si besoin.	* Personnes âgées : initier le traitement avec 1x2 mg/jour. * IR : 1x2 mg/jour si la clairance en créatinine est diminuée à 30-60 mL/min (usage non recommandé si inférieure à 30 mL/min). * IH : usage non-recommandé si sévère.	* Enfants de moins de 30 kg : 15mg/jour recommandé Personnes âgées : ne pas dépasser 1x15 mg/jour * IR : dosage limité à 1x15 mg/jour si IR sévère (DFGe entre 15 et 30 mL/min). Usage non-recommandé si IR en stade terminale. * IH : usage non-recommandé si IH sévère.
<i>Interactions principales</i>	* ABRO est un inhibiteur de la P-gp	* Inhibiteurs puissants de l'OAT3 (probenécide)	* Rinvoq® est un inducteur léger du CYP3A4, mais ne demande

<p><i>Contre-indications</i></p>	<p>* Inhibiteurs puissants du CYP2C19 et inhibiteurs modérés du CYP2C9</p> <p>* Inducteurs modérés et/ou puissants des CYP2C9 et CYP2C19 (usage non-recommandé dans ce cas)</p> <p>Usage concomitant d'un traitement antiplaquettaire à l'initiation du Cibinqo®</p> <p>hypersensibilité au médicament, infections en cours, IH sévère</p>	<p>Hypersensibilité au médicament</p>	<p>aucun ajustement posologique particulier.</p> <p>* Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (rester vigilant)</p> <p>* Inducteurs du CYP3A4 (risque d'une diminution de l'efficacité donc à surveiller)</p> <p>Hypersensibilité au médicament, tuberculose (TB) ou infections en cours, IH sévère</p>
<p><i>Précautions d'emploi</i></p>	<p>* Evaluation de la balance bénéfice-risque chez les populations à risque d'infection</p> <p>* Prudence chez les personnes à risque élevé de TVP/EP et d'incidents cardiovasculaires</p> <p>* Evaluation de la balance bénéfice-risque en cas d'antécédents de malignité.</p> <p>* Attention particulière chez les patients > 65 ans</p> <p>* Métaboliseurs lents du CYP2C19 (réduire la dose)</p>	<p>* Evaluation de la balance bénéfice-risque chez les populations à risque d'infection</p> <p>* Prudence chez les personnes à risque élevé de TVP/EP</p> <p>* Evaluation de la balance bénéfice-risque en cas d'antécédents de tumeur maligne.</p> <p>* Risque accru de perforation gastro-intestinale</p>	<p>* Evaluation de la balance bénéfice-risque chez les populations à risque d'infection</p> <p>* Prudence chez les personnes à risque élevé de TVP/EP et d'incidents cardiovasculaires</p> <p>* Evaluation de la balance bénéfice-risque en cas d'antécédents de tumeur maligne.</p>
<p><i>Grossesse et allaitement</i></p>	<p>* Contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement (reprise de l'allaitement possible 1 jour après la dernière dose de Cibinqo®)</p> <p>* Contraception chez la femme pendant le traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt.</p>	<p>* Contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement (reprise de l'allaitement possible 4 jours après la dernière dose de l'Olumiant®)</p> <p>* Contraception chez la femme pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt.</p>	<p>* Contre-indication pendant la grossesse et l'allaitement (reprise de l'allaitement possible 6 jours après la dernière dose de Rinvoq®)</p> <p>* Contraception chez la femme pendant le traitement et jusqu'à 4 semaines après l'arrêt.</p>

5.1. GESTION DES EFFETS SECONDAIRES

Les iJAKs ne sont pas des molécules anodines. Ils peuvent entraîner un certain nombre d'effets indésirables de gravité variable qu'il est important de mettre en balance avec le degré de sévérité de la maladie et les bénéfices attendus du traitement. C'est pourquoi, pour le Cibinqo®, l'Olumiant® et le Rinvoq®, il a été développé un Plan de Minimisation des Risques (PMR), afin de pouvoir s'assurer que ceux-ci soient utilisés de la manière la plus sécuritaire possible pour le patient. Il est possible de retrouver des guides reprenant les informations essentielles destinées au professionnel de santé et une carte de surveillance destinée au patient (voir annexes 10 à 12) sur le site de l'AFMPS. (AFMPS, 2023a, 2023b, 2023c)

Étant donné l'effet immunosuppresseur de ces molécules, un des risques potentiellement graves liés à leur forme orale est bien entendu le développement d'une infection. Cette dernière peut concerner la réactivation d'une TB latente, la réactivation d'un herpès mais également le développement d'infections fongiques ou bactériennes. Chez les patients particulièrement à risque (présence de comorbidités, antécédents de voyage, ...), il faut bien évaluer la balance bénéfice-risque. Dès lors, pour le Cibinqo®, l'Olumiant® et le Rinvoq®, il est important d'adopter certaines mesures particulières avant de débuter un traitement. Premièrement, il est important d'effectuer un dépistage de la TB afin d'écarter tout risque de réactivation et de bien sûr traiter les infections actives. Deuxièmement, un dépistage des hépatites virales est également nécessaire. Troisièmement, il est fortement recommandé aux patients d'être à jour dans leur carnet de vaccination et de réaliser tous les vaccins vivants présents dans les guidelines vaccinales avant le début de la prise du médicament.

Il est donc primordial de garder les patients sous surveillance afin de détecter précocement tout signe de développement d'une infection. Dans tous les cas, le développement d'un zona ou d'une infection résistant aux traitements classiques doit engendrer l'interruption du traitement en cours. (Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

Outre le risque infectieux, les iJAKs sont également responsables d'un risque plus élevé de développer des affections malignes comme des lymphomes. Ici encore, leur balance bénéfice-risque doit être minutieusement évaluée chez les personnes particulièrement à risque (antécédents personnels ou familiaux). (EMA, 2023d; Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

Un troisième risque majoré avec la prise orale des iJAKs concerne le risque thrombotique. Il a en effet été observé que les patients sous ce type de traitement étaient plus à risque de développer une thrombose veineuse profonde (TVP), une thrombose artérielle, une embolie

pulmonaire (EP) ou encore un accident vasculaire cérébral (AVC). Ces affections font partie des effets indésirables graves des iJAKs, qui ne sont donc pas recommandés chez les patients particulièrement à risque (notamment les fumeurs). (EMA, 2023d; Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

Enfin, pour l'Olumiant® et le Rinvoq®, des cas de perforations gastro-intestinales ont été observés durant les études cliniques. Il est ainsi conseillé de surveiller attentivement les patients avec des antécédents de diverticulites ou les patients sous anti-inflammatoires non-stéroïdiens, corticostéroïdes ou encore opioïdes qui représentent un facteur de risque. (Uptodate, 2022b, 2022c)

En ce qui concerne les autres effets indésirables repris dans le Répertoire Commenté des Médicaments (RCP) des trois spécialités précitées, ils sont repris brièvement dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU 5-2 : FRÉQUENCE ET EFFETS INDÉSIRABLES DES IJAKS (EMA, 2023A, 2023C, 2023B)

	Cibinqo®	Olumiant®	Rinvoq®
Très fréquents	Nausées	Infections des voies respiratoires supérieures, hypercholestérolémie	Infections des voies respiratoires supérieures, acné
Fréquents	Herpès simplex, zona, céphalées, vertige, vomissements, douleurs abdominales, acné, taux de créatine phosphokinase sanguine élevé	Herpès simplex, zona, gastroentérite, infections urinaires, thrombocytose, céphalées, nausées, douleurs abdominales, éruption cutanée, acné, taux de créatine phosphokinase élevés	Herpès, zona, folliculite, grippe, infections urinaires, anémie, neutropénie, lymphopénie, toux, douleurs abdominales, nausées, urticaire, rash, fatigue, pyrexie, céphalées
Peu fréquents	Pneumonie, thrombocytopénie, lymphopénie, hyperlipidémie,	Nausées, pneumonie, neutropénie, gonflement du visage, urticaire, hypertriglycémie,	Bronchites, pneumonies, candidose buccale, diverticulite, hypercholestérolémie, hyperlipidémie,

	affections thrombotiques	TVP, EP, diverticulite, prise de poids, taux d'ASAT et d'ALAT ² élevés	hypertriglycémie, taux d'ASAT et d'ALAT élevés
--	--------------------------	---	--

Le tableau ci-dessus permet de mettre en évidence quelques différences entre l'ABRO, le BARI et l'UPA en termes d'effets indésirables. Premièrement, le Cibinco® semble être le médicament le mieux toléré pour ce qui est des effets indésirables non-graves : la fréquence du développement des infections est en effet plus faible, sauf pour ce qui est du risque de survenue d'herpès, de zona ou de pneumonie (fréquence équivalente pour les trois médicaments). Deuxièmement, le Rinvoq® semble associé à une toxicité sanguine plus importante, de par sa fréquence plus importante de développement d'anémie, neutropénie et lymphopénie. Il est à souligner aussi l'apparition fréquente de toux chez les patients traités par l'UPA. L'acné s'observe chez un plus grand nombre de patient pour le Rinvoq®, ce qui pourrait être un aspect à prendre en compte notamment chez les adolescents et les plus jeunes : le développement d'une acné importante pourrait renforcer l'impact négatif de la DA sur l'aspect psychologique. C'est une information à ne pas négliger, connaissant la sensibilité des enfants et particulièrement des adolescents au regard des autres. Troisièmement, l'Olumiant® semble associé à un risque cardiovasculaire plus important. En effet, chez au moins 1 patient sur 1000, une TVP a pu être observée. Il faut cependant rester critique car ces données sont issues des études cliniques réalisées sur la polyarthrite rhumatoïde et non la DA, et donc sur une population initialement beaucoup plus fragile sur le plan cardiovasculaire. Malgré tout, une fréquence de survenue d'EP a tout de même été observée chez au moins 1 patient sur 1000, tant dans la polyarthrite rhumatoïde que dans la DA. Ces données ne sont pas indiquées dans le RCP pour le Rinvoq®, ce qui laisserait supposer un risque plus faible que pour l'Olumiant®. Mais cette toxicité cardiovasculaire est suspectée être commune à tous les iJAKs, ce qui a d'ailleurs motivé la mise en place d'une évaluation de sécurité de toute cette famille de médicament. Il est donc difficile ici de confirmer cette hypothèse. (EMA, 2023a, 2023b, 2023c)

² Aspartate aminotransférases (ASAT), Alanine aminotransférases (ALAT) (Passeport santé, 2022)

5.2. LES PARAMÈTRES À MESURER

Il y a un certain nombre de paramètres qu'il est important de monitorer chez les patients mis sous iJAKs.

Tout d'abord, les iJAKs, de par leur toxicité hématologique, sont susceptibles d'entraîner une lymphopénie et une neutropénie réversibles. Il est primordial de doser, tout au long du traitement, le nombre de lymphocytes et de neutrophiles pour limiter au mieux le risque infectieux du patient. Dès lors, certains seuils limites ont été déterminés, au-delà desquels le traitement aux iJAKs doit être immédiatement interrompu. L'ABRO et l'UPA partagent les mêmes seuils : en-dessous d'un taux de 500 lymphocytes/mm³ ou de 1000 neutrophiles/mm³, il faut interrompre le traitement jusqu'à stabilisation de celui-ci. Les guidelines sont quelques peu différentes pour le BARI puisque l'interruption du traitement est plutôt indiquée sous un seuil de 200 lymphocytes/mm³ ou 500 neutrophiles/mm³. (Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

L'hémoglobine est également un paramètre à monitorer afin de prévenir le risque anémique. A un dosage inférieur à 8g/dL, une interruption du traitement en cours est de mise pour l'UPA et l'ABRO. Il n'y a pas de seuil spécifié cependant pour le BARI. Un troisième paramètre hématologique qui doit être monitoré est le comptage des plaquettes en cas de traitement à l'ABRO : un seuil inférieur à 50 000 plaquettes/mm³ justifie l'interruption du traitement jusqu'à retrouver un taux minimum de 100 000 plaquettes/mm³. (Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

Ensuite, une autre conséquence de cette toxicité hématologique est le développement d'une anémie, réversible elle aussi. La même procédure est de mise : il faut doser régulièrement les taux sanguins d'hémoglobine afin de pouvoir interrompre le traitement le temps que le patient se stabilise. Pour ce paramètre, les guidelines des trois iJAKs précités s'alignent : sous un seuil de 8g/dL d'hémoglobine, le traitement sera interrompu. (Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

Enfin, il est important également de mesurer la fonction rénale et hépatique des patients sous iJAK, de surveiller l'apparition de symptômes évoquant le développement d'une infection et également de faire un examen de la peau assez régulièrement. Ce dernier point concerne essentiellement les patients avec un risque important de développer un cancer cutané. Un bilan lipidique devra être réalisé 12 semaines après le début du traitement puis de manière régulière. Une analyse sanguine pour la détection du virus de l'hépatite sera entreprise avant l'initiation du traitement mais également de manière périodique tout au long de celui-ci. (Uptodate, 2022a, 2022b, 2022c)

5.3. DISCUSSION DE L'INNOCUITÉ DES iJAKS DANS LA DA

Ces molécules, certes prometteuses en termes d'efficacité, ont cependant posé question en termes d'innocuité. C'est pourquoi l'EMA a lancé, en février 2022, une procédure de réévaluation de la sécurité de leur utilisation dans de nombreuses indications, dont la DA. Cette décision a fait suite aux résultats interpellants qui ont notamment pu être collectés lors d'essais cliniques portant sur le tofacitinib (Xeljanz®), utilisé essentiellement dans l'arthrite rhumatoïde et la colite ulcéreuse. Cette molécule a effectivement été suspectée de provoquer des incidents cardiovasculaires. La potentielle gravité de ces effets indésirables est bien entendu ce qui a justifié la réévaluation de la balance bénéfice-risque de ce type de traitement.

L'EMA a ainsi mis à jour son évaluation sur le profil de sécurité des iJAKs et de nouvelles informations à destination du professionnel de santé et du patient vont être ajoutées dans le RCP de chaque médicament (EMA, 2023d). A la date du 23 janvier 2023, l'EMA recommande d'être particulièrement vigilant chez les patients possédant des facteurs de risques comme un âge avancé (+65 ans), des problèmes cardiovasculaires, consommation de tabac, et des prédispositions de développement de cancers. Chez cette catégorie de patient, l'utilisation des iJAKs ne peut être justifiée que par une impasse thérapeutique pour les autres alternatives disponibles, et les doses de médicaments doivent être alors revues à la baisse. (EMA, 2023d)

Bien que l'efficacité des iJAKs s'accompagne également de risques sérieux en termes d'innocuité, il est intéressant de prendre en considération le contexte particulier de leur prescription dans le cadre de la DA. En effet, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sont beaucoup plus concernés par les comorbidités et sont de fait beaucoup plus fragiles et sujets au développement d'effets secondaires graves des iJAKs. Les patients souffrant de DA s'avèrent souvent plus jeunes et moins fragiles et de ce fait, le profil de sécurité de ces molécules est a priori plus rassurant. Il ne faut cependant pas ignorer le PMR mis en place, même chez la population pédiatrique.

6. COMPARAISON AVEC D'AUTRES TRAITEMENTS

BIOLOGIQUES

6.1. LE DUPILUMAB

Le DUPI est commercialisé en Belgique sous le nom de Dupixent® depuis juin 2020. Ses indications principales sont le traitement de l'asthme, de polypose naso-sinusienne et de la dermatite atopique modérée à sévère pour les patients adultes devant se tourner vers les traitements systémiques. Le Dupixent® peut également être utilisé chez les enfants, mais de manière restrictive chez les 6 à 11 ans qui souffrent de DA sévère. (APB, 2023; CBIP, 2022c). Le DUPI est un anticorps monoclonal humanisé qui possède une affinité pour la sous unité du récepteur IL-4 α , entraînant de fait une inhibition du récepteur IL-4 et IL-13. En venant bloquer ces types de récepteur, le DUPI empêche l'activation de la JAK 1, JAK3 et TYK2, ce qui bloque la cascade de signalisation de la voie JAK. Ceci empêche finalement la libération de médiateurs pro-inflammatoires responsables des symptômes de la DA. (Yang et al., 2021)

Le Dupixent® existe sous deux formes : une seringue préremplie et un stylo prérempli, toutes les deux destinées à une injection sous-cutanée. Cette dernière se réalise préférentiellement au niveau du haut de la cuisse, de l'abdomen ou encore de la partie supérieure du bras. Comme les insulines, la conservation se fait au frigo. Il est dès lors nécessaire de sortir l'injectable 45 minutes avant l'administration, à défaut d'entraîner une forte douleur à l'injection. La seringue et le stylo sont conservables 14 jours hors du frigo. Le Dupixent® s'administre, pour les patients pesant plus de 60 kg, à raison de deux injections initiales de 300 mg pour une dose de charge de 600 mg. Ensuite, il sera administré une seule injection de 300 mg toutes les deux semaines. Pour les patients pesant moins de 60 kg, il s'agira d'une injection de 300 mg à J1 puis une deuxième à J15, pour ensuite passer à une administration de 300 mg tous les mois. (APB, 2023)

Le DUPI fut soumis à plusieurs études cliniques qui ont permis de mettre en évidence son efficacité dans le traitement de la DA en tant que thérapie biologique. L'une d'entre elles, dénommée SOLO2, a comparé, de 2014 à 2016, l'efficacité du DUPI en monothérapie chez 708 patients âgés de plus de 18 ans. Le suivi de ces derniers s'est effectué sur une période de 16 semaines. SOLO2 est un essai clinique interventionnel qui s'est réalisé en triple aveugle et où la répartition des patients dans les différents groupes d'intervention s'est réalisée de manière randomisée, comme illustrée à l'annexe 4 (Regeneron Pharmaceuticals, 2020).

Afin de limiter au mieux le risque de biais, le groupe ayant reçu du DUPI une fois toutes les deux semaines, recevait une fois sur deux un placebo ou une vraie dose de DUPI, afin de garantir l'aveuglement des patients. (Regeneron Pharmaceuticals, 2020)

Les résultats des principaux outcomes primaires sont repris dans le tableau suivant.

TABLEAU 6-1 PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SOLO2 SUR LE DUPI (REGENERON PHARMACEUTICALS, 2020)

Outcomes mesurés		Placebo	DUPI 300 mg, 1x/2 semaines	DUPI 300 mg, 1x/semaine
Outcomes primaires	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction d'au moins 2 points du score vIGA-AD pour atteindre une valeur de 0-1 après 16 semaines de suivi	8,5	36,1	36,4
	P-Valeur < 0,0001			
Outcomes secondaires	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-75 après 16 semaines de suivi	11,9	44,2	48,1
	P-Valeur < 0,0001			
	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction du NRS hebdomadaire d'au moins 4 points après 16 semaines de suivi	9,5	36,0	39,0
	P-Valeur < 0,0001			
	Changement (%) entre la valeur de NRS hebdomadaire au début de l'étude et la valeur du NRS après 16 semaines de suivi	-18,1 (Standard deviation (SD) : 27,66%)	-42,2 (SD : 28,50%)	-50,9 (SD : 30,56%)
	P-Valeur < 0,0001			
	Changement (%) entre la valeur initiale du score EASI et la valeur finale de ce même score après 16 semaines de suivi	-33,7 (SD : 33,45%)	-69,6 (SD : 27,84%)	-71,6 (SD : 27,08%)
P-value < 0,0001				
Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-90 après 16 semaines de suivi	7,2	30	30,5	
	P-value < 0,0001			

Comme l'indiquent les résultats exprimés ci-dessus, l'utilisation du DUPI au dosage de 300 mg, en monothérapie, semble tout à fait efficace dans le traitement de la DA modérée à sévère chez les adultes à partir de 18 ans. L'étude SOLO2 a démontré une nette amélioration des scores validés vIGA-AD et EASI, mais également et particulièrement une nette amélioration du prurit chez ces même patients. Les données mettent en évidence une différence statistiquement significative entre le groupe placebo et le groupe intervention. En ce qui concerne la différence d'efficacité entre l'injection du DUPI une fois par semaine ou l'injection une fois toutes les deux semaines, elle semble minime. L'efficacité du traitement dans les deux groupes d'intervention est fort comparable, si ce n'est une amélioration des scores légèrement plus importante avec l'injection du DUPI une fois par semaine. (Regeneron Pharmaceuticals, 2020)

Concernant le profil de sécurité du DUPI, l'étude SOLO2 a rapporté 0,00% de survenue de décès (toute cause confondue) pour le groupe placebo, 1,27% pour le groupe DUPI 300mg/semaine et 0,42% pour le groupe DUPI 300mg/2 semaines. Ces données sont difficilement interprétables telles quelles : la cause de ces décès n'étant pas clairement identifiée, il est impossible de les relier à l'usage du DUPI ou à d'autres causes indépendantes du traitement. Les effets indésirables sévères sont survenus à une fréquence de 6,84% pour le groupe placebo contre 2,54% pour le groupe DUPI 300mg/semaine et 3,80% pour le groupe DUPI 300mg/2 semaines. Aucun effet indésirable sévère n'a été observé en même temps dans les deux groupes intervention : chaque événement grave n'a été observé que dans un seul des groupes. Cela ne renforce donc a priori pas l'hypothèse que ceux-ci soient liés spécifiquement au traitement par le DUPI. Les effets indésirables non-sévères ont quant à eux été observés à une fréquence de 46,58% dans le groupe placebo, 35,59% dans le groupe DUPI 300mg/semaine et 37,97% dans le groupe DUPI 300mg/2 semaines. Le risque de développer un effet indésirable ne semble donc pas plus important dans les groupes intervention. Cependant, certains événements semblent bien liés à l'usage du DUPI, leur fréquence de survenue étant plus élevée tant dans le groupe DUPI 300mg/semaine que DUPI 300mg/2 semaines par rapport au groupe placebo. Parmi ceux-ci, il est possible de retrouver des réactions au site d'injection. SOLO2 ne rapporte que peu d'effets indésirables non-sévères : il n'est question dans le rapport de l'étude que des réactions au site d'injection, des nasopharyngites, des maux de tête ainsi que des cas de DA. Ce qui sous-entend que le profil de sécurité du DUPI semble très prometteur. En outre, les cas rapportés de DA sont en moyenne diminués d'un tiers dans les groupes intervention par rapport au groupe placebo. Ces résultats de sécurité viennent, tout comme les précédentes

données d'efficacité, se positionner en faveur du traitement. (Regeneron Pharmaceuticals, 2020).

6.2. LE TRALOKINUMAB

Le tralokinumab (TRALO) est, tout comme le DUPI, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'IL-13. Il s'agit d'une nouveauté dans l'arsenal thérapeutique de la DA depuis décembre 2021. Son indication est permise dès l'âge de 12 ans, mais réservée aux patients chez qui les traitements de première ligne ont échoué, et qui nécessitent dès lors l'ajout d'un traitement systémique. (CBIP, 2021)

L'efficacité et la sécurité du TRALO dans le traitement de la DA ont été démontrées dans les études cliniques dénommées ECZTRA 1 et ECZTRA 2. Ce sont encore une fois des études cliniques de phase 3, réalisées en double-aveugle, randomisées et avec un contrôle placebo, sur une période de 36 semaines au total. Cette étude s'est déroulée en deux phases : une première phase qui a duré 16 semaines pendant laquelle les patients âgés de plus de 18 ans ont été répartis en deux groupes de manière randomisée et à leur insu : un groupe intervention qui ont reçu une injection de 300 mg de TRALO toutes les deux semaines, et un groupe placebo. Les patients ayant rencontré les outcomes primaires cités ci-dessous après cette période de 16 semaines, ont ensuite été répartis dans trois autres « sous-groupes » : un premier groupe intervention qui a reçu du TRALO au même dosage toujours toutes les deux semaines, un deuxième groupe intervention qui a reçu du TRALO également mais toutes les 4 semaines et finalement un groupe placebo. Le suivi de ces « sous-groupes » s'est alors déroulé pendant une période de 36 semaines. (Wollenberg et al., 2021)

Les annexes 5 et 6 reprennent le schéma illustrant le déroulement de l'étude et la répartition des patients dans les différents groupes intervention et contrôle durant les deux études ECZTRA 1. (Wollenberg et al., 2021)

Les outcomes primaires mesurés étaient l'obtention d'un score IGA compris entre 0 et 1 à la fin de la première période de 16 semaines ainsi que l'atteinte d'un score EASI-75. Le tableau suivant reprend les résultats principaux obtenus à la fin de l'étude ECZTRA 1. (Wollenberg et al., 2021)

TABLEAU 6-2 RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ÉTUDE ECZTRA 1 SUR LE TRALO (WOLLENBERG ET AL., 2021)

Outcomes mesurés		Placebo	TRALO 300mg 1x/2 semaines
Outcomes primaires	Proportion de patients (%) ayant atteint un score vIGA-AD d'une valeur de 0-1 après 16 semaines de suivi	7,1	15,8
		Différence (%) (IC ₉₅) : 8,6 (4,1-13,1) P-value = 0,002	
	Proportion de patients (%) ayant atteint un score EASI-75 après 16 semaines de suivi	12,7	25,0
		Différence (%) (IC ₉₅) : 12,1 (6,5-17,7) P-value < 0,001	
Outcomes secondaires	Proportion de patients (%) ayant atteint une réduction du NRS hebdomadaire d'au moins 4 points après 16 semaines de suivi	10,3	20,0
		Différence (%) (IC ₉₅) : 9,7 (4,4-15,0) P-value = 0,002	
	Changement moyen (%) entre la valeur initiale du SCORAD et la valeur finale de ce même score après 16 semaines de suivi	-14,7 Erreur standard : 1,80	-25,2 Erreur standard : 0,94
		Différence (%) (IC ₉₅) : -10,4 ((-14,4)-(-6,5)) P-value < 0,001	
	Changement moyen (%) entre la valeur initiale du score DLQI (voir annexe 9) et la valeur finale de ce même score après 16 semaines de suivi	-5,0 Erreur standard : 0,59	-7,1 Erreur standard : 0,31
		Différence (%) (IC ₉₅) : -2,1 ((-3,4)-(-0,8)) P-value = 0,002	

Comme le démontre le tableau ci-avant, les résultats semblent être en faveur du TRALO qui montre une amélioration des symptômes plus importante que dans le groupe placebo, avec une significativité statistique. Il y a en général près de deux fois plus de patients ayant atteint les outcomes primaires et secondaires après 16 semaines de suivi dans le groupe intervention que dans le groupe placebo. A noter tout de même qu'il y a trois fois plus de patients dans le groupe ayant reçu le TRALO que le groupe sous placebo. Mais les résultats semblent tout de même

bien en faveur du traitement. La même tendance peut être observée pour les outcomes secondaires. Les résultats présentés ici ne sont que ceux obtenus auprès de l'étude ECZTRA 1 mais ceux obtenus dans ECZTRA 2 sont similaires, comme le démontre l'annexe 7. (Wollenberg et al., 2021)

Dans la deuxième phase qui continue la période de suivi jusqu'à 52 semaines, 185 patients issus de ECZTRA 1 ont été randomisés dans les deux sous-groupes intervention et un autre groupe placebo afin d'évaluer la différence d'efficacité liée à la fréquence d'administration du TRALO. Cette deuxième phase est donc passée à trois groupes de comparaison : les patients du groupe intervention de la première phase ayant rencontré les outcomes primaires ont été randomisés dans un groupe qui a continué le TRALO 1x/2 semaines, un groupe qui est passé à du TRALO 1x/4 semaines et un groupe qui est passé au placebo. Les résultats obtenus ont été les suivants : 51% des patients du nouveau groupe TRALO 1x/2 semaines ont rencontré le même outcome primaire IGA à la fin des 52 semaines de suivi, contre 39% pour le groupe TRALO 1x/4 semaines et 47% pour le groupe placebo. Concernant l'outcome primaire EASI-75, 60% des patients du nouveau groupe TRALO 1x/2 semaines l'ont atteint, contre les 49% du groupe TRALO 1x/4 semaines et les 33% du groupe placebo. Dans l'annexe 8, il est possible d'observer une plus grande différence entre le nouveau groupe TRALO 1x/2 semaines et le groupe placebo dans l'étude ECZTRA 2 que dans ECZTRA 1 en ce qui concerne l'outcome primaire IGA. Dans les deux études, le nouveau groupe TRALO 1x/2 semaines semble obtenir de meilleurs résultats que le groupe TRALO 1x4 semaines. (Wollenberg et al., 2021)

Concernant les données de sécurité, les résultats semblent rassurants également. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe TRALO dans la survenue des effets indésirables. Ces derniers se sont majoritairement manifestés par de légères infections du système respiratoire supérieur et des conjonctivites plus fréquentes tout de même dans le groupe TRALO. Par contre, il y a eu moins d'infections cutanées dans le groupe intervention que dans le groupe placebo. La fréquence de survenue des événements indésirables graves fut basse durant les deux études. En ce qui concerne la différence entre la première et deuxième phase des études (16 semaines VS 52 semaines de suivi), la tendance serait une survenue généralement plus faible des effets indésirables dans la deuxième phase mais une fréquence plus élevée dans le groupe TRALO 1x/2 semaines que dans le groupe TRALO 1x4 semaines (dans cette même deuxième période de suivi). Il y a eu également moins d'effets indésirables graves observés après 52 semaines qu'après 16 semaines de suivi. (Wollenberg et al., 2021)

Les données, tant d'efficacité que de sécurité, semblent tout à fait enclin à favoriser l'usage du TRALO à un dosage de 300 mg une fois toutes les deux semaines dans le traitement de la DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Il faut cependant garder l'esprit que les études ECZTRA 1 et ECZTRA 2 se basent sur l'usage du TRALO en monothérapie, et ne reflètent donc pas tout à fait la réalité du terrain où l'usage d'un traitement systémique doit se faire avant tout en *add-on* d'un traitement classique à base de dermocorticoïdes. (Wollenberg et al., 2021)

6.3. COMPARAISON DES DONNÉES D'EFFICACITÉ ET DE SÉCURITÉ PAR RAPPORT AUX IJAKS

6.3.1. SELON COCHRANE LIBRARY (SAWANGJIT ET AL., 2020)

En août 2019, Cochrane a publié une méta-analyse comparant l'efficacité des différents traitements systémiques dans l'indication de la DA, y compris les iJAKs (mais aussi la ciclosporine, le méthotrexate ou le DUPI). Les données de 74 études ont été analysées. Les outcomes primaires qui furent pris comme critères de choix étaient l'EASI 75, le POEM et POEM 50 (voir annexe 9), ainsi que la fréquence d'apparition de Serious Adverse Events (SAEs). La mesure de la proportion de patients atteignant un score IGA de 0 ou de 1 à la fin de l'étude était quant à elle analysée comme outcome secondaire. La majorité des études intégrées dans la méta-analyse Cochrane avaient une durée de 16 semaines et seulement très peu d'entre-elles ont analysé les données sur une plus grande période. Les résultats sont donc assez limités concernant l'efficacité et la sécurité à long terme des traitements systémiques. (Sawangjit et al., 2020)

Voici les résultats globaux qui ressortent de l'analyse Cochrane :

TABLEAU 6-3-1 TABLEAU REPRENANT LES RÉSULTATS PRINCIPAUX DE L'ANALYSE COCHRANE SUR LA COMPARAISON DES IJAKS PAR RAPPORTS AUX AUTRES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DA (SAWANGJIT ET AL., 2020)

Médicaments analysés	Niveau de preuve	Conclusion de l'analyse
DUPI VS autres traitements systémiques	/	→ Le DUPI ressort comme étant le plus efficace. → Le DUPI provoquerait plus d'inflammation oculaires et d'augmentation du nombre d'éosinophiles que les autres traitements.
DUPI VS placebo	<i>High certainty evidence</i>	→ Amélioration des symptômes au court-terme (16 semaines) par rapport au placebo

		<ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 : RR = 3,04 (IC₉₅ : 2,51-3,65) • Amélioration du score POEM : Mean Difference (MD) = 7,30 (IC₉₅ : 6,61-8,00)
	<i>Low/Moderate-certainty evidence</i>	→ Moins de développement de SAEs par rapport au placebo
	<i>Very low certainty evidence</i>	→ Efficacité incertaine sur le long-terme (>16 semaines), par rapport <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 : RR = 2,59 (IC₉₅ : 1,87-3,60)
TRALO VS placebo	<i>Low certainty evidence</i>	→ Efficace incertaine à court-terme <ul style="list-style-type: none"> • EASI-75 : RR = 2,54 (CI₉₅ : 1,21-5,34) → Il n'existe pas de données pour le score POEM ou l'EASI-75 à long terme.
Autres traitements systémiques VS placebo	<i>Low/Very low certainty</i>	→ Efficacité incertaine à court-terme par rapport au placebo concernant l'EASI-75 → Pas de différence significative dans la fréquence d'apparition des SAEs) court-terme, par rapport au placebo.

Les données pour l'efficacité et la sécurité des iJAKs et du TRALO sont plus limitées, dû au manque d'études publiées en 2019 par rapport à maintenant. Cette méta-analyse ne peut donc affirmer que les iJAKs s'avèrent plus efficaces que le DUPI. Elle ne fait que confirmer l'efficacité évidente du DUPI dans le traitement de la DA modérée à sévère. (Sawangjit et al., 2020)

6.3.2. SELON LES GUIDELINES EUROPÉENNES D'EUROGUIDERM (WOLLENBERG ET AL., 2022)

EuroGuiderm est une organisation regroupant des experts de la dermatologie à travers toute l'Europe afin d'émettre des recommandations sur différents sujets de la médecine dermatologique. En 2022, EuroGuiDerm a publié un rapport rendant l'avis de 29 experts sur les traitements de la DA. (Wollenberg et al., 2022) Voici ce qu'il en est ressorti de leurs recommandations :

Le DUPI et la TRALO sont tous les deux fortement recommandés par la guidance dans le traitement de la DA chez les patients éligibles à un traitement systémique. Le niveau de preuve est plus élevé chez le DUPI mais le TRALO a pu convaincre 100% des experts contre 16 experts sur 17 pour le DUPI. L'avantage du TRALO par rapport au DUPI est qu'il engendre moins de

problèmes oculaires. Les deux médicaments peuvent être utilisés en combinaison avec des dermocorticoïdes. (Wollenberg et al., 2022)

Concernant les iJAKs, l'ABRO a prouvé son efficacité dans les études MONO-1 et MONO-2 comparé à un placebo et idem pour les études JADE en combinaison avec des dermocorticoïdes. En ce qui concerne les études COMPARE, utilisant le DUPI comme groupe témoin, il n'y avait pas de différence significative en termes d'efficacité entre l'ABRO au dosage de 100 mg et le DUPI, ce qui n'était pas le cas de l'ABRO 200 mg qui obtint un taux de réponse supérieur. A noter que les *p-value* n'ont pas été calculées pour cette étude COMPARE et donc qu'il faut tout de même garder un certain esprit critique. Les experts recommandent un monitoring comprenant un bilan sanguin, un bilan lipidique et des analyses de détection d'infections comme le HIV ou l'hépatite b et la TB. Les études sur l'ABRO en combinaison avec d'autres traitements systémiques manquent à l'appel. La survenue d'effets indésirables tels que l'herpès, cellulite ou encore la pneumonie est restée faible, et aucun cas de TB ou malignité n'a été recensé, ce qui renforce la recommandation de l'ABRO. (Wollenberg et al., 2022)

Le BARI, tout comme l'ABRO, est fortement recommandé par l'EuroGuiDerm. Le niveau de preuve est modéré pour l'efficacité (évaluée dans les études GRADE) mais faible pour la sécurité. Le monitoring recommandé est semblable à celui de l'ABRO. Il n'y a pas de données de sécurité mentionnée dans les recommandations des experts. (Wollenberg et al., 2022)

L'UPA suit le même cheminement et est à nouveau fortement recommandé par la guidance mais avec cependant que 8 experts sur 15 de favorables. Les niveaux de preuve ne sont que faibles à très faibles. Les données d'efficacité ont été prouvées avec une amélioration significative des symptômes, tant de l'inflammation que du prurit. Les effets indésirables les plus courants ont été les infections du système respiratoire supérieur ainsi que l'acné. Des effets indésirables graves ont été observés aussi mais à de faibles fréquences. Ici encore, il n'y a pas eu de données de l'UPA en combinaison avec d'autres traitements systémiques pris en compte. (Wollenberg et al., 2022)

En résumé, les iJAKs, le DUPI et le TRALO sont tous fortement recommandés pour le traitement de la DA plutôt sévère, comme l'illustre le schéma de l'annexe 5, issu de l'article de l'EuroGuiDerm. Mais il est encore difficile d'établir une « hiérarchie » dans l'usage de ces différents médicaments par manque d'études cliniques comparant les iJAKs à d'autres traitements systémiques. Il est important avant tout d'analyser le patient et de choisir le traitement en fonction de ses antécédents. Par exemple, l'usage du DUPI chez un patient

souffrant d'asthme s'avérerait un bon choix. Il faudrait attendre les résultats des prochaines études cliniques à venir pour possiblement mettre au point un schéma thérapeutique plus précis. (Wollenberg et al., 2022)

6.3.3. SELON LE NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE) (NICE, 2022, 2021, 2018)

6.3.3.1. LA PLACE DU BARI ET DU DUPI

En 2018 et 2021, le NICE a publié une guidance pour, respectivement, le DUPI et le BARI. Ces guidances ont pour but de rendre un avis d'expert sur la place que pourraient avoir ces molécules dans l'arsenal thérapeutique de la DA modérée à sévère. (NICE, 2021, 2018)

Premièrement, comme la guidance du DUPI date de 2018 et ne prend donc pas en compte les nouvelles données actuelles, il faut rester critique quant aux recommandations rendues par le comité d'experts du NICE, qui devraient peut-être être mises à jour aujourd'hui. En effet, le NICE indique que les preuves communiquées par la firme ne faisaient état que d'une efficacité en tant que traitement de cinquième ligne. Le DUPI a donc été comparé à ce qu'on appelle les *Best supportive care*, autrement dit les traitements de confort reprenant les crèmes émoullientes, les dermocorticoïdes ou encore les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus). La comparaison n'a donc pas été réalisée directement avec des traitements systémiques. Cependant, il a été prouvé que le DUPI, en thérapie combinée aux dermocorticoïdes, était plus efficace que le placebo. De plus, les études ont montré que les bénéfices cliniques du DUPI seraient beaucoup plus durables que les *Best supportive care*. D'un point de vue économique, le DUPI a été considéré comme « coût-efficace » chez les patients dont la seule alternative étaient ces *Best supportive care* (ne pouvant pas être sous traitements systémiques ou n'ayant pas répondu à ceux-ci). A l'époque, les données étaient donc très prometteuses pour le DUPI mais elles manquent toujours de comparaison directe, ou même indirectes, avec les iJAKs. (NICE, 2018)

Ensuite, la guidance rédigée pour le BARI stipule que celui-ci pourrait être envisagé dans le traitement de la DA en tant que traitement de deuxième ligne, chez les patients qui ont déjà essayé au moins un traitement systémique. Le NICE positionne donc le BARI au même niveau que le DUPI. Il est intéressant de noter l'avantage que possède le BARI par rapport aux autres traitements immunosuppresseurs mieux connus par rapport au monitoring : en effet, le BARI est beaucoup moins exigeant en termes de monitoring thérapeutique que les autres traitements. Ainsi, le BARI pourrait être envisagé même avant l'usage de ces derniers. Mais à l'heure

actuelle, les patients ont probablement déjà eu recours aux traitements systémiques mieux connus qu'un iJAK, encore très récent sur le marché du médicament. Mais encore une fois, il manque des données concrètes sur l'efficacité du BARI comparée à celles des traitements systémiques existants. Le BARI est ainsi considéré comme une alternative au DUPI, et non pas comme la suite d'une séquence de traitement. Il n'est pas question ici d'un schéma thérapeutique où le DUPI serait constamment utilisé en premier, puis seulement interviendrait le BARI (ou inversement). Il s'agit bien de deux médicaments distincts pouvant se positionner au même niveau. Cependant, le DUPI présenterait une efficacité supérieure au BARI, ce qui impliquerait bien sûr le principe que le DUPI serait envisagé en premier dans la majorité des cas. (NICE, 2021)

Il y a un manque cruel de données d'études cliniques comparatives directes, en général pour tous les iJAKs. L'analyse du NICE s'est donc basée sur les données disponibles provenant de comparaison indirecte. Il faut ainsi rester critique quant à la fiabilité sans doute moindre d'une comparaison de ce type, à défaut d'avoir des données plus robustes. De plus, les études respectives des deux traitements présentaient quelques différences notamment concernant le score EASI initial des groupes. Ces différences observées ont pu influencer les résultats en faveur du DUPI. Selon la firme, malgré ces disparités, l'analyse indirecte représenterait une source correcte sur laquelle se baser pour décider de vouloir préférentiellement utiliser le DUPI ou le BARI en termes d'efficacité. (NICE, 2021)

La sécurité du BARI est prometteuse, et malgré une fréquence d'effets indésirables plus élevée dans le groupe intervention de l'étude JAIN que dans le groupe placebo, la tolérance du médicament serait tout à fait acceptable. Concernant la composante économique, le BARI n'a pas pu être comparé directement avec le DUPI car certaines données commerciales sont restées confidentielles. Le BARI a donc été mesuré aux *Best supportive care* d'un point de vue économique et a démontré des coûts forcément plus importants mais pour des QALYs gagnés³. La décision de savoir si le BARI est donc réellement coût-efficace n'est pas si évidente. La guidance proclame que malgré des données parfois encore incertaines, le BARI était quand même probablement coût-efficace par rapport à ces *Best supportive care*. Mais de plus amples études pharmaco-économiques avec plus de données disponibles seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Le NICE fini son analyse en précisant que contrairement au DUPI, le BARI ne représente pas une avancée majeure dans le traitement de la DA. Le DUPI a été

³ Le terme QALY défini une année de vie mais pondérée par un indice de qualité. (Ethgen, 2021)

l'un des premiers traitements systémiques avec une grande efficacité prouvée. Le BARI, certes prometteur également, n'est donc pas si innovant. (NICE, 2021)

Il reste donc encore beaucoup de données robustes manquantes pour laisser un avis incontestable quant à la plus-value du BARI par rapport au DUPI et aux traitements systémiques déjà disponibles sur le marché. Mais il faut retenir surtout que les données semblent encourageantes.

6.3.3.2. LA PLACE DE L'ABRO, DE L'UPA ET DU TRALO

Le NICE a également publié en août 2022 une guidance sur la place de l'ABRO, du TRALO et de l'UPA dans le traitement de la DA modérée à sévère. Selon cette guidance, les iJAKs sont certes efficaces dans cette indication, mais au vu de leur coût élevé, ils seraient positionnés en seconde ligne de traitement par rapport aux immunosuppresseurs (tels que le méthotrexate). De plus, il serait plus favorable de d'abord utiliser ce type d'immunosuppresseurs, dont l'usage est connu depuis plus longtemps, que d'avoir recours en premier lieu aux iJAKs qui sont sous évaluation de sécurité par l'EMA. La décision finale de la Commission Européenne sur cette évaluation a été rendue en janvier 2023, et confirme la prise de mesures de sécurité dans la prescription et l'utilisation des iJAKs dans la prise en charge des maladies inflammatoires, dont la DA (EMA, 2023d). Par rapport aux autres traitement systémiques mieux connus, les iJAKs se placeraient donc en deuxième ligne dans l'arsenal thérapeutique, au profit de molécules mieux connues. (NICE, 2022)

Les experts de ce comité ont conclu que le TRALO, l'UPA et l'ABRO étaient efficaces dans le traitement de la DA modérée à sévère (sur base des scores EASI-50 et DLQI (voir annexe 9), qui sont les outcomes primaires les plus intéressants à prendre en compte dans l'évaluation de l'efficacité clinique selon le NICE). Seulement, il faut prendre en considération que les résultats n'ont pas toujours été statistiquement significatifs dans les études sur le TRALO. Il faut donc malgré tout rester critique quant à l'efficacité du TRALO par rapport aux deux iJAKs. (NICE, 2022)

Toujours selon le NICE, il faudrait se baser surtout sur les résultats des études de thérapie combinée (usage concomitant de dermocorticoïdes), reflétant davantage la réalité clinique. Et ce, malgré le plus grand nombre de données existant pour la monothérapie. Concernant justement cette réalité clinique, il faut également prendre en considération les caractéristiques propres à chaque patient : un patient ne donnera pas la même réponse qu'un autre en fonction du traitement qu'il utilise. Il ne peut donc y avoir de séquence de traitements « standard ». Par

exemple, tous les patients ne passeront pas forcément par un même ordre de traitement : d'abord la ciclosporine, puis le méthotrexate, le TRALO, le DUPI puis les iJAKs. Cela dépendra de la réponse propre du patient aux différents traitements utilisés et surtout à leur tolérance face aux effets secondaires. Comme il y a beaucoup d'avancées actuelles dans le développement de nouveaux traitements systémiques de la DA, il y a également beaucoup de variations dans la prescription des médicaments selon les médecins, suivant leurs connaissances et appréciations sur telle ou telle molécule. Il n'y a donc pas de schéma thérapeutique type, ce qui demande une prise de chaque patient au cas par cas pour décider d'une ligne de traitement. (NICE, 2022)

Un autre critère à prendre en considération est l'âge du patient. En effet, l'ABRO et l'UPA sont indiqués à partir de l'âge de 12 ans, tandis que le BARI n'est autorisé que pour les adultes à partir de 18 ans. Il est cependant à noter qu'il y a de grandes probabilités pour que les résultats obtenus sur la population adulte puissent être rapportés sur la jeune population à partir de 12 ans. (EMA, 2023c; NICE, 2022)

L'évaluation de la sécurité des iJAKs exige, selon le NICE, plus de données. En effet, les études cliniques analysées ont montré qu'il n'y avait pas de fréquence particulièrement élevée d'effets indésirables liés au traitement. Le taux d'infections des voies respiratoires supérieures est plus élevé tant pour l'ABRO, l'UPA que le TRALO. Par contre, l'UPA est associé à un risque particulièrement plus important de développer de l'acné ou encore de l'herpès buccal, tandis que le TRALO est lui associé à de la conjonctivite et des réactions au site d'injection. La faible gravité de ces effets indésirables est assez rassurante donc, pour des traitements systémiques. Seulement, il ne faut pas oublier l'incertitude qui plane sur les iJAKs quant aux risques cardiovasculaires, infectieux et cancéreux qui ont valu aux iJAKs d'être placés sous-évaluation de l'EMA. La guidance du NICE ne prenant pas en compte les actualités postérieures au mois d'août 2022, celle-ci conclut qu'il est nécessaire d'obtenir plus d'informations sur la sécurité de ces molécules, même si les premiers résultats semblent tout à fait rassurants. Une mise à jour de la guidance semble nécessaire, au vu de la prise de décision de l'EMA d'instaurer des mesures de minimisation des risques pour l'UPA, l'ABRO et le BARI. Ces nouvelles informations sont à prendre en considération dans l'évaluation de la place que pourraient prendre les iJAKs dans la prise en charge de la DA. Même si encore une fois, la population touchée par la DA semble moins à risque que celle touchée par la polyarthrite rhumatoïde par exemple. (EMA, 2023d; NICE, 2022)

Il n'y a pas que la sphère santé qu'il faut prendre en compte dans l'évaluation de la place que peut avoir un nouveau traitement dans la prise en charge d'une pathologie. Il faut également

s'intéresser à la sphère économique. C'est pourquoi le NICE s'est aussi penché sur l'évaluation des Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICERs) (pour chaque l'UPA et l'ABRO, ainsi que le TRALO. Dans un premier temps, l'analyse s'est réalisée sur leur place en tant que traitement de première ligne, en comparaison avec la ciclosporine. Les données se sont avérées peu pertinentes et aucune conclusion n'a pu être émise. Il s'en est ainsi suivie une analyse sur la place de ces mêmes molécules, mais en tant que traitement de deuxième ligne : c'est-à-dire dans les cas où les patients ont eu d'abord recours à un premier traitement de type immunosuppresseur, avant de se diriger vers l'UPA ou l'ABRO, ou quand ce premier traitement immunosuppresseur n'a pas pu être indiqué aux patients. Les ICERs de l'UPA, l'ABRO et le TRALO ont été comparés, dans le cadre d'une thérapie combinée, aux ICERs du BARI et du DUPI. La conclusion de NICE est que les résultats sont encore une fois incertains et qu'il est actuellement difficile d'avoir des résultats robustes pour une vision à long terme. Mais malgré ces résultats incertains, il serait probable que les iJAKs soient prometteurs. (NICE, 2022)

En résumé, le NICE recommande l'UPA, l'ABRO et le TRALO si et seulement si les patients ont eu recours à un autre traitement systémique auparavant, sans réponse satisfaisante, ou si aucun autre traitement systémique n'a pu leur être indiqué en premier lieu. Il est selon eux également nécessaire d'évaluer l'efficacité du traitement après un suivi de 16 semaines et interrompre la prise du médicament si l'EASI-50 n'a pas pu être atteint ou si le score DLQI n'a pas pu être diminué d'au moins 4 points. Le NICE reste donc d'avis que la prescription des iJAKs devrait être envisagée qu'en deuxième choix. (NICE, 2022)

7. COÛTS DES IJAKS

Le tableau suivant présente les différents prix du Rinvoq®, de l'Olumiant® et du Cibinqo® par rapport au Dupixent® et à l'Adtralza® (à noter que les prix sont alignés selon les boîtes de 3 mois de traitement, sauf pour l'Adtralza® qui n'existe qu'en boîte de 1 mois).

TABLEAU 7-1 : PRIX PUBLIC ET REMBOURSEMENT DES IJAKS, DU DUPI ET DU TRALO (CBIP, 2023)

	Rinvoq®	Olumiant®	Cibinqo®	Dupixent®	Adtralza®
Prix public	98x15mg : 2 626,65€	84x2mg : 2 399,20€	91x100mg : 3 845,62€	6x300mg (injection) :	4x150mg (injection) :
	98x30mg : 4 282,63€	84x4mg : 2 399,20€	91x200mg : 3 845,62€	3 622,69€	1273,46€

Catégorie de remboursement	Pas remboursé pour la DA	B	B	B	B
Ticket modérateur pour bénéficiaire actif	/	15,00€	15,00€	12,10€	12,10€
Ticket modérateur pour bénéficiaire préférentiel	/	9,90€	9,90€	8,00€	8,00€

A l'heure actuelle (août 2023), le Rinvoq® est le seul iJAK qui n'a pas encore obtenu de remboursement dans l'indication de la DA. Tous les autres médicaments se retrouvent dans la catégorie B de remboursement, ce qui permet aux patients éligibles de pouvoir accéder à ce type de traitement pour un maximum de 12,10 ou 15,00€. Ce sont des traitements systémiques innovants et encore tout récents, ce qui explique leur prix public si élevé. (CBIP, 2023)

Les conditions pour être éligibles à un remboursement sont : être âgé d'au moins 18 ans, avoir un score NRS de 3 ou plus, un score EASI de 21,1 ou plus, et/ou d'un score SCORAD (voir annexe 9) de 50 ou plus. Il faut également exclure une tuberculose chez le patient et il faut attester que la DA de celui-ci n'est plus suffisamment contrôlée par les mesures non-pharmacologiques, les traitements topiques combinés à un immunodépresseur ou si l'usage du DUPI, TRALO (ou une autre molécule inhibitrice de l'IL-13 ou IL-4) est impossible à instaurer. (CBIP, 2023)

Les iJAKs sont des médicaments coûteux, mais heureusement pour la plupart accessibles sous conditions pour les patients sévères, sous accord du médecin-conseil. (CBIP, 2023)

8. CONCLUSION

Les iJAKs représentent un nouveau type de traitement innovant et en plein essor dans la prise en charge de la DA. Leur efficacité très prometteuse renforce l'intérêt de continuer les recherches dans le rôle de la voie JAK dans la DA. Les données actuelles sont rassurantes pour les patients souffrant de DA modérée à sévère, qui ont déjà eu recours à un traitement systémique (comme le DUPI) mais qui n'ont pas développé de réponse satisfaisante à celui-ci. Leur seule alternative leur permettant un réel soulagement de leurs symptômes reste alors le recours aux iJAKs. Les données de sécurité peuvent dans un premier temps susciter l'inquiétude au vu du risque cardiovasculaire soupçonné, du risque de développement de malignités et d'infections, etc. Mais ces données pour les patients DA semblent beaucoup moins pertinentes que pour les patients atteints d'arthrite rhumatoïde, et les résultats de sécurité des différentes études cliniques semblent rassurantes. La balance bénéfice-risque prend alors une pente plutôt positive pour les patients chez qui la DA n'est plus contrôlée. Pour les patients atteints de DA plus légère, il faut par contre rester critique et préférer les traitements locaux beaucoup plus tolérables d'un point de vue effets secondaires, tant que la maladie répond de façon suffisante aux crèmes et aux mesures non-pharmacologiques.

Malgré ces données et analyses réalisées dans le cadre de ce mémoire, il est encore nécessaire de poursuivre les études pour obtenir le plus d'informations possibles concernant l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments. Les différentes méta-analyses et guidances analysées ne sont pas toujours du même avis et il est dès lors difficile d'émettre un avis tranché sur la plus-value des iJAKs par rapport au DUPI ou au TRALO. De nouvelles études comparant les iJAKs entre eux seraient bénéfiques pour établir un positionnement plus concret de ces derniers dans l'arsenal thérapeutique de la DA et surtout dans la mise en place d'un traitement personnalisé pour les patients.

A l'heure actuelle (août 2023), la place des iJAKs dans la prise en charge de la DA reste limitée au traitement des patients modérés à sévères chez qui la DA n'est plus suffisamment contrôlée, même après usage du DUPI, médicament mieux connu. Mais les iJAKs restent un sujet de recherche actif. Les nombreuses études encore en cours permettront sûrement de confirmer l'efficacité et la sécurité, déjà prometteuses, des iJAKs dans le traitement de la DA.

Ce mémoire finit donc par encourager ses lecteurs à suivre les actualités sur les iJAKs, molécules thérapeutiques encore toutes récentes mais qui n'ont certainement pas fini de faire parler d'elles !

9. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

La recherche documentaire de ce mémoire a tout d'abord commencé sur ScienceDirect en utilisant les mots-clés suivants : « atopic dermatitis » ainsi que « physiology » pour s'enquérir des informations générales sur la maladie. Ensuite, le mot-clé « janus kinase inhibitor ». a été ajouté pour continuer la recherche. De là, les résultats ont été réduits en ne prenant que les articles datant de moins de cinq ans. La même procédure a été réalisée sur les sites PubMed et Cochrane. Mais la plupart des articles de ce mémoire sont issus de ScienceDirect.

En ce qui concerne les différentes études cliniques exposées dans ce mémoire, elles ont été trouvées sur le site PubMed via les mots-clés MESH suivants : le nom de chaque iJAK recherché suivi de « clinical trial ». Les résultats ont été réduits à ceux publiés les 5 dernières années. D'autres études cliniques, comme celle de l'UPA ont été trouvées sur le site Clinicaltrial.gov. Une simple recherche comprenant le nom de l'iJAK et le nom de la pathologie a été entreprise. Ensuite, les études cliniques interventionnelles de phase trois ont été gardées dans le filtre.

Pour la recherche de méta-analyses, c'est le site PubMed qui a été le plus consulté où le filtre « méta-analyse » a été sélectionné pour une recherche plus précise. Les mêmes mots-clés ont été gardés dans le MESH. De même, les articles récents (5 ans maximum) ont été gardés. Une méta-analyse a été recueillie du site Cochrane. La recherche de cette étude a été menée encore une fois par le même processus de mots-clés dans le MESH. Une recherche sur le site du NICE a permis aussi de trouver une review.

Concernant les notices de médicaments et toutes les informations relatives à l'implication clinique des iJAKs, le site du CBIP et de l'AFMPS (par le biais de la fonction « Chercher des informations sur un médicament autorisé ») ont été fortement consultés. Le site Uptodate a fourni de riches informations, grâce à la connexion au portail de l'UCLouvain. Les simples mots-clés « janus kinase inhibitors » et le nom des trois iJAKs (UPA, BARI et ABRO) ont été utilisés pour effectuer cette recherche.

Une dernière recherche a été entreprise directement auprès des pharmaciennes cliniciennes s'occupant des essais cliniques en cours à l'hôpital Saint-Luc (Bruxelles). Pour cause de confidentialité et secret professionnel, seulement peu d'informations ont pu être recueillies par ce biais.

10. BIBLIOGRAPHIE

- AbbVie, 2022a. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Clinical trial registration No. NCT03607422). clinicaltrials.gov.
- AbbVie, 2022b. A Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Evaluate Upadacitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescent and Adult Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (Clinical trial registration No. NCT03568318). clinicaltrials.gov.
- AFMPS, 2023a. Rinvoq 15 mg - Matériel de RMA [WWW Document]. URL <https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc219c8ab5583c18899adf-62bc0797ac75b92c42c9f618/rma> (accessed 7.10.23).
- AFMPS, 2023b. Olumiant 2 mg - Matériel RMA [WWW Document]. URL <https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc23678ab5583c188dedbc/rma> (accessed 7.10.23).
- AFMPS, 2023c. Cibinqo 200 mg - Matériel RMA [WWW Document]. URL <https://basededonneesdesmedicaments.be/medicament/62bc20358ab5583c18867487/rma> (accessed 7.10.23).
- APB, 2023. PHIL - DUPIXENT 300MG SOL INJ SER PREREMPLIE 1X2 150MG/ML [WWW Document]. URL <https://phil.apb.be/fr-BE/product/3641941> (accessed 3.27.23).
- CBIP, 2023a. Folia Pharmacotherapeutica janvier 2023 : Traitement local de l'eczéma atopique [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/folias/4050> (accessed 4.30.23).
- CBIP, 2023b. Inhibiteurs de protéines kinases. 12.3 : Immunomodulateurs [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/chapters/14?matches=inhibiteurs&frag=13219> (accessed 2.5.23).
- CBIP, 2023c. Accueil [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/start> (accessed 1.1.23).
- CBIP, 2022a. Actualités : Informations récentes janvier 2022 [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1123> (accessed 8.13.22).
- CBIP, 2022b. Actualités : Informations récentes juillet 2022 [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1167> (accessed 8.13.22).
- CBIP, 2022c. Actualités : Informations récentes juin 2020 [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/3388?matches=dupilumab#dup> (accessed 9.29.22).
- CBIP, 2021. Actualités : Informations récentes décembre 2021 [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/query?number=1114> (accessed 7.12.23).
- CBIP, 2017. Actualités : Informations récentes novembre 2017 [WWW Document]. CBIP. URL <https://www.cbip.be/fr/gows/2807?matches=baricitinib> (accessed 10.21.22).
- Chovatiya, R., Paller, A.S., 2021. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 148, 927–940. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.009>
- Eli Lilly and Company, 2020. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Baricitinib in Combination With Topical Corticosteroids in Adult Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis BREEZE-AD7 (Clinical trial registration No. NCT03733301). clinicaltrials.gov.
- EMA, 2023a. Cibinqo. Résumé des caractéristiques du produit et notice patient [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (accessed 10.22.22).
- EMA, 2023b. Rinvoq. Résumé des caractéristiques du produit et notice patient [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (accessed 1.3.23).
- EMA, 2023c. Olumiant. Résumé des caractéristiques du produit et notice patient [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (accessed 1.3.23).
- EMA, 2023d. Janus kinase inhibitors (JAKi) [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki> (accessed 5.13.23).
- EMA, 2020. Olumiant. New oral treatment for moderate to severe atopic dermatitis [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-oral-treatment-moderate-severe-atopic-dermatitis> (accessed 10.21.22).
- Ethgen, O., 2021. Pharmaco-économie et évaluation de la technologie de la santé - MPHAM129.
- Franklin, H., 2020. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. URL <https://www.drugsincontext.com/emerging-systemic-jak-inhibitors-in-the-treatment-of-atopic-dermatitis-a-review-of-abrocitinib-baricitinib-and-upadacitinib/> (accessed 8.14.22).
- Gooderham, M.J., Bissonnette, R., Grewal, P., Lansang, P., Papp, K.A., Hong, C., 2018. Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *J. Cutan. Med. Surg.* 22, 10S-16S. <https://doi.org/10.1177/1203475418803628>
- Hanifin, J.M., Baghoomian, W., Grinich, E., Leshem, Y.A., Jacobson, M., Simpson, E.L., 2022. The Eczema Area and Severity Index—A Practical Guide. *Dermatitis* 33, 187–192. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000895>
- International Eczema Council, 2022. Investigator Global Assessment Scale [WWW Document]. Int. Eczema Council. URL <https://www.eczemacouncil.org/investigator-global-assessment-scale> (accessed 7.19.22).
- JAK/STAT : une voie impliquée dans la pathogénèse de la DA [WWW Document], 2022. URL <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/jak-stat-voie-impliquee-dans-pathogenese-da.html> (accessed 7.19.22).
- Luger, T., Amagai, M., Dreno, B., Dagnelie, M.-A., Liao, W., Kabashima, K., Schikowski, T., Proksch, E., Elias, P.M., Simon, M., Simpson, E., Grinich, E., Schmuth, M., 2021. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *J. Dermatol. Sci.* 102, 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>
- Nakashima, C., Yanagihara, S., Otsuka, A., 2022. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol. Int.* 71, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.10.004>
- NICE, 2022. Abrocitinib, tralokinumab or upadacitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis 28.
- NICE, 2021. Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [WWW Document]. URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ta681> (accessed 5.15.23).
- NICE, 2018. Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis [WWW Document]. URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ta534> (accessed 5.15.23).
- Passeport santé, 2022. Transaminases : définition et analyse des résultats [WWW Document]. <https://www.passeportsante.net/>. URL <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-transaminases-sang> (accessed 10.21.22).

- Regeneron Pharmaceuticals, 2020. A Phase 3 Confirmatory Study Investigating the Efficacy and Safety of Dupilumab Monotherapy Administered to Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (Clinical trial registration No. study/NCT02277769). clinicaltrials.gov.
- Reich, K., Kabashima, K., Peris, K., Silverberg, J.I., Eichenfield, L.F., Bieber, T., Kaszuba, A., Kolodsick, J., Yang, F.E., Gamalo, M., Brinker, D.R., DeLozier, A.M., Janes, J.M., Nunes, F.P., Thyssen, J.P., Simpson, E.L., 2020. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 156, 1333–1343. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3260>
- Sawangjit, R., Dilokthornsakul, P., Lloyd-Lavery, A., Lai, N.M., Dellavalle, R., Chaikyapapaporn, N., 2020. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013206.pub2>
- Simpson, E.L., Sinclair, R., Forman, S., Wollenberg, A., Aschoff, R., Cork, M., Bieber, T., Thyssen, J.P., Yosipovitch, G., Flohr, C., Magnolo, N., Maari, C., Feeney, C., Biswas, P., Tatulych, S., Valdez, H., Rojo, R., 2020. 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. *The Lancet* 396, 255–266. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30732-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30732-7)
- Traidl, S., Freimooser, S., Werfel, T., 2021. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol. Sel.* 5, 293–304. <https://doi.org/10.5414/ALX02272E>
- University of Cardiff, 2019. Dermatology Life Quality Index [WWW Document]. Cardiff Univ. URL <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index> (accessed 7.12.23).
- University of Nottingham, 2004. POEM for self-completion.
- Uptodate, 2022a. Abrocitinib: Drug information - UpToDate [WWW Document]. Uptodate. URL https://www-uptodate-com.proxy.bib.uclouvain.be:2443/contents/abrocitinib-drug-information?search=abrocitinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~12&us_age_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 (accessed 1.23.23).
- Uptodate, 2022b. Baricitinib: Drug information - UpToDate [WWW Document]. Uptodate. URL https://www-uptodate-com.proxy.bib.uclouvain.be:2443/contents/baricitinib-drug-information?search=baricitinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~55&us_age_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 (accessed 1.23.23).
- Uptodate, 2022c. Upadacitinib: Drug information - UpToDate [WWW Document]. Uptodate. URL https://www-uptodate-com.proxy.bib.uclouvain.be:2443/contents/upadacitinib-drug-information?search=upadacitinib&source=panel_search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1 (accessed 1.23.23).
- Vifor Pharma, 2022. Worst itch intensity - Numerical rating scale.
- Wollenberg, A., Blauvelt, A., Guttman-Yassky, E., Worm, M., Lynde, C., Lacour, J. -P., Spelman, L., Katoh, N., Saeki, H., Poulin, Y., Lesiak, A., Kircik, L., Cho, S.H., Herranz, P., Cork, M.J., Peris, K., Steffensen, L.A., Bang, B., Kuznetsova, A., Jensen, T.N., Østerdal, M.L., Simpson, E.L., 2021. 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.* 184, 437–449. <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>
- Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B., Aszodi, N., Avila Valle, G., Barbarot, S., Bieber, T., Brough, H. a., Calzavara Pinton, P., Christen-Zäch, S., Deleuran, M., Dittmann, M.,

- Dressler, C., Fink-Wagner, A. h., Fosse, N., Gáspár, K., Gerbens, L., Gieler, U., Girolomoni, G., Gregoriou, S., Mortz, C. g., Nast, A., Nygaard, U., Redding, M., Rehbinder, E. m., Ring, J., Rossi, M., Serra-Baldrich, E., Simon, D., Szalai, Z. z., Szepietowski, J. c., Torrelo, A., Werfel, T., Flohr, C., 2022. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 36, 1409–1431. <https://doi.org/10.1111/jdv.18345>
- Yang, X., Kambe, N., Takimoto-Ito, R., Kabashima, K., 2021. Advances in the pathophysiology of atopic dermatitis revealed by novel therapeutics and clinical trials. *Pharmacol. Ther.* 224, 107830. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107830>

ANNEXES

1. UPA – Schéma de la répartition des patients dans l'étude NCT03568318

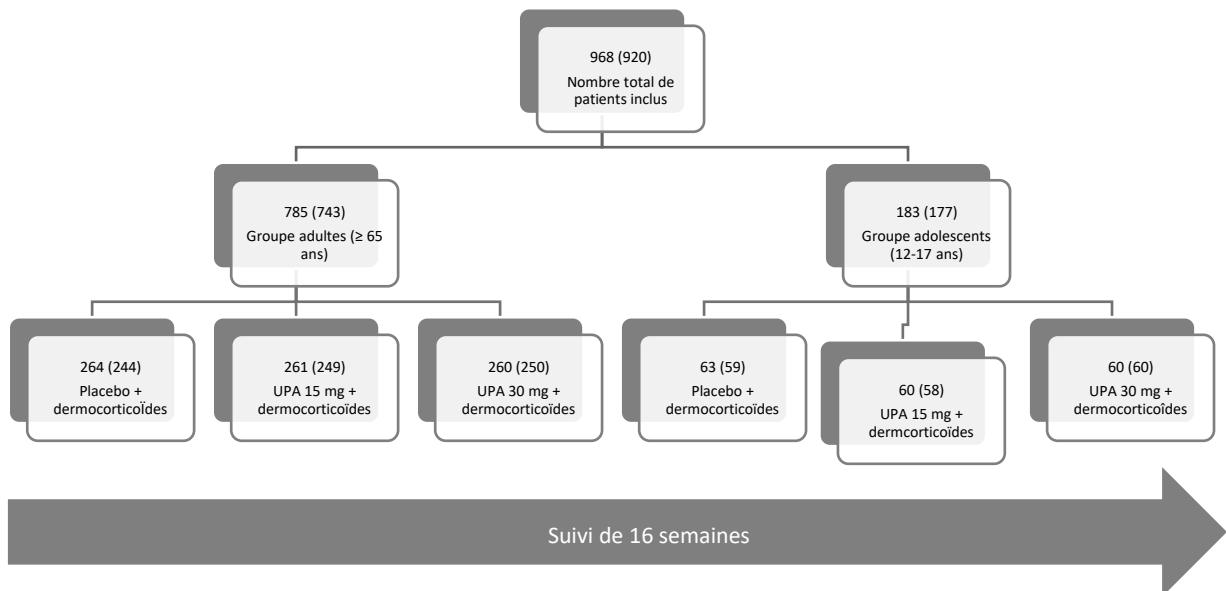


FIGURE 4-1 RÉPARTITION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE (ABBVIE, 2022A).

N.B. : le nombre indiqué entre parenthèses à la figure 5-1 représentent le nombre total de patients qui ont atteint les 16 semaines de suivi (sans les perdus de vue).

2. BARI – Schéma de la répartition des patients dans l'étude BREEZE-AD7

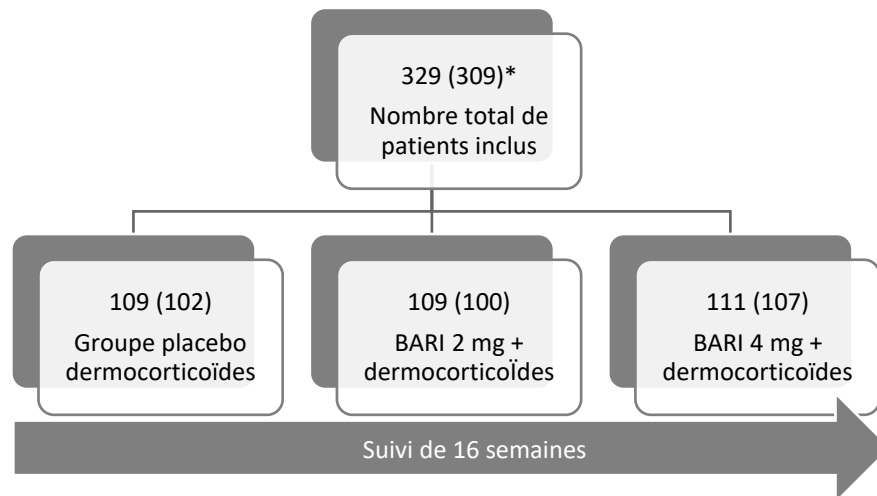


FIGURE 4-2 : RÉPARTITION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE BREEZE-AD7 (REICH ET AL., 2020)

*Les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de patients qui ont complété l'étude.

3. ABRO – Schéma de la répartition des patients dans l'étude JADE MONO-1

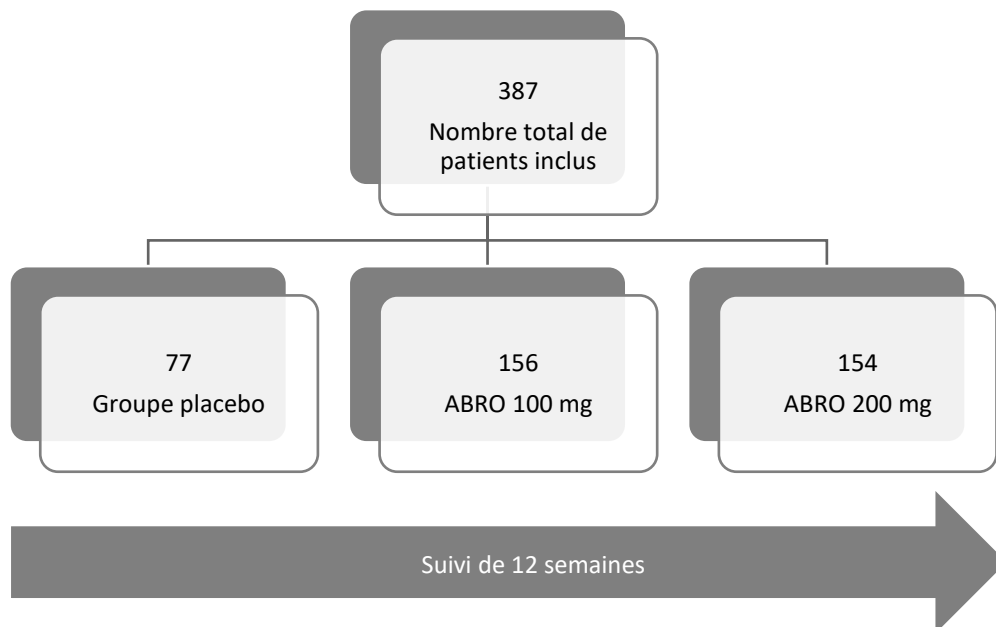


FIGURE 0-1 SCHÉMA DE LA RÉPARTITION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE JADE MONO-1 (SIMPSON ET AL., 2020)

4. DUPI – Schéma de la répartition des patients dans l'étude SOLO-2

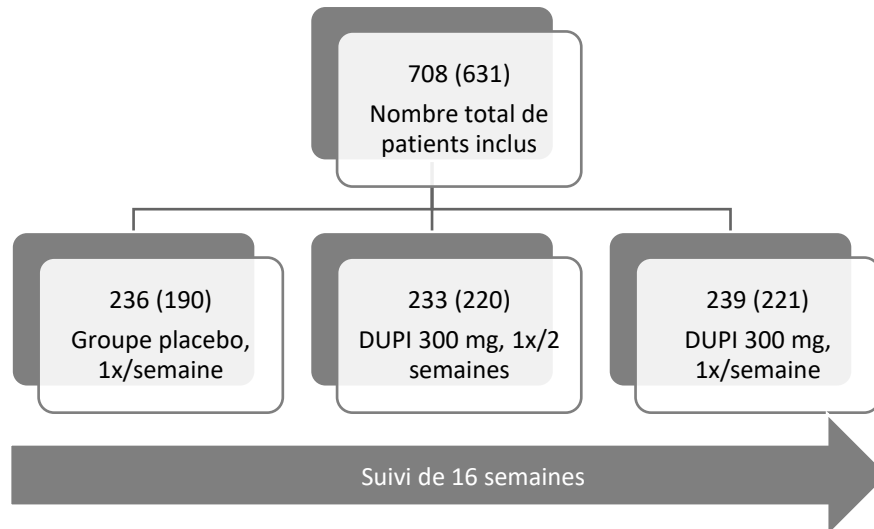


FIGURE 6-1 SCHÉMA DE LA RÉPARTITION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE SOLO-2 (REGENERON PHARMACEUTICALS, 2020)

5. TRALO – Schéma de la répartition des patients dans la première phase de l'étude ECZTRA 1

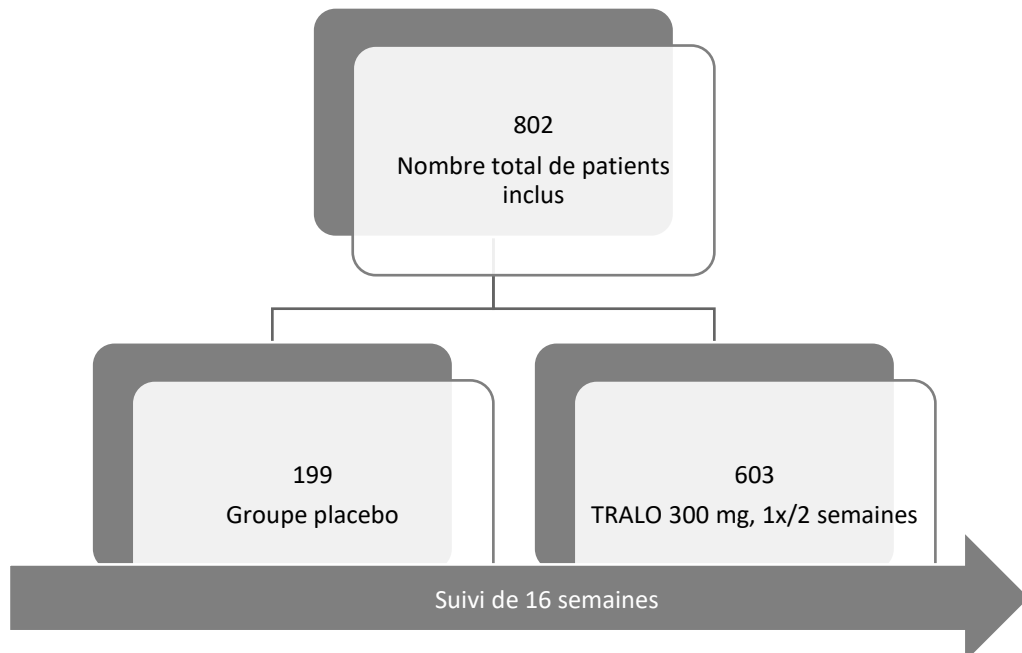


FIGURE 6-2 SCHÉMA DE LA RÉPARTITION DES PATIENTS DE LA PREMIÈRE PHASE DE SUIVI DE 16 SEMAUNES DANS L'ÉTUDE ECZTRA 1 (WOLLENBERG ET AL., 2021)

6. TRALO – Schéma de la répartition des patients dans la deuxième phase de l'étude ECZTRA 1

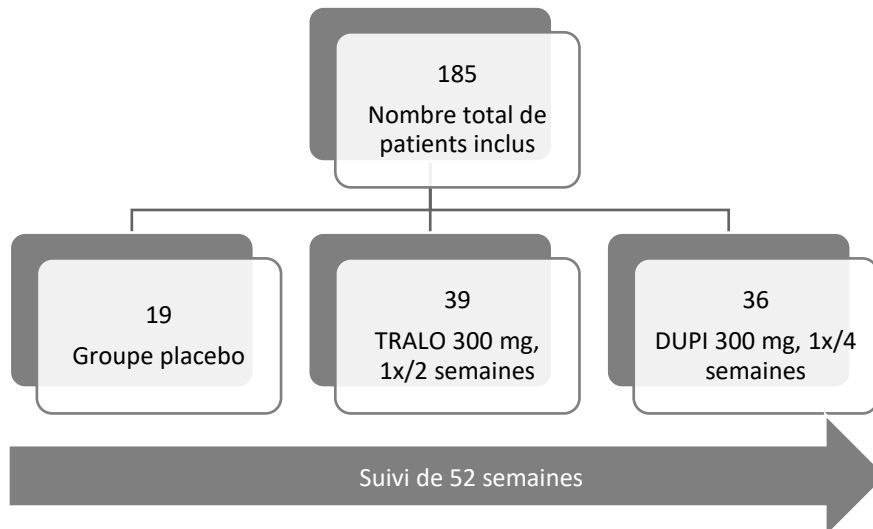


FIGURE 6-1 SCHÉMA DE LA RÉPARTITION DES PATIENTS DANS L'ÉTUDE ECZTRA 1 (WOLLENBERG ET AL., 2021)

7. TRALO - Schéma représentant les résultats des outcomes primaires obtenus dans les études ECZTRA 1 et ECZTRA 2 (Wollenberg et al., 2021)

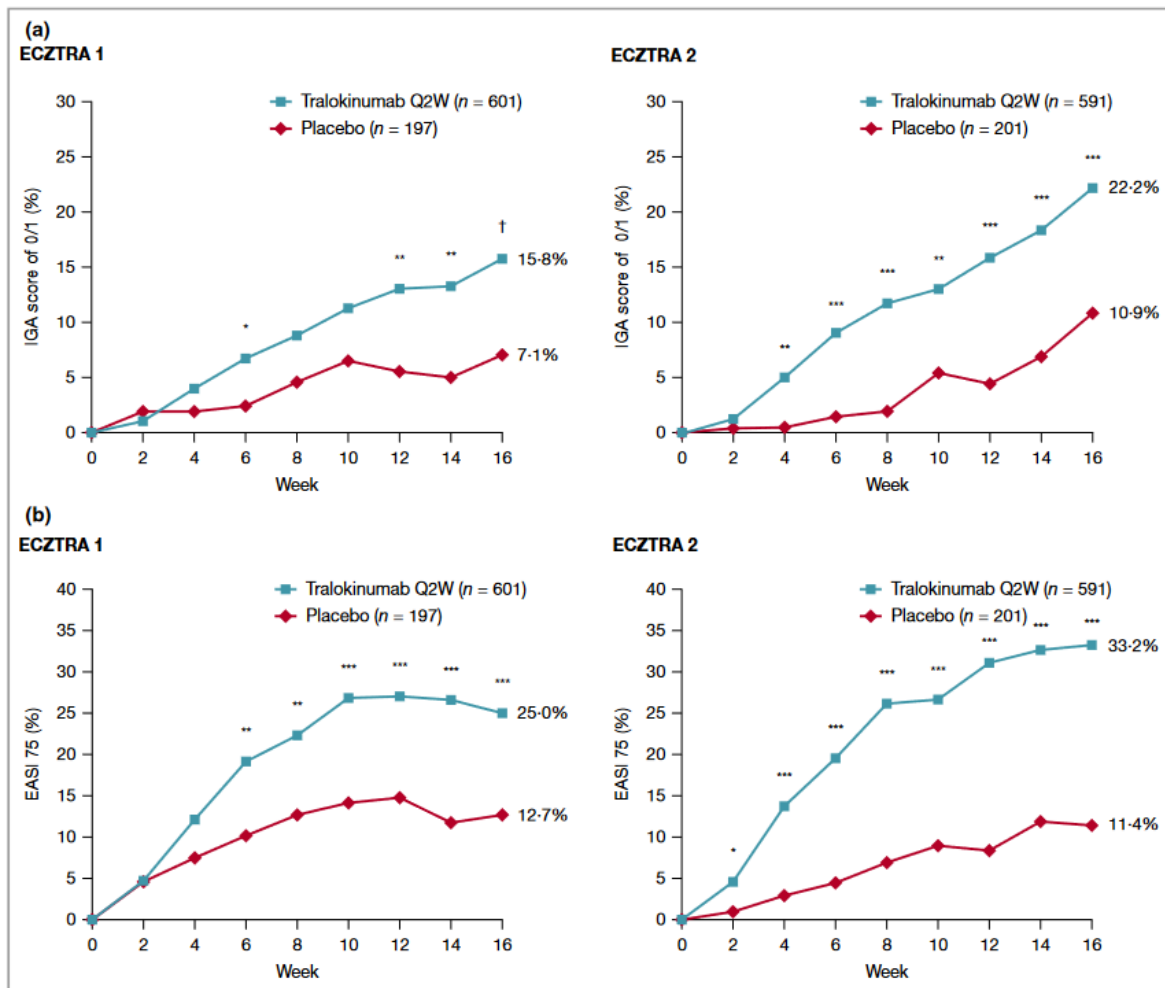


Figure 1 Achievement of (a) Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 or 1 and (b) $\geq 75\%$ improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI 75) in the 16-week initial treatment period in ECZTRA 1 and ECZTRA 2. Patients who received rescue medication were considered nonresponders. Patients with missing data at week 16 were imputed as nonresponders. The Cochran-Mantel-Haenszel test was used, stratified by region and baseline IGA. * $P < 0.05$ vs. placebo, ** $p < 0.01$ vs. placebo, *** $p < 0.001$ vs. placebo. † $P = 0.002$ vs. placebo. Q2W, every 2 weeks.

8. TRALO – Schéma représentant les résultats des études ECZTRA 1 et ECZTRA 2 durant la deuxième phase de suivi (Wollenberg et al., 2021)

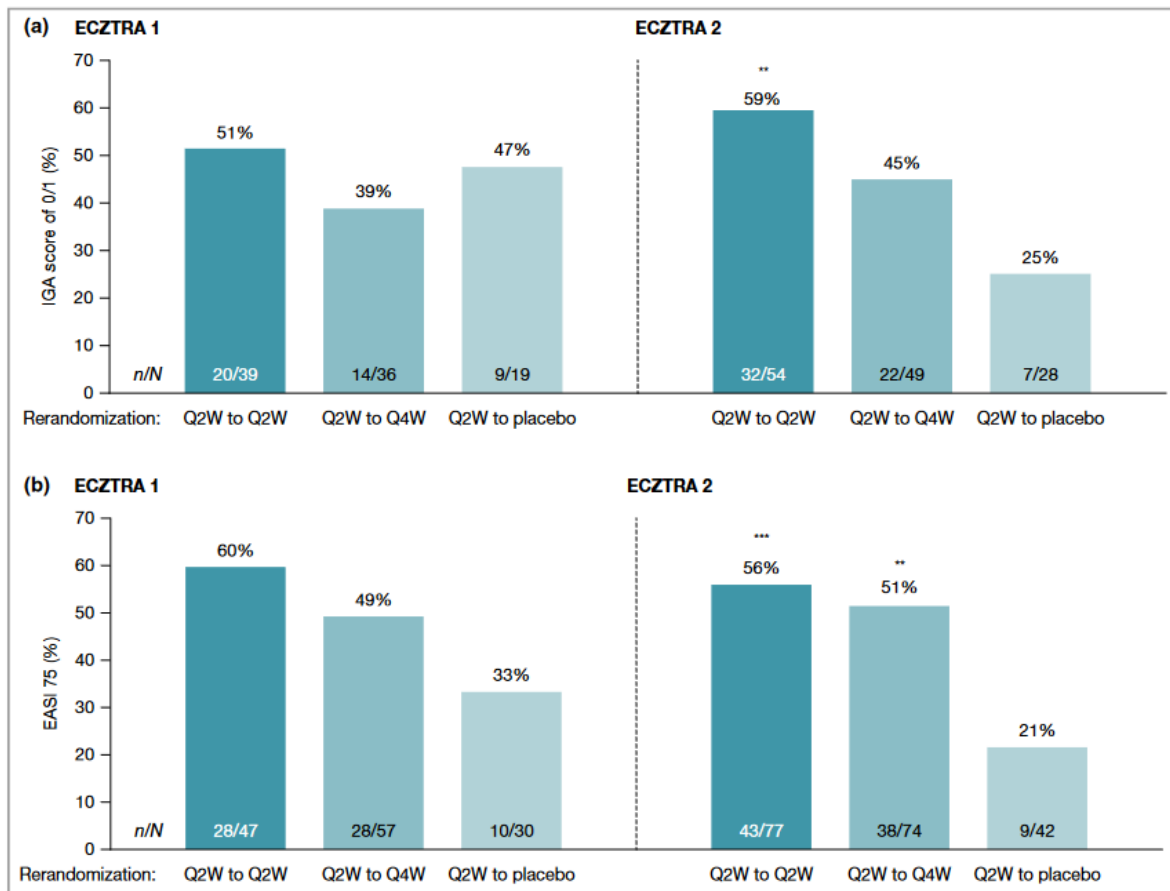


Figure 2 Maintenance of (a) Investigator's Global Assessment (IGA) score of 0 or 1 and (b) $\geq 75\%$ improvement in Eczema Area and Severity Index (EASI 75) clinical response at week 52 in ECZTRA 1 and ECZTRA 2. Patients who, after week 16, received rescue medication or were transferred to open-label treatment were considered nonresponders at week 52. Missing values were imputed as nonresponse. The Cochran-Mantel-Haenszel test was used, stratified by region. Maintenance of IGA 0 or 1 was assessed in patients achieving the week 16 primary outcome of IGA score of 0 or 1 without use of rescue medication after initial randomization to tralokinumab. EASI 75 was assessed in patients achieving the week 16 primary outcome of EASI 75 without use of rescue medication after initial randomization to tralokinumab. ^{**} $P < 0.01$, vs. placebo ^{***} $P < 0.001$ vs. placebo. Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks.


9. Les critères d'évaluation de la sévérité de la DA

<p>Achieving Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</p>	<p>vIGA-AD</p>	<p>Outil utilisé pour harmoniser l'analyse de la sévérité globale de la pathologie dans les études cliniques. Le score va de 0 à 4 (aucune lésion – presque aucune lésion – légère – modérée - sévère) et se base sur la description morphologique des lésions. (International Eczema Council, 2022)</p>
<p>Eczema Area and Severity Index</p>	<p>EASI</p>	<p>Score mesurant l'étendue et la sévérité de la DA via l'attribution de points selon l'étendue de la surface corporelle impliquée (en fonction de quatre régions du corps déterminées comme suite : la région de la tête, les membres inférieurs, les membres supérieurs et le tronc), selon également l'intensité des lésions présentes et selon l'importance relative que représente la région impliquée (par rapport à la surface corporelle totale). Ce score est fortement recommandé dans l'évaluation des résultats des essais cliniques. Il s'étale de à 0 à 72.</p> <p>0 : pas d'eczéma ;</p> <p>0,1-1,0 : presque pas de lésions</p> <p>1,1-7 : eczéma léger</p> <p>7,1-21 : eczéma modéré</p> <p>21,1-50 : eczéma sévère</p> <p>> 51 : eczéma très sévère (Hanifin et al., 2022)</p>
	<p>EASI-50</p>	<p>Score équivalent à une diminution de 50% du score EASI au début de l'étude.</p>
	<p>EASI-75</p>	<p>Score équivalent à une diminution de 75% du score EASI au début de l'étude. (AbbVie, 2022b)</p>

	EASI-90	Score équivalent à une diminution de 90% du score EASI au début de l'étude. (AbbVie, 2022b)
Body Surface Area	BSA	Outil mesurant la surface corporelle totale, exprimée en pourcentage, qui est touchée par la DA. Il mesure donc uniquement l'étendue et non la sévérité de la maladie. Cet outil est souvent utilisé malgré un manque de standardisation. (Gooderham et al., 2018)
Scoring Atopic Dermatitis	SCORAD	Score validé qui prend en compte la BSA et le degré de sévérité des lésions. Ces dernières sont évaluées selon 6 signes cliniques sur une échelle allant de 0 à 4. SCORAD prend également en compte la sensation de prurit et la perte de sommeil. (Gooderham et al., 2018)
Worst Pruritus Numerical Rating Scale	NRS	Echelle numérique allant de 0 à 10 permettant d'évaluer la pire sensation de démangeaison survenue durant une période déterminée. Un score de 0 signifiant aucune démangeaison, de 1-3 signifiant des démangeaisons légères, de 4-6 modérées, de 7-9 des démangeaisons sévères et un score de 10 étant synonymes des pires démangeaisons jamais ressenties. (Vifor Pharma, 2022)
Patient-Oriented Eczema Measure	POEM	Score validé permettant d'évaluer le degré de sévérité de la DA. L'évaluation se base sur un questionnaire adapté selon l'âge du patient qui permet de déterminer la fréquence d'apparition de certains symptômes comme les démangeaisons, suintement de la peau, sécheresse, etc. Le score obtenu peut atteindre un maximum de 28 et s'évalue de la manière suivante : 0-2 = pas ou très peu d'eczéma, 3-7 = eczéma léger, 8-16 = eczéma modéré, 17-24 =

		eczéma sévère et 25-28 = eczéma très sévère (University of Nottingham, 2004)
Dermatology Life Quality Index	DLQI	Outil permettant d'évaluer l'impact de la DA sur la qualité de vie générale des patients. Il consiste en un questionnaire reprenant 10 questions relatives à l'impact de la DA sur différents aspects de la vie quotidienne du patient, ressenti sur une période d'une semaine. (University of Cardiff, 2019)

10. Rinvoq® - Support explicatif destiné au patient dans le cadre du RMA (AFMPS, 2023a)

<p>Nom du patient :</p> <p>_____</p> <p>Nom du médecin - qui a prescrit RINVOQ® :</p> <p>_____</p> <p>Numéro de téléphone du médecin :</p> <p>_____</p> <p>Date à laquelle vous avez commencé à utiliser RINVOQ® :</p> <p>_____</p>	<p>Grossesse, allaitement et contraception</p> <p>RINVOQ® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter de tomber enceinte pendant le traitement par RINVOQ® et pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose de RINVOQ®. • Si vous tombez enceinte pendant cette période, vous devez immédiatement consulter votre médecin. • Vous ne devez pas utiliser RINVOQ® pendant l'allaitement. 	<p>RINVOQ® (Upadacitinib) <small>RMA, version 02/2022</small></p> <p>▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.</p> <p>Carte de surveillance du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cette carte contient des informations de sécurité importantes que vous devez connaître avant et pendant le traitement avec RINVOQ®. • Gardez toujours cette carte sur vous et présentez-la à chaque professionnel de la santé (médecin, pharmacien, dentiste, services d'urgence, ...) que vous consultez, également en cas d'urgence. • Voir la notice du RINVOQ® pour plus d'informations. <p style="text-align: right;">abbvie</p>
<p>Infections</p> <p>RINVOQ® peut réduire la capacité de votre corps à combattre les infections et peut donc aggraver une infection que vous avez déjà ou augmenter les risques de contracter une nouvelle infection.</p> <p>Adressez-vous à votre médecin si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • vous présentez une éruption cutanée douloureuse avec des cloques, ceci pouvant être un signe de zona • vous avez eu la tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose • vous avez une infection (fièvre, transpiration ou frissons, essoufflement, peau chaude, rouge ou douloureuse ou plaies sur le corps, sensation de 	<p>fatigue, toux, sensation de brûlure lorsque vous urinez ou une envie d'uriner plus fréquente que d'habitude, mal de tête sévère avec cou raide), ou si vous avez déjà eu une infection qui revient sans cesse.</p> <p>Vaccinations – pour prévenir les infections</p> <p>Adressez-vous à votre médecin si vous vous êtes fait récemment vacciner ou prévoyez de vous faire vacciner (immunisation). Les vaccins vivants (par ex., vaccins combinés contre la rougeole et la varicelle) ne sont en effet pas recommandés pendant l'utilisation de RINVOQ®.</p> <p>Cholestérol</p> <p>Le traitement avec RINVOQ® a été associé à une</p>	<p>élévation du taux de lipides dans le sang (cholestérol). En conséquence, vous aurez besoin de faire des tests sanguins avant de commencer le traitement par RINVOQ® et pendant le traitement. Votre médecin doit prendre en compte tous les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels et initier un traitement hypocholestérolémiant si nécessaire.</p> <p>Thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP)</p> <p>Informez votre médecin en cas de jambe gonflée, douloureuse, de douleur dans la poitrine ou d'essoufflement, car cela peut être le signe de la présence de caillots sanguins dans les veines.</p>

11. Olumiant® - Support explicatif destiné au patient dans le cadre du RMA (AFMPS, 2023b)

Grossesse :



Ne prenez pas Olumiant® si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être

- Utilisez un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Olumiant® (et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement)
- Informez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse (ou si vous souhaitez être enceinte)

Infections :

Olumiant® peut aggraver une infection existante ou augmenter la probabilité de développer une nouvelle infection ou augmenter le risque de réactivation virale. Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection, notamment :

- Fièvre, plaies, sensation anormale de fatigue ou problèmes dentaires.
- Toux persistante, sueurs nocturnes et perte de poids. Ils peuvent être les symptômes d'une tuberculose (une maladie infectieuse des poumons).
- Éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques. Elle peut être le signe d'une infection à zona.

Lipides sanguins :

Votre médecin peut vérifier les taux de lipides dans votre sang tels que le cholestérol, pendant le traitement par Olumiant®.

Caillots sanguins :

Olumiant® pourrait être à l'origine d'un état favorisant la formation dans votre jambe d'un caillot sanguin, qui pourrait se déplacer dans vos poumons. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes :
Gonflement ou douleur dans une jambe / Chaleur ou rougeur d'une jambe / Essoufflement inattendu / Respiration rapide / Douleur à la poitrine

Lisez attentivement la notice avant d'utiliser le médicament Olumiant®.

PP-BA-BE-0330

Editeur responsable:

ELB - Rue du Marquis 1/4B - 1000 Bruxelles

12. Cibinquo® - Support explicatif destiné au patient dans le cadre du RMA (AFMPS, 2023c)

Lisez attentivement la notice avant de prendre le médicament CIBINQO®. Le texte complet et actualisé de cette notice est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique «NOTICE et RCP d'un médicament».

Conservez cette carte avec vous et montrez-la à tout professionnel de santé impliqué dans votre traitement médical - par exemple, votre pharmacien ou un médecin urgentiste.

Vous devez connaître certains effets indésirables et sujets mentionnés sur cette carte, parlez-en à votre médecin si vous avez des effets indésirables.

CIBI RMA PC FR 22C24

Informations à compléter

Votre nom

Nom du médecin (qui a prescrit CIBINQO®)

Numéro de téléphone du médecin

Date de début du traitement par CIBINQO®

RMA version 04/2022

CIBINQO®
(abrocitinib)

CARTE PATIENT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

Informations de sécurité pour les patients concernant CIBINQO®

- Cette carte contient des informations de sécurité importantes dont vous devez avoir connaissance - avant et pendant le traitement par CIBINQO®.
- Pour plus d'informations, lisez la notice destinée aux patients incluse dans chaque boîte de CIBINQO®.
- Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si l'une des informations n'est pas claire.



Risque d'infections

Ne prenez pas CIBINQO® si vous avez une infection grave en cours, y compris la tuberculose.

Informez immédiatement votre médecin si vous :

- développez des symptômes d'une infection tels que fièvre, transpiration ou frissons, douleurs musculaires, toux ou essoufflement, sang dans les expectorations, perte de poids, diarrhée ou douleur à l'estomac, brûlure lorsque vous urinez ou miction plus fréquente que d'habitude, sensation de grande fatigue
- développez des symptômes d'une infection par l'herpès (zona), tels qu'une éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques
- avez, ou avez déjà eu, la tuberculose ou avez été en contact étroit avec une personne atteinte de tuberculose

Vaccins

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez récemment reçu ou prévoyez de recevoir une vaccination (immunisation), car certains vaccins vivants (Rougeole-Oreillons-Rubéole, polio orale, BCG (tuberculose), fièvre jaune, vaccin oral contre la typhoïde, varicelle, herpès zoster) ne sont pas recommandés pendant ou immédiatement avant l'utilisation de CIBINQO®.

Caillots sanguins dans les veines [aussi appelés thrombose veineuse profonde] ou les poumons [aussi appelés embolie pulmonaire]

Prévenez votre médecin si vous avez eu des caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou de vos poumons (embolie pulmonaire). Prévenez-le immédiatement si vous avez un essoufflement, une douleur thoracique, une jambe douloureuse et gonflée, lorsque vous prenez CIBINQO®, car ces symptômes peuvent être des signes de caillots sanguins dans les veines.

Analyses de sang

Votre médecin va vous demander de passer des analyses de sang (y compris des tests pour détecter un cholestérol élevé) avant de commencer CIBINQO® et aussi pendant que vous prenez CIBINQO®. Votre médecin peut ajuster votre traitement en conséquence.



Contraception et grossesse

CIBINQO® ne doit PAS être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.

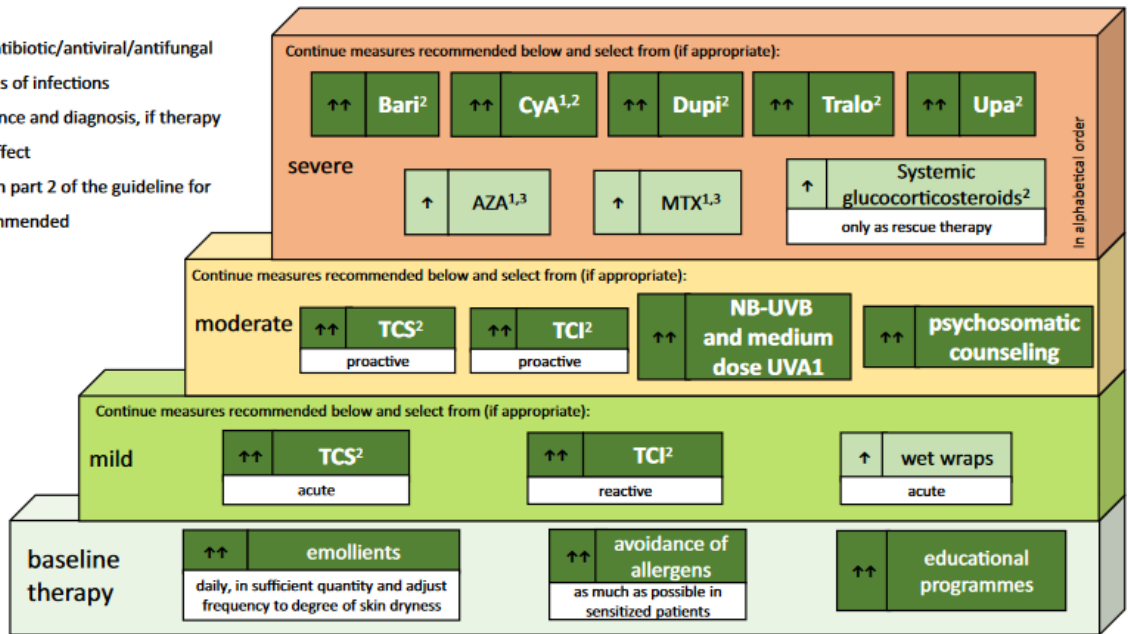
Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CIBINQO®, et pendant au moins un mois après l'administration de la dernière dose de CIBINQO®. Votre médecin pourra vous donner des conseils concernant les méthodes de contraception appropriées.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte ou vous pensez l'être pendant le traitement.

13. Plan de soin de la DA chez les adultes recommandé par l’EuroGuiderm en fonction de la sévérité de la maladie (Wollenberg et al., 2022)

Stepped-care plan for adults 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



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
 Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=metotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

100% Agreement

Symbols	Implications (adapted from GRADE ¹)
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not.
0	We cannot make a recommendation.
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.
	No recommendation.

Figure 1 Stepped-care plan for adults with AE.

La dermatite atopique est une affection très souvent rencontrée par les dermatologues et qui nécessitent une rigueur de soins pour pouvoir en soulager les symptômes. La maladie peut s'avérer très difficile à vivre pour les patients modérés à sévères ou chez qui la maladie ne parvient plus à être contrôlée par les traitements topiques de premier choix. C'est pourquoi il est grand temps de s'orienter vers les traitements systémiques tels que les inhibiteurs des Janus Kinases. Ces médicaments, qui ont fait leur apparition très récemment sur le marché, ont démontré une efficacité très prometteuse jusqu'à maintenant. Ils s'avèrent aussi efficaces que le dupilumab (traitement systémique déjà innovant dans la prise en charge de la dermatite atopique), et pourraient même finir par détrôner celui-ci. Les données permettant d'affirmer cette hypothèse restent cependant encore bien limitées. Les données de sécurité ont suscité plus d'inquiétudes mais après évaluation, la balance bénéfice-risque semble positive. Il est donc nécessaire de poursuivre les recherches et de continuer de se tenir informer sur les dernières publications relatives aux inhibiteurs des Janus Kinases, qui sont déjà très prometteurs dans le traitement de la maladie.

Atopic dermatitis is a condition very often encountered by dermatologists, requiring rigorous care to relieve the symptoms. The disease can be very difficult to live with for moderate to severe patients, or for those whose condition can no longer be controlled by topical treatments. That's why it's time to turn to systemic treatments such as Janus Kinase inhibitors. These drugs, which have only recently come onto the market, have so far shown very promising efficacy. They are proving to be as effective as dupilumab (a systemic treatment which is already innovative in the treatment of atopic dermatitis), and could even end up dethroning it. However, the data to support this hypothesis are still very limited. The safety data have given rise to greater concern, but after evaluation, the benefit-risk balance appears to be positive. We therefore need to continue our research and keep abreast of the latest publications on Janus Kinase inhibitors, which are already showing great promise in the treatment of the disease.