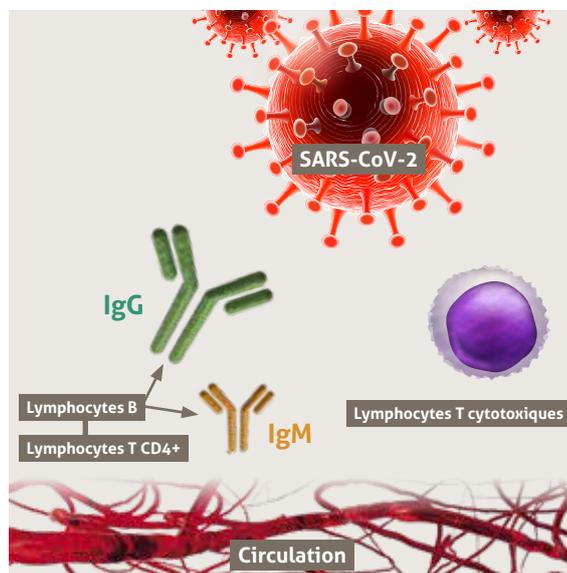


La vaccination contre le virus SARS-CoV-2 dépend de différents effecteurs immunologiques, incluant les anticorps et les cellules Th1¹⁻³

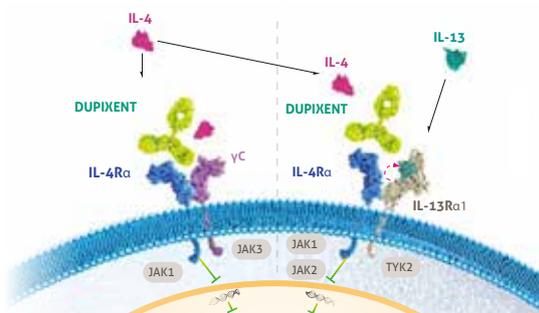
Mécanismes effecteurs déclenchés par la vaccination contre les virus :¹

- **Anticorps** (produits par les **lymphocytes B**) : préviennent ou réduisent les infections en éliminant les pathogènes extracellulaires.
- **Lymphocytes T CD8+** (lymphocytes T cytotoxiques) : réduisent, contrôlent et éliminent les pathogènes intracellulaires.
- **Lymphocytes T CD4+** : participent à la réduction, au contrôle et à l'élimination des pathogènes extracellulaires et intracellulaires grâce à leurs capacités de migration et de production de cytokines. La vaccination contre les virus implique principalement :
 - **Les cellules Tfh (follicular T-helper)** qui produisent principalement de l'interleukine (IL)-21 et viennent en aide aux lymphocytes B.
 - **Les cellules Th1 (T-helper 1)** effectrices qui produisent l'interféron (IFN)- γ , des facteurs de nécrose tumorale (TNF)- α / (TNF)- β , et de l'IL-2.

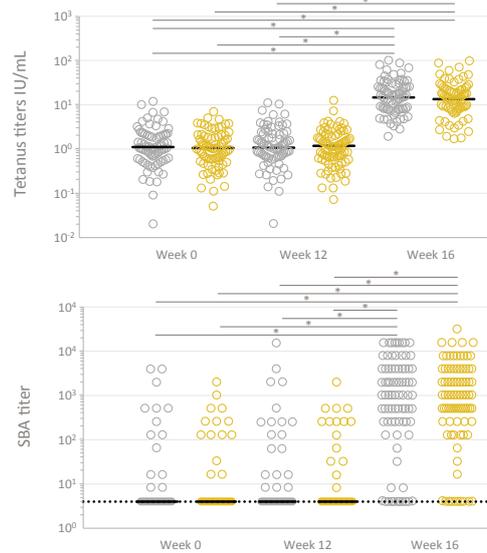


**Grâce à son mécanisme d'action ciblé,
Dupixent ne réduit pas la réponse immunitaire aux vaccins⁴⁻⁶**

- Dupixent est un immunomodulateur ciblé, et non un immunosuppresseur à large spectre^{7,8}
- Dupixent est le premier traitement à moduler spécifiquement les mécanismes immunitaires clés dans la dermatite atopique en inhibant la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, des facteurs clés de l'inflammation de type 2 (anti-IL-4R α)^{4,5}
- L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines produites par les lymphocytes Th2, cellules effectrices répondant aux pathogènes extracellulaires (bactéries et helminthes)¹



Étude de phase 2b évaluant les réponses aux vaccins contre le tétanos (dépendants des lymphocytes T) et les méningocoques (indépendants des lymphocytes T) chez des patients atteints de DA traités par dupilumab^{4,6}



■ Patients atteints de DA sous placebo ■ Patients atteints de DA sous Dupilumab

Les réponses des anticorps aux vaccins polysaccharidiques contre le tétanos et les méningocoques étaient similaires chez les patients traités par Dupixent et les patients sous placebo⁴

DA : dermatite atopique.

1. Siegrist CA. Vaccine Immunology. 2018; 16-34.e7. 2. Sahin et al. Nature 2020; 586 : 594-613. 3. Ewer KJ. et al. Nature Medecine 2021; 27 : 270-278. 4. DUPIXENT summary of product characteristics. 5. Guttman-Yassky E et al. J Allergy Clin Immunol 2019; 143 : 155-172. 6. Blauvelt A, et al. J Am Acad Dermatol. 2019;80(1) :158-167. e1. 7. Cuellar-Barboza A. Journal of drugs in dermatology. 2020; 19 : 209-210. 8. CBIIP registry. Accessed on 22/03/2021.

Recommandations de l'ETFAD¹

- » Le rapport bénéfice/risque des vaccins actuellement approuvés est plus favorable que le risque d'infection par le SARS-CoV-2.
- » **La DA ne constitue pas une contre-indication à la vaccination.**
- » **On ne s'attend pas à ce que le vaccin contre la COVID-19 entraîne une aggravation de la DA, car la réponse à la vaccination est orientée vers les lymphocytes Th1.**
- » **Les immunosuppresseurs systémiques et les inhibiteurs de JAK utilisés pour traiter la DA peuvent atténuer la réponse à la vaccination, mais aucune atténuation n'est attendue pour le dupilumab.**

Résumé du profil de sécurité et de l'efficacité des vaccins potentiels contre le SARS-CoV-2 pour les patients sous immunothérapie²

AZA : les réponses aux vaccins inactivés et vivants atténués sont diminuées par une altération de l'immunogénicité, telle qu'une réponse humorale réduite.

CsA : les vaccins inactivés et vivants atténués sont associés à un effet négatif global sur la réponse immunitaire (c.-à-d. : réduction de la réponse humorale de rappel, taux de séroconversion réduits).

MTX : les vaccins inactivés sont globalement associés à un effet négatif sur l'immunogénicité, incluant une réduction de la réponse humorale.

Inhibiteurs de JAK : données limitées; l'immunogénicité est préservée avec un vaccin inactivé ainsi qu'un vaccin vivant/vivant atténué, bien que la séroprotection prolongée ou à long terme puisse être inadéquate.

Corticoïdes systémiques : taux de séroconversion réduits et/ou réponse immunitaire altérée, en particulier la réponse humorale pour les patients avec une posologie élevée >20mg/jour.

Dupilumab : aucun effet significatif sur la réponse humorale

	Virus inactivé	Virus vivant et atténué	Sous-unité protéique	Particules pseudo-virales	Vecteurs viraux non répliquatifs	Vecteurs viraux répliquatifs	ARN	ADN
Azathioprine (AZA)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Cyclosporine (CsA)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Méthotrexate (MTX)	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Mycophénolate mofétil (MMF)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Inhibiteurs de JAK (JAKi)	+	+	+	+	+	+	+	+
Corticoïdes systémiques	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Dupilumab (inhibiteur de l'IL-4/13)	++	++	++	++	++	++	++	++

■ Pas de risque à risque ■ À minimal risque ■ À minimal faible risque ■ À haut risque

++ Bon taux d'anticorps

+ Taux d'anticorps acceptable avec certains cas signalés de diminution des taux d'anticorps

+/- Taux d'anticorps variable

Il n'existe actuellement pas de données relatives à l'interruption du traitement systémique avant ou après la vaccination contre la COVID. Cependant, il est possible que les cliniciens envisagent ce qui suit :¹

- » **Suspendre les immunosuppresseurs pendant la vaccination**
 - Du jour de vaccination jusqu'à 1 semaine après celle-ci pour les inhibiteurs de JAK et la CsA, ou 2 semaines après celle-ci pour le MTX et l'AZA ;
 - Ou utiliser la dose la plus faible possible.
- » **Prendre une décision clinique au cas par cas pour les patients atteints de DA sous immunosuppresseurs et envisager à la fois le médicament et le vaccin :**
 - Une réponse inadéquate des anticorps n'est pas une préoccupation majeure.
 - Le rapport bénéfice/risque des vaccins est favorable pour les patients atteints de DA.
 - Une durée de 3 semaines ou plus entre les doses de vaccin contre la COVID-19 peut être trop longue, et peut augmenter le risque de poussées et de perte de contrôle de la DA si le traitement est interrompu ou réduit pendant de longues périodes.
- » **Mesurer les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 pour évaluer la réussite de l'immunisation**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,14 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,14 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACÉUTIQUE** Solution injectable (injection) Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** **Dermatite atopique** *Adultes et adolescents* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. *Enfants âgés de 6 à 11 ans* Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. **Asthme** Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposse naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). **Posologie** **Dermatite atopique** *Adultes* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. *Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)* Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1. **Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

Enfants âgés de 6 à 11 ans Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le tableau 2. **Tableau 2 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 60 kg	300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) *, à partir de 4 semaines après la dose du jour J15
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines)

* La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensées, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : - asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polyposse naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée, - autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4). Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme. **Polyposse naso-sinusienne** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. **Dose oubliée.** En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales. Sujets âgés (> 65 ans)** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Poids corporel** Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2). **Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (> 60 kg).** Pour les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée est de 300 mg 1x/4 semaines avec la possibilité d'augmenter à 200 mg 1x/2 semaines (de 15 kg à < 60 kg) et de 300 mg 1x/2 semaines (> 60 kg). **Patients pédiatriques** La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants avec un poids corporel < 15 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La polyposse naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polyposse naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'aider à injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Dermatite atopique** Adultes atteints de dermatite atopique **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique (voir rubrique 4.4). Dans des études en monothérapie chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST) chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST. **Tableau des effets indésirables** La sécurité du dupilumab a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de dupilumab, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par dupilumab pendant au moins 1 an. Le Tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100) ; rare (> 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 3 : Liste des effets indésirables dans la dermatite atopique**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite Herpès oral
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare Indéterminée	Maladie sérique/réaction de type maladie sérique Réaction anaphylactique* Angioedème*
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
	Fréquent	Conjonctivite allergique Prurit oculaire Blépharite
<i>Affections oculaires</i>	Peu fréquent	Kératite Kératite ulcéraire
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent	Réactions au site d'injection

* d'après le suivi depuis la commercialisation Adolescents atteints de dermatite atopique (âgés de 12 à 17 ans) La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des adultes atteints de dermatite atopique. Patients pédiatriques atteints de dermatite atopique (âgés de 6 à 11 ans) La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère (AD-1652). Le profil de tolérance du dupilumab + CST chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance issu des études réalisées chez des adultes et des adolescents atteints de dermatite atopique. Le profil de tolérance à long terme de dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique. **Asthme** **Résumé du profil de sécurité** L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares cas au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme (voir rubrique 4.4). Dans les études DRI12544 et QUEST, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines. **Tableau des effets indésirables** Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévère ont été évalués dans 3 essais multicentriques randomisés, contrôlés contre placebo, d'une durée de 24 à 52 semaines (DRI12544, QUEST et VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une ou de plusieurs exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion mais l'utilisation régulière d'une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés associée à un ou plusieurs autres traitements de fond (DRI12544 et QUEST). Au total, 210 patients présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associée à deux autres traitements au maximum, ont été inclus (VENTURE). Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Le tableau 4 présente la liste des effets indésirables observés pendant les essais cliniques dans l'asthme et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100) ; rare (> 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 4 : Liste des effets indésirables liés à l'asthme**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare Indéterminée	Réaction anaphylactique Angioedème*
<i>Affections oculaires</i>	Rare	Kératite
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent Fréquent	Érythème au site d'injection Cedème au site d'injection Douleur au site d'injection Prurit au site d'injection

d'après le suivi depuis la commercialisation Polyposse naso-sinusienne **Résumé du profil de sécurité** Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions et les œdèmes au site d'injection. Sur l'ensemble des données de sécurité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 4,6 % dans le groupe placebo. **Tableau des effets indésirables** Au total, 722 patients adultes présentant une polyposse naso-sinusienne ont été évalués dans 2 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, multicentriques d'une durée de 24 et de 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52). Les données de sécurité présentées sont issues des 24 premières semaines de traitement. Le tableau 5 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la polyposse naso-sinusienne et/ou le suivi depuis la commercialisation par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100) ; rare (> 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 5 : Liste des effets indésirables dans la PNS**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Indéterminée	Réaction anaphylactique* Angioedème*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site d'injection Cedème au site d'injection

d'après le suivi depuis la commercialisation Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS **Hypersensibilité** Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). **Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite** Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite et la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polyposse naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polyposse naso-sinusienne (voir rubrique 4.4). **Eczéma herpétic** Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. **Hyperéosinophilie** Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (> 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo. **Infections** Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polyposse naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. **Immunogénicité** Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'un impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polyposse naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 à 4 semaines. Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1 fois toutes les 2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps dirigés contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentait des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. Plus un patient présentant une maladie sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Le profil de sécurité observé chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique et l'asthme était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou – Site internet : www.afmps.be – E-mail : adversedreagractio@fagg.afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – https://quichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** sanofi-aventis-groupe 54, rue La Boétie 75008 Paris France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 - EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 - EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 26 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 01/2021 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu> **DELIVRANCE : SUR PRESCRIPTION MEDICALE**