

## **La dermatite atopique canine : les effets indésirables de l'utilisation du Cytopoint® versus Apoquel®**

**Auteur :** Peeters, Alexia

**Promoteur(s) :** Mignon, Bernard

**Faculté :** Faculté de Médecine Vétérinaire

**Diplôme :** Master en médecine vétérinaire

**Année académique :** 2022-2023

**URI/URL :** <http://hdl.handle.net/2268.2/17938>

---

### *Avertissement à l'attention des usagers :*

*Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.*

*Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.*

---

# **LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE : LES EFFETS INDÉSIRABLES DE L'UTILISATION DU CYTOPOINT® VERSUS APOQUEL®**

## ***CANINE ATOPIC DERMATITIS : ADVERSE EFFECTS OF CYTOPOINT® USAGE VERSUS APOQUEL®***

**Alexia Peeters**

**Travail de fin d'études**  
présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2022/2023**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

# **LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE : LES EFFETS INDÉSIRABLES DE L'UTILISATION DU CYTOPOINT® VERSUS APOQUEL®**

## ***CANINE ATOPIC DERMATITIS : ADVERSE EFFECTS OF CYTOPOINT® USAGE VERSUS APOQUEL®***

**Alexia Peeters**

Tuteur : Bernard MIGNON, Docteur en Médecine Vétérinaire et Professeur à la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Uliège, département des maladies infectieuses et parasitaires

**Travail de fin d'études**  
présenté en vue de l'obtention du grade  
de Médecin Vétérinaire

**ANNÉE ACADÉMIQUE 2022/2023**

**Le contenu de ce travail n'engage que son auteur**

# **LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE : LES EFFETS INDÉSIRABLES DE L'UTILISATION DU CYTOPOINT® VERSUS APOQUEL®**

## **OBJECTIF DU TRAVAIL :**

L'objectif de ce travail est de comparer l'utilisation du Cytopoint® et d'Apoquel® dans la maladie de la dermatite atopique, en portant une attention particulière aux effets indésirables qu'ils peuvent engendrer.

Un objectif plus personnel est d'en apprendre plus sur la dermatite atopique canine, qui est une maladie assez courante dans le monde de la dermatologie vétérinaire.

Après une description de la dermatite atopique et de ses phénomènes pathophysiologiques, nous aborderons donc les traitements et leurs effets indésirables.

## **RÉSUMÉ :**

La dermatite atopique est une affection inflammatoire chronique qui affecte de nombreux chiens. Elle se caractérise par des démangeaisons intenses, des rougeurs et des infections cutanées récurrentes. Pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie des chiens atteints, différents traitements sont disponibles, parmi lesquels Apoquel® et Cytopoint® qui sont largement utilisés.

Apoquel® est un médicament administré par voie orale qui agit en bloquant la voie de signalisation JAK-STAT, responsable de l'inflammation et de la sensation de démangeaison. Cependant, son utilisation est associée à certains effets indésirables, tels que des troubles intestinaux, des infections et, dans certains cas, des néoplasies. On peut aussi remarquer un échec du traitement chez certains chiens, se traduisant par des complications bien connues de la DAC (dermatite atopique canine).

Cytopoint®, quant à lui, est un traitement innovant sous forme d'injections. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui cible spécifiquement l'interleukine-31, une cytokine impliquée dans les démangeaisons. De plus, il présente un profil d'effets indésirables plus favorable, avec une incidence réduite d'infections et de néoplasies.

Comparativement à l'utilisation d'Apoquel®, l'utilisation de Cytopoint® entraîne une diminution de la proportion d'échecs thérapeutiques.

Le choix entre les deux médicaments dépendra des besoins spécifiques du chien, de sa tolérance individuelle aux médicaments et des préférences du propriétaire. Une approche personnalisée, en consultation avec un médecin vétérinaire, est essentielle pour déterminer le traitement le plus approprié. L'objectif est de trouver un équilibre entre efficacité du traitement et minimisation des risques d'effets indésirables, afin d'améliorer la qualité de vie du chien atteint de dermatite atopique.

# **CANINE ATOPIC DERMATITIS : ADVERSE EFFECTS OF CYTOPOINT® USAGE VERSUS APOQUEL®**

## **AIM OF THE WORK :**

The aim of this study is to compare the use of Cytopoint® and Apoquel® in the management of canine atopic dermatitis, with a specific focus on their potential adverse effects.

Another personal objective is to gain a deeper understanding of canine atopic dermatitis, which is a common condition in the field of veterinary dermatology.

After describing atopic dermatitis and its pathophysiological mechanisms, we will discuss the treatments available and their associated adverse effects.

## **SUMMARY :**

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory condition that affects many dogs. It is characterized by intense itching, redness, and recurrent skin infections. To relieve symptoms and improve the quality of life for affected dogs, various treatments are available, including widely used ones such as Apoquel® and Cytopoint®.

Apoquel® is an orally administered medication that works by blocking the JAK-STAT signaling pathway, which is responsible for inflammation and itch sensation. However, its use is associated with certain adverse effects, such as gastrointestinal disorders, infections, and neoplasms. Treatment failure can also be observed in some dogs, resulting in well-known complications of canine atopic dermatitis.

On the other hand, Cytopoint® is an innovative treatment in the form of an injection. It is a monoclonal antibody that specifically targets interleukin-31, a cytokine involved in itching. Additionally, it has a more favorable adverse effect profile, with a reduced incidence of infections and neoplasms. Compared to the use of Apoquel®, the use of Cytopoint® leads to a decrease in the proportion of therapeutic failures.

The choice between these two medications will depend on the specific needs of the dog, their individual tolerance to medications, and the preferences of the owner. A

personalized approach, in consultation with a veterinarian, is essential to determine the most appropriate treatment. The goal is to strike a balance between treatment effectiveness and minimizing the risks of adverse effects, in order to improve the quality of life for dogs with atopic dermatitis.

# REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier,

Mon promoteur, le Professeur Mignon, pour son soutien dans la recherche du sujet de ce travail.

Les deux cliniques vétérinaires qui m'ont accueillie en stage cette année. Leur accueil chaleureux et les semaines d'apprentissage passées auprès d'eux ont été très enrichissantes.

Tous mes amis rencontrés au cours de ce cursus, qui ont contribué à rendre ces six années agréables et mémorables. Je leur souhaite beaucoup de succès dans leur carrière professionnelle.

Aurélien Gérard, qui depuis le premier bachelier m'accompagne dans ce cursus, entre échecs et réussites, rires et larmes. Merci à lui pour son soutien sans faille.

Je tiens aussi à me remercier moi-même pour mon engagement, ma persévérance et ma détermination tout au long de ce parcours. Je suis fière des efforts que j'ai déployés pour en arriver ici.



# TABLE DES MATIÈRES :

<b>LISTE DES ABBRÉVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE .....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. PATHOGÉNIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE CANINE .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 <i>Physiopathologie</i> .....	12
1.2.2 <i>La théorie « outside-inside-outside »</i> .....	14
1.2.3 <i>Les infections cutanées secondaires :</i> .....	15
<b>1.3 DÉMARCHÉ DIAGNOSTIQUE .....</b>	<b>17</b>
1.3.1 <i>Première étape</i> .....	17
1.3.2 <i>Deuxième étape</i> .....	17
1.3.3 <i>Troisième étape</i> .....	18
<b>2. TRAITEMENTS : .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. APOQUEL® .....</b>	<b>20</b>
2.1.1 <i>Généralités</i> .....	20
2.1.2 <i>Voie de signalisation JAK-STAT</i> .....	20
<b>2.2. CYTOPOINT® .....</b>	<b>21</b>
2.2.1 <i>Généralités</i> .....	21
2.2.2 <i>Voie de signalisation de l'IL-31</i> .....	22
<b>3. EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>23</b>
<b>3.1 APOQUEL .....</b>	<b>23</b>
3.1.1 <i>Notice</i> .....	23
3.1.2 <i>Articles</i> .....	24
<b>3.2 CYTOPOINT .....</b>	<b>27</b>
3.2.1 <i>Notice</i> .....	27
3.2.2 <i>Articles</i> .....	27
<b>4. BIAIS : .....</b>	<b>31</b>
<b>5. CONCLUSION : .....</b>	<b>31</b>

# LISTE DES ABBRÉVIATIONS

Ac : Anticorps

DA : Dermatite Atopique

DAC : Dermatite Atopique Canine

DAPP : Dermatite Allergique à Piquêre de Puces

DRG : Dorsal root ganglion

Ig (lettre) : Immunoglobuline (lettre)

IL (numéro) : Interleukine (numéro)

JAK : Janus Kinase

JAK-STAT : Janus Kinase – Signal Transducer and Activator of Transcription

MA : Maladie Atopique

NKB : Neurokinine

TEWL : TransEpidermal Water Loss

Th0 : Lymphocyte T auxiliaires naïf

Th2 : Lymphocyte T auxiliaires de type 2

# 1. Introduction

## 1.1. La dermatite atopique canine

La dermatite atopique canine (DAC) est une maladie très courante chez les chiens. Elle touche environ 10 à 15% de la population canine en fait, donc, la deuxième maladie la plus vue en dermatologie canine, juste après la dermatite par allergie aux piqûres de puces (DAPP) (Bensignor et al. 2014).

Elle représente un véritable challenge tant pour le vétérinaire que pour le propriétaire.

En effet, la DAC est une maladie plurifactorielle à prédisposition génétique (Gedon and Mueller, 2018), elle nécessite un plan diagnostique et dans la plupart des cas un traitement à vie relativement coûteux.

Selon le « American College of Veterinary Medicine Task Force on Canine Atopic Dermatitis », l'atopie est définie comme une tendance génétique à développer une allergie à médiation Immunoglobuline E (IgE) contre des allergènes environnementaux.

Ceux-ci incluent par exemple le pollen, la poussière, les moisissures ou encore les acariens (Marsella et al., 2012).

Cette maladie est caractérisée par une inflammation chronique de la peau accompagnée de prurit ainsi que par des infections bactériennes secondaires récurrentes.

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont le prurit, l'érythème, les pustules, les papules, les squames et les excoriations (Santoro, 2019).

Tous ces symptômes conduisent à une diminution de la qualité de vie de l'animal. En effet, les signes cliniques de la DAC vont se développer, dans 70% des cas, entre 1 et 3 ans de vie (Santoro, 2019) mais peuvent se déclarer dès l'âge de 6 mois (Prélaud, 2017a).

La DAC est observée dans toutes les races. Cependant, on observe une plus forte prévalence (=prédisposition raciale) chez certaines races comme le Golden retriever, le Staffordshire terrier ou encore le bouledogue. (Prélaud, 2017a).

Les régions préférentiellement touchées sont la face, le pavillon interne de l'oreille, le pli axillaire, la région du périnée et l'extrémité des pattes.

Néanmoins des variations raciales ont été identifiées, comme nous le montre la figure 1 (Hensel et al., 2015). On peut remarquer, par exemple, que le Shar-pei est prédisposé sur toutes les régions de son corps, mis à part les coudes.

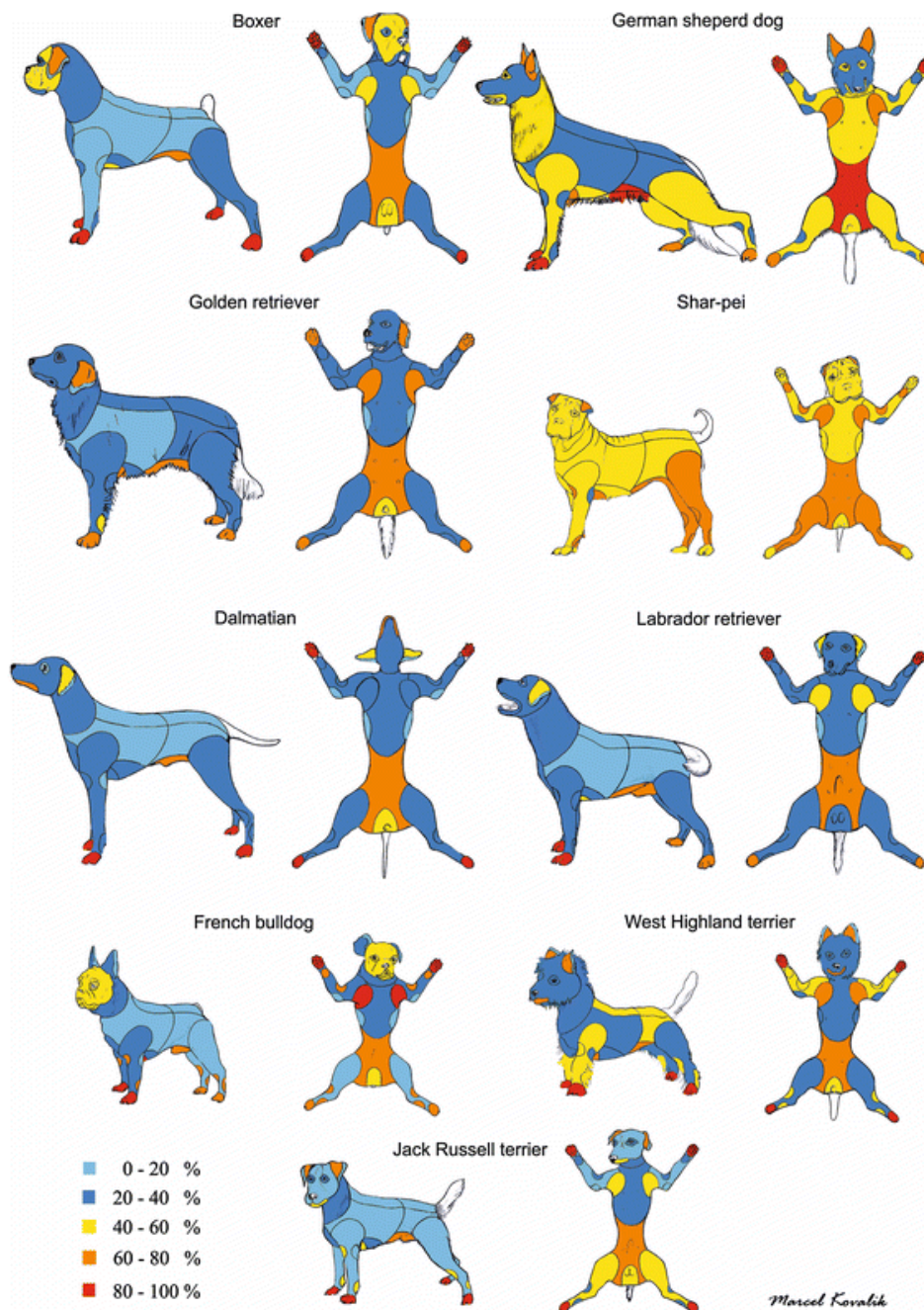


Figure 1 : Silhouettes de différentes races de chien atopique (Hensel et al., 2015).  
PS : Chaque couleur correspond au pourcentage de chiens affectés

## **1.2. Pathogénie de la dermatite atopique canine**

La pathogénie de la DAC reste encore partiellement incomprise. Elle représente, donc, un challenge thérapeutique pour le médecin vétérinaire. Il existe cependant des preuves scientifiques relatant d'anomalies génétiques, d'un défaut de la barrière cutanée et d'une réponse immunologique altérée donnant comme conséquence de l'inflammation cutanée (Marsella et al., 2012).

Par conséquent, ce sont ces éléments différents mais partiellement liés qui participent au syndrome clinique de la maladie atopique (MA).

### *1.2.1 Physiopathologie*

Le processus pathophysiologique commence par une phase de sensibilisation à un allergène nouveau (Figure 2(a)).

Cela commence par l'exposition cutanée et l'absorption d'un allergène à travers une barrière cutanée défectueuse. Cet allergène va être capturé et internalisé par une cellule de Langerhans.

La cellule de Langerhans va ensuite présenter l'allergène à un lymphocyte T auxiliaire naïf (Th0) dans le ganglion lymphatique drainant la région. Les Th0 vont alors se polariser vers des lymphocytes auxiliaires de type 2 (Th2) produisant des cytokines telles que l'interleukine-4 (IL-4) ou encore l'IL-13.

Ces cytokines vont convertir les cellules B en plasmocytes capables de produire des IgE spécifiques à l'allergène rencontré.

Ensuite vient le processus de progression de la DAC, lors d'une nouvelle exposition à un allergène déjà connu du système immunitaire (Figure 2(b)).

La cellule de Langerhans présente des IgE spécifiques à l'allergène. Elle va, donc, le capturer et migrer vers le derme. Comme lors de la phase de sensibilisation, les Th0 vont se polariser en Th2 mais vont, cette fois, produire des cytokines supplémentaires telles que l'IL-31. Cette cytokine est responsable de la sensation de démangeaison par activation d'un neurone sensoriel.

Les allergènes peuvent également relier les IgE spécifiques à la surface des mastocytes, permettant leur activation et la libération de médiateurs inflammatoires, comme par exemple l'histamine ou encore la sérotonine.

Les lésions cutanées causées par le grattage, les toxines microbiennes et les allergènes environnementaux vont activer les kératinocytes pro-inflammatoires et permettre la libération de cytokines telles que l'IL-12 et d'autres chimiokines qui vont polariser Th0 en Th1. Ce Th1 va produire l'interféron- $\gamma$  qui va provoquer l'activation de monocytes-macrophages. (Marsella et al., 2012)

Il faut, donc, retenir que, dans la phase plus aiguë de la dermatite atopique canine une prédominance de réponse Th2 domine, contrairement à la phase chronique de la maladie où une réponse Th1 est prédominante (Santoro, 2019).

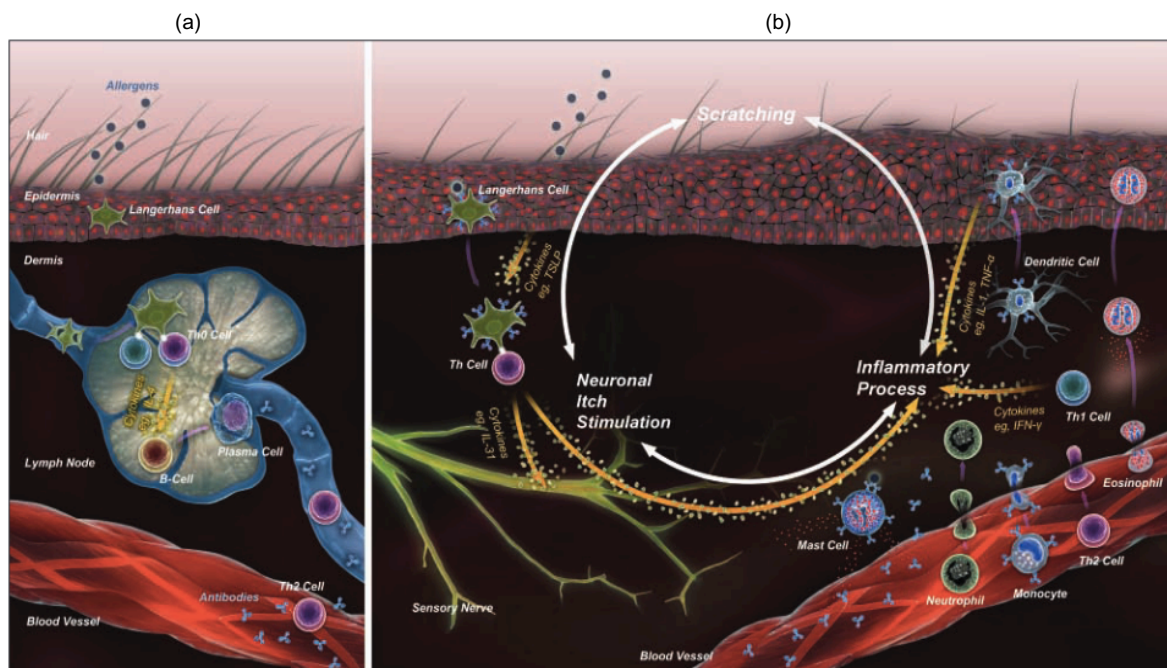


Figure 2 : Pathophysiologie de la dermatite atopique canine (Marsella et al., 2012).

En conclusion, toute cette inflammation va provoquer un épaississement de l'épiderme, ce qui va entraîner une détérioration de sa fonction de barrière protectrice et permettre une pénétration accrue d'allergènes.

C'est un cercle vicieux : la démangeaison entraîne du grattage qui va lui-même entraîner une réaction inflammatoire qui va elle-même entraîner de la démangeaison.

### 1.2.2 La théorie « outside-inside-outside »

La théorie « outside-inside-outside », signifiant de l'extérieur vers l'intérieur vers l'extérieur, est l'hypothèse la plus récente proposée pour expliquer le développement de la DAC et d'autres maladies inflammatoires de la peau.

Selon cette théorie, il existe un défaut primaire de la barrière cutanée (outside) permettant une pénétration plus élevée des allergènes environnementaux, conduisant à l'activation de la cascade inflammatoire (inside), se traduisant par la libération de médiateurs inflammatoires qui, eux, vont s'exprimer sous forme de réactions cutanées. Cette réaction immunitaire va in-fine aggraver le défaut préexistant de la barrière cutanée (outside) (Santoro et al., 2015; Prélaud, 2017b).

Chez l'homme, l'intégrité de la barrière cutanée est mesurée à l'aide de *La Perte Insensible en Eau* (PIE) ou *TransEpidermal Water Loss* (TEWL) en anglais.

En effet, l'imperméabilité de la peau n'est pas absolue. Naturellement, de l'eau passe de la profondeur vers la surface de celle-ci.

Lorsque la barrière épidermique est altérée, on observe une TEWL augmentée. Malheureusement, son utilisation chez l'espèce canine est limitée dû à la présence de poils et de la difficulté à garder l'animal immobile (Santoro et al., 2015; Prélaud, 2017b).

Cette mesure est certainement quelque chose à investiguer dans le futur, notamment pour l'aide diagnostique de la DAC en pratique vétérinaire. Pour le moment, nous n'avons pas la possibilité de diagnostiquer la DAC avec certitude. C'est un diagnostic exclusion, que nous aborderons dans le point suivant de ce travail.

Les caractéristiques de cette barrière cutanée défectueuse sont : une anomalie de fonction de la barrière lipidique associée à une quantité réduite en céramide et une expression anormale de la filaggrine (Santoro et al., 2015).

Des études sur l'ultrastructure de l'épiderme canin ont démontré que la fonction altérée de la barrière lipidique est principalement due à une diminution des céramides de la couche cornée. En effet, les céramides sont d'importants constituant des lamelles lipidiques intercellulaires du stratum corneum.

Ces lamelles jouent un rôle crucial dans le maintien de l'hydratation de la peau et, donc, dans la protection contre les irritants et les allergènes (Reiter et al., 2009). Une déficience en céramide a été prouvée chez les chiens atopiques asymptomatiques, hors du site d'application d'allergènes, ce qui signifie que cette déficience est bien primaire et pas secondaire à l'application d'allergène. Par ailleurs, cette étude a aussi révélé que la couche lipidique de chiens asymptomatiques atteints de MA présentait des anomalies sévères dans l'organisation des lamelles lipidiques avant même l'application d'allergène, appuyant donc une fois de plus l'hypothèse d'un déficit primaire (Santoro et al., 2015).

La filaggrine est une protéine clé dans la différenciation de l'épiderme et dans la formation de sa barrière protectrice. En effet, elle participe à l'hydratation normale de la peau et empêche donc la pénétration d'allergène. Chez l'homme, une étude a démontré une mutation dans le gène codant la protéine, prédisposant alors le développement de dermatite atopique (DA) (Osawa et al., 2011). Chez le chien, il n'existe pas encore de preuve relatant du caractère primaire ou secondaire de cette mutation. Cependant son expression est modifiée lors de DAC (Prélaud, 2017b).

### *1.2.3 Les infections cutanées secondaires :*

Les infections cutanées jouent un rôle d'aggravation des signes cliniques présents lors de DAC. Elles représentent un vrai challenge à contrôler car la relation entre les deux n'est pas complètement démêlée (Santoro et al., 2015).

Lors de poussées de DAC, on aperçoit une abondance anormale de staphylocoques sur les sites de prélèvements, corrélée à une baisse de diversité microbienne à la surface de la peau (Prélaud, 2017b).

Une étude, réalisé par Fazakerley et ses collaborateurs en 2009, compare l'adhérence staphylococcique sur la peau de chiens sains et de chiens atteints de MA. Cette étude a mis en évidence une colonisation cutanée par *S. intermedius* de plus de 90% chez les chiens atteints d'atopie. L'oreille est la seule région significativement plus colonisée chez les porteurs atopiques que chez les porteurs



sains. Le nez et le périnée sont aussi fréquemment colonisés mais sans différence significative entre chiens atopiques et chiens sains.

Il est couramment cité que la cause secondaire d'otite la plus fréquente est l'allergie. Plus de 80% des chiens atteints de MA présentent des épisodes d'otites récidivantes.

Les infections cutanées secondaires sont également fréquentes lors de DAC. L'étude de Nardoni et ses collaborateurs, a révélé que sur 24 chiens atopiques enrôlés dans l'étude, les 15 atteints de pyodermites présentaient une infection cutanée à *S. intermedius*.

*Malassezia. spp* est un des principaux composants du microbiote cutané canin. Les zones les plus peuplées par cette levure, tant chez le chien sain que chez le chien atopique, sont : la bouche, le nez, les espaces interdigités, les bourrelets unguéaux l'anus, les glandes anales et le canal auditif (Nardoni et al., 2007).

La présence plus fréquente de *Malassezia. spp* semble être un facteur de contribution à la MA de par l'inflammation qu'elle engendre directement par l'induction de cytokines inflammatoires et indirectement en agissant comme un allergène (Santoro et al., 2015).

En conclusion, l'adhérence des *S. intermedius* est significativement plus élevée sur la couche cornée des chiens atopiques, tant sur une peau lésée que sur une peau saine.

En ce qui concerne la population de *Malassezia. spp*, celle-ci joue un rôle important d'aggravation des signes cliniques lors de dermatite atopique canine en produisant de l'inflammation et en agissant comme un allergène.

Il est important de retenir que les infections cutanées secondaires aggravent la présentation clinique des chiens atopiques. Il faut donc traiter en premier ces infections secondaires avant de traiter la DAC. De plus, il faut essayer au maximum d'entretenir un environnement cutané sain afin d'éviter les rechutes.

### 1.3 Démarche diagnostique

En 2015, Hensel et ses collaborateurs ont généré des guidelines qui se focalisent sur 3 aspects de la démarche diagnostique :

1. Exclusion d'autres affections cutanées pouvant présenter des signes cliniques similaires ou pouvant être concomitantes à la DAC
2. Interprétation détaillée des antécédents et des signes cliniques que présentent le patient
3. Test allergique intradermique versus test sérique d'IgE spécifiques aux allergènes

#### 1.3.1 Première étape

Le diagnostic différentiel du prurit cutané comprend : les maladies à ectoparasites (puces, gales, cheyletiellose, ...), les infections bactériennes cutanées (pyodermite à staphylocoque et dermatite à *Malassezia*), les allergies cutanées (DAPP, DAC, intolérance/allergie alimentaire, dermatite de contact, ...) et le lymphome cutané (Hensel et al., 2015).

Il faut donc essayer d'éliminer les autres causes de prurit en réalisant les examens dermatologiques adéquats, comme par exemple un raclage cutané afin d'exclure la présence de gales (malgré le fait qu'il existe des faux négatifs).

#### 1.3.2 Deuxième étape

Une interprétation détaillée des antécédents et des signes cliniques présentés par l'animal doit être réalisée.

Le principal signe clinique de la DAC est le prurit, celui-ci peut être non lésionnel ou lésionnel, saisonnier ou non.

Dans des stades plus chroniques de la MA, des lésions secondaires peuvent apparaître comme des excoriations ou encore de l'hyperpigmentation (Hensel et al., 2015)

Un nouvel outil a été élaboré, il s'agit des « Critères de Favrots » (Tableau I). Ceux-ci ont été élaborés à partir d'un large échantillon de chiens (1096 cas) atteints de DAC et provenant de différents continents (Favrot et al., 2010).

Premier groupe	Deuxième groupe
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apparition des signes cliniques avant l'âge de 3 ans</li> <li>2. Vit principalement à l'intérieur</li> <li>3. Prurit cortico-sensible</li> <li>4. Dermatite à Malassezia chronique ou récidivante</li> <li>5. Atteintes des antérieurs</li> <li>6. Atteintes des pavillons auriculaire</li> <li>7. Absence d'atteinte du bord des pavillons auriculaires</li> <li>8. Absence d'atteinte de la zone-dorso-lombaire</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apparition des signes cliniques avant l'âge de 3 ans</li> <li>2. Vit principalement à l'intérieur</li> <li>3. Prurit alésionnel initial</li> <li>4. Atteintes des antérieurs</li> <li>5. Atteintes des pavillons auriculaire</li> <li>6. Absence d'atteinte du bord des pavillons auriculaires</li> <li>7. Absence d'atteinte de la zone-dorso-lombaire</li> </ol>

Tableau I : Les critères de Favrot (Favrot et al., 2010).

### 1.3.3 Troisième étape

Les test allergiques ne sont pas toujours nécessaires mais sont conseillés lorsque la MA est sévère, qu'elle s'étend sur une période de plus de 3 mois par an et qu'elle n'est pas contrôlée par un traitement symptomatique.

Il existe deux méthodes : test intradermique (injection d'allergènes et observation d'une réaction cutanée) ou test sérologique (détection d'IgE spécifiques à certains allergènes).

Il faut garder en tête que ce ne sont pas des tests diagnostiques mais des tests de confirmation de diagnostic, afin d'identifier le(s) allergène(s) à inclure dans l'immunothérapie allergénique (Hensel et al., 2015).

## 2. Traitements :

En raison de la multitude de facteurs impliqués dans le développement de la DAC et de la grande variété de manifestation clinique observée, il est nécessaire d'adopter une approche thérapeutique individualisée et adaptée à chaque patient. Il est essentiel de prendre en compte les besoins de l'animal, tels que la quantité de médicaments à lui administrer ou encore, par exemple, les éventuels effets secondaires associés à certains médicaments. Cependant, il est également important de prendre en compte les besoins du propriétaire, tels que le coût occasionné par certaines thérapies, la qualité de vie de l'animal (qui est relatée par le propriétaire), ou encore le temps devant être accordé à soigner l'animal (Santoro, 2019).

En raison de la nature complexe de la dermatite atopique, il existe une large gamme de traitements disponibles sur le marché :

- Les thérapies topiques visent à maintenir une hydratation optimale de la peau, à réduire l'inflammation et/ou la sensation de démangeaison, et surtout à réparer la barrière épidermique ;
- Les crèmes hydratantes ont pour principale action de réduire le TEWL grâce à l'utilisation d'huile et/ou de molécules hygroscopiques ;
- Les anti-inflammatoires/anti-pruritiques peuvent être utilisés soit en topique soit en systémique, ils comprennent les glucocorticoïdes et la cyclosporine ;
- Des nouvelles thérapies comme Apoquel® qui est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 ou encore Cytopoint® qui est un anticorps (Ac) monoclonal (Santoro, 2019).

Ce travail se focalise sur les thérapies émergentes (Apoquel® et Cytopoint®), lesquelles seront détaillées dans la suite de ce document.

Les informations générales de ces produits seront abordées ainsi que leurs fonctionnements. Enfin, une attention particulière sera accordée aux éventuels effets indésirables occasionnés par ces produits.

## 2.1. Apoquel®

### 2.1.1 Généralités

L'Apoquel® (Figure 3) est un médicament vétérinaire ayant été commercialisé en 2013 par la société pharmaceutique Zoetis.

Il est utilisé pour le traitement du prurit associé aux dermatites allergiques et pour le traitement des manifestations cliniques associées à la dermatite atopique canine (RCP Apoquel® Zoetis).

C'est un médicament qui contient de l'oclacitinib. Cette molécule est un inhibiteur sélectif de la Janus Kinase 1 (JAK) (Santoro, 2019).



Figure 3 : conditionnement d'Apoquel® Zoetis

<https://www2.zoetis.be/fr/vet-portal/animaux-de-compagnie/chiens/produits/apoquel/>

La dose recommandée initialement est de 0,4 à 0,6 mg d'oclacitinib par kg de poids corporel, administré par voie orale, deux fois par jour, pendant une période de 14 jours.

Lors du traitement d'entretien, la fréquence d'administration passe alors à une fois par jour avec le même dosage. Le traitement d'entretien doit être basé sur un rapport risques/bénéfices évalués par le vétérinaire (RCP Apoquel® Zoetis).

### 2.1.2 Voie de signalisation JAK-STAT

La voie de signalisation « *Janus kinase-signal transducer and activator of transcription* » (JAK-STAT) occupe une place essentielle dans la transcription intracellulaire des cytokines. La liaison d'une cytokine sur son récepteur membranaire va déclencher la phosphorylation et l'activation des protéines JAK intracellulaire. Une fois phosphorylés les JAK vont créer un site de liaison pour les STAT et les phosphoryler à leur tour. Les STAT vont alors entrer dans le noyau et participer à la transcription de certains gènes (Figure 4).

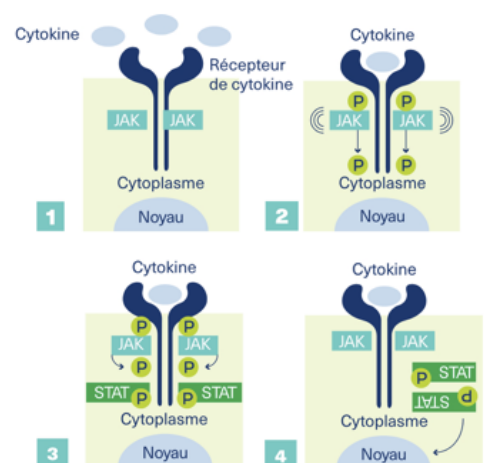


Figure 4 : Voie de signalisation JAK-STAT

<https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/jak-stat-voie-impliquee-dans-pathogenese-da.html>

La voie JAK-STAT est donc indispensable dans la signalisation et la transduction du signal de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, pro-allergiques et prurigineuses. Ces cytokines sont notamment les interleukines IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IL-31, etc (Chapman et al., 2022).

Certaines de ces cytokines sont impliquées dans la pathogénie de la DAC.

IL-4 et IL-13 vont induire de la spongiose ; elles vont aussi inhiber la différenciation terminale des kératinocytes, la synthèse de peptides antibactériens et la synthèse de lipides.

Quant à IL-31, elle inhibe également la différenciation terminale de kératinocytes et la synthèse de lipides, mais elle va aussi être à l'origine de la genèse du prurit (Prélaud, 2017b).

Pour conclure, l'oclacitinib va donc empêcher la production de certaines interleukines jouant un rôle majeur dans la pathogénie de la DAC.

## 2.2. Cytopoint®

### 2.2.1 Généralités

Le Cytopoint® (Figure 5) est un médicament vétérinaire ayant été commercialisé en 2017 par la société pharmaceutique Zoetis. Il est utilisé pour traiter les manifestations cliniques de la dermatite atopique canine (RCP Cytopoint® Zoetis).

Ce médicament contient du lokivetmab, il s'agit d'un anticorps monoclonal caninisé qui cible spécifiquement l'IL-31 (Moyaert et al., 2017).



Figure 5 : Conditionnements  
Cytopoint® Zoetis

<https://www2.zoetis.be/fr/vet-portal/animaux-de-compagnie/chiens/produits/cytopoint>

La dose minimale recommandée est de 1mg/kg de poids vif une fois par mois, administrée par injection sous-cutanée (RCP Cytopoint® Zoetis).

### 2.2.2 Voie de signalisation de l'IL-31

L'interleukine-31 est une cytokine associée à la genèse du prurit dans la pathophysiologie de la dermatite atopique canine.

L'IL-31 est principalement sécrétée par les lymphocytes Th2. Elle va activer des prurirécepteurs spécifiques au niveau des neurones de la racine dorsale (DRG) et entraîner alors la libération de neurokinine (NKB). La libération de NKB est responsable de la transmission du signal de démangeaison au niveau du cerveau (Figure 6) (Kunimura and Fukui, 2021).

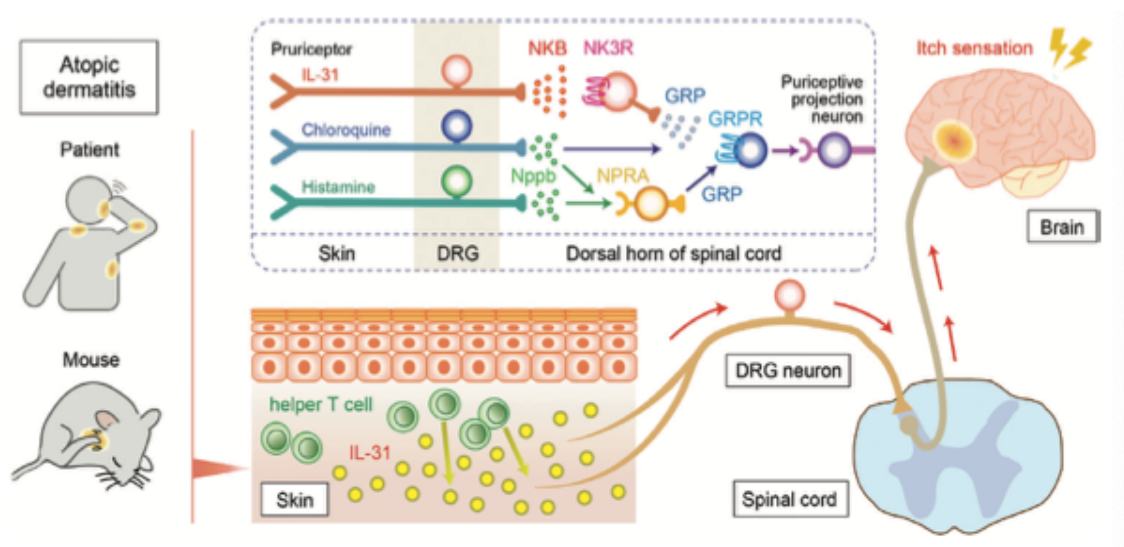


Figure 6 : Voie de signalisation de l'IL-31 (Kunimura and Fukui, 2021)

En ciblant l'IL-31, le lokivetmab va donc empêcher l'interleukine de se fixer aux prurirécepteurs et ainsi prévenir la transmission du message nerveux induisant la sensation de démangeaison.

À l'avenir, il serait intéressant d'exploiter les connaissances actuelles sur la régulation de la production d'IL-31 afin de l'empêcher.

### 3. Effets indésirables

#### 3.1 Apoquel

##### 3.1.1 Notice

Selon la notice du médicament vétérinaire Apoquel, les effets indésirables (Tableau II) observés dans leurs études de terrain sont les suivants :

	Effets indésirables observés dans l'étude « Dermatite Atopique » jusqu'au 16 <sup>ème</sup> jour		Effets indésirables observés dans l'étude « prurit » jusqu'au 7 <sup>ème</sup> jour	
	APOQUEL (n=152)	Placebo (n=147)	APOQUEL (n=216)	Placebo (n=220)
Diarrhée	4,6%	3,4%	2,3%	0,9%
Vomissement	3,9%	4,1%	2,3%	1,8%
Anorexie	2,6%	0%	1,4%	0%
Nouvelle masse cutanée ou sous- cutanée	2,6%	2,7%	1,0%	0%
Léthargie	2,0%	1,4%	1,8%	1,4%
Polydipsie	0,7%	1,4%	1,4%	0%

Tableau II : Effets indésirables de l'utilisation d'Apoquel (RCP Apoquel Zoetis).

Il est notable que dans les deux études, les effets indésirables les plus significatifs sont la diarrhée et l'anorexie, suivi de peu par la léthargie. On remarque également que la polydipsie ne fait pas partie des effets indésirables significatifs (RCP Apoquel Zoetis). Contrairement à d'autres immunomodulateurs bien connus, telle que, par exemple la prednisolone.

Des variations des paramètres biologiques cliniques ont également été constatées, telles qu'une augmentation du cholestérol sérique et une diminution de la numérisation des globules blancs (affectant tous les types : éosinophiles, neutrophiles et monocytes). Cependant aucune de ces variations de paramètres ne semblait avoir de signification clinique, puisque celles-ci sont restées dans les intervalles de valeurs usuelles (RCP Apoquel Zoetis).

Au-delà du 16<sup>ème</sup> jour, des signes cliniques inhabituels qui n'étaient pas présents au cours des 16 jours précédents ont été observés. Voici les signes qui ont été remarqués chez plus de 1% des chiens : pyodermite, masses dermiques non spécifiées, otites, histiocytome, cystites, dermatite fongique, pododermatite, lipome, adénopathie et parfois une augmentation de l'appétit et de l'agressivité. De



plus, l'oclacitinib module la réponse immunitaire et peut donc augmenter la sensibilité de certains animaux aux infections et aggraver les conditions néoplasique (RCP Apoquel Zoetis).

En conclusion, certains signes cliniques observés après le 16<sup>ème</sup> jour pourraient suggérer un échec du traitement. En effet, des complications secondaires telles que la pyodermite, l'otite, la dermatite fongique et la pododermatite, sont des manifestations déjà connues dans le cas de la dermatite atopique.

Le développement de masses, voire de néoplasies, est un effet bien connu des immunomodulateurs ; Il faut donc surveiller cela chez les animaux recevant Apoquel®.

### *3.1.2 Articles*

Une étude, réalisée par Cosgrove et ses collaborateurs en 2013, compare les effets indésirables entre un groupe de chiens ayant reçu de l'oclacitinib et un autre groupe ayant reçu un placebo contenant les mêmes excipients que l'oclacitinib. Les résultats de cette étude sont mentionnés dans la notice du médicament Apoquel®. Pour rappel, l'oclacitinib agit en inhibant la voie de signalisation JAK-STAT, ce qui affecte l'activité de certaines interleukines pouvant interférer avec le développement, la différenciation et la fonction de certaines populations de leucocytes.

Durant cette étude, en plus des effets indésirables renseignés dans la notice, une attention particulière a été portée sur les infections bactériennes, parasitaires et fongiques : quatre chiens ont été retirés de l'étude en raison du développement de diverses complications, notamment une pyodermite sévère (après 19 jours de traitement), une démodécie (après 28 jours de traitement), une pneumonie (après 91 jours de traitement) et une cystite secondaire à des urolithiases (après 80 jours de traitement).

Deux autres chiens, un dans chaque groupe, ont développé un mastocytome cutané. Cependant, étant donné la fréquence équivalente et l'incidence élevée du développement d'un mastocytome dans l'espèce canine, il est fort peu probable que ces événements soient directement liés à la prise d'oclacitinib.

Un autre chien a développé une hémangiosarcome cardiaque, cependant il est fortement suspecté que cette tumeur était présente avant l'administration d'oclacitinib.

Pour conclure, Il est certain que Apoquel® est un immunomodulateur, il reste donc susceptible d'exacerber les conditions néoplasique (Cosgrove et al., 2013b).

Une autre étude réalisé par Cosgrove et ses collaborateurs en 2013, traite de l'efficacité et de la sécurité de l'oclacitinib dans le traitement de la dermatite atopique canine.

Les signes cliniques anormaux relatés sont sensiblement les mêmes que dans leur première étude. Onze chiens sur 179 ont présenté des effets indésirables. Parmi ces cas, 4 premiers chiens ont développé de la diarrhée, un seul a nécessité un traitement en raison de sa gravité. Quatre autres chiens ont présenté des vomissements. Un chien a présenté une cystite accompagnée de fièvre, un autre a présenté une inflammation du coussinet associée à des vomissements. Le dernier a manifesté de la diarrhée accompagnée de vomissements et de léthargie (Cosgrove et al., 2013a).

Cosgrove et ses collaborateurs (2015), ont réalisé une étude sur la sécurité à long terme de l'utilisation d'Apoquel®. Cette étude a été menée dans 26 cabinets vétérinaires différents pendant une période de 630 jours, avec la participation de 247 chiens.

Les signes cliniques significatifs rapportés sont classés par ordre de fréquence décroissante : infections du tractus urinaire/cystite, vomissements, otites, pyodermites et enfin diarrhée. En ce qui concerne les otites et les pyodermites, ce sont des complications directement liées à la MA, il est donc difficile de quantifier la part de responsabilité ou non de l'oclacitinib dans la survenue de ces complications.

Sur les 30 chiens ayant présenté des vomissements, seulement 1 a été hospitalisé après avoir été diagnostiqué atteint d'une pancréatite ; les autres ont cessé de montrer des vomissements après 5 jours maximum (Tableau III).

	Abnormal clinical signs*				
	UTI/cystitis	Vomiting	Otitis	Pyoderma	Diarrhoea
Frequency of occurrence† (%)	11.3	10.1	9.3	9.3	6.1
Number of dogs with sign	28	25	23	23	15
Number of unique occasions in which abnormal clinical sign was observed	37	30	29	32	16
Mean age in years (range)	7.4 (3.5–14.5)	7.2 (3.0–13.5)	7.1 (2.5–11.5)	7.5 (3.5–12.0)	8.0 (3.5–14.5)
Sex					
SF	19	12	9	11	7
F	0	0	0	0	1
CM	7	11	13	11	6
M	2	2	1	1	1
Treatment required‡	37/37	7/30	29/29	31/32	10/16
Treatment	Systemic antibiotics	Bland diet and/or gastro-protectants and/or anti-emetics	Topical and/or systemic anti-microbial agents	Topical and/or systemic anti-microbial agents	Diet change and/or anti-emetics and/or systemic antimicrobial agents
Required interruption in dosing‡	0/37	9/30	0/29	0/32	3/16
Length of interruption	NA	≤5 days	NA	NA	≤3 days
Required hospitalization	0	1/30	0	0	0
Diagnosis if hospitalized		Pancreatitis			
Classified as a serious adverse event (SAE)	0	1/30	0	0	0
Required removal from study	0	0	0	0	0

Tableau III : Effets indésirables les plus fréquents lors de l'utilisation d'Apoquel® (Cosgrove and al., 2015)

Légende :

\* Apparaissant chez 5% ou plus des chiens de l'étude

† La fréquence est le nombre de chiens chez lesquels un signe clinique a été rapporté divisé par le nombre total de chiens dans l'étude x 100

‡ Dénominateur est égale au nombre d'occasions

F = femelle ; M = mâle ; NA = non applicable ; CM : mâle castré ; SF = femelle stérilisée

Sur les 247 chiens enrôlés dans l'étude, 8 ont eu des signes cliniques plus sévères, dont 3 cas d'infections/infestations et 6 cas de néoplasie. Les cas d'infections/infestations comprenaient une bronchopneumonie, une démodécie et un cas de plaques virales pigmentées cutanées. En ce qui concerne les cas de néoplasies, il y a eu 2 cas de mastocytome cutané, 1 cas d'adénocarcinome des glandes anales, 2 adénocarcinomes des glandes apocrines et 1 cas de lymphome. La durée moyenne de traitement pour ces cas était de 238 jours, avec une moyenne d'âge de population touchée de 9,3 ans.

Par ailleurs, 47 chiens ont présenté des masses dermiques, épidermiques et sous-cutanées qui n'ont pas été diagnostiquées (Cosgrove et al., 2015).

Lee et ses collaborateurs (2021) ont réalisé une étude comparant l'efficacité de l'ocloclitinib et du lokivetmab dans le cas d'une dermatite atopique. Dans celle-ci, ils abordent également les effets indésirables rencontrés lors de l'administration des deux médicaments.

Pendant la durée de l'étude (2 semaines), aucun des 20 chiens ayant reçu de l'oclacitinib n'a présenté de complications (Lee et al., 2021).

En examinant ces quatre articles, nous constatons que la majorité des effets indésirables associés à l'administration d'Apoquel® sont généralement bénins et ne nécessitent pas souvent de traitement. On peut aussi remarquer que bon nombre d'effets indésirables sont des complications bien connues de la dermatite atopique, telles que l'otite ou la pyodermite.

Étant donné que l'oclacitinib est un immunomodulateur qui agit sur différentes interleukines, il existe un risque connu de modulation de l'immunité (renseigné dans la notice), ce qui peut augmenter la prévalence du développement de masses et de néoplasies. De plus, les néoplasies malignes détectées font partie des tumeurs les plus fréquemment rencontrées dans l'espèce canine. La moyenne d'âge des animaux touchés par les néoplasies étant de 9,3 ans, il serait peut-être avisé de ne pas proposer Apoquel® aux chiens plus âgés.

## **3.2 Cytopoint**

### *3.2.1 Notice*

Selon la notice du médicament vétérinaire Cytopoint, les effets indésirables dûs à l'utilisation de lokivetmab se résument à de rares cas d'hypersensibilité conduisant à l'apparition d'œdème de la face, d'urticaire ou d'anaphylaxie.

Ceux-ci définissent « rare » comme 1 à 10 animaux sur 10 000 (RCP Cytopoint® Zoetis).

### *3.2.2 Articles*

En 2016, Michels et ses collaborateurs ont mené une étude portant sur la sécurité de l'utilisation de Cytopoint® dans le traitement de dermatite atopique. Dans le cadre de cette étude, un total de 245 chiens a été divisé en deux groupes. Le

premier groupe a été traité avec du lokivetmab, tandis que le deuxième groupe a reçu un placebo.

Les événements indésirables survenus au cours de l'étude de 42 jours sont répertoriés dans le Tableau IV ci-dessous.

	Lokivetmab N = 162	Placebo N = 83
Adverse Reactions*	% (n)	% (n)
Otitis externa	13.0 (21)	12.0 (10)
Dermatitis	9.9 (16)	13.3 (11)
Bacterial skin infection	9.3 (15)	12.0 (10)
Erythema	8.0 (13)	4.8 (4)
Vomiting	7.4 (12)	10.8 (9)
Anorexia	6.2 (10)	4.8 (4)
Lethargy	5.6 (9)	6.0 (5)
Pruritus	4.9 (8)	19.3 (16)
Diarrhoea	3.7 (6)	4.8 (4)
Alopecia	2.5 (4)	7.2 (6)
Fleas	2.5 (4)	2.4 (2)

*Tableau IV : Effets indésirables de l'utilisation de Cytopoint®  
(Michels and al., 2016)*

Il est notable que les effets indésirables observés sont principalement des troubles gastro-intestinaux bénins, qui n'ont pas nécessité de traitement dans la plupart des cas, ou encore, des complications bien connues de la DAC.

Outre les effets mentionnés dans ce tableau, un chien a présenté des effets indésirables plus graves. Ce chien, qui souffrait d'un hypoadrénocorticisme bien contrôlé avant le commencement de l'étude, a développé un lymphome au cours de celle-ci (Michels et al., 2016).

Une étude menée par Moyaert et ses collaborateurs (2017) a examiné l'efficacité et la sécurité du lokivetmab par rapport à la ciclosporine dans le traitement de la dermatite atopique canine. Parmi les 142 chiens qui ont reçu du lokivetmab :

- 26,1% des chiens ont développé des troubles digestifs (22 chiens ont présenté des vomissements et 19 de la diarrhée) ;
- 19 % ont manifesté des troubles systémiques (14 chiens ayant présenté de la léthargie, 7 de l'anorexie et 3 de l'hyperthermie) ;

- 18,3 % ont présenté des effets indésirables cutanés (infection cutanée bactérienne, prurit, érythème, alopecie et eczéma) et 12,7 % ont présenté des otites ;
- 2,8 % des chiens ont manifesté des troubles musculo-squelettique (3 chiens ont présenté de la boiterie).

Les auteurs tiennent à préciser que compte tenu du fait que les vétérinaires enquêteurs et les propriétaires étaient conscients de la probabilité de 50% que l'animal soit traité avec de la ciclosporine et, étant donné, que les effets gastro-intestinaux de celle-ci sont familiers, cela aurait pu introduire un certain biais et conduire à une surdéclaration des troubles gastro-intestinaux dans les deux groupes (Moyaert et al., 2017).

Dans l'étude de Lee et ses collaborateurs (2021) comparant l'efficacité du lokivetmab et de l'oclacitinib (déjà abordé dans le point plus haut), vingt chiens ont reçu de l'oclacitinib et 5 chien du lokivetmab. Les résultats nous rapportent trois cas d'effets indésirables suite à la prise de Cytopoint®.

Des effets indésirables (deux dermatologiques et un immunologique) sont survenus chez trois chiens du groupe lokivetmab, ce qui a entraîné leur retrait de l'étude. Le premier a présenté, 3 jours après son injection, une aggravation du prurit. Après une période de quatre semaines, une dermatite à *Malassezia* a été diagnostiquée chez le second et une lymphadénopathie a été diagnostiquée chez le dernier ; une aspiration à l'aiguille fine n'a rien démontré de significatif (Lee et al., 2021).

Deux études menées par Krautmann et ses collaborateurs (2023) évaluent la sécurité de l'utilisation de lokivetmab chez le chien.

Dans la première étude, 36 chiens ont été répartis en 3 groupes. Le premier groupe a reçu une injection de solution saline par voie sous-cutanée, le deuxième groupe a reçu une dose de 3.3mg/kg de lokivetmab, et le dernier groupe a reçu 10mg/kg de lokivetmab.

Dans la deuxième étude, 32 chiens ont été répartis en 4 groupes. Le premier groupe a reçu une injection de solution saline par voie sous-cutanée, accompagnée

d'une injection dosé à 0,1 mg KLH par voie intramusculaire. Le second groupe a également reçu une injection de solution saline et de KLH, mais cette fois avec une dose de 1 mg. Le troisième groupe a été traité avec une injection de lokivetmab dosé à 10mg/kg par voie sous-cutanée, ainsi qu'une injection de 0,1 mg de KLH par voie intramusculaire. Enfin, le dernier groupe a reçu la même dose de lokivetmab, mais avec une dose de 1 mg de KLH au lieu de 0,1 mg (Krautmann et al., 2023).

Le KLH se définit comme : « *Une substance prélevée sur un organisme marin qui peut être liée à un antigène spécifique pour stimuler la réponse immunitaire à cet antigène. Le KLH est étudié comme moyen d'augmenter la réponse immunitaire aux vaccins contre le cancer. Il s'agit d'un type de modulateur immunitaire. Aussi appelé hémocyanine de patelle* » (National cancer institute).

Des effets indésirables mineurs tels que de la diarrhée, des vomissements et parfois une perte d'état corporel ont été signalés dans les deux études.

En dépit de cela, aucune anomalie pathologique n'a été identifiée dans les analyses hématologiques, sérologiques et urinaires.

Ils ont également réalisé des prélèvements post-mortem sur différents organes, tels que le foie ou encore la rate, mais aucune anomalie significative n'a été observée. Les seules altérations microscopiques observées en relation avec le traitement se limitent à une infiltration de cellules mononucléaires au niveau du site d'injection et dans les ganglions lymphatiques qui drainent cette même zone (Krautmann et al., 2023).

Après analyse de ces quatre articles, on peut conclure que le lokivetmab entraîne principalement des effets indésirables gastro-intestinaux. Ceux-ci sont souvent bénins et ne nécessitent pas toujours de traitement. On remarque également que certains effets indésirables cutanés sont des complications bien connues de la dermatite atopique, et suggèrent plus une non-réponse au traitement qu'une induction par celui-ci.

D'autres effets indésirables ont été observés dans certaines études, mais ceux-ci sont différents d'une étude à l'autre, ce qui suggère que ces effets sont peu susceptibles d'être causés par l'administration de lokivetmab.

## 4. Biais :

Lors de ce travail, j'ai pu mettre en évidence certains biais. En effet, la plupart des articles traitant de la sécurité des médicaments Apoquel® et Cytopoint® sont financés par la société pharmaceutique Zoetis.

Il est donc important d'adopter un regard critique lors de la lecture de ce travail. Cependant, d'autres études viennent corroborer les résultats obtenus dans celles financées par Zoetis.

## 5. Conclusion :

La dermatite atopique canine continue de susciter de nombreux questionnements. Son incidence est en constante augmentation et les médecins vétérinaires disposent de plus en plus de moyens pour la combattre.

Les médicaments Apoquel® et Cytopoint®, tous deux développés par la même firme (Zoetis), ont été commercialisés à des périodes différentes. Apoquel a été introduit sur le marché en 2013, tandis que Cytopoint est apparu en 2017. Cette évolution temporelle témoigne de l'engagement continu de la société dans la lutte contre la dermatite atopique canine. Ce travail s'est concentré sur la comparaison des deux médicaments, en mettant particulièrement l'accent sur les effets secondaires associés à leur administration.

L'utilisation d'Apoquel®, bien qu'efficace pour soulager les symptômes de la dermatite atopique canine, est associée à certains effets indésirables tels que des troubles intestinaux, des infections et des néoplasies. Ces effets indésirables peuvent être attribués au large spectre d'action du médicament, qui inhibe différentes interleukines en plus de l'interleukine-31, contrairement à Cytopoint. D'autre part, Cytopoint®, en tant qu'anticorps monoclonal, présente un profil d'effets secondaires plus favorable, avec une incidence réduite d'infections et de néoplasies. L'échec thérapeutique est également diminué lors de l'utilisation de



lokivetmab. En effet, on remarque une diminution de l'apparition de complications secondaires à la dermatite atopique, telles que l'otite ou encore la pyodermite. Cependant, il est important de noter que le lokivetmab nécessite des injections périodiques, ce qui peut être contraignant pour certains propriétaires.

La décision entre Apoquel® et Cytopoint® doit être prise en tenant compte des besoins spécifiques du chien, de sa tolérance individuelle aux médicaments et des attentes du propriétaire. Une approche personnalisée est essentielle pour assurer le meilleur équilibre entre efficacité du traitement et minimisation des risques d'effets secondaires. Les médecins vétérinaires jouent un rôle clé dans l'évaluation des avantages et des inconvénients de chaque médicament, en tenant compte des antécédents médicaux de leur patient et sa sensibilité potentielle aux effets indésirables. Pour citer un exemple, un chien plus âgé sera potentiellement moins à risque de néoplasie si il est traité avec du Cytopoint®.

En résumé, bien que les deux médicaments offrent des solutions prometteuses dans le traitement de la dermatite atopique canine, il est crucial de réfléchir attentivement aux effets secondaires associés à chaque option thérapeutique afin de prendre la meilleure décision pour la santé et le bien-être à long terme du chien.

## BIBLIOGRAPHIE :

Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments

<https://www.adrreports.eu/vet/fr/search.html#>

Chapman, S., Kwa, M., Gold, L.S., Lim, H.W., 2022. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part I. A comprehensive review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 86, 406–413. doi:10.1016/j.jaad.2021.07.002

Cosgrove, S.B., Cleaver, D.M., King, V.L., Gilmer, A.R., Daniels, A.E., Wren, J.A., Stegemann, M.R., 2015. Long-term compassionate use of oclacitinib in dogs with atopic and allergic skin disease: safety, efficacy and quality of life. *Vet. Dermatol.* 26, 171. doi:10.1111/vde.12194

Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Martin, D.D., Walsh, K.F., Harfst, J.A., Follis, S.L., King, V.L., Boucher, J.F., Stegemann, M.R., 2013a. Efficacy and safety of oclacitinib for the control of pruritus and associated skin lesions in dogs with canine allergic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 24, 479. doi:10.1111/vde.12047

Cosgrove, S.B., Wren, J.A., Cleaver, D.M., Walsh, K.F., Follis, S.L., King, V.L., Tena, J.S., Stegemann, M.R., 2013b. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the Janus kinase inhibitor oclacitinib (Apoquel®) in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 24, 587. doi:10.1111/vde.12088

Bensignor, E., Germain, P-A., Gardini, F., 2014. Dermatic atopique canine (DAC), in : Guide pratique de dermatologie du chien et du chat. MED'COM, pp. 89-95.

Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., Picco, F., 2010. A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Vet. Dermatol.* 21, 23–31. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x

Fazakerley, J., Nuttall, T., Sales, D., Schmidt, V., Carter, S.D., Hart, C.A., McEwan, N.A., 2009. Staphylococcal colonization of mucosal and lesional skin sites in atopic and healthy dogs. *Vet. Dermatol.* 20, 179–184. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00745.x

Gedon, N.K.Y., Mueller, R.S., 2018. Atopic dermatitis in cats and dogs: a difficult disease for animals and owners. *Clin. Transl. Allergy* 8, 41. doi:10.1186/s13601-018-0228-5

Hensel, P., Favrot, C., Hill, P., Griffin, C., Santoro, D., 2015. Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. *BMC Vet. Res.* 11, 196. doi:10.1186/s12917-015-0515-5

Krautmann, M., Walters, R.R., King, V.L., Esch, K., Mahabir, S.P., Gonzales, A., Dominowski, P.J., Sly, L., Mwangi, D., Foss, D.L., Rai, S., Messamore, J.E., Gagnon, G., Schoell, A., Dunham, S.A., Martinon, O.M., 2023. Laboratory safety evaluation of lokivetmab, a canine anti-interleukin-31 monoclonal antibody, in dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 258, 110574. doi:10.1016/j.vetimm.2023.110574

Kunimura, K., Fukui, Y., 2021. The molecular basis for IL-31 production and IL-31-mediated itch transmission: from biology to drug development. *Int. Immunol.* 33, 731–736. doi:10.1093/intimm/dxab065

Lee, S., Yun, T., Koo, Y., Chae, Y., Lee, D., Choi, D., Choi, Y., Kim, H., Yang, M.-P., Kang, B.-T., 2021. Clinical Efficacy of Oclacitinib and Lokivetmab in Dogs with Canine Atopic Dermatitis. *J. Vet. Clin.* 38, 127–134. doi:10.17555/jvc.2021.38.3.127

National cancer institute

<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/klh>

Marsella, R., Sousa, C.A., Gonzales, A.J., Fadok, V.A., 2012. Current understanding of the pathophysiologic mechanisms of canine atopic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 241, 194–207. doi:10.2460/javma.241.2.194

Michels, G.M., Walsh, K.F., Kryda, K.A., Mahabir, S.P., Walters, R.R., Hoevers, J.D., Martinon, O.M., 2016. A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 27, 505. doi:10.1111/vde.12364

Moyaert, H., Van Brussel, L., Borowski, S., Escalada, M., Mahabir, S.P., Walters, R.R., Stegemann, M.R., 2017. A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Vet. Dermatol.* 28, 593-e145. doi:10.1111/vde.12478

Nardoni, S., Dini, M., Taccini, F., Mancianti, F., 2007. Occurrence, distribution and population size of *Malassezia pachydermatis* on skin and mucosae of atopic dogs. *Vet. Microbiol.* 122, 172–177. doi:10.1016/j.vetmic.2006.12.023

Osawa, R., Akiyama, M., Shimizu, H., 2011. Filaggrin Gene Defects and the Risk of Developing Allergic Disorders. *Allergol. Int.* 60, 1–9. doi:10.2332/allergolint.10-RAI-0270

Prélaud, P., 2017a. Chapitre 2 - Épidémiologie, in: *Dermatite Atopique Canine*. Elsevier Masson, Paris, pp. 11–15. doi:10.1016/B978-2-294-75158-5.00002-5

Prélaud, P., 2017b. Chapitre 3 - Pathogénie, in: *Dermatite Atopique Canine*. Elsevier Masson, Paris, pp. 17–46. doi:10.1016/B978-2-294-75158-5.00003-7

Résumé des caractéristiques du produit, 2018. Apoquel®Zoetis

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apoquel-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apoquel-epar-product-information_fr.pdf)

Résumé des caractéristiques du produit, 2017. Cytopoint®Zoetis  
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/rcp.aspx?NomMedicament=ATOPICA+100+MG>

Reiter, L.V., Torres, S.M.F., Wertz, P.W., 2009. Characterization and quantification of ceramides in the nonlesional skin of canine patients with atopic dermatitis compared with controls. *Vet. Dermatol.* 20, 260–266. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00759.x

Santoro, D., 2019. Therapies in Canine Atopic Dermatitis. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 49, 9–26. doi:10.1016/j.cvsm.2018.08.002

Santoro, D., Marsella, R., Pucheu-Haston, C.M., Eisenschenk, M.N.C., Nuttall, T., Bizikova, P., 2015. Review: Pathogenesis of canine atopic dermatitis: skin barrier and host-micro-organism interaction. *Vet. Dermatol.* 26, 84-e25. doi:10.1111/vde.12197