

RÉSUMÉ

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| TITRE                          | Essai Pragmatique multicentrique randomisé en double-aveugle contre placebo dans la Dermatite Atopique, testant le contrôle sur le long terme d'une supplémentation orale en vitamine D en traitement additionnel au traitement standard, couplé à un essai exploratoire sur la photothérapie UV à doses filées pendant la période hivernale   |
| PROMOTEUR                      | CHU de Rennes  |
| INVESTIGATEUR<br>COORDONNATEUR | Dr Catherine Droitcourt<br>CHU de Rennes, Hôpital de Pontchaillou<br>2, rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9  |
| JUSTIFICATION / CONTEXTE       | <p>La dermatite atopique (DA) est une dermatose chronique évoluant par poussée, très fréquente à la fois chez les enfants et les adultes. En considérant le spectre de sévérité de la DA, les patients peu sévères sont traités par des émoullients et des dermocorticoïdes en quantité modérée. Les patients sévères nécessitent l'usage d'immunosuppresseurs systémiques. Les patients de sévérité intermédiaire sont traités par dermocorticoïdes ou tacrolimus topique et photothérapie. Ces derniers patients ont besoin d'une grande quantité de dermocorticoïdes pour être contrôlés sur le long terme. L'enjeu thérapeutique majeur chez ces patients est de contrôler la maladie sur le long terme, le traitement topique pro-actif ne répondant pas à tous les besoins.</p> <p>Les traitements "add-on" ou ajoutés aux traitements topiques standards sont nécessaires pour contrôler la dermatite atopique sur le long terme. Les traitements immunosuppresseurs sont utilisés pour le contrôle à long terme, ajoutés à l'usage des dermocorticoïdes, mais ils sont réservés aux patients les plus sévères compte tenu de leurs effets secondaires possibles. De plus, ni les traitements immunosuppresseurs, ni les autres stratégies thérapeutiques (à l'exception de la désensibilisation) ont été correctement évalués sur le contrôle à long terme, alors que le contrôle à long terme est considéré comme un des principaux critères à évaluer dans les études futures sur la dermatite atopique.</p> <p>Des traitements bien tolérés 'add-on' ou ajoutés aux traitements topiques standards, rigoureusement évalués pour le contrôle à long terme de la dermatite atopique, sont donc nécessaires.</p> <p>La photothérapie est un bon candidat : elle est largement utilisée en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement dans la dermatite atopique, avec une efficacité démontrée. Cependant, seul le contrôle à court terme a</p> |

|                       |   |
|-----------------------|---|
|                       | <p>été évalué ; et seuls des schémas thérapeutiques de 2 à 3 séances par semaine ont été évalués et sont utilisés dans la pratique courante. Un nouveau schéma thérapeutique est nécessaire pour le contrôle à long terme de la dermatite atopique, permettant un compromis idéal entre le contrôle de la maladie, les effets secondaires liés aux UV et l'adhérence du patient.</p> <p>La vitamine D est un autre bon candidat. Plusieurs études ont montré que des taux sériques bas de vitamine D pouvaient être associés à une dermatite atopique plus sévère ; et trois études randomisées contre placebo de faible puissance et de faible qualité, évaluant une supplémentation par vitamine D sur la sévérité de la dermatite atopique ont montré des résultats contradictoires, ne permettant pas de conclure sur l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur le contrôle de la maladie sur le court et le long terme.</p> <p>Nous formulons l'hypothèse que des séances espacées de photothérapie pendant l'hiver en traitement 'add-on' ou ajoutées aux traitements topiques standards, associées à une supplémentation en vitamine D ou pas, pourraient être efficaces sur le contrôle à long terme de la dermatite atopique.</p> |
| OBJECTIF PRINCIPAL    | <p>Evaluer un nouveau schéma de photothérapie en traitement add-on (en plus des traitements topiques standards) sur le contrôle à long terme de la dermatite atopique chez des patients âgés de 15 ans ou plus avec une dermatite atopique évoluant depuis plus de 2 ans, modérée à sévère (IGA &gt; 2) pris en charge majoritairement en dermatologie de ville associé ou non à une supplémentation en vitamine D.</p>   |
| OBJECTIFS SECONDAIRES | <p>Objectifs secondaires principaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comparer une supplémentation en vitamine D en traitement "add-on", au Placebo ;</li> <li>▪ Comparer dans les groupes randomisés tous les critères de jugement secondaires (scores d'évaluation par le patient, consommation de dermocorticoïdes, qualité de vie, satisfaction du patient, effets secondaires, compliance au traitement de l'étude) en hiver et tout au long de l'année ;</li> <li>▪ Explorer les interactions entre la supplémentation en vitamine D et la photothérapie sur le contrôle de la DA et les taux de vitamine D l'hiver et tout au long de l'année.</li> </ul> <p>Autres objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Décrire les différents aspects cliniques de la DA et relever la consommation de dermocorticoïdes en lien avec la sévérité de la dermatite atopique et les facteurs socio-économiques ;</li> <li>▪ Explorer les différences saisonnières et régionales sur les</li> </ul>   |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
|                                  | <p>critères de jugement de l'étude ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluer l'impact du climat et de l'exposition naturelle individuelle aux UV sur les taux de vitamine D en fonction de la supplémentation ou pas en vitamine D et de la photothérapie.</li> </ul>  |
| CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL    | Critère hiérarchique basé sur (1) des mesures répétées du score de sévérité du PO-SCORAD tout au long de l'année ; (2) consommation cumulée de traitements topiques anti-inflammatoires (tubes collectés) durant l'hiver.   |
| CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES | <p>Mesures répétées au cours des 2 ans de/des :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Scores d'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique par l'investigateur (EASI, SCORAD, IGA),</li> <li>- Scores d'évaluation de la sévérité de la dermatite atopique par le patient et mesure de la qualité de vie (POEM, DLQI),</li> <li>- Taux sérique de vitamine D (25-(OH)-vitamin D),</li> <li>- Taux sérique d'IgE totales,</li> <li>- Nombre de semaines avec une dermatite atopique bien contrôlée,</li> <li>- Consommation cumulée de traitements topiques anti-inflammatoires entre chaque visite,</li> <li>- Satisfaction du patient à la fin de chaque hiver.</li> </ul>   |
| METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE | <p>Etude multicentrique, nationale, randomisée (1:1), de supériorité, en cross-over, évaluant la photothérapie en traitement "add-on" (un hiver avec des séances espacées de photothérapie ; un hiver en observation) chez une population de dermatite atopique traitée par des traitements topiques anti-inflammatoires standards.</p> <p>Chez la même population, évaluation d'une supplémentation orale en vitamine D vs. placebo sur le contrôle à long terme de la dermatite atopique, dans un essai randomisé, de supériorité, en double aveugle et avec groupes parallèles.</p> <p>Il s'agit d'une étude pragmatique : recrutement en majorité de patients suivis en dermatologie de ville, supplémentation orale standard en vitamine D sans adaptation aux taux sériques de vitamine D, choix d'un autoscore de sévérité de la dermatite atopique comme critère de jugement principal, poursuite du traitement topique anti-inflammatoire habituel, et absence de recommandation sur les habitudes de vie.</p> |
| CRITERES D'INCLUSION             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec une dermatite atopique (critères de Hanifin et Rajka),</li> <li>- Agés de 15 ans ou plus,</li> <li>- Dermatite atopique évoluant depuis au moins deux ans,</li> </ul>  |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
|                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatite atopique modérée à sévère (IGA &gt; 2),</li> <li>- Patients ayant reçu des traitements topiques anti-inflammatoires (dermocorticoïdes ou tacrolimus topique) pendant au moins 12 semaines et dont les signes cutanés nécessitent une intensification du traitement,</li> <li>- Sévérité de la dermatite atopique variable en fonction des saisons (sur la base d'un questionnaire évaluant l'amélioration pendant l'été),</li> <li>- Accès facile à une cabine de photothérapie (largement implantée en dermatologie de ville),</li> <li>- Contraception efficace pendant 30 jours avant l'administration du traitement, pendant le traitement et jusqu'à 29 semaines après la dernière administration pour les femmes en âge de concevoir un enfant,</li> <li>- Signature d'un consentement éclairé par les patients,</li> <li>- Signature d'un consentement éclairé par les parents et l'adolescent, chez les patients âgés de 15 à 18 ans.</li> </ul> |
| CRITERES DE NON-INCLUSION     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contre-indications à une supplémentation en vitamine D : poussée de granulomatose, hyperparathyroïdie primaire,</li> <li>- Suspicion clinique d'hypercalciurie,</li> <li>- Traitement par immunosuppresseur systématique envisagé dans les deux ans à venir,</li> <li>- Dermatite atopique connue pour être aggravée par le soleil,</li> <li>- Contre-indication à l'exposition aux UV naturels et superficiels : maladies génétiques prédisposant aux cancers cutanés, antécédents personnels de cancers cutanés (mélanome, carcinome épidermoïde, carcinome basocellulaire), lupus, dermatomyosite, tout autre dermastose photosensible, traitement photosensibilisant),</li> <li>- Plus de 100 séances de photothérapie réalisées,</li> <li>- Grossesse ou allaitement,</li> <li>- Personne sous protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle),</li> <li>- Personne privée de liberté.</li> </ul>   |
| TRAITEMENTS/<br>INTERVENTIONS | <p>Traitements en "Add-on" aux traitements standards (dermocorticoïdes, tacrolimus topique et émoullients)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Photothérapie: UVB-TL01. Toutes les 2 semaines pour une durée de 6 mois au total (hiver : octobre à mars) après une période d'augmentation des doses (3 séances par semaine pendant 3 semaines puis 1 séance par semaine pendant 1 semaine).</li> </ul> <p>Phototype II/III : la dose d'UVB-TL01 est initiée à 0,3 J/cm<sup>2</sup> lors de la 1<sup>ère</sup> séance et augmentée de 0,1 J/cm<sup>2</sup> à chaque séance</p>  |

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
|                                    | <p>jusqu'à une dose de 1,0 J/cm<sup>2</sup> (2 séances par semaine pendant 3 semaines puis 1 séance par semaine pendant 1 semaine).</p> <p>Pour le traitement d'entretien (1 séance toutes les 2 semaines), la dose de la 9<sup>ème</sup> séance est maintenue (1,0 J/cm<sup>2</sup>). La dose peut être modifiée selon la tolérance clinique.</p> <p>Une dose totale de 17,2 J/cm<sup>2</sup> sera délivrée.</p> <p>Phototype IV/V : la dose d'UVB-TL01 est initiée à 0,4 J/cm<sup>2</sup> lors de la 1<sup>ère</sup> séance et augmentée de 0,1 J/cm<sup>2</sup> par séance jusqu'à une dose de 1,1 J/cm<sup>2</sup> (2 séances par semaine pendant 3 semaines puis 1 séance par semaine pendant 1 semaine).</p> <p>Pour le traitement d'entretien (1 séance toutes les 2 semaines), la dose de la 9<sup>ème</sup> séance est maintenue (1,1 J/cm<sup>2</sup>). La dose peut être modifiée selon la tolérance clinique.</p> <p>Une dose totale de 19,2 J/cm<sup>2</sup> sera délivrée.</p> <p>- Supplémentation orale en vitamine D ou placebo : ampoule de 100 000 UI tous les 3 mois (recommandations standards) pendant 2 ans.</p> |
| NOMBRE DE PATIENTS                 | 200   |
| DUREE DE L'ETUDE                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Période de recrutement : 40 mois</li> <li>- Durée de suivi des patients : 24 mois</li> <li>- Durée d'analyse des données : 3 mois</li> <li>- Durée estimée de l'étude : 67 mois</li> </ul>   |
| RESULTATS ATTENDUS ET PERSPECTIVES | <p>Notre étude offre la possibilité d'une stratégie thérapeutique nouvelle et bien tolérée, pour le contrôle à long terme des sujets atteints de dermatite atopique.</p> <p>Une nouvelle stratégie thérapeutique potentiellement efficace et peu coûteuse est essentielle pour les patients et en terme de bénéfice pour la santé publique.</p>   |