

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année: 2021

N° : 2021-147

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de DERMATOLOGIE et VÉNÉROLOGIE

par

Marie-Emeline MARNIQUET-FABRE

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/2021

MADUPI : Motifs d'arrêt du Dupilumab en vie réelle

Présidente : **Madame le Professeur Gaëlle QUEREUX**

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Sébastien BARBAROT**

COMPOSITION DU JURY

Présidente du jury : **Madame le Professeur Gaëlle QUEREUX**

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Sébastien BARBAROT**

MEMBRES DU JURY :

Madame le Professeur Lise BOUSSEMART (PU-PH en dermatologie et vénérologie)

Madame le Docteur Catherine DROITCOURT (MCU-PH en dermatologie et vénérologie)

Madame le Docteur Hélène AUBERT (PH en dermatologie et vénérologie)

Madame le Docteur Anne-Sophie DARRIGADE (PH en dermatologie et vénérologie)

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Gaëlle Quéreux, présidente du jury, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie de votre accompagnement attentif et stimulant tout au long de mon internat. Votre écoute active, la pertinence de vos remarques, vos grandes qualités pédagogiques ont été et seront des modèles pour moi dans ma pratique future.

A Monsieur le Professeur Sébastien BARBAROT, directeur de thèse, je te remercie d'avoir partagé tes immenses connaissances et de m'avoir associé à tous ces projets passionnants. Tu m'as permis de progresser sans cesse et tu as orienté mon parcours dermatologique dans une voie riche et épanouissante. J'espère continuer cette collaboration et partager plein d'autres projets avec toi dans ma carrière.

A Madame le Professeur Lise BOUSSEMARY, je te remercie de participer à mon jury de thèse. Je suis très heureuse que nos routes se soient croisées, et d'avoir pu travailler à tes côtés. Ton expérience et ta rigueur scientifique, la bienveillance avec laquelle tu les transmets, font de toi une professeuse unique.

A Madame le Docteur Catherine DROITCOURT, je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Votre investissement dans ce projet est précieux pour moi.

A Madame le Docteur Hélène AUBERT, je te remercie pour tous ces conseils et nombreux avis que tu m'as aidé à résoudre. Tu m'impressionnes à chaque fois par ton raisonnement, tes connaissances, la pertinence de ton diagnostic et j'espère qu'un jour j'aurai, moi aussi, ce que tu appelles "la bouteille".

A Madame le Docteur Anne-Sophie DARRIGADE, je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre implication dans l'article de cette thèse. J'ai hâte de rejoindre votre équipe de dermatologie bordelaise au moins le temps d'un semestre.

À ceux qui m'ont accompagnés pendant ma formation

Merci à l'ensemble du service de dermatologie de Nantes, infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, secrétaires et cadres de santé. Merci à l'équipe de recherche clinique toujours très organisée.

Je tiens à remercier le Professeur Dréno pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de mon internat.

Merci à Claire, Cécile, Gaëtan, Ibtissam, et Sylvie pour votre aide et votre encadrement. A mes chefs toujours au top : Charlotte, Barbara, Sarah, Anouk et Diane. A mes superbes co-internes de dermato, Noémie, Laurie, aux plus géniales Marie(s) de mon internat, Fanny, Pauline, Julia, Lucille, Alizée, Camille, Eve. A Romain pour ton organisation et ton aide tout au long de mon internat.

Au Docteur Jacques Legroux, ton engagement, ton talent pour la chirurgie et la musique font de toi un maître de stage unique.

Au Dr Véronique Pistorius et toute l'équipe de Machecoul (le véritable girl power!). Merci pour ta patience et ta bienveillance et pour m'avoir encouragée dans ma prise d'autonomie.

A l'équipe du CHD Vendée, Carole, Marion, Romain, Perrine et Clémence.

A l'équipe de médecine polyvalente de St Nazaire pour m'avoir donné la voie au tout début de mon internat.

Au Dr Soizic Tiriau, tu m'as fait découvrir et aimer la pédiatrie.

A ma nouvelle famille de pédiatrie et notamment à mes co-internes venues du monde entier (presque) Solène, Gaëlle, Adriana, Maureen et Margaux.

À mes proches

A Noé, la force a été avec nous. Tu es tout simplement magique.

À Agathe, Elisa, Alex, Marylou, Diane, Léa pour avoir été là depuis toujours. A Alia, Margaux, Océane, Alycia pour cet externat passé ensemble au soleil. A Nikita, tu es la meilleure fiche de ouf. A la best dream team d'Erasmus jamais inventée. Aux fleurs et au twerk breton pour les planchas et les mojitos.

A mes colocos de l'espace, Abdel, Tanguy, EP, Jessica, Bettina.

A marraine Anne-Marie et parrain Pierre pour votre soutien.

A Tuula, Christian, Victoria, Léo, Tina, Educ et Loustic, ma famille adoptive girondo-suédoise.

A Max pour ton calme, ton écoute et ta gentillesse. Jag älskar dig.

A Jérémie, pour me partager toutes ces réflexions que je n'ai pas, tu enrichis ma vie depuis toujours.

A maman et papa pour votre soutien et patience, je n'y serais jamais arrivée sans vous.

A mes grands-parents pour leur générosité et leur amour.

A tous ceux qui m'ont aidé et que je n'ai pas cité

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION GENERALE	8
1. Epidémiologie	8
2. Physiopathologie	8
3. Clinique	9
4. Traitements	10
<i>Les traitements locaux anti inflammatoires</i>	10
<i>Les traitements systémiques</i>	10
<i>Le dupilumab</i>	12
ARTICLE	16
1. ABSTRACT	17
2. ABSTRACT <i>français</i>	18
3. INTRODUCTION	19
4. METHODS	20
5. RESULTS	21
6. DISCUSSION	24
RESEARCH LETTER	31
NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA DA	33
CONCLUSION	36
TABLE	37
RÉFÉRENCES	48

FIGURES AND TABLES

Table 1: Baseline characteristics	37
Table 2: Modality of treatment with dupilumab and post dupilumab strategy	38
Table 3: Factors related to dupilumab discontinuation	39
Table 4: Discontinuation of dupilumab in real-life practice and post dupilumab strategy	40
Figure 1 : Motifs d'arrêt du dupilumab en vie réelle	41
Tableau 1 : Synthèse des essais contrôlés randomisés de phase III du dupilumab dans la dermatite atopique de l'adulte	42
Tableau 2 : Synthèse des études en vie réelle du dupilumab dans la dermatite atopique de l'adulte	44
Tableau 3 : Traitements systémiques de la DA conventionnels	46
Tableau 4 : Traitement de la DA : nouvelle génération	47

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Français :

AZA : azathioprine

DA : dermatite atopique

DC : dermocorticoïdes

EVA : échelle analogique visuelle

MMF : mycophenolate mofétil

MTX : méthotrexate

PNS : polypose naso-sinusienne

Anglais :

AA : alopecia areata

AD: atopic dermatitis

AE: adverse event

CR : complete remission

DLQI : Dermatology Life Quality Index

EASI : Eczema Area and Severity Index

EBC : eosinophil blood count

IGA : Investigator Global Assessment

SCORAD : Scoring Atopic Dermatitis

INTRODUCTION GENERALE

1. Epidémiologie

La dermatite atopique (DA) est une maladie cutanée inflammatoire chronique multifactorielle. En France, la prévalence de la DA par tranche d'âge est estimée à 17,1% chez les enfants, 14,3 % chez les adolescents (1) et 3,6% chez les adultes (2). Les profils d'évolution de la DA sont multiples : le plus souvent, elle débute lors de la première année de vie et régresse spontanément vers cinq ans. Elle peut également persister jusqu'à l'âge adulte chez environ 15% des patients selon un mode d'évolution permanent ou biphasique (phase d'accalmie après l'enfance puis récidive à l'âge adulte). Enfin, elle peut apparaître également à l'âge adulte puisqu'un adulte sur quatre atteint de DA signale l'apparition des symptômes à l'âge adulte (3).

2. Physiopathologie

La DA résulte d'anomalies polygéniques à l'origine d'une défaillance de la barrière cutanée, d'une inflammation de type 2 et d'une dysbiose cutanée. La diminution d'expression de protéines épidermiques, telle que la filaggrine (20 à 40% des patients avec DA) (4), entraîne une anomalie fonctionnelle de la barrière cutanée aggravée par les dommages kératinocytaires secondaires au cycle démangeaison-grattage. Cette anomalie qualitative de la peau induit une évaporation de l'eau induisant une sècheresse cutanée et un passage transépidermique d'allergènes de haut poids moléculaire. Les kératinocytes agressés envoient des signaux inflammatoires par les alarmines, dont l'interleukine (IL) 33 et les lymphoprotéines stromales thymiques (TSLP), activant les cellules dendritiques épidermiques inflammatoires. Les cellules de Langerhans captent les allergènes pour les présenter à des lymphocytes T auxiliaires naïfs, les polarisant vers un profil Th2. Ceci est associé à la production d'IL-13 et IL-4 (5), médiateurs de l'inflammation de type 2. L'IL-4 et l'IL-13 favorise le changement de classe d'IgE dans les cellules B et la production d'IgE spécifiques de l'antigène via la voie du signal transducteur et activateur de transcription (STAT). Les alarmines activent également les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) entraînant la production IL-5 et IL-13 amplifiant la réaction inflammatoire de type 2 (6). Les alarmines et les cytokines Th2 communiquent directement avec les neurones sensoriels cutanés pour exacerber le prurit.

La barrière cutanée est également fragilisée par une dysbiose microbienne, incluant la colonisation par le staphylocoque doré et *Malassezia*. La diversité des bactéries cutanées décroît lors d'une poussée de DA au profit des souches de staphylocoque doré. Le traitement de la DA par des

traitements locaux permet de rétablir la diversité du microbiome cutanée. A l'inverse, les antiseptiques ou antibiotiques n'ont pas d'intérêt dans la DA en dehors des épisodes de surinfections cliniques (7,8). La nature de la relation de causalité entre les anomalies du microbiome cutanée et la DA est en cours d'étude. Dans une étude finlandaise réalisée chez des adolescents, une plus grande biodiversité environnementale végétale et animale (en milieu rural versus urbain) était très significativement associée à une plus grande diversité du microbiome cutané et à une diminution du risque d'atopie (9). Par ailleurs, le microbiome digestif semble jouer un rôle important dans le développement des maladies atopiques. En effet, selon plusieurs études longitudinales, la dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques, ce qui suggère un rôle causal potentiel (10–12). Une étude clinique contrôlée randomisée portant sur plus de 800 enfants testait l'efficacité d'un mélange de prébiotiques et retrouvait une efficacité dans la prévention primaire de la DA (11). L'utilisation des probiotiques n'est pas encore établie dans un consensus et reste encore à définir. Le microbiome cutané et digestif semble jouer un rôle clé qui pourrait avoir des implications thérapeutiques futures notamment dans la prévention de la DA.

3. Clinique

Les lésions d'eczéma sont des plaques érythémateuses finement squameuses mal délimitées associées à un prurit. La DA évolue classiquement par poussées d'eczéma séparées par des périodes d'accalmie. La topographie varie selon les âges de la vie. Chez l'adulte, la forme classique touche principalement les grands plis, mais d'autres présentations phénotypiques singulières sont retrouvées telles que l'atteinte tête et cou, l'eczéma nummulaire, l'eczéma des mains ou le prurigo. L'eczéma peut aussi recouvrir plus de 90% de la surface corporelle, on parle alors d'érythrodermie. Le prurit parfois insomniant, ainsi que le caractère stigmatisant des lésions cutanées sont à l'origine d'un retentissement psychologique et socio-professionnel majeur. La sévérité de la DA est évaluée, entre autres, par des scores cliniques validés. Le SCORAD évalue des critères objectifs, tels que la surface cutanée totale et l'intensité des lésions cutanées ainsi que des critères composites subjectifs au patient que sont le prurit et l'insomnie. Le score EASI comprend uniquement des critères cliniques objectifs cliniciens dépendants. L'auto-évaluation du retentissement de la DA sur la qualité de vie peut être quantifiée par le score DLQI, commun à plusieurs dermatoses. Trois groupes de sévérité sont classiquement retrouvés : DA légère (SCORAD < 25 et/ou EASI < 7 et/ou DLQI < 5), DA modérée ($25 \leq \text{SCORAD} \leq 50$ et/ou $7 \leq \text{EASI} \leq 21$ et/ou $5 \leq \text{DLQI} \leq 10$) et DA sévère ($\text{SCORAD} > 50$ et/ou $\text{EASI} > 21$ et/ou $\text{DLQI} > 10$). Cependant, la sévérité de certains phénotypes cliniques, tels que le prurigo ou l'eczéma des mains, sont mal caractérisés par ces scores. Ainsi, s'ils permettent d'aider au choix du traitement, ces scores ne se substituent pas à l'évaluation globale du patient par le dermatologue.

Les stratégies thérapeutiques sont stratifiées selon la sévérité de la maladie. Elles sont fondées sur les études observationnelles et les essais randomisés ainsi que sur l'expérience accumulée des médecins en pratique courante (8).

4. Traitements

Les traitements locaux anti inflammatoires

Les **dermocorticoïdes** (DC) sont les piliers du traitement de la DA. L'efficacité des DC est excellente sur les poussées à court terme. Les émollients associés aux DC permettraient une épargne cortisonique au long cours (13). Le principal frein aux DC réside en la corticophobie présente chez environ 80% des patients (14). L'éducation thérapeutique et le discours médical homogène entre les professionnels de santé est capital pour lutter contre cette crainte. Depuis 1999 (date de la première école de l'atopie à Nantes) de nombreux centres français ont créé des programmes d'éducation thérapeutique dédiés aux patients de la DA et à leur entourage.

Les **inhibiteurs de calcineurine topique** (tacrolimus) peuvent être utilisés dans les DA modérée à sévère, en complément ou relais des DC à visée d'épargne cortisonique. Ce traitement n'est cependant plus remboursé chez l'enfant.

La **photothérapie** présente une bonne efficacité à court terme sur la DA (15) mais la tolérance peut être moyenne en poussée et elle est contraignante (2 à 3 séances par semaine pendant plusieurs semaines). Elle est très utilisée en pratique clinique au cours de la grossesse et l'allaitement en relai à d'autres traitements systémiques parfois tératogènes. La photothérapie UVB à bande étroite est la plus utilisée en pratique courante, elle semble avoir le meilleur ratio bénéfice risque dans la DA (16). Le sur risque de cancer cutanés à long terme entraîne une diminution du ratio bénéfice/risque à mesure des séances (15).

Les traitements locaux restent parfois insuffisants pour les DA modérée à sévère.

Les traitements systémiques

(tableau 3)

En cas d'échappement aux traitements locaux, la **ciclosporine** est le traitement systémique de première intention. Avant l'arrivée du dupilumab, il s'agissait du seul traitement systémique ayant

une AMM dans la DA. La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine inhibant la prolifération des lymphocytes T et la transcription de gènes de différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-4, GM-CSF). Ce traitement est utile en cas de forte poussée devant son efficacité rapide (1 à 2 semaines) mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt (17). Ainsi ce médicament peut s'avérer inadéquat pour traiter cette maladie chronique récidivante. La tolérance est parfois mauvaise avec des troubles digestifs (nausées, vomissements), des paresthésies, et une hyperpilosité. En cas de traitement au long court par la ciclosporine, il existe un sur risque de cancer cutanée (18), ainsi qu'une toxicité cumulée rénale (19).

Le **méthotrexate** (MTX) est une bonne alternative à la ciclosporine en pratique courante. Dans un essai randomisé de 91 patients, il présente une efficacité non-inférieure à la ciclosporine après 20 semaines d'utilisation et avec une meilleure tolérance (20). Le délai d'action, plus long que la ciclosporine (environ 4 semaines), n'est cependant pas adapté à la prise en charge d'une poussée majeure de la DA. Les études de survie du traitement (analyse de la durée d'utilisation du traitement en vie réelle) montrent des résultats hétérogènes avec une durée médiane de survie de 9,8 mois (21) à 28,8 mois (22). Ces différences pourraient être expliquées par une hétérogénéité des caractéristiques des patients dans ces deux études (uniquement des patients présentant une DA sévère dans la première étude versus des patients présentant une DA modérée à sévère dans la deuxième étude). Les motifs d'arrêts étaient principalement l'inefficacité et les effets secondaires dans les 2 études.

L'azathioprine (AZA) est un analogue de la purine, inhibant la synthèse de l'ADN des lymphocytes T et B en phase inflammatoire. Ce traitement de 3ème ligne a montré une efficacité dans la DA en pratique courante. Le principal effet secondaire de l'AZA, conséquence de son mode d'action, est la myélotoxicité à l'origine de cytopénie. Le dosage de l'activité thiopurine méthyltransférase (TPMT) permettrait de réduire le risque de toxicité pour la moelle osseuse en adaptant la posologie (23). Une étude randomisée avec de faibles effectifs (42 patients) retrouvait une efficacité comparable entre l'azathioprine et le méthotrexate après une durée de traitement de 12 semaines (24). Dans l'étude de suivi à 5 ans, la tolérance des deux médicaments était moyenne avec des infections principalement respiratoires, sans différence significative entre les deux groupes (22). On notait davantage de leucopénie chez les patients traités par l'azathioprine. Sur les 23 patients dans le bras AZA, 22 patients avaient arrêté le traitement à 5 ans de suivi. Les motifs d'arrêt de l'azathioprine étaient principalement l'inefficacité (7/22) ou la rémission (6/22).

Le **mycophenolate mofetil** (MMF) est un inhibiteur enzymatique de inosine monophosphate déshydrogénase, ce qui bloque la synthèse de novo des nucléotides de guanine. Ceci induit une action anti-proliférative prédominante sur les lymphocytes T responsables de l'immunosuppression. Une revue systématique et méta-analyse de 2019 regroupant 140 patients traités par MMF rapportait une efficacité (complète ou partielle) chez 77% des patients après un délai d'action moyen de 6,8 semaines et une durée de traitement moyenne de 34,4 semaines. Les principaux effets secondaires rapportés étaient des céphalées (10,7%), des troubles digestifs (10,7%) et des infections herpétiques (9,3%) (25). L'efficacité du MMF a été comparée à la ciclosporine uniquement en traitement d'entretien et retrouvait un rapport bénéfice risque comparable (26).

En 2019, une étude américaine en vie réelle portant sur 801 adultes atteint de DA modérée à sévère sous traitement systémique (ciclosporine, MTX MMF, AZA, cyclophosphamide) a examiné le degré de satisfaction des patients vis-à-vis du traitement de leur DA. Les résultats étaient décevants avec une efficacité rapportée de ces thérapeutiques sous optimale puisque les patients continuaient à rapporter des poussées récurrentes (81,3% des patients avaient présenté au moins une poussée au cours du dernier mois). Malgré leur traitement systémique, 43,9% des patients avaient déclaré que la DA avait un retentissement modéré à sévère sur leur qualité de vie, et la productivité au travail était impactée avec un fort taux d'absentéisme (27).

Une enquête européenne TREATment of ATopic eczema (TREAT) a recueilli en 2018 les modalités de traitements par photothérapie et traitements systémiques de la DA établies par les dermatologues. En pratique courante, 95,2% des dermatologues prescrivent des traitements systémiques dans la DA. La ciclosporine était le traitement le plus prescrit en première intention (54,1%) suivi par les corticoïdes oraux (32,6%) et le méthotrexate (30,7%). Les traitements comme l'azathioprine et le mycophénolate mofétil étaient moins prescrits du fait du manque d'expérience personnelle. En effet, malgré les recommandations européennes, les dermatologues se fient principalement à leur expérience personnelle pour prescrire la photothérapie et les traitements systémiques (28).

Le dupilumab

Le **dupilumab**, premier traitement biologique systémique de la DA, obtient une AMM européenne en 2017 dans le traitement des adultes atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. En France, son coût est pris en charge par la sécurité sociale en cas d'échec, d'intolérance

ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-4 et l'IL-13. Il inhibe ainsi la signalisation de l'IL-4 et IL-13, cytokines majeures de l'inflammation de type 2.

Le dupilumab a des indications dans d'autres maladies atopiques impliquant les mêmes mécanismes de l'inflammation de type 2. Le dupilumab a dans un premier temps obtenu l'AMM dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère chez les plus de 12 ans, en 2ème ligne chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. Il a obtenu l'AMM en 2020 dans la polyposse naso-sinusienne (PNS) sévère, en 3ème ligne chez les patients insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie. La PNS, se développant sur des terrains de rhinosinusite chronique, est associée à une réponse inflammatoire de type 2.

Efficacité

Essais cliniques

Les essais cliniques ont étudié l'efficacité et la tolérance du dupilumab en monothérapie (études SOLO 1 et 2) ou associé aux DC (études CHRONOS et CAFE) en le comparant versus placebo chez les patients atteint de DA modérée à sévère (tableau 1). Dans les essais cliniques de phase 3, le dupilumab améliorait significativement les manifestations de la DA avec un profil de sécurité acceptable jusqu'à un an et demi de suivi (29–31). Dans l'étude CHRONOS, l'efficacité maximale était obtenue à la 16^{ème} semaine (S16) de traitement par dupilumab et DC. A S16, 68,9% des patients atteignaient une amélioration d'au moins 75% du score EASI avant traitement (réponse EASI-75) et 38,7% atteignaient un score IGA 0 ou 1. A S52, on notait une persistance de l'efficacité puisque 65% des patients atteignaient EASI-75. Les résultats étaient inférieurs dans les études en monothérapie SOLO 1 et 2, où 51,3% et 44,2% des patients atteignaient respectivement le score EASI-75. Cette différence est expliquée par l'absence d'utilisation des DC dans les études SOLOs. L'efficacité du dupilumab en monothérapie se maintenait à S36 où 71,6% des patients atteignaient EASI-75 (étude SOLO CONTINUE). Dans l'étude CHRONOS, la variation moyenne du score DLQI dans le groupe dupilumab était significativement ($p < 0,0001$) plus importante que dans le groupe placebo et perdurait dans le temps (-9,7 points à S16 et -10,9 points à S52). Les études SOLOs ont montré des résultats similaires avec une variation moyenne du score DLQI dans le groupe dupilumab de -9,3 points à S16.

Etudes en vie réelle

Une méta-analyse portant sur 22 études en vie réelle, soit 3,303 patients traités par dupilumab pour DA sévère, retrouvait une proportion pondérée de 59,8% des patients atteignant un score EASI-75 à S16 soit environ 9% de moins que dans l'étude CHRONOS. La réduction moyenne pondérée du score

EASI était de 69,6 % (IC à 95 % : 60,0-79,2) à S16 (4 études, 357 patients). La réduction pondérée du DLQI était de 67,7% à S16 (2 études, 204 patients). Parmi ces études, 10 études autorisaient et recommandaient l'utilisation de DC, 11 ne donnaient pas d'information sur les traitements associés et 1 interdisait l'utilisation des DC (32).

Malgré ces différences, les essais cliniques et les études du monde réel ont montré une cohérence globale sur l'efficacité du dupilumab.

Tolérance

Essais cliniques

Les différents essais cliniques retrouvaient des événements indésirables dans des proportions similaires. Dans l'étude CHRONOS, 88,2% des patients rapportait au moins un événement indésirable et 33,6% des patients présentaient un événement indésirable considéré comme lié au dupilumab. Cette distinction n'est pas faite dans les études en vie réelle, ce qui peut entraîner des résultats disparates. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : les rhinopharyngites 22,7%, les réactions au site d'injection 14,5% et les conjonctivites allergiques 11,8%. L'imputabilité du médicament était à l'appréciation de l'investigateur. Ainsi, seulement 4,5% des conjonctivites étaient considérées comme liées au dupilumab. En cas d'antécédent de conjonctivite avant l'introduction du dupilumab, un épisode de conjonctivite sous dupilumab a pu être classé comme "non liée au dupilumab" par l'investigateur. D'autres effets secondaires plus rares sont également rapportés dans les essais : des blépharites (5,5% dans l'étude CHRONOS), de l'herpès buccal (jusqu'à 3,9% dans l'étude SOLO 1), des céphalées (9,4% dans l'étude CAFE). Les effets secondaires liés au dupilumab étaient de gravité diverse. Les événements indésirables graves étaient rares et plus fréquents dans le groupe placebo (3,6% patient groupe Dupilumab vs 5,1% groupe placebo) (tableau 1). A l'issue des 52 semaines de l'étude CHRONOS, seulement deux patients traités par dupilumab toutes les deux semaines, arrêtaient pour effet secondaire et un pour inefficacité.

Etudes en vie réelle

Les études en vie réelle décrivent globalement un taux plus élevé d'événements indésirables. Une méta-analyse portant sur 17 études en vie réelle, soit 1 168 patients, retrouvait une proportion pondérée de conjonctivite de 26,1%. Le taux rapporté de conjonctivite variait de 7,8 à 70% selon les études. Cette grande dispersion des taux de conjonctivite est attribuable à des tailles de groupe et des modalités de recueil des événements et des durées de suivi différentes. Une étude rétrospective en vie réelle française portant sur 241 patients retrouvait 71% d'événements indésirables. Les plus fréquents étaient les effets secondaires ophtalmologiques chez 48,6% des patients, une hyperéosinophilie chez 29,8%, une réaction au point d'injection chez 9,2% (33). Enfin, des effets

secondaires non rapportés dans les essais cliniques ont été progressivement rapportés dans les études en vie réelle tels que des alopecies de type pelade (34,35), des psoriasis induits (36) ou l'apparition d'un érythème cervico-facial (37–39) (tableau 2).

Les populations des essais cliniques correspondent à des populations sélectionnées non représentatives de la population cible. Une étude de tolérance en vie réelle reflète mieux la pratique clinique. Des études en vie réelle se sont intéressées aux motifs d'arrêts du dupilumab. Une étude américaine portant sur 77 patients rapportait jusqu'à 24,6% d'arrêts du dupilumab. Les motifs d'arrêt étaient des effets secondaires pour 9 patients (11,7%), l'inefficacité du traitement chez 6 patients (7,8%), la rémission chez un patient (1,8%). En 2019, l'étude française en vie réelle de Faiz et coll. rapportait 42 arrêts du dupilumab sur 241 patients traités soit un taux d'arrêt de 17,4%. Les motifs d'arrêt étaient chez 11,3% pour effets secondaires, 3,8% pour inefficacité et 0,8% pour rémission.

Dans ces études les causes d'arrêt étaient peu détaillées, l'effectif souvent faible et la durée du suivi réduite. De même que les stratégies thérapeutiques après arrêt du dupilumab n'étaient pas détaillées. Pourtant, l'étude des motifs d'arrêt des traitements est intéressante car elle apporte des données de sécurité et d'efficacité des médicaments en vie réelle (40). La description des stratégies post-dupilumab permettent de comprendre l'utilisation pratique de ce traitement et sa place actuelle dans la stratégie thérapeutique.

Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude était de décrire les motifs d'arrêt en vie réelle ainsi que les stratégies post dupilumab dans une large cohorte rétrospective multicentrique avec un recul de 3 ans.

ARTICLE

Reasons for Discontinuation of dupilumab in Adult Atopic Dermatitis in Real Life

Motifs d'Arrêt du dupilumab chez les adultes atteints de dermatite atopique en vie réelle

Marie-Emeline Marniquet, Julien Seneschal, Anne-Sophie Darrigade, Marie Jachiet, Delphine Staumont-Sallé, Audrey Nosbaum, Marie Tauber, Claire Abasq, Marie-Christine Ferrier le Bouedec, Catherine Droitcourt, Hélène Aubert, Claire Bernier, Angèle Soria, Nadia Raison-Peyron, Florence Tétart, François Aubin, Manuelle Viguié, Aude Valois, Ingrid Kupfer-Bessaguet, Thomas Goronflot, Sébastien Barbarot.

For the Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique (GREAT)

1. ABSTRACT

Background: dupilumab, an anti-IL-4Ra monoclonal antibody, has shown efficacy in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) but the real-life benefit/risk ratio is still poorly documented. Our aim was to investigate the frequency of treatment discontinuation, the reasons for discontinuation and the treatment strategies after discontinuation of dupilumab in adults with AD in real life.

Methods: Retrospective national multicenter study including adult patients with moderate to severe AD for whom dupilumab treatment was discontinued (defined as discontinuation ≥ 1 month) between March 2017 and September 2020.

Results: A total of 968 patients were treated with dupilumab in 16 French centres in the study period. Among them, dupilumab was discontinued in 150 patients (15.5%) after a median treatment duration of 5 months [IQR = 3-10]. The main reasons for discontinuation were side effect(s) in 61 patients (40.7%), inefficacy in 22 patients (14.7%), inefficacy plus side effects in 23 patients (15.3%), planned pregnancy in 12 patients (8%) or complete remission in 6 patients (4%) after a median duration of 57 weeks [IQR = 44.25, 65.25]. Side effects leading to discontinuation were ophthalmological events (59%), facial erythema (19.7%) or diffuse AD exacerbation (16.4%). Patients with atopic comorbidities (mainly allergic conjunctivitis) discontinued dupilumab more for side effects than for inefficacy (44.3% vs 9.1%, $p=0.007$). AD phenotype (such as erythrodermic AD, head and neck AD, predominant hand eczema, nummular dermatitis, prurigo-type AD) were not associated with any particular reason for discontinuation. Treatment strategies after discontinuation of dupilumab were: initiation of another systemic treatment (40%), local treatments alone (30%) or restarting of dupilumab (20.7%) after a mean discontinuation time of 21 weeks.

Discussion: Discontinuation of dupilumab for side effects is rare in clinical trials (only 1.8% discontinuation in the phase III CHRONOS trial after 52 weeks of follow-up). However, a previous French real-life study conducted in 2018 in 241 patients reported a discontinuation frequency of 17.4%, comparable to our study, and a discontinuation frequency for side effects of 11.3% after 1 year of use (8.7% in our study at 3 years). These results underline the importance of real-life studies in assessing the benefit/risk ratio of treatments.

Conclusion: Three years after the start of real-life use of dupilumab in AD, our study shows a frequency of discontinuation for side effects of 8.7%, mostly ophthalmological, similar to previous real-life studies. Discontinuation for complete remission is currently a rare modality (only 4% of reasons for discontinuation) in adults.

2. ABSTRACT *français*

Contexte : Le dupilumab, anticorps monoclonal anti IL4Ra, a montré son efficacité dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère mais le rapport bénéfice risque en vie réelle est encore peu documenté. Notre objectif était d'étudier la fréquence des arrêts de traitement, les motifs d'arrêt et les stratégies thérapeutiques après arrêt du dupilumab chez les adultes atteints de DA en vie réelle.

Méthodes : Étude nationale multicentrique rétrospective incluant les patients adultes ayant une DA modérée à sévère pour lesquels le traitement par dupilumab était interrompu (défini par arrêt ≥ 1 mois) entre mars 2017 et septembre 2020.

Résultats : Un total de 968 patients étaient traités par dupilumab dans 16 centres français dans la période de l'étude. Parmi eux, le dupilumab était interrompu chez 150 patients (15,5%) après une durée médiane de traitement de 5 mois [IQR = 3-10]. Les motifs d'arrêt principaux étaient un/des effet(s) secondaire(s) chez 61 patients (40,7%), une inefficacité chez 22 patients (14,7%), une inefficacité couplée à des effets secondaires chez 23 patients (15,3%), un projet de grossesse chez 12 patients (8%) ou une rémission complète chez 6 patients (4%) après une durée médiane de 57 semaines [IQR = 44.25, 65.25]. Les effets secondaires à l'origine de l'arrêt étaient des événements ophtalmologiques (59%), des érythèmes faciaux (19,7%) ou diffuses (16,4%) de la DA. Les patients avec comorbidités atopiques (principalement conjonctivite allergique) arrêtaient le dupilumab davantage pour effets secondaires que pour inefficacité ($p=0,007$). Le phénotype de la DA (classique/cervicofaciale/prurigo/érythrodermie) n'était pas prédictif du motif d'arrêt. Les stratégies thérapeutiques après arrêt du dupilumab étaient : initiation d'un autre traitement systémique (40%), traitements locaux seuls (30%) ou reprise du dupilumab (20,7%) après un délai moyen d'arrêt de 21 semaines.

Discussion : Les arrêts du dupilumab pour effets secondaires sont rares dans les essais cliniques (seulement 1,8% d'arrêt dans l'essai clinique de phase III CHRONOS après 52 semaines de suivi). Une précédente étude française en vie réelle réalisée en 2018 chez 241 patients avait rapporté une fréquence d'arrêt du traitement de 17,4%, comparable à notre étude, et une fréquence d'arrêt pour effets secondaires de 11,3% après 1 an d'utilisation (8,7% dans notre étude à 3 ans). Ces résultats soulignent l'importance des études en vie réelle dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque des traitements.

Conclusion : Trois ans après le début de l'utilisation du dupilumab en vie réelle dans la DA, notre étude montre une fréquence d'arrêts pour effets secondaires de 8,7%, majoritairement ophtalmologiques, similaire aux études en vie réelle précédentes. L'arrêt pour rémission complète est actuellement une modalité rare (seulement 4% des motifs d'arrêt) chez l'adulte.

3. INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is the most frequent chronic inflammatory skin disease. If it mainly affects children, 4.4% of the adults are concerned in the European population (2). The impact on the daily lives of people with AD is important and represents a major therapeutic challenge (41). AD treatment goals are, by reducing the severity of the disease, to improve quality of life. International and European guidelines on the management of AD allows to standardise practices (8,16). For years, there was few therapeutic progress in this field. Before the approval of dupilumab in 2017, the last drug to obtain marketing authorisation for AD was tacrolimus, a topical calcineurin inhibitor, in 2002 (42,43). The therapeutic strategy varies according to the degree of clinical severity. AD classified as moderate to severe corresponds to more than two thirds of patients (68% in France) (2). Current mainstay treatments as topical corticosteroids are sometimes incompletely effective for moderate to severe AD. In case of failure of topical treatments, only broad-acting immunosuppressants like cyclosporine or methotrexate were available before dupilumab approval. Long-term drug-survival studies in daily practice showed high discontinuation rates after one year due to adverse events and/or lack of efficacy, for main systemic treatment of AD as cyclosporine, azathioprine, enteric-coated mycophenolate, and methotrexate (44,45).

Dupilumab, first systemic biological treatment for AD, allows a narrow targeting inflammation pathway of AD. It is a human monoclonal antibody directed against the alpha subunit of the IL-4 receptor. It inhibits the signaling of two major cytokines of the TH2 pathway, IL-4 and IL-13. It obtained European marketing authorisation in 2017 for the treatment of adults with moderate to severe AD requiring systemic treatment. Dupilumab regimen is different from other immunosuppressive treatments in AD such as methotrexate or cyclosporine since it is two initial injections and then one injection every two weeks. Its use is approved in France in cases of failure, intolerance or contraindication of ciclosporin. In phase III clinical trials, as in real-life studies, middle-term efficacy of dupilumab is well demonstrated (29,30,46). Safety data in clinical trials reported various adverse events (AEs) due to dupilumab including injection site reactions (6.0% to 14.5%), conjunctivitis (3.6% to 11.8%) and headaches (4.8% to 9.3%). Discontinuation of dupilumab due to AEs was rare (1.8%) with a maximum follow up time of 76 weeks (47). Real-life studies corroborate efficacy and safety of dupilumab but showed different treatment perspectives with higher ratios of AEs : up to 71% of patients had at least one side effect in the first French cohort of patients treated with dupilumab (33). This gap can be explained because clinical trial populations are selected and not reflective of target population or of actual treatment use. Real-life studies are needed to help clinicians in their treatment strategy on a routine clinical practice. One way to explore the modality of use of treatments in chronic

diseases in a real-life setting are drug-survival studies. Particularly, investigation of reasons for discontinuation of treatment is a way of assessing the effectiveness and safety of treatment in real life. Silverberg et al. show a high persistence of dupilumab at 12 months (77%) suggesting patient satisfaction in a large 18 months retrospective cohort study using a health database (48). Although 16.8% of patients discontinued dupilumab in this study, reasons why the dupilumab was stopped was not investigated. Moreover, treatment strategies after dupilumab discontinuation were not reported. In our experience, four categories of reasons for discontinuation can occur: AE, lack of efficacy, non-compliance or remission. The strategies after discontinuation of treatment are varied and not reported in the trials. It is worthwhile to have a global overview of the management of patients after the discontinuation of dupilumab. Our aim was to analyse the reasons for discontinuation of dupilumab in adults with AD in a large real-life setting study and post-dupilumab therapeutic strategies.

4. METHODS

Study design and population

This national multicentric retrospective cohort was conducted by the Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique. Our population consisted of adult patients (≥ 18 years) with AD treated with dupilumab, no matter how long, and who had stopped or interrupted treatment during the period from March 2017, first ATU (early access programme) period in France, to August, 2020. Non-inclusion criteria were: age < 18 years or under legal protection. Discontinuation was defined as discontinuation ≥ 1 month after starting treatment. All patients were included regardless of the reason for discontinuation, including reinitiation of treatment after the discontinuation period.

Data collection

We collected data from a standardized questionnaire, available in electronic or handwritten versions. They were completed by clinicians using medical records, from March 16, 2020, to September 8, 2020. Baseline characteristics of patients were demographic variables, AD pattern (onset in childhood or adolescence), AD phenotype (non specific type, erythrodermic AD, predominant hands eczema, nummular type, prurigo or head and neck AD), allergic comorbidities (conjunctivitis, asthma, rhinitis, food allergy) and previous treatments for AD. History of dupilumab treatment was enquired as age at onset, duration of treatment and AE occurring during treatment. Main outcome was reasons for discontinuation. If relevant, we collected AE which led to discontinuation and treatment initiated

before stopping the treatment. Finally, we analysed treatment strategies after dupilumab discontinuation.

Statistical Analysis

The sample was described in tables summarising the clinical and demographic characteristics of patients according to the reason for discontinuation of dupilumab. Quantitative variables were described by their mean and standard deviation, or by their median and first and third quartile if the distribution of the variable did not follow a normal distribution. The numbers and frequencies associated with each modality of the categorical variables were also described. For tests of association, we used the Student test (distributions of a quantitative variable between 2 groups), the Mann-Whitney-Wilcoxon test (distributions of a non-normal quantitative variable between 2 groups) or the Fisher Exact test (association between 2 categorical variables). The analyses were carried out using R v4.0.4

5. RESULTS

From a total of 968 patients treated with dupilumab in the study period in 16 centres, 150 patients (15.5%) discontinued dupilumab.

Population Characteristics

In 150 patients, 40.7% were female. The mean age was 42.15 years (± 15.63). Allergic comorbidities were present in 82% of patients with a high prevalence of asthma (64%). More than a third of patients (36.7%) had a history of allergic conjunctivitis. Erythrodermic form of AD was found in 26% and 15.3% of patients had a predominant head and neck phenotype. The other phenotypes, prurigo, nummular eczema, hand eczema, represented 15% of our cohort. In most cases (77.6%), AD had appeared in childhood. A later onset concerned 22.4% of patients, in adolescence or adulthood. Most patients had previously taken another systemic treatment for AD (85.3%), notably cyclosporine (72.5%) (table 1).

Reasons for discontinuation

The patients main reason for discontinuation was AEs in 61 patients (40.7%), lack of efficacy for 22 patients (14.7%), lack of efficacy with AEs for 23 patients (15.3%) and complete remission for 6 patients (4%). Thus, AEs were involved in more than half (56%) of dupilumab discontinuations (Table 2). Reported to the 968 patients treated with dupilumab in this period of time, 6.3% of patients

discontinued treatment due to AE, 2.2% discontinued for inefficacy and 2.3% for both AE and inefficacy.

The median duration of dupilumab treatment before discontinuation was 5 months [IQR 3-10]. The minimum duration of treatment before discontinuation was 8 days and the longest was 26 months. The duration of treatment was significantly shorter in cases of cumulative inefficacy and side effects (median 4 months [IQR 3-8]) than side effects alone (median 5 months [IQR 2-9]) ($p < 0.012$).

Ophthalmological side effects were the most frequent cause of discontinuation: 36 patients out of 150 (24%). Among them, 26 patients had conjunctivitis, six patients had keratitis, and four patients had blepharitis. The management of ophthalmological side effects was disparate. The majority of practitioners combined several treatments before discontinuing dupilumab. There were almost as many different combinations of treatment as there were patients concerned. Artificial tears and eyelid cleansers were most often prescribed.

Factors related to dupilumab discontinuation

Demographic characteristics (age, gender) were not associated with a reason for discontinuation. Similarly, AD phenotype and age at onset of dupilumab were not predictive of the reason for discontinuation. Patients with an history of allergic conjunctivitis developed more conjunctivitis during treatment compared to those without allergic conjunctivitis (56.3% (31/55)) compared to those without allergic conjunctivitis (46,3% (44/95)). Patients with other allergic comorbidities, such as asthma, allergic rhinitis and food allergy, discontinued dupilumab significantly more for side effects than for inefficacy ($p < 0.007$) (table 3).

Adverse events

At least one AE was experienced by 120 patients (80%) but it was not necessarily the cause of discontinuation. Ophthalmological side effects were reported in 50% of cases. Herpetic infections were common (32% of patients) but no-one stopped for this reason alone. Eosinophilia ($> 500/\text{mm}^3$) was reported in 20,7%. However, of the 31 patients who developed eosinophilia, only 6 patients discontinued treatment for this reason. The maximum reported hypereosinophilia was 7000/ mm^3 . We report 28 cases (18.7%) of head and neck exacerbation of AD leading to discontinuation in 12 patients (8%). Seven cases of alopecia areata were reported in our study. The development of paradoxical psoriasis on dupilumab was described in 5 of our patients. Furthermore, 56 patients (37.3%) had two or more side effects. A frequent combination of AE reported in 10 patients (6.8%) was cumulative ophthalmological side effects and head and neck aggravation of AD. The maximum number of distinct AEs per patient was 5 AEs (table 2).

Remission

Six patients discontinued dupilumab for full remission. There was no specific phenotypic profile. The duration of treatment before discontinuation in these patients ranged from 8 to 24 months. The median duration of treatment before discontinuation was 57 weeks [IQR = 44.25, 65.25], which is about 14 months. Only one of these six patients relapsed six months after discontinuation, requiring restarting dupilumab. He is currently in partial remission on dupilumab.

Strategy after dupilumab discontinuation

Post-dupilumab strategies were for most patients the initiation of an alternative systemic treatment (60 patients, 40%) such as methotrexate (34 patients, 22.7%), JAK inhibitors (11 patients, 7.3%), cyclosporine (8 patients, 5.3%), MMF (2 patients, 1.3%) or azathioprine (1 patient, 0.7%) (table 2). Local treatments alone were decided for 45 patients (30%). Another strategy was the reinitiation of dupilumab in 31 patients (21.5%) after a median time of 13 weeks [IQR = 8-28] after initial discontinuation. When restarting dupilumab, a 600 mg loading dose followed by regular 300 mg injections at 2-week intervals were prescribed in 15 cases (48.4%). In five patients, the doses were spaced three to eight weeks apart. Among the 31 patients who restarted dupilumab, full remission was observed for 13 patients, 8 were in partial remission, 2 relapsed, 1 stopped dupilumab again, 1 was lost to follow-up and data were missing for 6 patients. Dupilumab was reinitiated after discontinuation for AE in 13 patients. In two patients with injections spaced every four weeks there was no recurrence of side effects (fatigue, headaches and head and neck flares) and complete remission was noted. In one patient who stopped due to keratitis, spacing the injections every three weeks prevented a recurrence but the patient was only in partial remission. An attempt to go back to every two weeks for better control of AD resulted in a recurrence of keratitis. Lastly, a patient treated with dupilumab for AD and asthma had fluctuating secondary hypereosinophilia (up to 3754/mm³) following the introduction of dupilumab. Since spacing every three weeks, then four weeks did not allow resolution of the hypereosinophilia, spacing every two months was decided. The eosinophilia is now stable at around 1000/mm³ and the AD is well controlled (IGA 1). Finally, in some centers, clinical trials with tralokinumab or JAK inhibitors were also an alternative and were provided in seven cases (4.7%).

6. DISCUSSION

Our results show a dupilumab discontinuation rate of 15.5% over a three-year period of dupilumab use in France. This contrasts with clinical trials where low rates of discontinuation were reported (2.2%-11.5%) (29–31). For instance, in a phase III clinical trial, only one patient had stopped due to AE and one due to lack of efficacy among the 110 patients of the dupilumab plus topical corticosteroids group after a following period of 52 weeks (29). However, the largest retrospective cohort of patients in North America, identified a rate of discontinuation up to 16.8% of patients over a 18 months period (48). Likewise, a previous French real-life study conducted in 2018 in 241 patients reported a treatment discontinuation frequency of 17.4%, comparable to our study (33). We suggest several reasons why there are more withdrawals in real life than in clinical trials. Firstly, patients are less selected in real life, often less severe and with more comorbidities. Second, patients are also less adherent to treatment than in clinical trials. Finally, the proportion of discontinuation also depends on the available treatment alternatives. The availability of Jak inhibitors is an interesting new alternative for the management of patients with AD.

In our study, the main reasons for discontinuation of dupilumab were lack of efficacy and side effects, of which the main ones were ophthalmological side effects, facial erythema and diffuse exacerbations of AD.

Characteristics of our cohort showed a high level of atopic comorbidities (82% had at least one atopic comorbidities) compared to other studies (49.8%) (48). There is a potential link between treatment discontinuation and allergic comorbidities. The number of patients with asthma in our population was higher than in the selected trial population (64% vs 41%). The same proportion of patients with a history of asthma has been found in other real-life studies (33,46). The high prevalence of asthma in real-life studies might be due to the fact that dupilumab also has marketing authorisation for asthma, allowing dual action in routine practice in these atopic patients.

Ophthalmological AE has been reported as an AE of dupilumab since the beginning of the use of this treatment in AD. Dupilumab-induced conjunctivitis are often mild but may lead to visual impairment (49,50), therefore, awareness and early recognition of this AE is important. Phase III trials report between 1.7% and 5.6% occurrence of conjunctivitis, considered as treatment related, in patients who received dupilumab compared with those who received placebo (29–31). In a meta-analysis of 22 studies on dupilumab in AD, in a real-world setting, conjunctivitis was reported in a pooled proportion of 26,1% (32). We report almost 1/4 of discontinuation due to ophthalmological side effects. These side effects represent an obstacle in the use of this medication. Surprisingly, no ophthalmological side effects were observed in patients who had been treated with dupilumab for asthma or nasal polyposis.

Hence, there is a unique connection between the mechanism of dupilumab-induced ophthalmological AE and AD. The underlying mechanism of conjunctivitis could be due to the upregulation leading to an increase of Th1 response by blocking Th2-mediated inflammation cytokines (IL4, IL13). Th1 pathway leads to interferon gamma-mediated inflammation resulting in evaporative dry eye disease (51). Maudinet et al. evaluated ocular surface findings in patients before the first injection of dupilumab and found abnormalities in 64% of patients. Management of ocular abnormalities at initiation reduced the prevalence of conjunctivitis by half during follow-up (52). Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis were investigated in a case series of 12 patients who reported developing conjunctivitis secondary to dupilumab treatment for AD. Severe conjunctivitis was more likely to develop in patients with more severe baseline AD who had a good response to dupilumab and with at least one atopic condition in addition to AD (53). Our study highlights that patients with allergic conjunctivitis discontinued dupilumab more because of side effects (mostly ophthalmological AE) than because of inefficacy. We suggest that patients with a history of allergic conjunctivitis be prior referred to an ophthalmologist. Levine et al. propose an algorithm for evaluating and managing dupilumab-associated conjunctivitis based on one clinical case (50). Ongoing large prospective studies will help standardise management strategies for ocular complications of dupilumab.

Hypereosinophilia and dupilumab

In our cohort of 150 patients, 31 patients (20.7%) developed eosinophilia (defined as eosinophil blood count (EBC) $\geq 500/\text{mm}^3$). Six of them discontinued dupilumab because of this reason exclusively (4%). In therapeutic trials, 16.4 to 28% of patients with a normal eosinophil rate at inclusion developed eosinophilia (29,30). However, the kinetics of these EBC were reassuringly transient: increases in eosinophils level at weeks 4 and 8 with subsequent decreases toward or below baseline by week 16 (54). In a French real-life study of 653 patients, 59 patients i.e. 9% developed hypereosinophilia (HE) (defined as EBC $\geq 1500/\text{mm}^3$) about 2.5 months after dupilumab initiation. Dupilumab was discontinued for 15/59 patients (25%), owing exclusively to persistent and/or important ($>2000/\text{mm}^3$) HE in 6/15 patients (55). Another retrospective study suggests that HE could be a predictive biomarker of poor response to dupilumab. They reported four cases with less improvement than other dupilumab treated patients (using EASI score), all with high levels of EBC at week 16 of treatment. Two studies indicated the absence of HE as a predictive biomarker of response and hypothesised that eosinophils inhibit group 2 innate lymphoid cells and may therefore influence the mechanisms of action of dupilumab (56,57). In our study, only two patients who developed eosinophilia secondary to dupilumab, discontinued treatment due to inefficacy. Our data therefore do not support the hypothesis that eosinophilia is a biomarker of response to dupilumab. Furthermore, no clinical signs

of organ involvement due to HE have been reported to date. The transient nature of HE in the majority of cases is reassuring and does not require monitoring.

Alopecia areata and dupilumab

Our study reported seven cases of alopecia areata (AA). It is established that AD is a comorbid condition commonly associated with AA (58,59). Furthermore, patients with AD seem to have a more severe form of AA (60). Recently, research showed that AD and AA shared part of the same immune pathway with a Th2-upregulation (61). Hence, a role could be possibly speculated for dupilumab in AA (62). Of the published post-market reports, there are cases of hair loss and cases of hair regrowth with dupilumab. Patients who developed AA on dupilumab had sebaceous gland atrophy on biopsy leading to the diagnosis of an AA-like reaction rather than classic AA (34). One study compared these different cases and showed different profiles in these patients. The patients in whom the hair had grown back had a history of severe AD from childhood with other atopic comorbidities. On the contrary, patients developing AA-like reactions on dupilumab had a recent history of AD without other atopic comorbidities. Their hypothesis is that a long history of severe AD and allergic comorbidities may be associated with stronger Th2 skewing leading to switch of regulatory T cell (Tregs) to a Th2 phenotype. Yet, Tregs are important for proliferation and differentiation of hair follicles. Therefore the blockage of Th2 pathway with dupilumab allows for a return of Tregs function and number with subsequent hair regrowth in these patients. Correspondingly, patients with shorter duration of AD have less Th2 skewing, associated with less effect on Tregs cells. Down regulation of Th2 pathway with dupilumab use may result in a skewing to Th1 pathway promoting the pathogenesis of AA (35). This immune deviation appears to be a source of other side effects since among the seven cases of alopecia areata in our study, six were associated with other side effects such as head and neck exacerbation or eosinophilia.

Induced psoriasis and dupilumab

Induced psoriasis is a rare side effect since about thirty cases have been described in the literature. Indeed, in our cohort, five patients had this side effect, four patients stopped due to side effects and one patient stopped due to side effects and lack of efficacy. A French study described a series of seven AD patients with de novo psoriasis on dupilumab. Among them, five patients presented plaque psoriasis, three patients had generalized pustular psoriasis and one patient developed nail psoriasis. None of them developed psoriasis arthritis. This side effect led to discontinuation in five patients out of seven and four patients required systemic therapy (63). This reaction is similar to that of known psoriasis induced by TNF inhibitors. One hypothesis is that by blocking the Th2 pathway, dupilumab

may induce an immune deviation with overproduction of IL23 and IL17 expressed by de novo psoriasis. An interesting case of co-occurrence of psoriasis of the scalp and AA affecting both the scalp and eyelash, has been reported by Beaziz et al. (36). This emphasises the immune deviation induced by dupilumab toward the Th1-pathway.

Facial erythema

Facial erythema, also reported as head and neck redness in the literature, is characterized by paradoxical flaring of facial dermatitis. This side effect is often experienced in patients treated with dupilumab in common practice and is unpleasant for patients. Surprisingly, this adverse event is not described in clinical trials. Presumably, this side effect has been attributed to AD flares and ineffectiveness of dupilumab in clinical trials. Facial redness led to discontinuation of dupilumab in 12 cases in our study. A US study found a 10% prevalence of dupilumab facial redness in a cohort of 111 patients treated with dupilumab. They did not find significant association between facial redness and concomitant ocular surface disease with dupilumab (38). Although, we report 19 patients with concomitant ocular adverse events and head and neck exacerbation and this combination of side effects has been prior reported in the literature (64). A systematic review found a total of 101 patients with reported dupilumab-induced facial or neck erythema in 16 studies. Among them, half of the patients had head and neck involvement at baseline (52/101). For those patients, a conceivable explanation would be that patients may have stopped topical corticosteroids after initial improvement with dupilumab. Discontinuation of topical corticosteroids on the face is known to cause rosacea-like dermatitis and may be the cause of the suspected cases of facial redness on dupilumab. Besides, 45 patients out of 101 patients reported skin symptoms different from those of pre-existing AD which suggest that this AE is not similar to facial AD exacerbation. An alternative explanation would be an activation of the TH17 pathway, leading to proliferation of the *Malassezia furfur* (65). Thus, antifungal treatment may be appropriate (66). Only 11% cases discontinue dupilumab (11/101) implying that they were less bothered by this side effect than by their underlying skin condition (37). This side effect has also been reported in children and adolescents, mainly in post-pubertal children (39).

Cutaneous T-cell lymphoma and dupilumab

In one patient in our study, treatment was stopped due to the diagnosis of a cutaneous T-cell lymphoma. It was a 47-years-old man, who had clinically presumed head and neck predominant AD with adult onset then persistent. He had a history of asthma and allergic rhinitis. After seven weeks of treatment with dupilumab, he developed a diffuse exacerbation of his eczema, particularly on the head and neck area, and alopecia with follicular lesions of the scalp. New biopsies were performed,

finding an aspect consistent with cutaneous T-cell lymphoma. This event is considered to be an initial misdiagnosis rather than a side effect of dupilumab. Indeed these two conditions can be pruritic dermatoses with a similar clinical appearance. Also, immunologically, both are characterised by Th2 pathway upregulation, elevated serum IgE and impaired cellular immunity (67). A case series of 7 patients with progression of cutaneous T-cell lymphoma after dupilumab was reported showing that dupilumab seems to temporarily relieve pruritus and erythema, but long-term use leads to worsening or progression of cutaneous T-cell lymphoma (68). Another case of discontinuation for suspicion of cutaneous T-cell lymphoma was reported in our cohort, but biopsies refuted this diagnosis and the previously successful treatment was restarted.

There were no parasitic infections in our cohort, as well as in the literature. Increased susceptibility to helminthic infections was found in mouse models due to deletion of IL-4R α , preventing dendritic cell maturation (69) but has never been described in real life to our knowledge.

Pregnancy and dupilumab

In our cohort, 12 patients discontinued dupilumab for pregnancy wish. Three women restarted dupilumab after their pregnancy. Among them, one is in complete remission after 18 months of treatment, one is in partial remission after 10 months of treatment, and one is lost to follow-up. There is no data on the risks of dupilumab in pregnancy. Therefore, in case of pregnancy or planned pregnancy, treatment should be discontinued.

COVID-19 and dupilumab

The COVID-19 pandemic appears to be a new reason for discontinuation of several biotherapies prescribed in chronic skin diseases (70). Three patients were affected in our cohort. Discontinuation of treatment was due to COVID-19 infection, at the patient's request considering the health crisis, or due to problems with continuity of care. There was a five-week delay after COVID-19 infection before reinitiation of dupilumab in one patient. The European task force on AD statuted on continuation of all systemic immune-modulating treatment including immunosuppressive therapy of AD patients. Indeed, exacerbations of underlying diseases can have a larger negative impact on patients' immunity. In any case, abrupt discontinuation of stable systemic therapy may lead to exacerbations of AD and its comorbidities. In case of COVID-19 infection, the discontinuation of systemic treatments should be discussed in a multidisciplinary consultation meeting on a case-by-case basis (71). If the overall immunosuppressive therapy, such as cyclosporine, affects the entire immune system, dupilumab is a targeted biological agent. This AD treatment may be preferred during the COVID-19 pandemic as it is

not considered to increase viral infection. However, this is a theoretical advantage that is not supported by solid clinical data.

Remission on dupilumab

Even though no recommendation has been established on stopping for remission, our patients are often in demand after a prolonged remission. A randomized clinical trial tried to evaluate maintenance of clinical response and long-term safety of dupilumab monotherapy with less frequent regimens (dupilumab every four weeks or every eight weeks) or drug withdrawal (after 16 weeks). Longer dosage intervals as well as discontinuation of dupilumab after 16 weeks resulted in a diminution of long-term maintenance of efficacy. There were no safety advantages with for instance similar conjunctivitis rates. Furthermore they show higher incidence of immunogenicity (antidrug antibodies) with less frequent dosage intervals. In this study discontinuation occurs after only 16 weeks of effective treatment which could be a little premature (72). Common practices vary regarding of dose spacing or permanent discontinuation. Further studies are needed to determine recurrence after stopping dupilumab. As most patients with AD are young, prolonged treatment is prone to compliance problems and loss to follow-up. However, if there is a loss of effectiveness when restarting dupilumab, these interruptions could be reconsidered with the patient.

Post-dupilumab strategy

In our study, the main treatment prescribed after discontinuation was topical treatments alone. This could be due to reluctance of side effects, near-remission or remission, or lack of alternative. Temporary discontinuation of dupilumab followed by its subsequent reintroduction is a common strategy adopted by dermatologists. This choice seems logical in case of pregnancy for example (3 patients in our cohort), surgery (2 patients) but it is also found after discontinuation for side effects. Methotrexate was the most commonly prescribed systemic treatment after discontinuation of dupilumab (22.7%). This can be explained by the good knowledge of this drug in common practice. Although post-dupilumab strategy depends on availability of systemic drugs in the center at the time of the study. The data collected is therefore only indicative as the therapeutic landscape for AD is rapidly expanding.

Limitation

Treatment efficacy in our patients could not be assessed due to missing data. The SCORAD, IGA, EASI and DLQI scores to assess treatment efficacy were missing data in the majority of cases. In routine clinical practice, these scores are not systematically performed due to lack of time. By deduction, we

can imagine that patients who stopped for side effects alone, had at least partial efficiency. Another limit of our study is that we had no information about the patients who continued the treatment, thus drug survival analysis could not be conducted.

Conclusion

The study of reasons for discontinuation treatments in chronic diseases is a robust endpoint that assesses both treatments' safety and effectiveness in a real-life setting. On the basis of three years' experience of prescribing dupilumab in AD in France, the discontinuation rate of this treatment in this study is 15.5%. More than half of the reasons for discontinuation (56%) were related to side effects. Ophthalmic side effects, mainly conjunctivitis, were the most reported reason for discontinuation (24%). But other less reported side effects were also attributable, such as head and neck erythema, induced psoriasis and alopecia areata. Nevertheless, discontinuations due to lack of efficacy accounted for 30% of discontinuations with or without side effects. Far ahead of discontinuations for remission (4%), which remains currently rare. This can be explained by the absence of guidelines on the modalities of discontinuation for remission, due to the current lack of data. Hence, common practices vary when complete remission occurs, including dose spacing regimen or permanent discontinuation of dupilumab. Further studies are needed to determine the rate of relapse after stopping dupilumab. Our results underline the importance of real-life studies in assessing the benefit/risk ratio of systemic treatments in AD. We provide a new perspective on dupilumab, currently the frontrunner in AD treatment.

Acknowledgements.

Financial support from the pharmaceutical industry or any other source: NONE

Conflict of Interest: NONE

RESEARCH LETTER

Reasons for Discontinuation of dupilumab in Adult Atopic Dermatitis in Real Life

Dear Editor, Dupilumab, an anti-IL-4 α monoclonal antibody, has shown a positive benefit-risk ratio in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis (AD) in clinical studies (29). Persistence on dupilumab has recently been reported to be high in a real-life setting with 77% of patients remaining in treatment for 12 months in a retrospective study including 1,963 patients with AD but reasons for discontinuation were not investigated (48). Investigation of the reasons for discontinuation of treatments in chronic diseases is a way of assessing both the safety and the effectiveness of a given treatment in a real-life setting. Our aim was to investigate the frequency of treatment discontinuation, the reasons for discontinuation and the alternative treatment strategies after discontinuation of dupilumab in adults with AD.

We have conducted a retrospective multicentric (16 centres) study in adult patients with moderate to severe AD for whom dupilumab was discontinued (defined as discontinuation ≥ 1 month) between March 2017 and September 2020.

From a total of 968 patients treated with dupilumab in the study period, 150 patients (15.5%) discontinued their treatment after a median treatment duration of five months [IQR = 3-10]. Among this cohort, the main reasons for discontinuation were side effect(s) in 61 patients (40.7%), lack of efficacy in 22 patients (14.7%), lack of efficacy and side effect(s) in 23 patients (15.3%), planned pregnancy in 12 patients (8%), disease remission in six patients (4%) or various other reasons for 26 patients (17.3%). Among the six patients who stopped treatment due to AD remission, the median duration of treatment was 57 weeks [IQR = 44.25, 65.25]. One of these patients relapsed 6 months after discontinuation, requiring reintroduction of dupilumab. Side effects which lead to dupilumab discontinuation were, among others, ophthalmological side effects (36 patients, 24%), facial erythema (12 patients, 8%), diffuse AD exacerbations (10 patients, 6.7%), asymptomatic eosinophilia (6 patients, 4%), alopecia areata (4 patients, 2.7%), induced psoriasis (4 patients, 2.7%) (table 4). Although herpes infections were frequently reported side effects, no patient stopped dupilumab for this reason.

Patients with atopic comorbidities (mainly allergic conjunctivitis) were more likely to discontinue dupilumab because of side effects rather than lack of efficacy (44.3% vs 9.1%, $p=0.007$). Demographic characteristics, such as age, gender, AD phenotype (such as erythrodermic AD, head and neck AD, predominant hand eczema, nummular dermatitis, prurigo-type AD) or age at onset of dupilumab were not associated with any particular reason for discontinuation. Treatment strategies after discontinuation of dupilumab were: initiation of another systemic treatment (60 patients, 40%), topical treatments alone (45 patients, 30%) or reinitiation of dupilumab (31 patients, 20.7%) (table 4).

For this latter strategy, the median time of dupilumab restart was 13 weeks [IQR = 8-28], with a single 600 mg loading dose (15 patients, 48.4%) followed in the majority of cases (24 patients, 77.4%) by regular injections at 2-week intervals. Among the 31 patients who restarted dupilumab, full remission was observed in 13 patients (41.9%). In patients who stopped because of side effects, and then restarted treatment (5/31), the strategy was to increase the dosage interval to between three and eight weeks.

Discontinuation of dupilumab due to side effects is rare in clinical trials (only 1.8% in a phase III trial, including 110 patients with a follow-up period of 52 weeks) (29). However, a previous real-life setting 2018 study conducted in 241 patients reported a discontinuation frequency of 17.4%, similar to that of our study, and a discontinuation frequency due to side effects of 11.3% after one year of use (33). Conjunctivitis is a frequently reported side effect in patients treated with dupilumab in clinical trials (3.6% to 11.8%) (29–31). Three out of 1,491 patients discontinued dupilumab due to conjunctivitis in a clinical trial with a 76-weeks follow-up (0.2%) (47). We report 3.7% of discontinuation due to ophthalmological side effects in a real-life setting.

Three years after approval of dupilumab for AD in France, our study shows an overall frequency of discontinuation due to side effects (mostly ophthalmological) of 8.7%, similar to previous real-life studies. We report that discontinuation of the drug for complete remission is currently rare in adults, although common practices vary when disease remission occurs, including dose spacing regimen or permanent discontinuation of dupilumab. Further studies are needed to determine the rate of relapse after stopping dupilumab. Our results underline the importance of real-life studies in assessing the benefit/risk ratio of systemic treatments in AD.

NOUVEAUX TRAITEMENTS DE LA DA

Les traitements pour la DA se développent rapidement grâce à l'étude de plus en plus précise des voies de l'inflammation dans la DA. De nombreuses molécules sont émergentes (tableau 4).

Innovations dans les thérapies topiques

Le développement des nouveaux traitements topiques répond à un besoin dans la DA, notamment chez l'enfant, de limiter les effets secondaires à long-terme induits par les dermocorticoïdes. Le crisaborole (Eucrisa®) est un inhibiteur topique de la phosphodiesterase 4 ayant montré une efficacité significativement supérieure au véhicule dans des essais cliniques de phase III. Une application biquotidienne serait nécessaire pour obtenir une efficacité. Le gain apporté par ce nouveau traitement topique semble toutefois modeste puisque seulement 31,4% des patients traités avec crisaborole vs 18,0% des patients traités avec le véhicule obtenaient un score IGA à 0 ou une amélioration de deux points du score IGA ($p < 0.001$) (73). Son efficacité n'a pas été comparée à celle des dermocorticoïdes, ni des inhibiteurs de calcineurine topique. Les effets secondaires rapportés lors de l'utilisation à long terme sont : une poussée de DA (3,1% des cas), des douleurs au site d'application (2,3% des cas), une infection locale (1,2% des cas) (74). Il a été approuvé dans le traitement de la DA légère à modérée chez les patients âgés de deux ans et plus aux États-Unis mais il n'est pas encore autorisé en France.

JAK inhibiteurs

Plusieurs molécules inhibitrices des janus kinases (JAK) ont fait très récemment l'objet d'essais cliniques dans le traitement de la DA modérée à sévère, en particulier le baricitinib, l'abrocitinib et l'upadacitinib. Les kinases intracellulaires JAK activent les protéines STAT afin qu'elles se dimérisent et se transloquent dans le noyau cellulaire pour augmenter l'expression génétique des médiateurs de l'inflammation. Certains des traitements inhibiteurs sont sélectifs pour une protéine JAK particulières (JAK1, JAK2, JAK3 ou TYK2) tandis que d'autres inhibent majoritairement 2 types de JAK (JAK1/JAK2 ou JAK1/JAK3) ou d'autres inhibent toute la famille des JAK.

Baricitinib

Le Baricitinib est le premier traitement JAK inhibiteur à obtenir l'AMM et le remboursement en février 2021 dans le traitement de la DA modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication de la ciclosporine. Son action est dirigée contre deux janus kinase : JAK1 et JAK2. Dans les essais cliniques de phase III, le baricitinib à la dose de 4mg a un effet modeste en monothérapie puisque 24,8% des patients atteignaient EASI-75 à S16 (vs 8,8% des patients recevant le placebo, $p \leq 0,001$) (75). L'efficacité est supérieure en cas d'association aux DC, EASI-75 à S16 : baricitinib + DC 48

% vs placebo + DC 23 %, $p \leq 0,001$) (76). L'efficacité du baricitinib semble se maintenir à long terme (77). Dans les essais de phase III, les effets indésirables les plus fréquemment décrits ont été des infections (jusqu'à 26% de rhinopharyngites, 5% d'infections des voies aériennes supérieures) et des céphalées (jusqu'à 11%). Le profil de tolérance semble similaire à celui observé dans la polyarthrite rhumatoïde si ce n'est la survenue d'infection à herpès simplex, plus fréquente chez les patients ayant une DA (jusqu'à 7 %). Il existe également des perturbations du bilan biologique avec une élévation des CPK, retrouvée chez environ 15 à 20% des patients. Cette élévation des CPK étant majoritairement de grade I, sans rhabdomyolyse et transitoire, leur surveillance est discutée. Enfin des dyslipidémies sont rapportées, principalement dans les études réalisées sur la polyarthrite rhumatoïde. Celles-ci sont réversibles sous statines. Il est recommandé de surveiller le bilan lipidique avant le traitement et à 12 semaines du début du traitement.

Abrocitinib

L'abrocitinib est un JAK inhibiteur sélectif de JAK1. Son efficacité dans la DA est prometteuse dans les essais de phase III : 63% à 70,3% des patients traités par abrocitinib à la dose de 200mg/j ont obtenu un EASI-75 à 12 semaines (versus placebo $p < 0.001$) (78,79). Les effets secondaires rapportés étaient des conjonctivites chez 6% des patients, et des nausées chez 9 à 20% des patients.

Upadacitinib

Upadacitinib agit de la même manière que l'abrocitinib en inhibant sélectivement la JAK1. Son efficacité était supérieure au placebo dans les essais de phase III, 77,1% des patients traités par upadacitinib à la dose de 30mg/j en association aux dermocorticoïdes atteignaient EASI-75 ($p < 0.0001$) (80). La tolérance du traitement était globalement satisfaisante. L'émergence de cas d'acné (14%) dose-dépendant devra être surveillée dans la pratique clinique. Sur le plan infectieux, le groupe traité par upadacitinib avait également davantage d'herpès buccal (8%) (80). Un essai clinique comparant le dupilumab à l'upadacitinib retrouvait une efficacité supérieure de l'upadacitinib (EASI-75 à 16 semaines : 71%) par rapport au dupilumab (61%) (81).

Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 neutralisant IL13. Dans deux études de phase III, 25% à 33,2% des patients traités par tralokinumab en monothérapie obtenait un EASI-75 à S16 vs placebo ($p < 0.001$) (82). En cas d'association avec des DC, le pourcentage de patients atteignant EASI 75 à S16 s'élevait à 56% ($p < 0.001$) (83). En agissant sur la voie de l'inflammation semblable au dupilumab il n'est pas étonnant de retrouver des effets indésirables comparables. Les conjonctivites,

surveillées avec un intérêt particulier, étaient retrouvées chez 13,1% des patients. Si la plupart des conjonctivites rapportées étaient considérées comme légères à modérées, elles entraînaient un arrêt de traitement chez un patient. De même, des céphalées, des réactions au site d'injection et des infections des voies respiratoires supérieures étaient rapportées plus fréquemment avec le tralokinumab par rapport au placebo. Des études de comparaison avec le dupilumab seraient intéressantes afin de connaître leur rapport bénéfice-risque respectif.

Némolizumab

Le Némolizumab offre une nouvelle approche thérapeutique en ciblant la sous unité alpha du récepteur de l'IL-31. L'IL-31 agirait directement sur les neurones sensoriels induisant la sensation de prurit. Les essais cliniques de phase III ont rapporté, chez les patient recevant le némolizumab, une diminution moyenne du prurit de 42,8 % sur l'échelle analogique visuelle (EVA) à 16 semaines (vs placebo $p < 0,001$). Cet effet était prolongé à 64 semaines. Bien que n'incluant pas le prurit, les scores IGA et EASI étaient significativement plus bas dans le groupe recevant le némolizumab (84). Ceci peut s'expliquer entre autres par le rôle du prurit dans l'aggravation et l'entretien des lésions de DA mais aussi par l'action de l'IL-31 sur la voie de l'inflammation Th2. Le némolizumab entraînait des réactions au point d'injection chez 8% des patients. D'autres effets secondaires, tel qu'un œdème périphérique, ont été décrits et seront à surveiller sur des cohortes plus importantes et avec un suivi plus long.

CONCLUSION

La DA a vu son arsenal thérapeutique s'enrichir au cours des dernières années. La connaissance du rapport bénéfice-risque des médicaments est essentielle pour appréhender une stratégie thérapeutique singulière à chaque patient. Actuellement, le dupilumab est le plus ancien de ces nouveaux traitements et celui pour lequel nous avons le plus d'expérience cumulée, bien que sa prescription soit limitée en France en cas d'inefficacité ou de contre-indication à la ciclosporine. A 3 ans de son utilisation en pratique courante, notre étude en vie réelle apporte un nouvel éclairage sur les modalités d'utilisation du dupilumab dans la DA. Le motif d'arrêt principal du dupilumab est les effets secondaires ophtalmologiques invalidants (24%) tels que les conjonctivites ou les kératites. Les patients présentant un antécédent de conjonctivites allergiques arrêtent plus fréquemment le traitement pour des effets secondaires ophtalmologiques. Des réactions paradoxales telles que les exacerbations diffuses de la DA, les épisodes d'érythème facial ainsi que les psoriasis induits sont des effets secondaires conduisant souvent à l'arrêt du traitement. Nous n'avons pas retrouvé de caractéristiques associées à l'arrêt du dupilumab pour inefficacité. L'arrêt du dupilumab pour rémission reste pour l'instant un événement rare (4%) devant l'absence de recommandation. La stratégie post-dupilumab dépend du motif d'arrêt et de la disponibilité des autres médicaments au moment de l'étude. En cas d'arrêt pour effets secondaires, le dupilumab était repris dans 21,7% des cas, une fois la résolution de l'effet secondaire ou de l'événement intercurrent (grossesse, chirurgie). Dans notre cohorte, il n'y avait pas de récurrence de l'effet secondaire dans la majorité des cas et l'efficacité du traitement était conservée. Enfin, d'autres traitements systémiques étaient souvent envisagés, notamment les JAK inhibiteurs actuellement en plein essor dans le traitement de la DA.

TABLE

Table 1: Baseline characteristics

Characteristic	Sample, N=150
Gender, n (%)	
Women	61 (40,7)
Men	89 (59,3)
Age (mean (SD))	42.15 (15.63)
Allergic Comorbidities	
Asthma	96 (64.0)
Rhinitis	86 (57.3)
Conjunctivitis	55 (36.7)
Food allergy	22 (14.7)
AD pattern	
onset in childhood	111 (77.6)
Appearance in early childhood (0-3 yrs) then persistent	68 (45,3)
Appearance in childhood (4-11 yrs) then persistent	17 (11,3)
Biphasic (childhood onset then remission then recurrence)	26 (17,3)
onset in adulthood	32 (22.4)
Appearance as a teenager (12-17 yrs) then persistent	8 (5,3)
Adult onset then persistent	23 (15,3)
AD phenotype	
Non specific	67 (44.7)
Erythrodermic AD	39 (26.0)
Head & Neck AD	23 (15.3)
Prurigo	10 (6.7)
Nummular dermatitis	6 (4.0)
Predominant Hands eczema	5 (3.3)
Previous treatments	
Phototherapy	85 (56.7)
Systemic treatments	128 (85.3)
Cyclosporine	108 (72,5)
Methotrexate	61 (40,9)
Azathioprine	11 (7,4)
Mycophenolate mofetil	6 (4)
None	5 (3,3)

Table 2: Modality of treatment with dupilumab and post dupilumab strategy

Characteristic	Sample, N=150
Age at onset of dupilumab (mean (SD))	39.26 (15.63)
Duration of dupilumab before discontinuation (months) (median (IQR))	5.00 [3.00, 10.00]
Adverse Events, n (%)	120 (80)
Ophthalmological*	75 (50)
HSV infection	48 (32.0)
Eosinophilia	31 (20.7)
Facial redness	28 (18.7)
AD flares	21 (14.0)
Headaches	7 (4.7)
Alopecia areata	7 (4.7)
Injection Site Reaction	6 (4.0)
Induced Psoriasis	5 (3.3)
Others**	21 (14)
None	30 (20.0)
Reason for discontinuation, n (%)	
Adverse Events	61 (40.7)
Adverse Events + Lack of efficacy	23 (15.3)
Lack of efficacy	22 (14.7)
Pregnancy or plans of paternity	12 (8.0)
Remission	6 (4.0)
Others***	26 (17.3)
Adverse Events which lead to dupilumab discontinuation, n (%)	
Ophthalmological*	36 (24)
Facial erythema	12 (8.0)
Diffuse AD exacerbation	10 (6.7)
Eosinophilia	6 (4.0)
Alopecia areata	4 (2.7)
Induced Psoriasis	4 (2.7)
Headaches	1 (0.7)
Injection Site Reaction	1 (0.7)
HSV infection	0 (0.0)
Others****	8 (5.3)
Multiple AE	2 (1.3)
Post-dupilumab strategy, n (%)	
Systemic treatments	60 (40.0)
Cyclosporine	8 (5.3)
Methotrexate	34 (22.7)
Mycophenolate mofetil	2 (1.3)
Azathioprine	1 (0.6)
JAK inhibitor	11 (7.3)
Others*****	4 (2.7)
Topical treatments only	45 (30.0)
Restarting of dupilumab	31 (20.7)
Phototherapy	3 (2.0)
Lost to follow up	11 (7.3)

*conjunctivitis (n=26), blepharitis(n=4) keratitis (n=6)

** asthenia (n=4) digestive symptoms (n=4), arthralgia (n=2), asthma exacerbation (n=2), genital erosive lichen planus (n=1), anaphylaxis (n=1), toxidermy (n=1), hepatitis (n=1), cutaneous lymphoma (n=1), adenopathy (n=1), dysgueusia and anosmia (n=1) VZV infection (n=1) Fixed urticarial eruption (n=1)

***non-compliance (n=9), lost to follow-up (n=4), COVID-19 (n=3), surgery (n=2), issues with insurance coverage (n=3), wish of the patient (n=2), suspicion of cutaneous lymphoma (n=1), depression (n=1), uncontrolled asthma (n=1)

****asthenia (n=2), digestive symptoms (n=1), genital erosive lichen planus (n=1), anaphylaxis (n=1), toxidermy (n=1), hepatitis (n=1), cutaneous lymphoma (n=1)

*****apremilast (n=1), clinical trial(n=3)

Table 3: Factors related to dupilumab discontinuation

	Adverse Events n=61	Lack of efficacy n=22	p value
Gender			0.712
Women	24 (39.3)	7 (31.8)	
Men	37 (60.7)	15 (68.2)	
Age (mean (SD))	39.74 (14.05)	43.23 (16.04)	0.339
Allergic Comorbidities			
Conjunctivitis	27 (44.3)	2 (9.1)	0.007
Asthma	48 (78.7)	11 (50.0)	0.023
Rhinitis	38 (62.3)	8 (36.4)	0.065
Food allergy	12 (19.7)	0 (0.0)	0.058
Onset of AD			0.327
in childhood	47 (85.5)	16 (72.7)	
in adulthood	8 (14.5)	6 (27.3)	
AD phenotype			0.738
Non specific	33 (54.1)	9 (40.9)	
Erythrodermic AD	11 (18.0)	6 (27.3)	
Predominant Hands eczema	1 (1.6)	0 (0.0)	
Nummular dermatitis	2 (3.3)	2 (9.1)	
Prurigo	5 (8.2)	2 (9.1)	
Head & Neck AD	9 (14.8)	3 (13.6)	
Previous treatments			1.000
Phototherapy	34 (55.7)	12 (54.5)	
Systemic treatments	55 (90.2)	20 (90.9)	
Age at onset of dupilumab	36.79 (14.09)	40.64 (15.80)	0.291
Adverse Events			< 0,001
Ophthalmological*	44 (73.3)	5 (22.7)	
HSV infection	7 (11.5)	12 (54.5)	
Headaches	4 (6.6)	0 (0.0)	
Injection Site Reaction	2 (3.3)	0 (0.0)	
Eosinophilia	14 (23.0)	2 (9.1)	
Facial erythema	17 (27.9)	2 (9.1)	
Diffuse AD exacerbation	3 (4.9)	5 (22.7)	
Induced Psoriasis	4 (6.6)	0 (0.0)	
Alopecia areata	4 (6.6)	0 (0.0)	
None	0 (0.0)	10 (45.5)	
Others**	11(18.3)	1 (4.5)	
Duration of treatment with dupilumab before discontinuation in month (median (IQR))	5.00 [2.00, 9.00]	5.00 [3.00, 7.00]	0,058
Post-dupilumab strategy			0,061
Systemic treatments***	28 (46.7)	17 (77,3)	
Topical treatments only	15 (25.0)	5 (22.7)	
Restarting of dupilumab	13 (21.7)	0 (0.0)	
Lost to follow up	4 (6.6)	0 (0.0)	
Phototherapy	1 (1.7)	0 (0.0)	

*conjunctivitis (n=26), blepharitis(n=4) keratitis (n=6)

**Others : non-compliance (n=9), lost to follow-up (n=4), COVID-19 (n=3), surgery (n=2), issues with insurance coverage (n=3), wish of the patient (n=2), suspicion of cutaneous lymphoma (n=1), depression (1), uncontrolled asthma (n=1)

***Systemic treatments : Cyclosporine, Methotrexate, MMF, Azathioprine, JAK inhibitors, apremilast, clinical trial

Table 4. Discontinuation of dupilumab in real-life practice and post dupilumab strategy (n=150)

Reason for discontinuation of dupilumab (n, %)	
Adverse Events	61 (40.7)
Adverse Events + Lack of efficacy	23 (15.3)
Lack of efficacy	22 (14.7)
Pregnancy or plans of paternity	12 (8.0)
Remission	6 (4.0)
Others*	26 (17.3)
Side effects which lead to dupilumab discontinuation (n, %)	
Ophthalmological**	36 (24)
Facial erythema	12 (8.0)
Diffuse AD exacerbation	10 (6.7)
Eosinophilia (>500/mm ³)	6 (4.0)
Induced Psoriasis	4 (2.7)
Alopecia areata	4 (2.7)
Headaches	1 (0.7)
Injection Site Reaction	1 (0.7)
Others***	8 (5.3)
Post-dupilumab strategy (n, %)	
Systemic treatments	60 (40.0)
Cyclosporine	8 (5.3)
Methotrexate	34 (22.7)
Mycophenolate mofetil	2 (1.3)
Azathioprine	1 (0.6)
JAK inhibitor	11 (7.3)
Others****	4 (2.7)
Topical treatments only	45 (30.0)
Restarting of dupilumab	31 (20.7)
Phototherapy	3 (2.0)
Lost to follow up	11 (7.3)

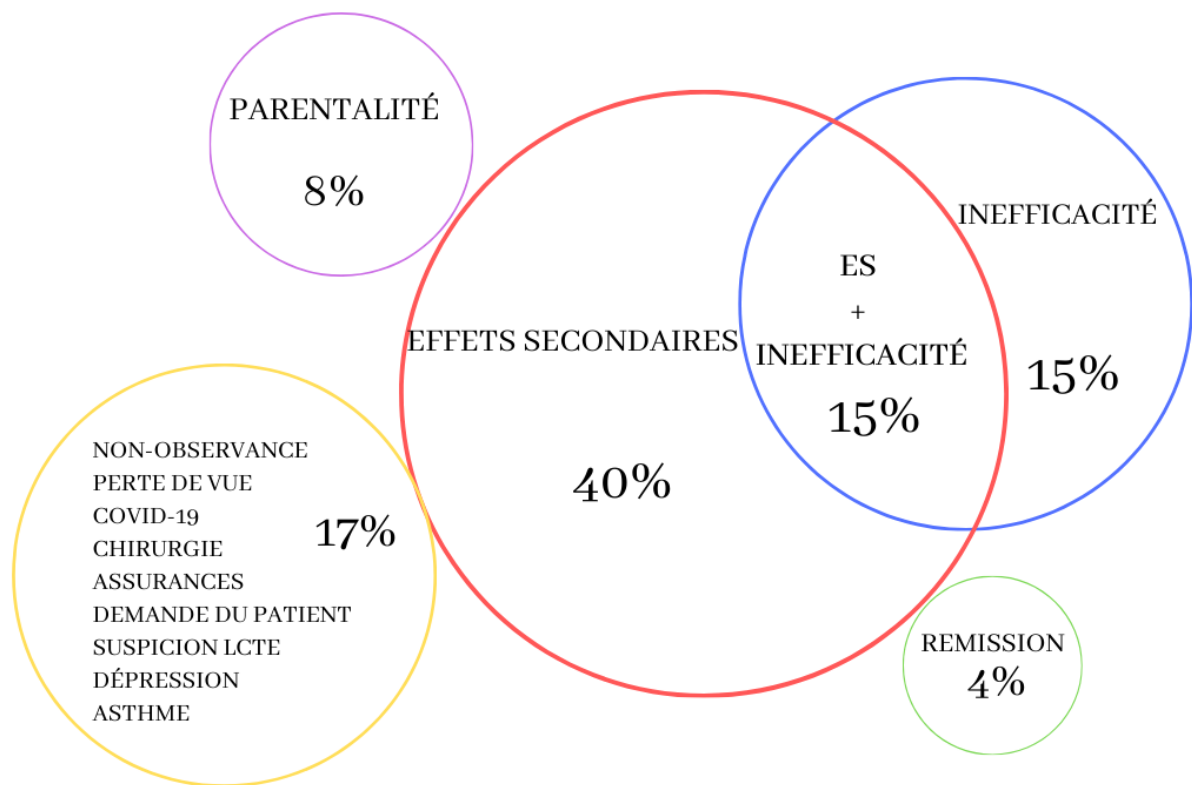
*Others : non-compliance (n=9), lost to follow-up (n=4), COVID-19 (n=3), surgery (n=2), issues with insurance coverage (n=3), wish of the patient (n=2), suspicion of cutaneous lymphoma (n=1), depression (1), uncontrolled asthma (n=1)

**conjunctivitis (n=26), blepharitis(n=4) keratitis (n=6)

***asthenia (n=2), digestive symptoms (n=1), genital erosive lichen planus (n=1), anaphylaxis (n=1), toxidermy (n=1), hepatitis (n=1), cutaneous lymphoma (n=1)

****apremilast (n=1), clinical trial(n=3)

Figure 1 : Motifs d'arrêt du dupilumab en vie réelle



Effets secondaires (ES) : Ophtalmologiques (24%), érythème facial (8%), exacerbation de la DA (6,7%), éosinophilie (4%), pelade (2,7%), psoriasis induit (2,7%), céphalées (0,7%), réaction au site d'injection (0,7%), autres (5,3%)

Tableau 1 : Synthèse des essais contrôlés randomisés de phase III du dupilumab dans la dermatite atopique de l'adulte

Etudes	CHRONOS	SOLO1	SOLO2	SOLO CONTINUE	CAFE
Critère de jugement	Efficacité à S16 DUPI /S ou /2S + DC vs Placebo + DC	Efficacité à S16 DUPI /S ou /2S vs Placebo		Efficacité à S36 DUPI /S ou /2S vs Placebo	Efficacité à S16 DUPI /S ou /2S + DC t1j vs Placebo + DC t1j <i>échec ou intolérants à la CYC ou pour lesquels la CYC est inappropriée</i> = AMM
Exposition au traitement (dupilumab /2S vs placebo)*					
Effectifs (N)	DUPI /2S : 110 Placebo : 315	DUPI /2S : 229 Placebo : 222	DUPI /2S : 236 Placebo : 234	DUPI /S- /2S : 167 Placebo : 82	DUPI /S : 107 Placebo : 108
Durée du traitement	52 semaines	16 semaines	16 semaines	36 semaines	16 semaines
Patients ayant terminé l'étude	39,1 vs 34,0	39,1 vs 34,0	84,3 vs 69,2	52,1 vs 41,5	90,7 vs 88,0
Critère de jugement principal : Efficacité à S16					
EASI-75 à S16	68,9 vs 23,2	51,3 vs 14,7	44,2 vs 11,9	-	62,6 vs 29,6
Événements indésirables (EI) (dupilumab /2S vs placebo)*					
≥ 1 EI (%)	88,2 vs 84,4	72,9 vs 65,3	65,3 vs 71,8	70,7 vs 81,7	72,0 vs 69,4
EI les plus rapportés (%)	- Rhinopharyngite (22,7 vs 19,4) - Réaction au site d'injection (14,5 vs 7,6) - Conjonctivite allergique (11,8 vs 6,0) - Blépharite (5,5 vs 1,0) - Fièvre (3,6 vs 1,9)	- Réaction au site d'injection (8,3 vs 5,9) - Rhinopharyngite (9,6 vs 7,7) - Céphalée (9,2 vs 5,9) - Conjonctivite allergique (5,2 vs 0,9) - Conjonctivite (4,8 vs 0,9) - Herpes oral (3,9 vs 1,8)	- Réaction au site d'injection (13,6 vs 6,4) - Céphalée (8,1 vs 4,7) - Conjonctivite (3,8 vs 0,4) - Diarrhée (3,8 vs 1,3) - Herpes oral (3,4 vs 1,7)	- Rhinopharyngite (19,2 vs 13,4) - Réaction au site d'injection (6,0 vs 2,4) - Céphalée (4,8 vs 2,4) - Herpès simplex (4,2 vs 0) - Conjonctivite (3,6 vs 2,4) - Sinusite (3,6 vs 2,4) - Douleur lombaires (3,6 vs 1,2)	- Rhinopharyngite (20,6 vs 16,7) - Conjonctivite allergique (15 vs 6,5) - Conjonctivites (11,2 vs 2,8) - Céphalées (9,3 vs 8,3) - Rhinite allergique (6,5 vs 0,9) - Asthénie (3,7 vs 0,9) - Toux (3,7 vs 0,9)

	- Augmentation LDH (3,6 vs 1,6) - Prurit oculaire (3,6 vs 1,3)	- Diarrhée (3,1 vs 1,8)		- Urticaire (3,0 vs 1,2) - Arthralgie (3,0 vs 1,2)	
Événements indésirables liés au traitement (EIL) (dupilumab /2S vs placebo)*					
≥ 1 EIL (%)	33,6 vs 28,6	33,6 vs 28,6	27,1 vs 20,9	19,2 vs 26,8	33,6 vs 18,5
EIL les plus rapportés (%)	- Réaction au site d'injection (10,9 vs 7,0) - Conjonctivite (4,5 vs 1,3) - Céphalée (3,6 vs 1,0) - Blépharite (3,6 vs 0,3) - Fièvre (1,8 vs 0) - Œil sec (1,8 vs 0) - Hyperémie oculaire (1,8 vs 0,3) - Pharyngite (1,8 vs 0)	- Réaction au site d'injection (7,4 vs 5,9) - Céphalées (3,1 vs 1,4) - Infection respiratoire haute (2,2 vs 0,9) - Conjonctivite (1,3 vs 0) - Fièvre (1,3 vs 0)	- Réaction au site d'injection (12,3 vs 5,1) - Conjonctivite (1,7 vs 0) - Asthénie (1,3 vs 0,4) - Eosinophilie (1,7 vs 0)	- Rhinopharyngite (3,0 vs 1,2) - Réaction au site d'injection (6,0 vs 2,4) - Erythème au site d'injection (2,4 vs 1,2) - Œdème au site d'injection (2,4 vs 1,2)	- Conjonctivite (5,6 vs 0,9) - Herpes oral (2,8 vs 0) - Conjonctivite allergique (6,5 vs 2,8) - Toux (2,8 vs 0) - Douleur oropharyngée (1,9 vs 0)
Événements indésirables graves EIG (dupilumab /2S vs placebo)					
≥ 1 EIG (%)	3,6 vs 5,1	3,1 vs 5,0	1,7 vs 5,6	3,6 vs 1,2	1,9 vs 1,9
Autres (dupilumab /2S vs placebo)					
Arrêts suite à un EI (%)	1,8 vs 7,6	1,7 vs 0,9	0,8 vs 2,1	0 vs 3,7	0 vs 0,9
éosinophilie > ULN (taux normal à l'inclusion) (%)	21,0 vs 15,3	16,4 vs 11,5	16,7 vs 14,8	-	28,0 vs 18,5

EI : Événements indésirables; EIG : Événements indésirables graves; DC : Dermocorticoïdes; CYC : Ciclosporine; ULN : Upper limit of normal; EIL : Événements indésirables liés au traitement; /S : toutes les semaines, /2S : toutes les 2 semaines.

*EIL les plus fréquemment rapportés dans le groupe dupilumab (fréquence ≥ 1 %) et dont la différence de survenue versus placebo était supérieure à 1

Tableau 2 : Synthèse des études en vie réelle du dupilumab dans la dermatite atopique de l'adulte

Etude	Design de l'étude	Nb de patients	Durée suivi (sem)	Événements Indésirables	Arrêt	Motifs d'arrêt
Faiz S. JAAD – 2019 (33)	Cohorte multicentrique rétrospective 29 centres 2017 – 2018	241	12	- El ophtalmologique 48,6% - Conjonctivite allergique 38,2% - Prurit oculaire 23,6% - Hyperéosinophilie 29,8% - Réaction au site d'injection 9,2% - Asthénie 2,9% - Céphalées 2,9%	17,4%	- El 11,3% : - El ophtalmo non infectieux 4,2% - Hyperéosinophilie 2,1% - autre 5% - Inefficacité 3,8% - Rémission 0,8% - CI : Grossesse 0,8%, Chirurgie 1,7% - Demande du patient 3,4%
Fargnoli M. C. The J. of Derm Treatment – 2019 (85)	Cohorte multicentrique rétrospective 39 centres 2018 – 2019	109	16	- Conjonctivite 11% - Arthralgies 1,8 % (2) - Céphalées 1,8 % (2) - Réaction au site d'inj. 1,8 % (2) - Asthénie 0,9 % (1) - Folliculite 0,9 % (1) - Saignement ano-rectal /fissure 0,9 % (1)	2,8% (3) à 4 sem	- El : Saignement ano-rectal sur fissure 0,9 % - Inefficacité 0,9 % - Demande du patient 0,9 %
Wang C. International J. of Dermatol – 2019 (86)	Cohorte monocentrique rétrospective	77	16	- El ophtalmologique 20,8% - Sécheresse oculaire 10,4%(8) - Conjonctivite 7,8% (6) - Kératite 3,9% (3) - Vision flou 2,6% (2) - Blepharite 2,6% (2) - Sensation CE oculaire 1,3% (1) - Infection à herpès virus 10% (2) - Réaction d'hypersensibilité 1,3%(1)	24,6% (19)	- El 11,7% : - Aggravation de la DA 3,9% (3) - El ophtalmologique 6,5% (5) - Réaction d'hypersensibilité 1,3% (1) - Inefficacité 7,8% (6) - Remission 1,3%(1) - Décès 1,3% (1) - Problème d'assurance (2)
Ferrucci S. J. Clin. Med – 2020 (56)	Cohorte monocentrique rétrospective	117	16	- Blépharoconjonctivite 11,9% (14) - Erythème facial 5,1% (6) - Psoriasis paradoxal 0,8% (1)	1,7% (2)	- blépharoconjonctivite 0,8% (1) - psoriasis paradoxal 0,8% (1)

Jo C. JAAD – 2020 (87)	Cohorte multicentrique rétrospective 2 centres	52	52	- EI ophtalmologique 15% (8) - Conjonctivite 8 % (4) - Blépharite 2% (1) - sécheresse oculaire 2% (1) - Larmoiement 4% (2) - Infections : Herpès labial 2% (1) Cellulite 2% (1) - Cystite 2% (1) Grippe 2% (1) - Arthralgies 4% (2) - exacerbation DA 2% (1)	12% (6)	- EI 8% (4) - Conjonctivite 2% (1) - aggravation cervico faciale de la DA 2% (1) - Inefficacité 2% (3,8)
Ariëns LF. JAAD – 2020 (46)	Cohorte multicentrique prospective	210	52	- Conjonctivite 34,1% (72) - Réaction au site d'injection 3,3% (7) - Asthénie 4,7% (10) - Céphalées 9,4% (20) - Infection à herpès virus 1,4% (3)	8,1%	- EI 3,8% (8) - Conjonctivite 2,4% (5) - Arthralgies 0,5% - adénomégalias 0,5% - poussée de rosacée 0,5% - Inefficacité 4,3% (9)
Marniquet ME.	Cohorte multicentrique rétrospective 16 centres	150	-	- Ophtalmologiques 50% (75) - infection HSV 32% (48) - Éosinophilie 20,7 (31) - Erythème facial 18,7% (28) - Exacerbation de la DA 14% (21) - Céphalées 4,7% (7) - Pelade 4,7% (7) - Psoriasis induit 3,3% (5)	15,5%	- EI 40,7% (61) - Ophtalmologiques 24% - Erythème facial 8% - Exacerbation de la DA 6,7% - Eosinophilie 4% - Pelade 2,7% - Psoriasis induit 2,7% - Céphalées 0,7% - Réaction au site d'injection 0,7% - ES + Inefficacité 15,3% (23) - Inefficacité 14,7% (22) - Parentalité 8% (12) - Rémission 4% (6)

EI : Événements indésirables, CI : Contre-indications

Tableau 3 : Traitements systémiques de la DA conventionnels

Armes thérapeutiques	Ciclosporine	Methotrexate	Azathioprine	Mycophenolate mofetil
Voie	PO	PO ou SC	PO	PO
Dose d'attaque	4 à 5 mg/kg/j	5 à 15 mg/semaine	50 mg/j	1 à 2 g/j
Dose d'entretien	2,5 à 3 mg/kg/j	15 à 25 mg/semaine	2 à 3 mg/kg/j	2 à 3g/j
Délai d'action (semaines)	1 à 2	4 à 6	4 à 8	4 à 8
Avantages	Poussée aiguë de la DA AMM	Efficacité et tolérance à long terme	Peut être utilisé à long terme	Bonne tolérance
Tolérance	A court terme : - Troubles dig. - Paresthésies - Hyperpilosité A long terme : - Cancers cutanés - Néphrotoxicité - HTA	- Troubles dig. - Cytopénie - Fibrose hépatique (si autres FdR (=OH, Hépatite virale, diabète)	- Troubles dig. - Leucopénie (lympho, neutropénie)	- Céphalées - Troubles dig. - >1 an d'utilisation : Infection herpétique
Grossesse, allaitement, paternité	Possible	CI Tératogène	Possible mais données contradictoires	CI Tératogène

Tableau 4 Traitement de la DA : nouvelle génération

Armes thérapeutiques	Anti IL13/IL14		JAK inhiniteurs		Anti IL13	Anti IL31
	Dupilumab	Baricitinib	Abrocitinib	Upadacitinib	Tralokinumab	Nemolizumab
AMM au 1/9/2021	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non
Voie	SC	PO	PO	PO	SC	SC
Dose d'attaque	600mg	4 mg/j	200mg /j	30mg/j	600mg	60mg
Dose d'entretien	30 mg /2 sem	2 ou 4 mg	200mg /j	30mg/j	300mg /2 sem	60mg
Délai d'action (sem)	2 à 6	1 à 4	2 à 4	2 à 4	8 à 12	1 à 4
Efficacité en monothérapie EASI 75 vs placebo	51,3% à S16 p ≤ 0,001	24,8% à S16 p ≤ 0,001	63% à S12 p <0.0001	70% à S16 p <0.0001	33% à S16 p <0.001	42,3% à S12 p <0.001
Tolérance	- Conjonctivites - Réaction au point d'injection	- Céphalées - Herpes simplex - rhinopharyngites infections respiratoires hautes - dyslipidémie	- conjonctivites 6% - Nausées 9 à 20% - rhinopharyngites infections respiratoires hautes	- Acné - herpès buccal	- conjonctivites 10% - Céphalées - infections respiratoires hautes	- Réaction au point d'injection - oedème périphérique - élévation CPK

RÉFÉRENCES

1. Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2021 Apr;126(4):417-428.e2.
2. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284–93.
3. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun;80(6):1526-1532.e7.
4. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):214–9.
5. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011 Aug 10;2(3):110.
6. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Jun 21;4(1):1.
7. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2010 Jul;163(1):12–26.
8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 Jun;32(6):850–78.
9. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8334–9.
10. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 1999 Mar;29(3):342–6.
11. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2012 Nov;23(7):674–81.
12. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jan;107(1):129–34.
13. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1997 Aug;14(4):321–4.
14. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):808–14.
15. Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014 Mar;170(3):501–13.
16. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2018 May;32(5):657–82.
17. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*

- JEADV. 2007 May;21(5):606–19.
18. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 29;358(9287):1042–5.
 19. Vercauteren SB, Bosmans JL, Elseviers MM, Verpooten GA, De Broe ME. A meta-analysis and morphological review of cyclosporine-induced nephrotoxicity in autoimmune diseases. *Kidney Int*. 1998 Aug;54(2):536–45.
 20. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Apr;6(2):562–569.e3.
 21. Politiek K, van der Schaft J, Coenraads PJ, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Drug survival for methotrexate in a daily practice cohort of adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016 Jan;174(1):201–3.
 22. Gerbens L a. A, Hamann S a. S, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018 Jun;178(6):1288–96.
 23. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2006 Mar 11;367(9513):839–46.
 24. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):353–9.
 25. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2020 Dec;31(8):810–4.
 26. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1074–84.
 27. Wei W, Ghorayeb E, Andria M, Walker V, Schnitzer J, Kennedy M, et al. A real-world study evaluating adequacy of Existing Systemic Treatments for patients with moderate-to-severe Atopic Dermatitis (QUEST-AD): Baseline treatment patterns and unmet needs assessment. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2019 Oct;123(4):381–388.e2.
 28. Vermeulen FM, Gerbens L a. A, Schmitt J, Deleuran M, Irvine AD, Logan K, et al. The European TREATment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2020 Dec;183(6):1073–82.
 29. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 Jun 10;389(10086):2287–303.
 30. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335–48.
 31. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1083–101.
 32. Halling A-S, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):139–47.
 33. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiat Z, et al.

- Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jul;81(1):143–51.
34. Flanagan K, Sperling L, Lin J. Drug-induced alopecia after dupilumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2019 Jan;5(1):54–6.
 35. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jun 13;S0190-9622(19)30973-9.
 36. Beaziz J, Bouaziz J-D, Jachiet M, Fite C, Lons-Danic D. Dupilumab-induced psoriasis and alopecia areata: Case report and review of the literature. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. 2021 Jun 24 [cited 2021 Jul 28]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963821000314>
 37. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1339–47.
 38. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jan;82(1):230–2.
 39. Muzumdar S, Zubkov M, Waldman R, DeWane ME, Wu R, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness in children and adolescents: A single-institution retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Nov;83(5):1520–1.
 40. Roborel de Climens A, Pain E, Boss A, Shaunik A. Understanding Reasons for Treatment Discontinuation, Attitudes and Education Needs Among People Who Discontinue Type 2 Diabetes Treatment: Results from an Online Patient Survey in the USA and UK. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2020 Aug;11(8):1873–81.
 41. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl*. 2020 Aug 1;396(10247):345–60.
 42. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jan;44(1 Suppl):S28-38.
 43. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Jan;44(1 Suppl):S39-46.
 44. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, Christoffers WA, Kievit W, de Jong EMGJ, et al. Drug survival for ciclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1621–7.
 45. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, Kievit W, de Jong EMGJ, Bruijnzeel-Koomen C a. FM, et al. Drug survival for azathioprine and enteric-coated mycophenolate sodium in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2016 Jul;175(1):199–202.
 46. Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GLE, Kouwenhoven TA, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Apr;84(4):1000–9.
 47. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):377–88.
 48. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Gadkari A, Kuznik A, Mallya UG, Mastey V, et al. Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021 May 21];126(1):40–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120620305172>
 49. Barnes AC, Blandford AD, Perry JD. Cicatricial ectropion in a patient treated with dupilumab. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017 Sep;7:120–2.
 50. Levine RM, Tattersall IW, Gaudio PA, King BA. Cicatrizing Blepharoconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management.

- JAMA Dermatol. 2018 Dec 1;154(12):1485–6.
51. Jackson DC, Zeng W, Wong CY, Mifsud EJ, Williamson NA, Ang C-S, et al. Tear Interferon-Gamma as a Biomarker for Evaporative Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Sep 1;57(11):4824–30.
 52. Maudinet A, Law-Koune S, Duretz C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther*. 2019 Sep;8(3):485–90.
 53. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2021 Jun 26];154(10):1208–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6233741/>
 54. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1120–35.
 55. Marcant P, Balayé P, Merhi R, Jendoubi F, Nosbaum A, Raison-Peyron N, et al. Dupilumab-associated hypereosinophilia in patients treated for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021 Jun;35(6):e394–6.
 56. Ferrucci S, Casazza G, Angileri L, Tavecchio S, Germiniasi F, Berti E, et al. Clinical Response and Quality of Life in Patients with Severe Atopic Dermatitis Treated with Dupilumab: A Single-Center Real-Life Experience. *J Clin Med*. 2020 Mar 13;9(3):E791.
 57. Jang DH, Heo SJ, Jung HJ, Park MY, Seo SJ, Ahn J. Retrospective Study of Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Korea: Efficacy and Safety of Dupilumab in Real-World Practice. *J Clin Med*. 2020 Jun 24;9(6):E1982.
 58. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*. 2013 Jul;149(7):789–94.
 59. Mohan GC, Silverberg JL. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015 May;151(5):522–8.
 60. Betz RC, Pforr J, Flaquer A, Redler S, Hanneken S, Eigelshoven S, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease. *J Invest Dermatol*. 2007 Nov;127(11):2539–43.
 61. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. A novel therapeutic paradigm for patients with extensive alopecia areata. *Expert Opin Biol Ther*. 2016 Aug;16(8):1005–14.
 62. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm. *Adv Ther* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 14];34(7):1594–609. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5504208/>
 63. Jaulent L, Staumont-Sallé D, Tauber M, Paul C, Aubert H, Marchetti A, et al. De novo psoriasis in atopic dermatitis patients treated with dupilumab: a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021 Apr;35(4):e296–7.
 64. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Staumont-Sallé D, Barbarot S, et al. Development or Exacerbation of Head and Neck Dermatitis in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol*. 2019 Nov 1;155(11):1312–5.
 65. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019 Mar 13;25(3):389–403.e6.
 66. Zhu GA, Chen JK, Chiou A, Ko J, Honari G. Assessment of the Development of New Regional Dermatoses in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol*. 2019 Jul 1;155(7):850–2.
 67. Saulite I, Hoetzenecker W, Weidinger S, Cozzio A, Guenova E, Wehkamp U. Sézary Syndrome and Atopic Dermatitis: Comparison of Immunological Aspects and Targets. *BioMed Res Int*. 2016;2016:9717530.

68. Espinosa ML, Nguyen MT, Aguirre AS, Martinez-Escala ME, Kim J, Walker CJ, et al. Progression of cutaneous T-cell lymphoma after dupilumab: Case review of 7 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jul;83(1):197–9.
69. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;50(1):5–14.
70. Patsatsi A, Kyriakou A. Impact of the COVID-19 pandemic on the course and management of chronic inflammatory immune-mediated skin diseases: What's the evidence? *Clin Dermatol*. 2021 Feb;39(1):52–5.
71. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2020 Jun;34(6):e241–2.
72. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour J-P, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Feb 1;156(2):131–43.
73. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Sep;75(3):494-503.e6.
74. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, Fowler J, Hebert AA, Spellman M, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2021 Aug 3];77(4):641-649.e5. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(17\)31814-5/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(17)31814-5/abstract)
75. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020 Aug;183(2):242–55.
76. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 Dec 1;156(12):1333–43.
77. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021 Jun 1;157(6):691–9.
78. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020 Jul 25;396(10246):255–66.
79. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1101–12.
80. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2021 Jun 5;397(10290):2169–81.
81. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021 Aug 4;
82. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J-P, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1

- and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437–49.
83. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450–63.
 84. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):141–50.
 85. Fagnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat*. 2019 Oct 28;1–7.
 86. Wang C, Kraus CN, Patel KG, Ganesan AK, Grando SA. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):253–6.
 87. Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, Ighani A, Mufti A, Drucker AM, et al. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate to severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1530–2.

Titre de Thèse : MADUPI : Motifs d'arrêt du Dupilumab en vie réelle

RÉSUMÉ

L'arsenal thérapeutique de la dermatite atopique s'est enrichi au cours des dernières années avec le dupilumab en chef de file. Son utilisation en vie réelle a conduit à l'observation d'effets secondaires, notamment des manifestations ophtalmologiques.

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère pour lesquels le dupilumab a été interrompu.

Trois ans après l'approbation du dupilumab pour la dermatite atopique en France, notre étude montre un taux d'arrêt du dupilumab de 15,5%. La principale raison de l'arrêt du traitement était un ou plusieurs effet(s) secondaire(s) (40,7%), principalement ophtalmologiques. La stratégie thérapeutique alternative après l'arrêt du traitement était un autre traitement systémique chez 40% des patients, des traitements topiques seuls chez 30% des patients, la reprise du dupilumab chez 20,7% des patients et la photothérapie chez 2% des patients (7,3% perdus de vue).

MOTS-CLÉS

Dermatite atopique, Dupilumab, Motifs d'arrêt, Conjonctivite