

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Vice – Doyen : M. Eric LESNIEWSKA

Professeurs

CHAMBIN Odile	Pharmacotechnie
GROS Claude	Chimie organique
HEYDEL Jean-Marie	Biochimie, biologie moléculaire
LESNIEWSKA Eric	Biophysique
NEIERS Fabrice	Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie
OFFER Anne-Claire	Pharmacognosie
TESSIER Anne	Physiologie
VERGELY-VANDRIESSE Catherine	Physiologie, Physiopathologie

PU-PH

BOULIN Mathieu	Pharmacie clinique
KOHLI Evelyne	Immunologie, Virologie
GIRODON François	Hématologie
SCHMITT Antonin	Pharmacologie, Pharmacie clinique

Professeurs Emérites

BELON Jean-Paul	Pharmacologie
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth	Pharmacognosie
ROCHETTE Luc	Physiologie

Maîtres de Conférences

ANDRES Cyrille	Pharmacotechnie
ASSIFAOUI Ali	Pharmacotechnie
BARBIER Elodie	Chimie analytique
BAS Mathilde	Biochimie Clinique
BASSET Christelle	Immunologie, hématologie
BERARD Véronique	Pharmacotechnie
BOUYER Florence	Pharmacologie
BOUYER Frédéric	Chimie physique, Chimie générale
BRUGUIERE Antoine	Pharmacognosie
BURGY Olivier	Biologie Cellulaire
COLLIN Bertrand	Chimie Thérapeutique, Radiopharmacie
DESBOIS Nicolas	Chimie organique
FAURE Philippe	Biochimie générale et clinique
GUERRIAUD Matthieu	Droit pharmaceutique
LEMAITRE Jean-Paul	Bactériologie
MELOUX Alexandre	Physiologie
ROCHELET Murielle	Chimie analytique
SEGUY Nathalie	Mycologie médicale, botanique
VIENNEY Fabienne	Biophysique
WENDREMAIRE Maëva	Toxicologie

MCU-PH

CRANSAC Amélie	Pharmacie clinique
FAGNONI Philippe	Pharmacie clinique
SAUTOUR Marc	Biodiversité végétale et fongique

ATER/Enseignants Contractuels

LOPEZ Tatiana	Toxicologie
---------------	-------------

PAST

BERNARD Dominique-Alain
CADOT Rachel
DEMOULIN-GIRAUD Celia

NOTE

L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

SERMENT

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Dédicaces/remerciements

A Madame BOUYER Florence, ma directrice de thèse, Maître de conférences en Pharmacologie à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon. Merci d'avoir accepté ce rôle, de m'avoir accompagné tout au long de cette thèse, qui a mis du temps à démarrer, avec de nombreux changements de sujets au départ tellement je suis une personne indécise ! Merci pour votre patience. Je tenais également à vous remercier pour vos nombreux enseignements de pharmacologie de la PACES à la 6^{ème} année de pharmacie qui constituent la base de notre métier, ainsi que pour votre accompagnement durant l'année de concours de l'internat. Ce concours était très important à mes yeux, et vous avez été très présente pour moi, et pour l'ensemble de la promotion je pense, à travers vos cours, votre présence, votre aide, vos réponses à nos interrogations, qui ont contribué à la réussite de plusieurs d'entre nous. Ça n'a malheureusement pas été mon cas, mais grâce à la préparation de ce concours j'ai pu développer des compétences que je n'aurais peut-être pas eu en passant directement en filière officine. Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité, votre implication et votre bienveillance durant ces années de pharmacie.

A Monsieur BOULIN Mathieu, mon président de thèse, pharmacien, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Pharmacie clinique au CHU de Dijon. Merci pour votre accompagnement tout au long de mes études de pharmacie ainsi que lors des stages hospitaliers que j'ai eu la chance de pouvoir effectuer au sein de l'UMAC. Vous m'avez apporté de nombreuses connaissances sur les médicaments et je n'oublierai jamais tous les entretiens réalisés à vos côtés pendant les stages durant lesquels j'ai pu me perfectionner dans le domaine de la pharmacie clinique. Je rêvais de devenir Pharmacien Hospitalier en Pharmacie clinique car vous avez su me donner goût à ce métier ; je n'ai malheureusement pas eu la chance d'être retenue au concours de l'internat, mais l'arrivée des bilans de médication en officine me permettra toutefois de rester en contact avec ce côté passionnant de notre métier de Pharmacien.

A Madame BASSET Christelle, membre de mon jury, Maître de conférences en Immunologie-Hématologie à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury ; il me semblait primordial d'avoir une enseignante d'immunologie dans mon jury de thèse qui comporte des aspects immunologiques, principalement dans la physiopathologie de la dermatite atopique. Merci pour vos nombreux enseignements d'immunologie qui m'ont apporté beaucoup de connaissances dans cette spécialité que j'affectionne, merci pour votre présence, votre réactivité et vos recherches concernant nos diverses questions en cours. Merci également pour votre accompagnement et votre soutien lors du concours de l'internat, mais aussi tout au long de ces années de pharmacie.

A Murièle et toute l'équipe de la Pharmacie Caen à Montbard. Merci pour toutes ces années de stage et petits jobs d'été (et plus !), car oui j'ai fait mon tout premier stage de 3^{ème} au collège en 2008 à vos côtés, et l'idée de devenir pharmacien n'a pas quitté mon esprit ! Lancée dans la PACES, j'ai pu revenir en stage à l'issue de cette première année, et les stages se sont succédés, les petits boulots d'été, quelques remplacements, toute la période COVID avec ma belle tenue de combat (visière, masque FFP2, gants et surblouse) qui m'allait à ravir ! Tous ces moments partagés avec vous pendant plus de 10 ans... Je ne les oublierai jamais ! Vous avez toutes contribué à ma formation professionnelle, j'ai beaucoup appris à vos côtés, et notamment l'aspect « pratique » du métier que l'on ne voyait pas forcément dans la théorie à la fac, mais les heures passées avec vous étaient aussi des rigolades, des anecdotes, et aussi et surtout beaucoup de goûter ! Avec des bons petits gâteaux et des Schweppes saveur mojito l'été ! Vous êtes ma deuxième famille, je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi, Murièle, Odile, Elisabeth, Ghislaine, Mégane et Emeline.

A Marielle et toute l'équipe de la Pharmacie Saint-Michel à Dijon, Anne, Sylvie, Maryse et Maud. Merci pour votre accueil, pour les nombreuses connaissances que vous m'avez apporté durant tout mon stage de 6^{ème} année d'officine. Merci également pour votre confiance ! Parce qu'après une année de stage mon rêve de pouvoir rester au sein de la pharmacie a enfin pu se réaliser ! Avec vous, sérieux, bienveillance, politesse, disponibilité, et ponctualité sont de rigueur, c'est tout ce que je recherchais pour m'épanouir dans ma vie professionnelle. Merci de m'avoir intégré dans votre équipe, et merci aussi pour tous ces bons moments de partage et de discussions autour de bons chocolats !

A mes parents. Merci d'avoir toujours cru en mes rêves et de m'avoir soutenu durant ces longues années d'études ; et oui je sais les sacrifices que vous avez fait pour m'aider à réussir. Grâce à vous je fais un métier passionnant, le métier dont je rêvais quand j'avais 14 ans : aider les gens qui ont de graves maladies, comme mon Papi 🐣.

A ma petite sœur Marine. Merci d'être présente pour moi au quotidien. Tu es la seule de la famille qui est dans la même situation que moi, à t'être embarquée dans de longues études. Pour toi ce n'est pas fini, mais tu as su être à mes côtés à 200% dans ces derniers moments de stress, alors je le serai pour toi aussi jusqu'au bout. Merci pour tout ma sœurette.

A mes grands-parents, à ma grand-mère, à mes oncles et tantes, à mes cousines, à mes cousins, à mes amies. Merci pour votre bienveillance, votre soutien, votre présence et votre amour.

A mon chéri. Merci d'avoir été à mes côtés dans toutes ces épreuves depuis la première année ; nous voilà maintenant docteur tous les deux dans cette belle spécialité qu'est la pharmacie ! Après 10 années d'études, de beaux projets nous attendent maintenant, profitons de la vie 💍💕

Table des matières

I. Introduction.....	13
II. La dermatite atopique : généralités	14
a. Définition.....	14
b. Epidémiologie	15
c. Physiopathologie	16
i. Rappels physiologiques de la peau	16
ii. Anomalies de la peau et facteurs génétiques.....	19
iii. Facteurs environnementaux.....	21
iv. Facteurs immunologiques	22
d. Signes cliniques et topographie en fonction de l'âge	29
i. Signes cliniques	29
ii. Sévérité	31
iii. Topographie en fonction de l'âge	31
iv. Manifestations non cutanées de la DA.....	32
v. Les autres manifestations atopiques	33
e. Diagnostic	34
i. Diagnostic clinique	34
ii. Scores de gravité.....	36
iii. Echelles d'évaluation de la qualité de vie des patients	40
iv. Apprécier le niveau de contrôle de la maladie	40
v. Diagnostics différentiels	41
f. Complications	42
i. Surinfections cutanées	43
ii. Dermatite de contact.....	44
III. La dermatite atopique : prise en charge et traitements	44
a. Objectifs de la prise en charge	44
b. Les traitements locaux.....	46
i. Les émoullients.....	46
ii. Les dermocorticoïdes ou corticoïdes topiques	48
iii. Les immunosuppresseurs topiques : Le tacrolimus (Protopic®).....	52

c.	Les traitements systémiques	54
i.	La photothérapie	54
ii.	Les immunosuppresseurs systémiques	55
d.	Les traitements adjuvants	57
i.	Les antihistaminiques	57
ii.	Les anti-infectieux	58
iii.	Les thérapies alternatives	58
e.	Conseils à l'officine & Education thérapeutique	59
i.	Hygiène et soins	59
ii.	L'Education Thérapeutique du Patient (ETP)	62
f.	Les nouvelles pistes de traitement : biothérapies & inhibiteurs de Janus kinases	63
i.	Les biothérapies.....	63
ii.	Les inhibiteurs de JAK.....	67
IV.	Innovation thérapeutique dans la DA : le dupilumab (Dupixent®)	72
a.	Mécanisme d'action	72
b.	Pharmacocinétique	74
c.	Présentation & Posologies	75
d.	Effets secondaires & Contre-indications	77
e.	Conditions de délivrance et prise en charge	77
f.	Place dans la stratégie thérapeutique de la DA	78
g.	Autres indications du dupilumab (Dupixent®).....	79
i.	L'asthme.....	79
ii.	La rhinite allergique avec polypose naso-sinusienne	79
h.	Entretien avec un patient atteint de DA traité par dupilumab (Dupixent®)	80
i.	Histoire de la maladie	80
ii.	Evolution des traitements.....	81
iii.	Effets secondaires du dupilumab (Dupixent®)	81
iv.	Reprise du dupilumab (Dupixent®)	82
	Bibliographie	85
	Annexes.....	93

Table des figures & tableaux

Figure 1 : Les couches de la peau et ses annexes	16
Figure 2 : Composition de l'épiderme	17
Figure 3 : Composition du derme.....	18
Figure 4 : Composition de l'hypoderme	18
Figure 5 : Différences physiologiques entre une peau saine et une peau atteinte de DA.....	20
Figure 6 : Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la DA	21
Figure 7 : Classification des hypersensibilités selon les mécanismes mis en jeu	22
Figure 8 : Déroulement de la réaction d'hypersensibilité immédiate en deux étapes : Phase de sensibilisation lors du premier contact avec l'allergène, puis phase effectrice lors du second contact ...	26
Figure 9 : Production et actions des médiateurs des mastocytes lors de la phase effectrice	27
Figure 10 : Xérose cutanée	30
Figure 11 : Les trois stades de la DA : léger, modéré, sévère, en fonction des symptômes.....	31
Figure 12 : Topographie des lésions chez le nourrisson.....	31
Figure 13 : Topographie des lésions chez l'enfant	32
Figure 14 : Topographie des lésions chez l'adolescent et l'adulte	32
Figure 15 : Impact de la DA sur la qualité de vie des patients.....	33
Figure 16 : Prévalence de la DA, favorisant le développement d'autres manifestations atopiques	34
Figure 17 : Critères de Hanifin et Rajka.....	35
Figure 18 : Critères de Williams	36
Figure 19 : Fiche permettant de déterminer la valeur du SCORAD	37
Figure 20 : Interface de l'application PO-SCORAD.....	39
Figure 21 : Questionnaire de l'outil ADCT	41
Figure 22 : Visage d'un enfant présentant des lésions de surinfection par <i>Staphylococcus aureus</i>	43
Figure 23 : Visage d'un enfant présentant un <i>eczéma herpeticum</i>	44
Figure 24 : Recommandations de prise en charge de la DA selon sa sévérité.....	45
Figure 25 : Composants et rôles des produits émoullients	47
Figure 26 : Recommandations pour appliquer un émoullient.....	48
Figure 27 : Exemples de soins émoullients pour peaux atopiques.....	48
Figure 28 : Exemple de deux dermocorticoïdes de mêmes molécules actives mais de deux classes différentes	50
Figure 29 : Quantité de dermocorticoïde à utiliser selon la règle de l'unité phalangette	52
Figure 30 : Exemples de produits d'hygiène pour peaux atopiques	60
Figure 31 : Exemples de crèmes barrières commercialisées par différents laboratoires (Dermalibour barriere, Topialyse Barrière, Bariéderm crème isolante et stick).....	61

Figure 32 : Exemples de soins « SOS anti-grattage » commercialisés par différents laboratoires (Exomega control spray, Xeracalm AD concentré apaisant, Atoderm SOS spray, Atopi-control spray, Xémose brume).....	62
Figure 33 : Cibles des biothérapies utilisées dans la DA.....	64
Figure 34 : Modèle de transmission du signal par les JAK et les STAT.....	67
Figure 35 : Voies de signalisation JAK/STAT	68
Figure 36 : Rôles de l'IL-4 et l'IL-13 dans la survenue des symptômes de la DA.....	73
Figure 37 : Récepteurs à l'IL-4 et à l'IL-13.....	73
Figure 38 : Mécanisme d'action du dupilumab (Dupixent®)	74
Figure 39 : Présentation des différentes formes et dosages du dupilumab (Dupixent®)	75
Tableau 1 : Les différents types d'hypersensibilité selon la Classification de Gell et Coombs	24
Tableau 2 : Diagnostic différentiel entre DA et psoriasis.....	42
Tableau 3 : Les quatre classes de dermocorticoïdes topiques selon la classification française	50
Tableau 4 : L'homéopathie dans la DA	59
Tableau 5 : Posologies du dupilumab (Dupixent®) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans ...	76
Tableau 6 : Posologies du dupilumab (Dupixent®) chez les enfants de 6 à 11 ans.....	76
Tableau 7 : Posologies du dupilumab (Dupixent®) dans le cadre d'une autorisation précoce d'utilisation chez les enfants de 6 mois à 5 ans	76
Tableau 8 : Présentations du dupilumab (Dupixent®)	78

Liste des sigles ou abréviations

Ac	Anticorps
AcMn	Anticorps Monoclonaux
ADCC	<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>
ADCT	<i>Atopic Dermatitis Control Tool</i>
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
Ag	Antigène
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide RiboNucléique
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCR	<i>B Cell Receptor</i>
CD	Cluster de Différenciation
CIP	Code Identifiant de Présentation
CPA	Cellules Présentatrices d'Antigènes
Da	Dalton
DA	Dermatite Atopique
DFI	<i>Dermatitis Family Impact</i>
DHFR	DiHydroFolate Réductase
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA	Agence Européenne du Médicament
ETP	Education Thérapeutique du Patient
Fc	Fraction cristallisable
GM-CSF	<i>Granulocyte-Monocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HSV-1	<i>Herpes Simplex Virus 1</i>
Ig	Immunoglobuline
IGA	<i>Investigator's Global Assessment</i>
IL	Interleukine
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ITAM	<i>Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs</i>
JAK	<i>JAnus Kinases</i>
LP	Libération Prolongée
Ly	Lymphocyte
NFS	Numération Formule Sanguine
NMF	<i>Natural Moisturizing Factor</i>
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologique
PAF	<i>Platelet Activator Factor</i>
PAR	Polyarthrite Rhumatoïde
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PGA	<i>Physicians Global Assessment</i>
PNS	Polypose Naso-Sinusienne
PO-SCORAD	<i>Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis</i>

SASSAD	<i>Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis</i>
SCF	<i>Stem Cell Factor</i>
SCORAD	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
SMR	Service Médical Rendu
STAT	<i>Signal Transducers and Activators of Transcription</i>
TCR	T Cell Receptor
Th	<i>T helper</i> ou T auxiliaire
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSLP	<i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>
UV	Ultra-Violet

I. Introduction

La dermatite atopique (DA) est une pathologie chronique dermatologique qui touche des millions de personnes en France : environ 2,5 millions d'adultes et 1,5 millions d'enfants. Cette prévalence est en constante augmentation dans les pays développés puisqu'elle aurait triplée au cours de ces trente dernières années. Il s'agit d'une maladie cutanée apparaissant généralement dans les premiers mois de vie d'un individu génétiquement prédisposé, et qui peut être résolutive au cours de la grande enfance. Toutefois, une majorité de patients restera symptomatique à l'âge adulte. La DA est la seconde maladie de peau la plus fréquente en France après l'acné et juste avant le psoriasis.

Cette dermatose est multifactorielle. Elle pourrait être causée par des facteurs environnementaux, immunitaires, et surtout génétiques en relation avec une altération de la barrière cutanée. Les symptômes observés sont généralement une sécheresse cutanée associée à un prurit important ayant un impact sur la qualité de vie. En effet, les démangeaisons poussant à se gratter sans cesse ainsi que les lésions visibles sur l'ensemble du corps peuvent avoir un retentissement négatif sur le plan psychologique et social pour les patients : anxiété, insomnie, honte, repli sur soi, perte de confiance en soi, perturbation parfois importante de la scolarité chez les enfants.

Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour l'accompagnement de ces patients dans leur maladie ; ainsi la collaboration de pédiatres, généralistes, dermatologues et pharmaciens est importante pour une prise en charge optimale de cette pathologie. Aucun traitement curatif n'existe actuellement ; la stratégie thérapeutique est basée sur des traitements symptomatiques et un accompagnement thérapeutique et psychologique du patient. Elle repose sur des soins locaux principalement, qui peuvent être accompagnés de traitements systémiques dans les formes plus graves, ainsi que sur une éducation thérapeutique afin d'éviter toute complication et d'améliorer la compliance aux traitements.

Au cours de cette thèse, les caractéristiques de la DA seront exposées ainsi que ses causes et ses méthodes de diagnostic ; puis les stratégies de prise en charge déjà existantes seront développées. Enfin, une innovation thérapeutique : le dupilumab (Dupixent®), sera présentée afin de comprendre l'importance de sa découverte pour la prise en charge des patients atteints de formes sévères de DA.

II. La dermatite atopique : généralités

a. Définition

L'atopie

Le terme « atopie » vient du grec : « *a* » étant un préfixe privatif signifiant « sans », et « *topos* » pour le « lieu » ce qui évoque une localisation non définie, sans lieu précis, étrange (« *atopia* » signifiant « étrange » en grec). L'atopie est définie par une prédisposition génétique personnelle ou familiale à développer des réactions d'hypersensibilité médiées par des anticorps (Ac) : les Immunoglobulines (Ig) de type E ou IgE. Cette réaction se produit lors du contact avec l'antigène (Ag) responsable de la pathogénie. [10] [11]

L'atopie regroupe plusieurs affections cliniques : la DA, l'asthme, la conjonctivite allergique, la rhinite allergique et les allergies alimentaires. Ces manifestations peuvent apparaître successivement au cours du temps ou même être toutes présentes en même temps chez un individu prédisposé. Toutefois, un patient atteint de DA ne sera pas forcément atteint d'asthme, de conjonctivite allergique ou de rhinite allergique. [15] [18]

La dermatite atopique

Le mot « dermatite » vient du grec : « *derma* » signifiant « peau » et « *itis* » pour « inflammation ». La dermatite correspond donc à une réaction inflammatoire se produisant au niveau de la peau. [10]

La DA, appelée aussi **eczéma atopique** dans le langage courant, se définit comme une maladie cutanée chronique inflammatoire, prurigineuse, récurrente, évoluant par poussées récidivantes sur un fond de chronicité.

Cette pathologie non contagieuse, touche principalement les jeunes enfants. Les patients dits « atopiques » ou présentant un terrain familial atopique ont un système de défense immunitaire très réactif et des anomalies de perméabilité de leur peau. Les signes cliniques observés chez la majorité des patients sont principalement cutanés et peuvent avoir un retentissement psychologique important. Ils surviennent lors d'un contact avec certains Ag environnementaux qualifiés d'allergènes entraînant une hyperproduction d'IgE spécifiques de l'allergène en question. [5] [13] [15]

De par sa fréquence, ses manifestations cliniques cutanées visibles pouvant être gênantes pour le patient, et son coût, cette pathologie a un retentissement sur la qualité de vie du patient et constitue un enjeu de santé publique majeur. [5] [13]

b. Epidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la DA faisant partie des affections allergiques, elle se place au 4^{ème} rang des maladies les plus fréquentes dans le monde.

L'estimation de la prévalence exacte de la maladie est difficile et varie selon les études du fait de l'absence d'outil diagnostique applicable à l'ensemble de la population mondiale. Cependant, une étude de référence a permis d'avoir une approche globale de cette prévalence : l'étude ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*). Il s'agit d'un programme international de recherche épidémiologique, réalisé sur 2 millions d'enfants dans 106 pays différents (dont la France). Cette enquête a révélé que plus de 20% des enfants sont touchés par la DA dans certains pays, mais la prévalence varie beaucoup à travers le monde. L'étude a estimé à 8-9% la proportion de DA chez les enfants de 6-7 ans avec une prévalence variant de 0,9% en Inde à 22,5% en Equateur. Chez les enfants de 13-14 ans, celle-ci était estimée à 10% et variait de 0,2% en Chine à 24,6% en Colombie. Une prévalence supérieure à 15% a été retrouvée dans 4 continents parmi les 9 étudiés dont l'Afrique, l'Amérique latine, l'Europe et l'Océanie. [6] [13]

Selon plusieurs études, la prévalence de la DA est estimée à 15-20% chez les enfants (jusqu'à 30% dans certains pays européens) et 1-3% chez les adultes dans le monde entier.

Son incidence a triplé durant ces trente dernières années dans les pays industrialisés. La fréquence de la maladie peut varier en fonction des facteurs socio-économiques tels que le revenu mensuel, le niveau d'éducation des parents, le lieu de résidence en milieu urbain. Elle sera donc plus élevée dans les pays industrialisés. En France, on estime à 20% la proportion de jeunes enfants présentant une DA et 10% des adultes. [6] [13]

L'étude ISAAC montre qu'au cours des années 2000 la prévalence de la DA a atteint un plateau dans les pays où elle est la plus présente tels que le Royaume-Uni et la Nouvelle-Zélande. Mais elle continue de croître, en particulier chez les jeunes enfants (âgés de 6-7 ans par rapport aux 13-14 ans), dans les régions à faible revenu telles que l'Amérique latine ou le Sud de l'Asie de l'Est qui sont devenues des régions avec une forte prévalence de DA dans les études de suivi. [6] [13] [14]

Selon une théorie « hygiéniste », les enfants vivants en milieu rural seraient moins sujets à développer une DA comparé aux enfants ayant un lieu de vie urbain. En effet, l'exposition précoce à un environnement contenant des micro-organismes variés serait un facteur protecteur à la DA. [5]

La DA est la maladie dermatologique la plus fréquemment rencontrée chez les enfants. Elle apparaît majoritairement durant la première année de vie et régresse spontanément dans 50% des cas, vers l'âge de 5 ans. Cependant, elle peut persister à l'âge adulte chez environ 15% des patients. La persistance de cette maladie est de plus en plus courante actuellement à l'âge adulte, avec des formes

modérées à sévères fréquentes (60% présentent une forme légère, 29% une forme modérée, et 11% une forme sévère). Toutefois la prévalence diminue largement après l'âge de 50 ans, et 65% des patients atteints de DA sont des femmes. [5] [8] [9] [15] [37]

c. Physiopathologie

La DA serait causée par des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux en relation avec une anomalie de la barrière cutanée.

i. Rappels physiologiques de la peau

La peau est constituée de trois couches de tissus : l'épiderme, le derme et l'hypoderme, ainsi que des annexes : poils, ongles, glandes sudoripares, glandes sébacées (*Fig. 1*). Son rôle est de protéger notre organisme des agressions extérieures et d'assurer la thermorégulation de notre corps. [3]

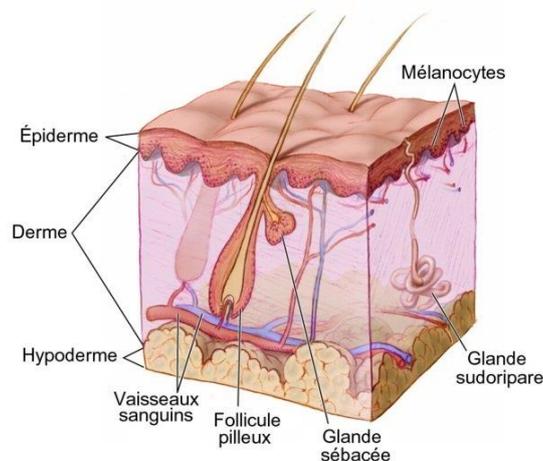


Figure 1 : Les couches de la peau et ses annexes [3]

L'épiderme

L'épiderme constitue la partie supérieure de la peau (*Fig. 2*) et la couche de tissu la plus fine. Il s'agit d'un épithélium stratifié (c'est-à-dire composé de plusieurs couches de cellules), pavimenteux (avec des cellules superficielles aplaties), et kératinisé (car produisant de la kératine). Cette couche de tissu contient des terminaisons nerveuses mais n'est pas vascularisée.

Il est composé de quatre types de cellules :

- Les **kératinocytes** : ils représentent 80% des cellules de l'épiderme et ont un rôle de barrière majeur. Ils sont présents dans les différentes couches de l'épiderme et ont une fonction protectrice tout au long de leur migration de la couche basale à leur desquamation au niveau de la couche cornée. Ils ont une activité proliférative importante lorsqu'ils sont

dans la couche basale ; puis en migrant vers la couche épineuse, granuleuse, et enfin cornée, ils perdent leur activité proliférative pour entrer en phase de différenciation qui est primordiale pour assurer la fonction de barrière cutanée. Les kératinocytes qui forment la couche cornée sont appelés cornéocytes : ce sont des cellules mortes, aplaties au niveau de la partie supérieure de l'épithélium qui finiront par desquamer. L'épithélium est donc continuellement en renouvellement. Les espaces situés entre ces cellules sont appelés espaces intercornéocytaires et sont essentiels à la régulation de la perméabilité de la peau.

- Les **mélanocytes** : leur rôle est de synthétiser la mélanine, pigment responsable de la coloration de la peau et essentiel à la protection contre les effets néfastes des rayons ultraviolets (UV) potentiellement à l'origine de cancers cutanés.
- Les **cellules de Langerhans** : il s'agit de cellules dendritiques présentatrices d'antigènes (CPA). Leur rôle est de capturer l'Ag cutané et de le transporter jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux afin de le présenter aux lymphocytes (Ly) T et permettre leur activation. Elles ont un rôle essentiel au cours des réactions immunologiques de la peau.
- Les **cellules de Merkel** : ce sont des cellules neuro-épithéliales constituées de mécanorécepteurs impliqués dans les fonctions tactiles. Elles sont particulièrement présentes au niveau des lèvres, de la pulpe des doigts, des paumes des mains, du dos et des pieds. [2] [3]

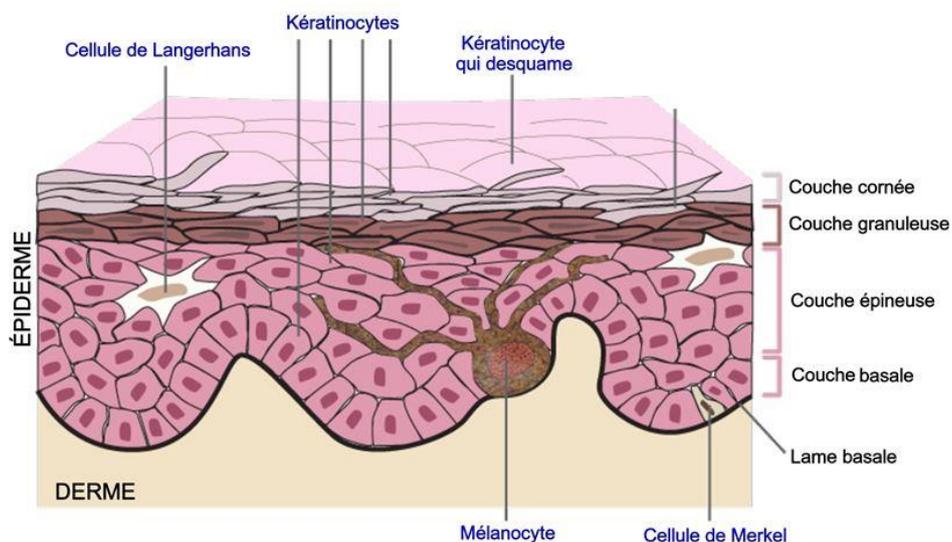


Figure 2 : Composition de l'épiderme [3]

Le derme

Il s'agit de la couche de tissus de la peau la plus épaisse (10 à 40 fois plus que l'épiderme). Ce tissu conjonctif est constitué de nombreux **vaisseaux capillaires**, contrairement à l'épiderme qui en est dépourvu, et de terminaisons nerveuses. Au sein du derme, les principales cellules retrouvées sont les **fibroblastes**. Ils permettent la synthèse de fibres de collagène et de fibres d'élastine, indispensables à la structure de la matrice extra-cellulaire (Fig. 3). [2] [3]

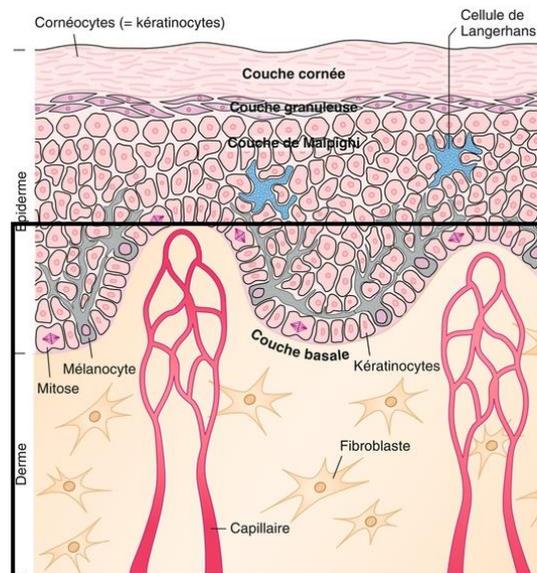


Figure 3 : Composition du derme [3]

L'hypoderme

L'hypoderme est la partie la plus profonde de la peau. C'est un tissu conjonctif lâche constitué d'**adipocytes** (Fig. 4). Ces cellules permettent la nutrition de l'hypoderme, participent au maintien de sa structure, et constituent un réservoir de triglycérides nécessaires au métabolisme énergétique de l'organisme. Ce tissu adipeux blanc permet également d'amortir les chocs et d'isoler le corps du froid. Il peut être plus ou moins épais en fonction de chaque individu. [2] [3]

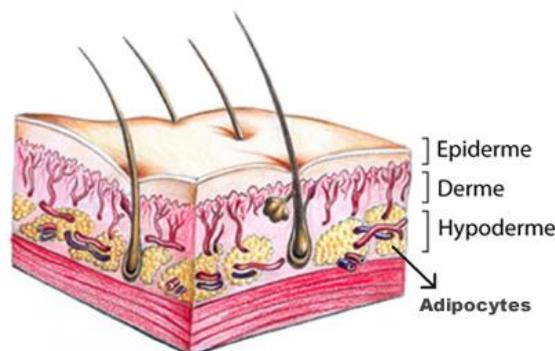


Figure 4 : Composition de l'hypoderme [92]

Les annexes cutanées

Elles comprennent les glandes cutanées (glandes sudoripares et glandes sébacées) et les phanères (poils, ongles). Elles sont implantées principalement au niveau du derme (*Fig. 1*).

Les glandes cutanées :

- Les **glandes sudoripares** permettent de réguler notre température corporelle. Lorsque la température de notre corps s'élève, elles produisent de la sueur qui s'évapore à la surface de la peau. Le passage de la forme liquide à la forme gazeuse des molécules d'eau permet de refroidir l'ensemble du corps.
- Les **glandes sébacées** sont annexées aux follicules pileux (poils) pour former le follicule pilo-sébacé, qui sécrète le sébum, liquide permettant l'hydratation de la peau.

Les phanères :

- Le **poil** est un élément filiforme très riche en protéines appelées kératines. Il évolue selon trois phases : la phase anagène qui est la phase de croissance où l'activité kératosique (ou le taux de kératine) est la plus importante, la phase catagène qui est de courte durée durant laquelle le follicule pileux se résorbe, et enfin la phase télogène qui peut durer de 3 à 6 mois au terme de laquelle le poil va tomber.
- L'**ongle** est constitué d'un corps, partie visible, et d'une racine, partie cachée sous le bourrelet unguéal. L'ongle permet de protéger la peau des extrémités supérieures des doigts. [2] [3]

ii. Anomalies de la peau et facteurs génétiques

50 à 70% des enfants atteints de DA auraient des antécédents familiaux d'un parent du premier degré atteint de maladie atopique. Il s'agit d'une pathologie polygénique qui serait causée par des mutations impliquant plusieurs allèles (polymorphisme génétique).

La barrière cutanée joue un rôle important dans la protection de l'organisme contre les agressions extérieures par des micro-organismes pathogènes ou des allergènes. Chez les patients atteints de DA, cette barrière cutanée est altérée, notamment du fait d'un déficit en **filaggrine**. La filaggrine est une protéine qui intervient dans l'assemblage des cellules de la couche cornée. Elle est à l'origine de la formation du *Natural Moisturizing Factor* (NMF), essentiel à l'hydratation de la couche cornée, et d'un réseau très serré de filaments de kératine qui participe à la cohésion et à l'imperméabilité de la peau. Un tiers des patients atteints de DA présente une mutation au niveau du gène FLG codant pour la filaggrine. Cette mutation empêche l'expression de la protéine, à l'origine d'une diminution des molécules hydrophiles NMF. La diminution des NMF entraîne une inefficacité

de la barrière cutanée, à l'origine de la perte d'eau au niveau de la peau, ce qui engendre une augmentation de la perméabilité, une sècheresse cutanée et une sensibilité accrue aux allergènes environnementaux et irritants (Fig. 5). [10] [15] [18] [21]

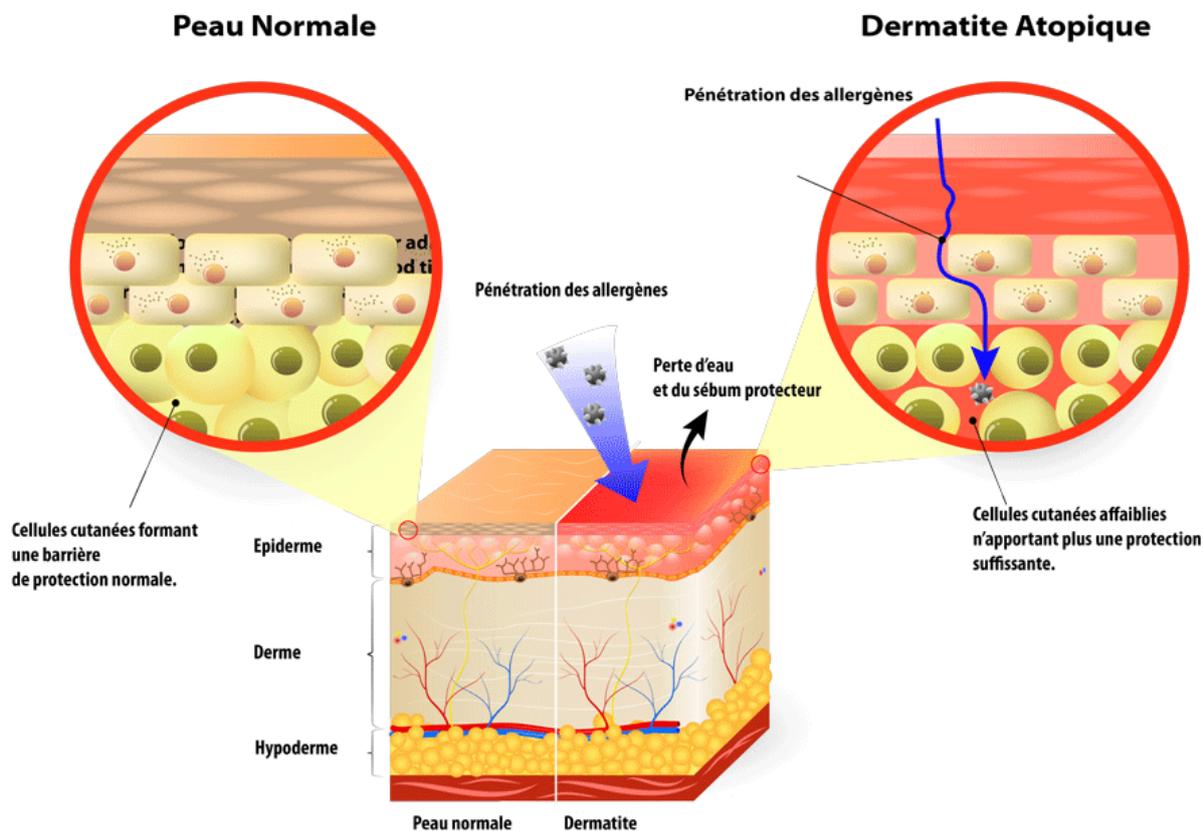


Figure 5 : Différences physiologiques entre une peau saine et une peau atteinte de DA [20]

Une des autres raisons de la perte d'eau au niveau de la peau est la déplétion en lipides cutanés. Ces lipides cutanés régulent la flore cutanée nécessaire à l'équilibre naturel du microbiote de la peau. La DA se caractérise par un déséquilibre de cette flore cutanée ayant pour conséquence une colonisation par *Staphylococcus aureus* dans 80 à 100% des cas. L'intrusion dans la peau de cette bactérie pathogène va amplifier les phénomènes de défenses immunitaires et l'inflammation cutanée.

Enfin, la peau est constituée de jonctions serrées, qui sont construites à partir de diverses protéines telles que la claudine 1 et les *zonula occludens*. Dans la DA, ces protéines sont diminuées, ce qui entraîne une altération des jonctions serrées facilitant la perte d'eau au niveau de la peau et l'entrée de pathogènes. [10] [11] [14] [15] [17] [18] [21]

iii. Facteurs environnementaux

La prévalence de la DA varie en fonction des conditions géographiques, démographiques et climatiques. Plusieurs études ont pu mettre en évidence une augmentation du risque de développer une DA lorsque les enfants avaient vécu en milieu urbain durant leurs premières années de vie, lorsque les femmes enceintes étaient soumises à un stress environnemental, à une consommation régulière de tabac, d'alcool ou d'eau dure c'est-à-dire riche en carbonate de calcium, ou encore à la prise d'antibiotiques ou d'antiparasitaires (Fig. 6). En revanche, d'autres facteurs peuvent être protecteurs vis-à-vis de la DA tels qu'un mode de vie rural durant l'enfance, la consommation de lait non pasteurisé et de fruits frais, ou encore la vie en collectivité. Ces facteurs confortent la « théorie hygiéniste » évoquée précédemment. [8] [12] [15]

Facteurs environnementaux et risque de DA

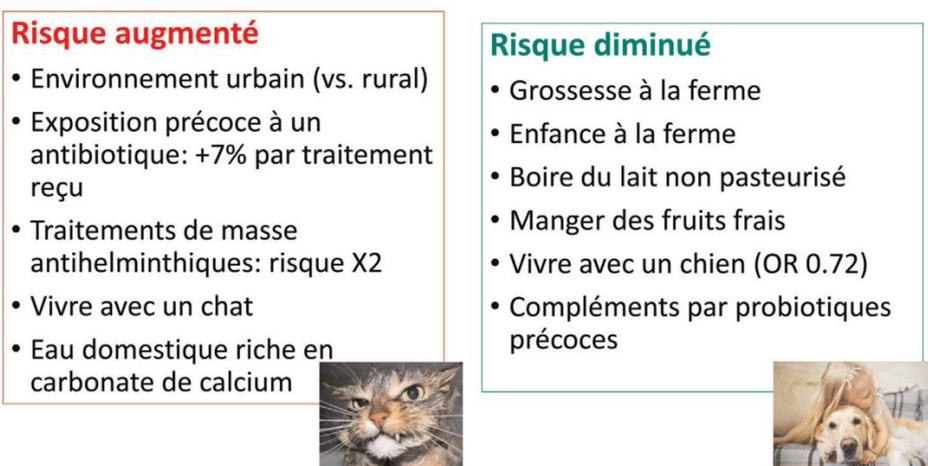


Figure 6 : Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la DA [15]

L'augmentation de la prévalence de la DA peut être expliquée par les changements de mode de vie durant ces trente dernières années. En effet, l'excès d'hygiène et un lavage excessif de la peau fragilisent l'épiderme, ce qui favorise la pénétration d'allergènes. L'asepsie excessive est responsable d'une perte de stimulation du système immunitaire, et un lieu de vie mal ventilé est favorable au développement d'acariens. L'exposition précoce au tabac et/ou aux pollutions urbaines industrielles prédispose également aux affections atopiques telles que la DA. [8] [10] [15] [22]

Les facteurs environnementaux tels que certains savons ou la fumée de tabac qui sont des agents irritants, les acariens, les poils d'animaux, les pollens, certains aliments qui sont des allergènes, ou encore un air sec, la chaleur, la sueur, peuvent déclencher une poussée inflammatoire chez un patient atteint de DA. Le traitement consistera, entre autre, à éviter ces facteurs déclenchants. [8] [10] [15] [22]

iv. Facteurs immunologiques

La DA est le résultat d'une réaction immunitaire et inflammatoire localisée au niveau de la peau. D'un point de vue immunologique, la DA est caractérisée par une réaction d'hypersensibilité de type I médiée par les IgE. Elle se produit lorsque des allergènes ou des agents irritants ou encore des agents infectieux pénètrent à travers la barrière cutanée, qui est altérée dans la DA.

Les différents types d'hypersensibilité

Parmi les hypersensibilités, on distingue tout d'abord les hypersensibilités immunologiques allergiques, qui mettent en jeu les récepteurs de l'immunité adaptative : les *T Cell Receptor* (TCR) pour les Ly T et les *B Cell Receptor* (BCR) pour les Ly B, et les hypersensibilités immunologiques non allergiques, qui font intervenir l'immunité innée, non spécifiques d'Ag (Fig. 7).

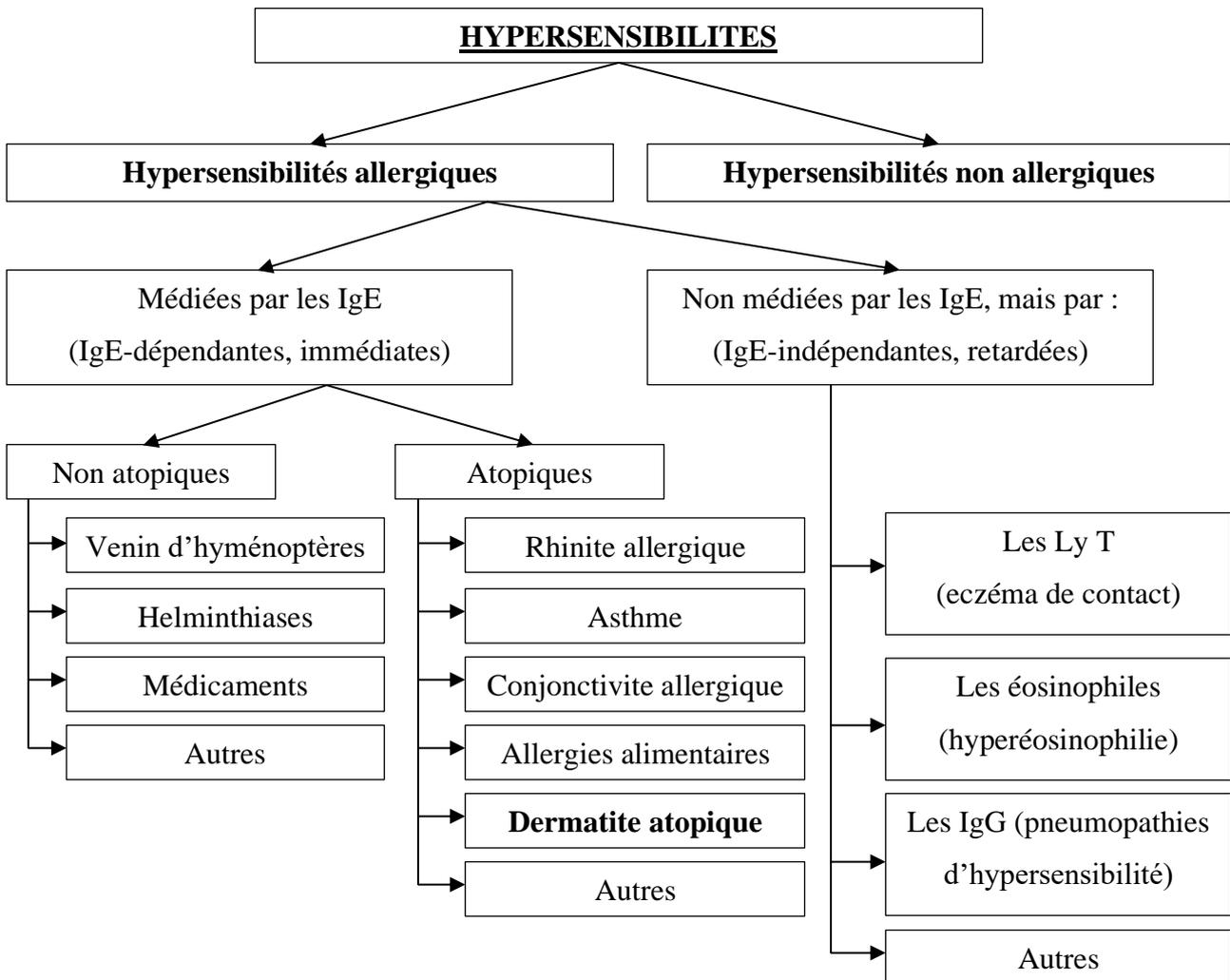


Figure 7 : Classification des hypersensibilités selon les mécanismes mis en jeu [23] [31] [34]

Ensuite, les hypersensibilités allergiques peuvent soit être dépendantes des IgE (atopiques ou non), soit indépendantes des IgE mais médiées par d'autres effecteurs (Ly T, éosinophiles, etc...).

Les hypersensibilités allergiques dépendantes des IgE reposent sur la reconnaissance de l'allergène par les IgE et sont caractérisées d'hypersensibilités allergiques immédiates car les signes cliniques apparaissent rapidement après le contact avec l'allergène, c'est le cas de la DA par exemple.

Les hypersensibilités allergiques non médiées par les IgE sont des allergies non-IgE dépendantes, et sont qualifiées de « retardées » car les symptômes apparaissent plusieurs heures voire plusieurs jours après l'exposition à l'allergène, comme par exemple l'eczéma de contact. [23] [27] [31] [32] [34]

Il existe quatre types d'hypersensibilité, de type I, II, III et IV selon la classification de Gell et Coombs, qui fait référence (*Tableau 1*). Selon cette classification, la DA fait partie des hypersensibilités immédiates, de type I et seul ce type d'hypersensibilité sera détaillé par la suite.

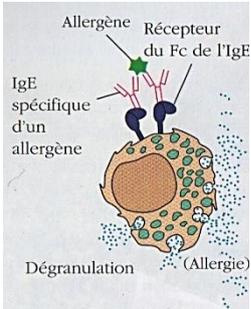
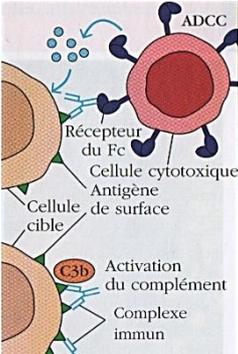
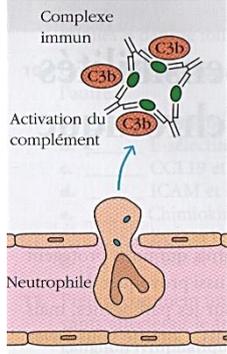
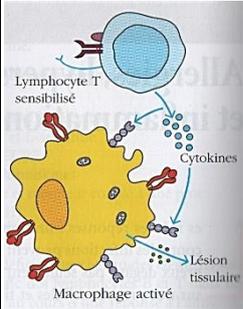
Type d'hypersensibilité	Hypersensibilité immédiate = Allergie, Atopie (Type I)	Hypersensibilité activée par les anticorps (Type II)	Hypersensibilité activée par les complexes immuns (Type III)	Hypersensibilité retardée (Type IV)
Effecteur	IgE	IgG ou IgM	Complexes immuns = Ag circulants + IgM ou IgG	Cellules T
Antigène	Allergène	Ag de la surface cellulaire ou de la matrice extracellulaire	Ag solubles	Ag solubles
Mécanisme	<p>L'Ag induit la formation de liaisons croisées entre les IgE liées aux mastocytes ou aux basophiles avec libération de médiateurs vasoactifs</p> 	<p>L'Ac dirigé contre les Ag de surface provoque la destruction des cellules par l'activation du complément ou l'ADCC</p> 	<p>Les complexes Ag-Ac déposés dans divers tissus induisent l'activation du complément, puis une réponse inflammatoire activée par l'infiltration massive de neutrophiles</p> 	<p>Les Ly T auxiliaires effecteurs (Th1, Th2 et autres) libèrent des cytokines qui activent les macrophages ou les Ly T cytotoxiques responsables des lésions cellulaires directes</p> 
Délai d'apparition des symptômes	Immédiat 5-15 min	Semi-retardé 4-8 h	Semi-retardé 4-8 h	Retardé 1-3 jours
Exemples de pathologies	Rhinite allergique, asthme, urticaire, eczéma atopique , choc anaphylactique	Réactions transfusionnelles, érythroblastose fœtale, anémie hémolytique auto-immune	Réaction d'Arthus, maladie sérique, vascularite nécrosante, glomérulonéphrite, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique	Dermatite de contact, lésions tuberculeuses, rejet de greffe

Tableau 1 : Les différents types d'hypersensibilité selon la Classification de Gell et Coombs [24] [33] [35] [36]
ADCC = Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity ; Th = T helper ou T auxiliaire

L'hypersensibilité immédiate (de type I)

Cette réaction survient lors du contact d'un allergène, défini comme un Ag qui induit une réponse allergique chez des patients atopiques, avec des effecteurs qui sont des Ac - les IgE - et des mastocytes. Les pathologies associées à l'hypersensibilité médiée par les IgE sont appelées **allergies** ou **atopies**. La réaction va opérer en deux étapes. Tout d'abord, la phase de sensibilisation, pendant laquelle les allergènes passent la barrière cutanée et sont reconnus comme Ag par les CPA. Ils seront ensuite internalisés dans celles-ci et transportés au niveau des ganglions lymphatiques au sein desquels les Ly T seront produits en grande quantité. Puis, la phase effectrice ou phase tardive est déclenchée lors d'une nouvelle exposition à l'allergène, durant laquelle aura lieu une réaction lymphocytaire produisant des cytokines pro-inflammatoires entre autres.

① La phase de sensibilisation

Elle survient lors du **premier contact avec l'allergène**, et est cliniquement muette, c'est-à-dire que le patient est asymptomatique. L'Ag, qualifié d'allergène dans le cas des allergies, aboutit à la production d'IgE en plusieurs étapes successives décrites ci-dessous (*Fig. 8*) :

- Passage de l'allergène à travers la barrière épithéliale.
- Captation de l'allergène par une cellule dendritique immature qui est une CPA.
- Maturation et activation de la cellule dendritique qui migre vers les organes lymphoïdes secondaires tels que les ganglions lymphatiques.
- Au sein des ganglions lymphatiques : présentation de l'Ag par les cellules dendritiques matures aux Ly T qui possèdent la protéine de surface appelée *Cluster de Différenciation 4 (CD4)*, ou Ly T CD4+ naïfs spécifiques de l'Ag, et activation de ces derniers.
- Dans le cadre des allergies, la réponse cellulaire sera orientée vers une réponse de type Th₂ de par l'environnement cytokinique comprenant des interleukines (IL) de type 4 (IL-4) et des IL-13, et très peu d'IL-12 plutôt en faveur d'une réponse de type Th₁.
- Coopération entre le Ly T et le Ly B.
- Différenciation du Ly B en plasmocytes sécréteurs d'Ig avec commutation isotypique préférentielle vers les IgE dans le cas des allergies du fait de la richesse en cytokines de type IL-4, IL-5 et IL-13.
- Fixation des IgE sur la fraction cristallisable (Fc) de leur récepteur de haute affinité appelé FcεRI présent sur les mastocytes. [23] [26] [27] [28] [29] [30]

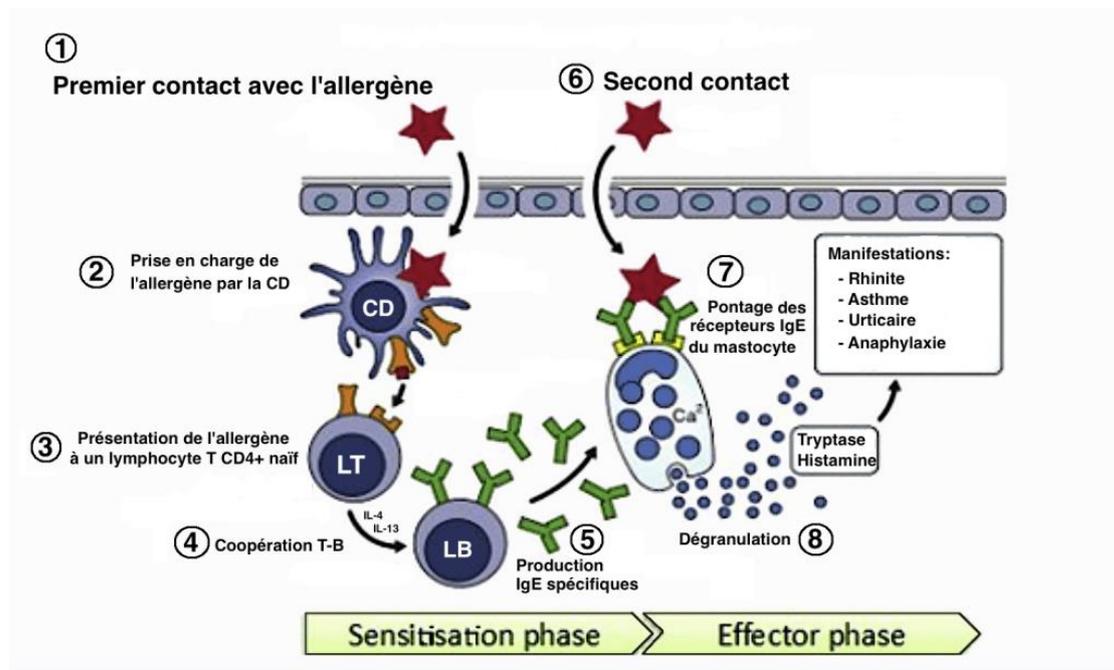


Figure 8 : Déroulement de la réaction d'hypersensibilité immédiate en deux étapes : Phase de sensibilisation lors du premier contact avec l'allergène, puis phase effectrice lors du second contact [28]

CD = Cellule Dendritique ; LT = Lymphocyte T ; LB = Lymphocyte B

② La phase effectrice

Elle intervient lors d'un **second contact avec l'allergène**. A ce stade, les cellules effectrices sont rapidement activables par l'allergène. L'allergène va venir se fixer sur les IgE préalablement synthétisées et portées par les récepteurs FcεRI à la surface des mastocytes. Il y aura alors un pontage de ces récepteurs et libération de médiateurs à l'origine des symptômes de l'allergie : urticaire, rhinite, asthme, DA, anaphylaxie, etc (Fig. 8). Cette phase se déroule en trois étapes successives : la dégranulation des mastocytes, la synthèse de médiateurs lipidiques, et enfin la synthèse de cytokines, qui vont être détaillées ci-dessous (Fig. 9).

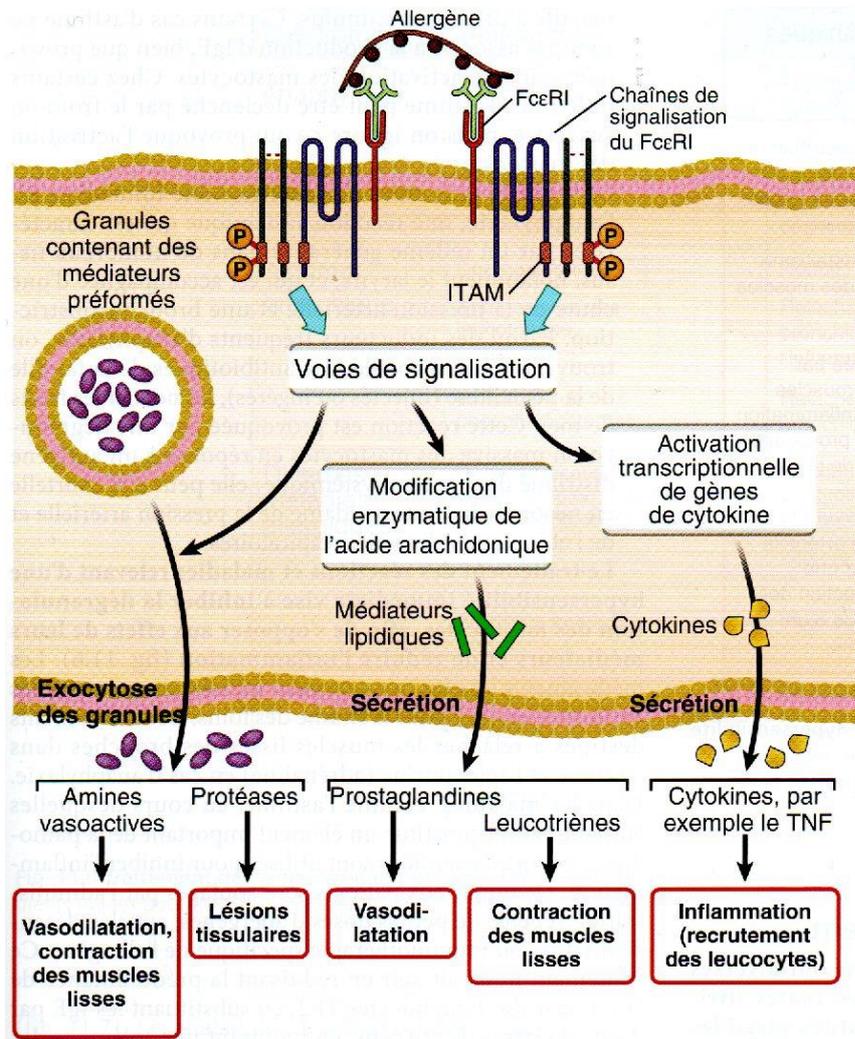


Figure 9 : Production et actions des médiateurs des mastocytes lors de la phase efféctrice [27]

P = Phosphorylation ; TNF = Tumor Necrosis Factor

L'étape de dégranulation : Lorsque l'allergène, qui est multivalent (possède plusieurs épitopes), se fixe sur les IgE liées au récepteur FcεRI présent sur les mastocytes, il se crée un phénomène de pontage entre ces IgE. Sur les chaînes polypeptidiques du récepteur FcεRI se trouve le motif *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs* (ITAM) couplé à des tyrosines kinases. La phosphorylation de ce motif suite au pontage des IgE va permettre l'activation de nombreuses voies de signalisation qui déclenchent la dégranulation mastocytaire entre autre, c'est-à-dire la libération du contenu granuloctaire des mastocytes composé principalement d'amines vasoactives comme l'histamine et de protéases, dans le milieu extra-cellulaire. Ce phénomène est très rapide, environ 15 minutes après le contact avec l'allergène, d'où la qualification d'hypersensibilité immédiate. L'histamine, petite molécule de 15 Da, peut traverser les tissus afin de se lier à ses récepteurs. Elle est à l'origine d'une dilatation des petits vaisseaux sanguins et de l'augmentation de la perméabilité capillaire ayant pour conséquence clinique de l'urticaire, un œdème des tissus

profonds ainsi qu'une insuffisance circulatoire pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. L'histamine peut également entraîner un bronchospasme ainsi qu'une hypersécrétion de mucus bronchique, symptômes retrouvés chez le patient asthmatique. Par ailleurs, les protéases préformées libérées telles que la tryptase, la NO synthase ou encore la β -hexosaminidase, initient l'inflammation et entraînent des lésions tissulaires locales. [23] [26] [27] [28] [29] [30]

La synthèse des médiateurs lipidiques : Cette seconde étape, également initiée par l'activation mastocytaire, conduit à la production différée de médiateurs dérivés de phospholipides membranaires. Au cours de la signalisation, la concentration intracellulaire de calcium augmente, ce qui active la phospholipase A2 cytosolique et permet ainsi la libération de l'acide arachidonique et de la lysophosphatidylcholine à partir de certains phospholipides membranaires. L'acide arachidonique est le substrat d'enzymes telles que la cyclooxygénase qui induit la formation de prostaglandines, et la 5-lipooxygénase à l'origine de la production de leucotriènes. La lysophosphatidylcholine est le précurseur du *Platelet Activator Factor* (PAF). Ces médiateurs lipidiques sont de puissants chimioattracteurs leucocytaires, des agents bronchoconstricteurs, algogènes ou pro-inflammatoires. Les prostaglandines engendrent principalement une vasodilatation, alors que les leucotriènes stimulent une contraction prolongée des muscles lisses. La production de ces médiateurs a lieu environ 2 heures après l'étape de dégranulation. [23] [26] [27] [28] [29] [30]

La synthèse de cytokines : Même si l'hypersensibilité de type I est qualifiée « d'immédiate », il existe une phase retardée qui se déroule environ 12 à 24 heures après le contact avec l'allergène. Cette phase correspond à la synthèse de cytokines et de facteurs de croissance néoformés. Les mastocytes activés sécrètent des cytokines par le biais de l'activation de la transcription de gènes de cytokines. Les cytokines synthétisées sont, le plus souvent, des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α)), des cytokines impliquées dans l'orientation des réponses Th₂ (IL-4, IL-13) ainsi que l'IL-5 qui favorise le recrutement et l'activation des polynucléaires éosinophiles. Parmi les facteurs de croissance mastocytaires néosynthétisés, le *Stem Cell Factor* (SCF) est le facteur de croissance majeur des mastocytes, et le *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF) correspond au facteur de croissance des cellules myéloïdes. L'ensemble de ces médiateurs contribue à l'installation d'une réaction inflammatoire chronique avec remodelage tissulaire à l'origine des symptômes de l'allergie. [23] [26] [27] [28] [29] [30]

d. Signes cliniques et topographie en fonction de l'âge

La DA évolue typiquement par alternance de poussées et de phases de rémissions. A la phase aiguë, l'eczéma est représenté par des lésions érythémateuses et vésiculeuses qui peuvent se rompre et laisser place à des croûtes par la suite. En phase chronique, les lésions cutanées sont également érythémateuses mais plutôt squameuses.

i. Signes cliniques

Les manifestations cliniques de la DA sont principalement cutanées, mais des manifestations non visibles sont également présentes et peuvent altérer la qualité de vie des patients. [7] [37]

La DA est caractérisée par l'association d'un eczéma, d'un prurit et très fréquemment d'une xérose.

Le **prurit** correspond à une sensation désagréable de démangeaison entraînant un grattage de la part du patient. Celui-ci peut être provoqué par certains facteurs tels que la sueur, le contact avec certains vêtements voire même avec l'eau, les infections, les facteurs émotionnels. Il peut entraîner une addiction au grattage, ce qui entretient l'eczéma. Le prurit est également à l'origine de manifestations non cutanées telles que des troubles du sommeil (qui seront détaillés un peu plus loin). Pratiquement tous les patients atteints de DA souffrent de démangeaisons quotidiennes qui se manifestent pendant plus de 12 heures par jour chez plus des deux tiers des patients. Ce prurit altère donc fortement le quotidien des patients. Il est très souvent lié à la xérose. [37]

La **xérose** ou xérodermie désigne un dessèchement marqué de la peau. C'est une peau très sèche, qui tiraille, du fait de l'altération de la barrière cutanée, accompagnée de squames. Ce dessèchement cutané, lié à une altération du film hydrolipidique de la peau, ne permet plus aux couches de l'épiderme d'assurer leur fonction de barrière cutanée, elles deviennent ainsi perméables et la perte en eau s'accélère. La xérose peut être localisée sur l'ensemble du corps ou uniquement sur certaines parties telles que les mains, le visage, les plis, les membres. La peau blanchit, pèle, peut être rouge, picote, ce qui entraîne des démangeaisons (*Fig. 10*). La xérose est présente pendant les poussées mais également pendant les périodes d'accalmie, et son intensité peut être variable. Elle est plus fréquente chez le grand enfant que chez le nourrisson. Il existe un cercle vicieux entre la xérose qui entraîne un prurit, et le grattage dû au prurit qui entretient la sécheresse de la peau. Il faut donc traiter la xérose efficacement afin de rompre ce cercle vicieux. [48] [54]



Figure 10 : Xérose cutanée [54]

Les **lésions eczémateuses** peuvent prendre plusieurs aspects en fonction de l'évolution de la maladie. Cliniquement, on peut distinguer deux types de lésions d'eczéma :

- Les **lésions aiguës** : inflammatoires, œdémateuses, avec présence de vésicules, qui deviennent suintantes ;
- Les **lésions chroniques** : plaques érythémato-squameuses, sèches, avec lichénification au fur et à mesure du temps.

Lors des poussées, en phase aiguë, la peau devient inflammatoire, érythémateuse c'est-à-dire que des rougeurs apparaissent, et elle démange. Ensuite, des rugosités peuvent apparaître au niveau de la surface de la peau que l'on peut qualifier de papules. La peau est ainsi œdématisée et recouverte par ces petites surélévations. Les papules se transforment rapidement en vésicules. Ce sont des petites bulles contenant un liquide transparent qui va s'écouler lors de la rupture des vésicules : il s'agit de la phase suintante (ou suintement). Une fois les vésicules rompues, des croûtes vont se former. Cet aspect d'eczéma suintant et croûteux est surtout retrouvé chez le nourrisson (*Annexe 1*).

En phase de rémission, des lésions eczémateuses qualifiées de lésions chroniques peuvent perdurer. Elles sont d'aspect plus sec en plaques érythémato-squameuses avec excoriation, ce qui correspond à la perte de la couche superficielle de l'épiderme faisant suite aux grattages. Des lésions de prurigo liées au grattage peuvent également apparaître ; elles correspondent à des lésions épaisses, arrondies, et ancrées dans la peau. Enfin, avec le temps, les lésions peuvent rendre la peau très épaisse et dure, quadrillée en surface et souvent pigmentée, résultant d'une irritation continue, appelé la lichénification (*Annexe 1*). [14] [37]

ii. Sévérité

La DA peut être plus ou moins sévère, permettant de différencier trois stades : **léger**, **modéré** et **sévère**. La forme légère est définie par la présence d'un eczéma plutôt passager, tandis que la DA modérée correspond à une forme d'eczéma périodique, et la DA sévère se manifeste par un eczéma persistant (*Fig. 11*). Ces trois stades sont déterminés grâce à des outils d'évaluation, détaillés dans la partie *II. e. Diagnostic*.



Figure 11 : Les trois stades de la DA : léger, modéré, sévère, en fonction des symptômes [55]

iii. Topographie en fonction de l'âge

En fonction de l'âge, les lésions d'eczéma et la topographie peuvent varier. On peut distinguer trois tranches d'âge : [45]

- Les **nourrissons** = de la naissance jusqu'à 2 ans
- Les **enfants** = de 2 ans à 12 ans
- Les **adolescents et adultes**

Chez les nourrissons, les lésions sont fréquemment suintantes, symétriques et localisées majoritairement au niveau du **visage**. Les zones convexes du visage (joues, front, menton) et le cuir chevelu sont principalement atteints, en respectant la région médio-faciale (*Fig. 12*). Il y a une atteinte séborrhéique du cuir chevelu avec des squames jaunâtres, grasses et adhérentes. On peut également retrouver des lésions au niveau du tronc et de la face externe des membres. A cet âge, la xérose est peu marquée mais le prurit est intense avec frottement de l'enfant sur les draps, les vêtements, frottement des jambes entre elles, agitation et troubles du sommeil. [7] [39] [40]



Figure 12 : Topographie des lésions chez le nourrisson [40]

Chez les enfants, les lésions sont moins exsudatives et la xérose est plus importante que chez le nourrisson, associée à des squames et un épaissement de la peau. On retrouve un prurit marqué avec des lésions de grattage entraînant une lichénification par la suite. L'eczéma présent sous forme de plaques rouges épaisses, lichénifiées et prurigineuses est plutôt localisé au niveau des **plis** : plis des membres (coudes, creux poplités), pli sous-fessier, plis cervicaux. Les mains, les poignets, les chevilles et la région péribuccale peuvent également être atteints (*Fig. 13*). [7] [40]



Figure 13 : Topographie des lésions chez l'enfant [40]

Chez les adolescents et les adultes, l'eczéma disparaît dans la majeure partie du temps, sauf chez une petite proportion de patients. Bien que l'eczéma soit généralement diffus, des lésions localisées peuvent également affecter les **mains**, les **paupières** et les **plis de flexions** (cou, creux poplités, coude) (*Fig. 14*). La xérose et le prurit s'intensifient, les lésions sont plus diffuses et la lichénification est plus importante. [7] [40]

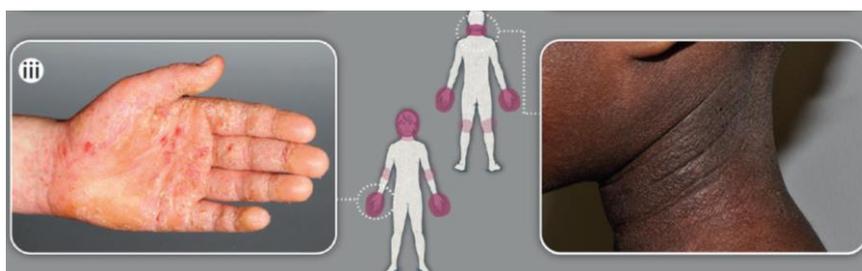


Figure 14 : Topographie des lésions chez l'adolescent et l'adulte [40]

iv. Manifestations non cutanées de la DA

A côté des lésions cutanées caractéristiques, la DA peut entraîner de nombreuses manifestations cliniques, visibles ou non, qui peuvent avoir d'importants retentissements sur la vie quotidienne des patients (*Fig. 15*). Le prurit entraîne un grattage quasi constant ce qui peut engendrer de l'énervement, du stress chez les patients ainsi que d'importants **troubles du sommeil**. On estime que plus d'un patient sur deux rencontre des troubles du sommeil plus de cinq nuits par semaine ; et plus des deux tiers présentent des difficultés d'endormissement et/ou des réveils nocturnes très fréquents, notamment en cas de DA modérée et sévère. Ils sont responsables d'une fatigue intense qui se répercute sur leurs projets personnels et professionnels. L'aspect disgracieux des lésions peut également entraîner une forme de stress et de manque de confiance en soi, pouvant aller jusqu'à

l'isolement, la déscolarisation de l'enfant et le repli sur soi. Les pathologies psychologiques associées telles que l'**anxiété** ou la **dépression** sont très fréquemment observées chez les patients atteints d'eczéma atopique. Les lésions situées sur les mains peuvent altérer les activités professionnelles de certains patients avec parfois l'impossibilité de poursuivre leur métier. [7] [37]

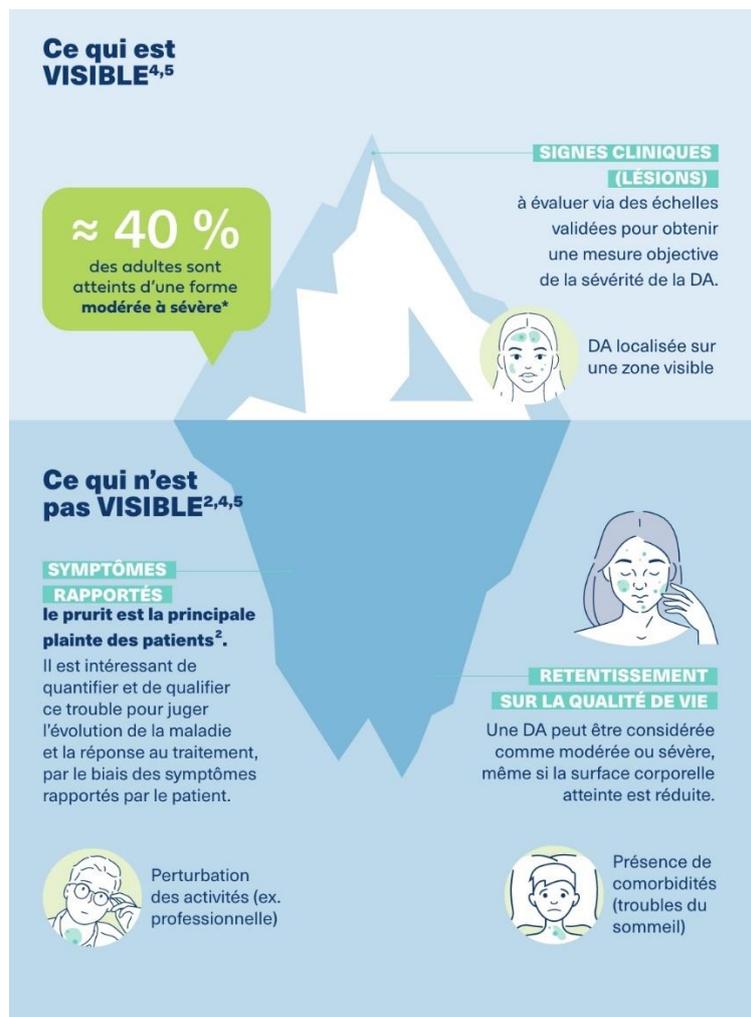


Figure 15 : Impact de la DA sur la qualité de vie des patients [7]

v. Les autres manifestations atopiques

La progression des manifestations atopiques de la petite enfance à l'enfance voire à l'âge adulte est définie par ce qu'on appelle la « **marche atopique** ». Cette marche atopique débute généralement par la DA dans la petite enfance aux alentours du 3^{ème} mois de vie, puis évolue vers l'allergie alimentaire et l'asthme vers l'âge de 5 ans, et enfin la rhino-conjonctivite allergique, appelée communément le « rhume des foins », chez le jeune adulte (Fig. 16). Toutefois, tous les nourrissons atteints de DA ne suivront pas ce schéma : 60% des bébés atteints de DA sévère vont développer d'autres affections atopiques, et seulement 20% des bébés atteints de DA légère. [41] [45] [51]

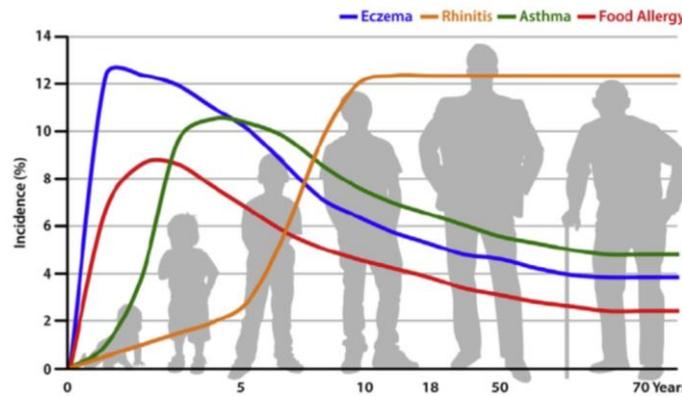


Figure 16 : Prévalence de la DA, favorisant le développement d'autres manifestations atopiques [41]

e. Diagnostic

Le **diagnostic clinique** est le seul outil diagnostique de la DA, mais il existe aussi différentes **échelles** permettant d'évaluer la sévérité de la maladie et la qualité de vie du patient.

i. Diagnostic clinique

Il n'existe aucun diagnostic propre à la DA comme certaines autres pathologies inflammatoires. Il est basé sur la recherche de :

- **Signes cliniques** caractéristiques : lésions, prurit, xérose,
- **Antécédents familiaux** d'atopie,
- **Autres manifestations atopiques** : asthme, rhinite allergique, etc.

Les tests allergologiques ont un intérêt pour dépister un asthme allergique, une allergie alimentaire ou un eczéma de contact. Ils seront proposés en cas de :

- DA grave en échec d'un traitement adapté bien conduit,
- DA de l'enfant ayant une stagnation ou une cassure de sa courbe staturo-pondérale,
- DA associée à des signes évocateurs d'allergie alimentaire ou d'une allergie respiratoire (asthme, rhinite, rhino-conjonctivite) ou des signes évocateurs d'une allergie de contact.

Un test d'allergie positif chez un patient atteint de DA indique qu'il est sensibilisé à un allergène, mais ne prouve pas que l'exposition à cet allergène déclenche ou entretient les symptômes de la DA. [39] [48]

Cependant, plusieurs grilles de critères diagnostiques ont été développées telles que celle du Dr H. C. Williams, dermatologue britannique, ou encore du Dr Jon M. Hanifin, dermatologue américain expert dans la recherche sur la DA, en collaboration avec le Dr Georg Rajka, dermatologue norvégien d'origine hongroise et légende internationale de l'allergie et de l'immunologie.

Les critères de Hanifin et Rajka, proposés en 1980, se basent sur un ensemble de critères majeurs et critères mineurs (*Fig. 17*). Pour poser le diagnostic de DA le patient doit avoir au moins 3 critères majeurs sur les 4 et 3 critères mineurs parmi les 23. Ces critères diagnostiques comportent cependant des limites. Tout d'abord le nombre important de critères rend la grille difficilement utilisable en pratique clinique, et certains critères mineurs sont non spécifiques ou mal définis. Certains symptômes sont exceptionnels (kératocônes), mais aussi la sensibilité et la spécificité sont variables selon l'ethnie et l'âge. Toutes ces raisons expliquent que cet outil n'est plus utilisé actuellement pour le diagnostic de DA. [42]

D'après Hanifin et Rajka (1980)
<ul style="list-style-type: none"> • Au moins 3 critères majeurs : <ul style="list-style-type: none"> – prurit ; – éruption chronique et/ou récidivante ; – topographie typique des lésions : enfants < 3 ans et adultes : plis et lésions linéaires ; – antécédents personnels ou familiaux d'atopie. • Et ≥ 3 des 23 critères mineurs : <ul style="list-style-type: none"> – visage atopique : pâleur faciale ou érythème facial, pityriasis alba, pigmentation sous-orbitaire, pli de Dennie-Morgan, chéilite, conjonctivite récurrente, plis antérieurs du cou ; – facteurs déclenchant les poussées de DA : intolérance alimentaire, facteurs émotionnels et environnementaux, intolérance à la laine, aux solvants et à la sueur ; – complications de la dermatite atopique : tendance à la surinfection cutanée bactérienne ou virale, anomalies de l'immunité cellulaire, augmentation des IgE, hypersensibilité immédiate aux tests cutanés, kératocône, cataracte sous-capsulaire antérieure ; – autres : âge de début précoce, xérose, ichtyose, hyperlinéarité palmaire, kératose pilaire, dermatoglyphisme blanc, dermite palmaire ou plantaire, eczéma mamelonnaire, accentuation péri-folliculaire.

Figure 17 : Critères de Hanifin et Rajka [56]

Les critères de Williams ont été introduits en 1994, sur la base des critères de Hanifin et Rajka qui ont été revus, simplifiés et validés par le groupe britannique « *UK Working Party's for diagnostic criteria for Atopic Dermatitis* » dirigé par le Dr H. C. Williams. Pour poser le diagnostic de DA, il faut que le patient ait 1 critère obligatoire qui est le prurit, et au moins 3 des 5 critères mineurs (*Fig. 18*). Cette grille est plus facilement utilisable pour le diagnostic clinique et plus adaptée aux études épidémiologiques. Toutefois cette grille ne peut s'appliquer aux jeunes enfants. [42] [49]

**D'après UK Working Party's
for diagnostic criteria for AD (1994)**

- **Critère obligatoire :**
dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte durant les 12 mois précédents
- **Plus \geq 3 des 5 critères mineurs :**
 - antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (plis des coudes, creux poplités, faces antérieures des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans ;
 - antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (oui antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans) ;
 - antécédent de peau sèche généralisée au cours de la dernière année ;
 - eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans ;
 - début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (si enfant > 4 ans).

Figure 18 : Critères de Williams [56]

ii. Scores de gravité

Différentes échelles d'évaluation de la gravité ont été mises au point afin de déterminer si la DA est qualifiée de légère, de modérée ou de sévère. Les plus fréquemment utilisées dans les études sont : *SCOring Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI), *Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis* (SASSAD) et *Investigator's Global Assessment* (IGA). Ces échelles tiennent compte de certains symptômes caractéristiques de la pathologie telles que l'érythème, l'excoriation, la lichénification, mais également des autres symptômes du patient (prurit, troubles du sommeil, etc.). Ces outils sont toutefois peu utilisés en pratique clinique de routine. Les différents stades de sévérité de la DA sont souvent appréciés par le médecin selon les symptômes rapportés par le patient. Cependant, s'ils sont répétés au fil des consultations, cela permet une évaluation de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique. L'intérêt majeur de l'utilisation de ces échelles réside dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments lors des études cliniques. En effet, un certain nombre d'études seront basées sur l'évaluation du SCORAD pour déterminer l'efficacité d'une nouvelle substance active en cours de développement dans le traitement de la DA. [37] [47] [53]

a) L'index SCORAD (SCOring Atopic Dermatitis)

C'est l'outil le plus utilisé et le mieux évalué. Il a été développé par l'European Task Force on Atopic Dermatitis en 1993.

Il intègre les observations du patient et du médecin (Fig. 19) : [6] [14] [49]

SCORAD
Comité de Travail Européen
sur la Dermite Atopique

Nom Prénom

Date de naissance JJ/MM/AA

Date de visite

INSTITUTION

MÉDECIN

Stéroïde local utilisé

Puissance (nom de la marque)

Quantité / Mois [6]

Nombre de poussées/mois

45 (8.5)

4.5 18 4.5

9 9

45 (8.5)

4.5 18 4.5

(6) 9 9 (6)

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE[#] Veuillez indiquer les zones atteintes

B : INTENSITÉ

CRITÈRES	INTENSITÉ
Erythème	<input type="text"/>
Oedème/Papulation	<input type="text"/>
Suriteman/croûte	<input type="text"/>
Excoriation	<input type="text"/>
Lichénification	<input type="text"/>
Sécheresse de la peau (*)	<input type="text"/>

BASE DE CALCUL

CRITÈRES D'INTENSITÉ
(surface représentative moyenne)

0 = absence
1 = bénin
2 = modéré
3 = sévère

(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS
PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL

SCORAD A/5+7B/2+C

Echelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits)

PRURIT (1 à 10)

PERTE DU SOMMEIL (1 à 10)

TRAITEMENT

REMARQUES :

Pour l'étendue, on prend en compte les lésions inflammatoires, pas la peau sèche

Figure 19 : Fiche permettant de déterminer la valeur du SCORAD [53]

- **Critère A** = La surface corporelle touchée par la DA. Elle est évaluée grâce au dessin représentant le corps du patient de face et de dos, compartimenté en zones, et chaque zone étant définie par un pourcentage de surface corporelle (cette compartimentation est appelée la règle des neufs de Wallace, utilisée également pour évaluer la surface corporelle atteinte chez les grands brûlés). La surface corporelle est donc évaluée en pourcentage (de 0 à 100%),
- **Critère B** = La sévérité des 6 signes cliniques (érythème, induration/papules, suintement/formation de croûtes, excoriation, lichénification, sécheresse). Chaque signe clinique est coté sur une échelle de 0 à 3 (0 étant l'absence du symptôme et 3 représentant une intensité sévère),
- **Critère C** = Le prurit et les troubles du sommeil rapportés par le patient, chacun étant coté sur une échelle visuelle analogique de 0 à 10.

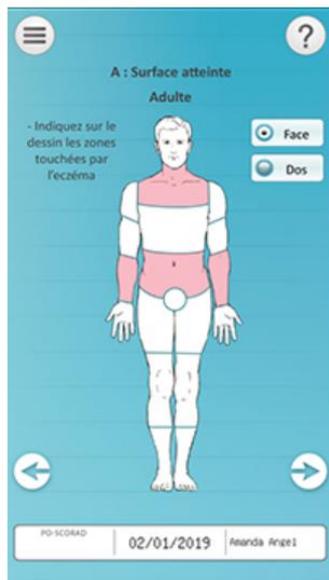
Le **SCORAD** est ensuite calculé selon la formule : $A/5 + 7B/2 + C$.

Sa valeur peut varier entre 0 et 103 (état le plus sévère) et permet de déterminer la sévérité de la DA :

- Score SCORAD < 25 : DA légère
- Score SCORAD compris entre 25 et 50 : DA modérée
- Score SCORAD > 50 : DA sévère

Cette échelle est utilisée en pratique clinique dans la prise en charge de la DA car elle a l'avantage d'être simple, peut être utilisée dès la naissance, et permet d'évaluer l'évolution de l'état clinique d'une consultation à une autre.

Il existe le même outil permettant aux patients d'auto-évaluer la sévérité de leur maladie, c'est le **PO-SCORAD** : *Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis*. Ce score tient compte de l'intensité, l'étendue des symptômes et le ressenti du patient. Cet outil est intéressant pour évaluer la maladie entre deux consultations et va permettre d'impliquer le patient (ou ses parents) dans le suivi de sa maladie. Il peut être soit rempli sous format papier (*Fig. 19*) soit grâce à l'application PO-SCORAD téléchargeable sur Smartphone (*Fig. 20*). [38]



La surface de peau atteinte



Les symptômes observés



Les symptômes ressentis

Figure 20 : Interface de l'application PO-SCORAD [38]

b) L'index EASI (Eczema Area and Severity Index)

Le score américain EASI a été développé à partir du score PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) utilisé pour le psoriasis et publié en 2001. Comme le SCORAD, il divise le corps en zones afin de mesurer l'étendue de la maladie. L'EASI tient compte de la **surface corporelle atteinte** sur 4 régions du corps déterminées (tête/cou, torse, bras, jambes), évaluée en pourcentage, et mesure la **sévérité de 4 signes cliniques** (érythème, induration/papules, excoriation, lichénification), évaluée par une échelle d'intensité allant de 0 à 3 (*Annexe 2*). Cependant, ce score ne tient pas compte des symptômes évalués par le patient. Les valeurs obtenues sont additionnées pour obtenir le score EASI (*Annexe 3*). Ce score varie de 0 à 72 (état le plus altéré) et fixe également les trois niveaux de gravité de la DA : [6] [7] [43] [49]

- Score EASI < 7 : DA légère
- Score EASI compris entre 7 et 21 : DA modérée
- Score EASI > 21 : DA sévère

c) L'index SASSAD (Six-Area, Six Sign Atopic Dermatitis)

Développé au Royaume-Uni, il est basé sur l'évaluation de **6 signes cliniques** (érythème, exsudation, excoriation, sécheresse, fissuration et lichénification) cotés de 0 à 3 en **6 zones du corps** (tête et cou, tronc, bras, mains, jambes, pieds). Le score global va de 0 à 108. Il ne tient pas compte des symptômes évalués par le patient mais est sensible au besoin des dermocorticoïdes, au prurit et aux troubles du sommeil. [6] [14] [49]

d) L'index IGA (*Investigator's Global Assessment*)

Le **score PGA** (*Physicians Global Assessment*), ou évaluation globale par le médecin, également appelé **IGA**, évalue la **sévérité des lésions** (érythème, infiltration, papules, suintement, formation de croûtes) sur une échelle de **6 niveaux**. Le score est compris entre 0 et 5 ; 0 correspond à l'absence de lésions et 5 à un érythème sévère et une induration avec suintement. Toutefois, l'échelle IGA n'a jamais été validée comme mesure de résultats. [6] [49]

iii. Echelles d'évaluation de la qualité de vie des patients

L'outil le plus utilisé en pratique clinique pour évaluer la qualité de vie des patients atteints de DA est le **DLQI** (*Dermatology Life Quality Index*). Il n'est pas spécifique de la DA, mais évalue la qualité de vie dans de nombreuses pathologies dermatologiques. Il est facile à mettre en œuvre et permet d'évaluer les répercussions de la maladie sur les activités quotidiennes, dont les activités professionnelles, sociales et les relations intimes. Il s'agit d'un questionnaire, adapté à l'âge du patient, et comprenant 10 questions auxquelles le patient doit répondre (*Annexe 4*). Chaque question est notée de 0 à 3.

Le score varie de 0 à 30 (qualité de vie la plus altérée) et offre une bonne corrélation avec la gravité de la maladie : [6] [49]

- Score DLQI ≤ 5 : DA légère
- Score DLQI compris entre 6 et 10 : DA modérée
- Score DLQI ≥ 11 : DA sévère

Des études ont montré que la qualité de vie pouvait être plus altérée au cours de la DA qu'au cours de l'asthme ou du diabète de l'enfant, dans certains cas. Evaluer le retentissement sur la qualité de vie du patient est donc une étape importante à ne pas négliger durant le suivi de la pathologie. [48]

D'autres scores de qualité de vie peuvent être utilisés, tels que le **DFI** (*Dermatitis Family Impact*) qui s'intéresse à l'ensemble de la famille du patient. Le questionnaire doit être rempli par les parents de l'enfant malade et comprend 10 questions portant sur les tâches ménagères, les devoirs, le sommeil, les sorties familiales, les relations... Chaque question est notée de 0 à 3 avec un score maximal de 30.

iv. Apprécier le niveau de contrôle de la maladie

L'**ADCT** (*Atopic Dermatitis Control Tool*) a été le premier outil, développé récemment, entre autres par Sanofi, dans l'objectif d'analyser le contrôle de la maladie par les patients et d'évaluer

l'efficacité d'un traitement, et ainsi faciliter les échanges entre patients et médecins. Il s'agit d'un questionnaire, à remplir par le patient, et comprenant 6 questions portant sur la fréquence et l'intensité des démangeaisons, la sévérité globale des symptômes, le niveau de gêne de la DA, l'impact sur le sommeil, l'incidence sur les activités de la vie quotidienne, et l'incidence sur l'humeur et les émotions (Fig. 21). Chaque question est notée entre 0 et 4 points. Le score total correspond à la somme des points obtenus pour chaque question et peut varier entre 0 et 24. Un score < 7 signifie que la maladie est bien contrôlée, en revanche si le score est ≥ 7 ou s'il a augmenté de plus de 5 points depuis la dernière évaluation, alors la maladie est peut-être mal contrôlée (Annexe 5). Dans ce dernier cas, il est conseillé au patient de prendre rendez-vous avec son dermatologue afin d'adapter son traitement.

[49]

Notez vos points pour chaque question dans les cercles

Au cours de la dernière semaine, comment évalueriez-vous vos symptômes liés à l'eczéma ?	Aucun symptôme 0 point	Symptômes légers 1 point	Symptômes modérés 2 points	Symptômes sévères 3 points	Symptômes très sévères 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, pendant combien de jours avez-vous eu des démangeaisons intenses à cause de votre eczéma ?	Aucun jour 0 point	1 à 2 jours 1 point	3 à 4 jours 2 points	5 à 6 jours 3 points	Tous les jours 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, à quel point avez-vous été gêné(e) par votre eczéma ?	Aucune gêne 0 point	Gêne légère 1 point	Gêne modérée 2 points	Gêne importante 3 points	Gêne extrêmement importante 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, pendant combien de nuits avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e) à cause de votre eczéma ?	Aucune nuit 0 point	1 à 2 nuits 1 point	3 à 4 nuits 2 points	5 à 6 nuits 3 points	Toutes les nuits 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur vos activités quotidiennes ?	Aucune conséquence 0 point	Conséquences légères 1 point	Conséquences modérées 2 points	Conséquences importantes 3 points	Conséquences extrêmement importantes 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, à quel point votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur votre humeur ou vos émotions ?	Aucune conséquence 0 point	Conséquences légères 1 point	Conséquences modérées 2 points	Conséquences importantes 3 points	Conséquences extrêmement importantes 4 points	<input type="radio"/>
Somme de vos points = votre score ADCT total →						<input type="radio"/>

Figure 21 : Questionnaire de l'outil ADCT [49]

v. Diagnostiques différentiels

Le domaine de la dermatologie est très complexe et les lésions cutanées peuvent parfois se ressembler d'une pathologie à une autre. Il est donc important d'établir un diagnostic différentiel de la DA, avec notamment la gale et le psoriasis.

La **gale**, ou scabiose, est une maladie parasitaire causée par *Sarcoptes scabiei*, et est sans doute le diagnostic différentiel de la DA le plus fréquent chez l'enfant. Elle doit être évoquée devant un prurit généralisé, féroce et associé à des troubles du sommeil. L'atteinte est principalement papulopustuleuse palmo-plantaire voire thoraco-axillaire chez le nourrisson. On va rechercher des sillons scabieux au niveau des poignets, des paumes des mains et de la plante des pieds. La gale étant très contagieuse, on recherchera également la présence d'un prurit dans l'entourage. Le diagnostic peut être fait aussi sur l'apparition récente des lésions qui s'aggravent avec un traitement par dermocorticoïdes. Un traitement antiparasitaire devra être mis en place. [42]

Le **psoriasis** fait également partie des diagnostics différentiels de la DA, notamment chez le sujet adulte. Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique hétérogène à médiation immunitaire, qui peut affecter la peau, les ongles et les articulations. La prévalence du psoriasis serait de 2% et débiterait principalement à l'âge adulte contrairement à la DA qui débute plutôt avant l'âge de 1 an. Le psoriasis entraîne des démangeaisons comme la DA, mais pouvant aller jusqu'à des brûlures. Les plaques sont rouges, craquelées, épaisses. L'apparence des lésions est différente entre la DA et le psoriasis (*Tableau 2*). [50]

	
Dermatite atopique	Psoriasis

Tableau 2 : Diagnostic différentiel entre DA et psoriasis [44] [50]

f. Complications

Les principales complications de la DA sont des **surinfections cutanées**, et sont développées ci-dessous. D'autres complications de la DA peuvent exister telles qu'un retard de croissance chez les enfants, une obésité, des lésions osseuses, ou encore des pathologies cardiovasculaires. Des complications ophtalmologiques peuvent aussi être observées mais sont extrêmement rares. Elles peuvent prendre la forme de kératoconjunctivites, de cataracte, de décollement rétinien ou encore de kératocône (c'est-à-dire d'une déformation de la cornée).

i. Surinfections cutanées

Le prurit entraîne des lésions cutanées favorisant la pénétration d'agents bactériens et viraux.

a) Infection bactérienne à Staphylocoque doré

Le Staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) colonise fréquemment la peau des patients atteints de DA. Il faudra donc différencier colonisation (qui est très fréquente) et infection (plus rare mais néfaste). En cas de surinfection, les lésions d'eczéma deviennent plus inflammatoires, finement bulleuses avec suintement jaunâtre puis croûteuses, c'est ce qu'on appelle l'**impétiginisation** (Fig. 22). La colonisation cutanée chronique par *Staphylococcus aureus* étant présente chez la majorité des sujets atteints de DA, la réalisation d'un prélèvement cutané bactériologique n'est donc d'aucune aide pour distinguer colonisation et impétiginisation. Le diagnostic est cliniquement difficile. La présence d'un écoulement purulent, de lésions vésiculobulleuses et de croûtes jaunâtres sera en faveur de ce diagnostic. La prise en charge sera médiée par une antibiothérapie (locale et/ou systémique), éventuellement suivie d'un traitement par dermocorticoïdes 24 à 48 heures après l'antibiothérapie afin de réduire l'inflammation cutanée. [42] [48]



Figure 22 : Visage d'un enfant présentant des lésions de surinfection par *Staphylococcus aureus* [48]

b) Infection virale à Herpès virus

La surinfection par le virus de l'herpès, *Herpes Simplex Virus 1* (HSV-1) essentiellement, est une complication grave se traduisant par une aggravation brutale de la maladie. Elle se caractérise par une éruption vésiculeuse évoluant rapidement vers des érosions cutanées parfois nécrotiques (Fig. 23) associée à des signes généraux (fièvre, douleurs locales à type de brûlures). Le syndrome de Kaposi-Juliusberg, appelé maintenant **eczéma herpeticum**, est une primo-infection ou une récurrence à l'HSV-1 compliquant la DA. La propagation du virus de l'herpès est particulièrement rapide chez les sujets atteints de DA, même en dehors des périodes de poussées, ainsi le risque de dissémination de l'infection en fait une urgence thérapeutique. La prise en charge sera hospitalière et se fera par un traitement antiviral et l'arrêt immédiat des dermocorticoïdes. Le contact avec une personne atteinte d'herpès en poussée (stade « bouton de fièvre ») est à éviter chez un patient atteint de DA. [42]



Figure 23 : Visage d'un enfant présentant un eczéma herpeticum [42]

ii. Dermatite de contact

Les patients atteints de DA présentent un surrisque de développer une dermatite irritative en raison de la fonction défectueuse de leur barrière cutanée et de l'inflammation induite par d'éventuels allergènes. Cette allergie de contact est due à une sensibilisation induite par certains composants des topiques cutanés (dermocorticoïdes, émoullissants). Le diagnostic d'eczéma de contact peut s'établir par la présence de lésions à certaines localisations atypiques (mains, visage), ou ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes, ou encore par une récurrence de DA chez un patient qui était en rémission depuis longtemps. Les tests allergologiques à l'aide de patchs tests sont nécessaires pour poser le diagnostic de dermatite de contact. [42]

III. La dermatite atopique : prise en charge et traitements

a. Objectifs de la prise en charge

La DA est une pathologie chronique pour laquelle, à ce jour, aucun traitement curatif n'a été découvert. Le traitement **symptomatique** a pour objectif de réduire l'intensité et la fréquence des poussées, de diminuer le prurit, et par conséquent d'améliorer la qualité de vie des patients. La prise en charge s'effectue sur trois niveaux : traitement des poussées d'eczéma, restauration des fonctions de la barrière cutanée, et gestion des facteurs déclenchants. Il est donc nécessaire que le patient ait un traitement de crise qui soit efficace rapidement pour soulager les poussées inflammatoires, et un traitement de fond afin de stabiliser la maladie et réduire le nombre de poussées. L'adhésion aux traitements est essentielle pour avoir des résultats satisfaisants sur la prise en charge. [10] [14]

La prise en charge associe des traitements locaux et des traitements systémiques qui peuvent être administrés par voie orale ou par voie injectable (biothérapies par exemple). D'autres traitements non médicamenteux peuvent avoir toute leur place tels que les cures thermales, les soins d'hygiène, la photothérapie, l'éducation thérapeutique, etc.

Le choix du traitement se fait selon plusieurs critères, notamment la sévérité de la DA (Fig. 24) et son évolution au cours du temps, du mode de vie du patient, de ses comorbidités, et de ses convictions et inquiétudes (exemple : corticophobie). La prise en charge devra être réévaluée régulièrement afin d'obtenir un contrôle permanent de la maladie. [47]

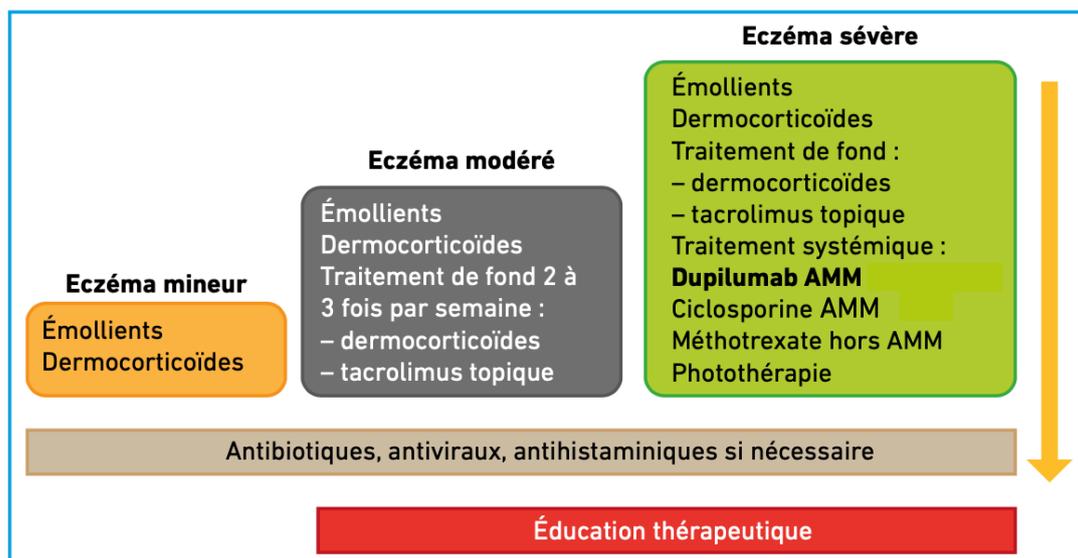


Figure 24 : Recommandations de prise en charge de la DA selon sa sévérité [47]
AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

Dans la grande majorité des cas, la DA ne nécessite que des soins locaux.

On estime que 80 % des DA cliniquement sévères sont en fait des DA insuffisamment traitées.

Le **traitement de base**, à conseiller quel que soit le degré de sévérité de la DA, consiste à renforcer la barrière cutanée par le biais de soins émollissants, ainsi qu'à réduire l'exposition aux facteurs irritants.

Le **traitement de crise**, visant à réduire les poussées inflammatoires, repose sur l'utilisation de dermocorticoïdes en première intention, et des inhibiteurs de la calcineurine sous forme topique en deuxième intention.

Un **traitement systémique** par photothérapie ou immunosuppresseur ne peut être envisagé que dans le cadre d'une DA sévère ou résistante aux traitements locaux.

Des **traitements adjuvants** tels que les antihistaminiques, les cures thermales, etc... peuvent venir en complément des traitements médicamenteux.

Actuellement, de **nouveaux traitements** d'innovation thérapeutique ont fait leur preuve d'efficacité chez les patients atteints de DA sévère comme le dupilumab (Dupixent®). D'autres traitements à base d'anticorps monoclonaux sont encore au stade expérimental. [48]

b. Les traitements locaux

i. Les émoullients

Les émoullients représentent le **traitement de fond** de cette dermatose, indispensable afin de maintenir la rémission obtenue grâce aux dermocorticoïdes. Ils améliorent les signes fonctionnels dus à la sécheresse cutanée, permettent d'étanchéifier la peau donc de restaurer la barrière cutanée et ainsi diminuer la pénétration des allergènes et irritants mais également lutter contre l'évaporation de l'eau. Les émoullients permettent également de réguler la colonisation bactérienne et augmenter l'élasticité de la couche cornée, ce qui permettra d'améliorer le confort cutané et contribuera à diminuer le prurit.

L'utilisation des émoullients est recommandée en prévention secondaire des poussées d'eczéma et pendant toute la durée de la DA quel que soit son stade de gravité. Cependant ils sont souvent mal tolérés en période de poussée très inflammatoire car ils entraînent des sensations de brûlure et de prurit sur les zones enflammées. Il est donc parfois nécessaire d'interrompre l'application des émoullients pendant quelques jours le temps que l'inflammation diminue. [9] [10] [21] [22]

Le terme « émoullient » provient du latin « *mollis* » qui signifie adoucir, assouplir. En dermatologie, on désigne par émoullient toute substance qui vise à rendre plus douces, lisses et souples les couches superficielles de la peau. Les ingrédients émoullissants ont des propriétés nourrissantes, adoucissantes, hydratantes et protectrices. Plusieurs formes galéniques existent avec des textures plus ou moins fluides et différents taux de phase grasse, du plus faible au plus fort : Lait > Emulsion > Crème > Baume > Cérat ou Cold cream. Plus la peau est sèche, plus le taux de phase grasse du soin émoullissant devra être important. Lorsque la xérose est importante, il est donc recommandé d'utiliser préférentiellement un cérat ou un baume plutôt qu'une crème ou un lait.

La majorité des produits émoullissants utilisés dans la DA sont composés :

- d'ingrédients anti-déshydratants ou **principes actifs occlusifs** tels que la vaseline, la paraffine, la cire, les huiles végétales, ... qui s'opposent à l'évaporation de l'eau en venant renforcer le film hydrolipidique,

- de **principes actifs émoullissants** proprement dits comme les acides gras oméga 3 ou oméga 6, la kératine, l'élastine, la vitamine B3, les céramides, ... qui renforcent les espaces intercornéocytaires de la structure de la peau,
- et des **principes actifs humectant** type glycérine, glycérol, ou urée qui permettent de fixer l'eau par leur pouvoir hygroscopique (*Fig. 25*).

Les produits émoullissants comportent un nombre limité de composants, en évitant les allergènes majeurs ; mais la quasi-totalité contiennent des principes actifs « anti-prurit ». Il est déconseillé d'utiliser des émoullissants contenant des parfums et des conservateurs afin de limiter le risque de réaction allergique ou inflammatoire qui pourrait aggraver les symptômes de la DA. [9] [15] [21] [48] [57]

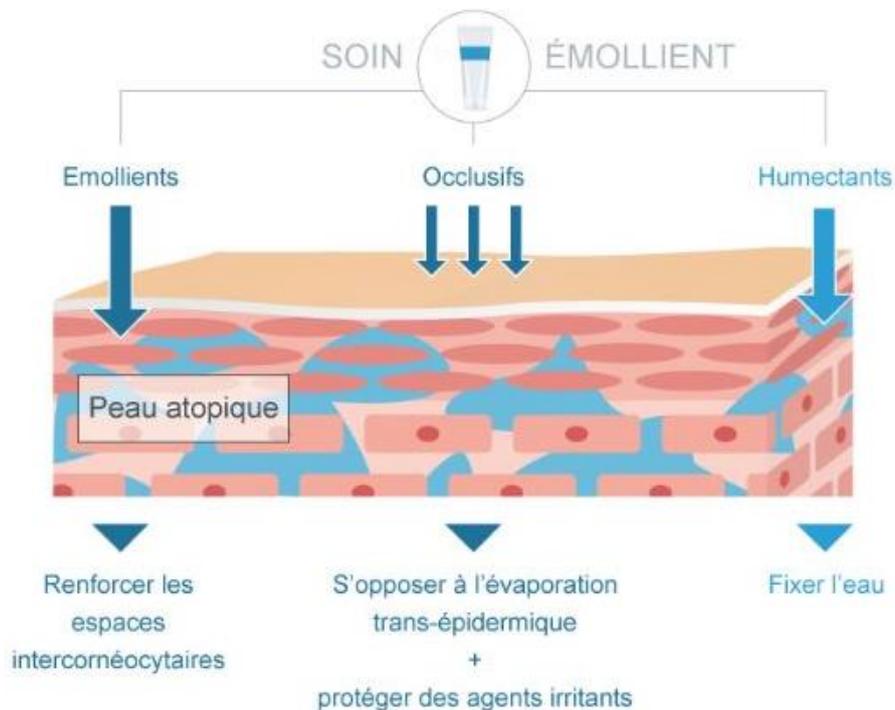


Figure 25 : Composants et rôles des produits émoullissants [48]

L'application de l'émoullient doit être quotidienne voire biquotidienne sur l'ensemble du corps. Après la douche ou le bain, il est recommandé de l'appliquer sur une peau légèrement humide en réalisant des mouvements de spirale sans frictionner (*Fig. 26*). L'application régulière d'émoullissants contribue à diminuer le nombre et l'intensité des poussées d'eczéma, et ainsi participe à améliorer la qualité de vie des patients. [5] [21] [48]

Comment appliquer un soin émollient ?



Figure 26 : Recommandations pour appliquer un émollient [48]

Le coût des produits émollients, qui ne sont pas pris en charge par la Sécurité Sociale, peut constituer un frein à la bonne observance du traitement. En effet, les quantités à appliquer sont assez importantes, de l'ordre de 250 mL par semaine pour un enfant de 2 ans. [9] [39]

Plusieurs laboratoires dermatologiques proposent des gammes adaptées aux peaux atopiques, qui peuvent être achetées en pharmacies et parapharmacies : (Fig. 27) [48]

Exemples de soins émollients pour peaux atopiques		
Laboratoire	Gamme	Formes galéniques
A-derma	Exomega Control	Lait, crème, baume
A-derma	Exomega Defi	Baume
Avène	Xeracalm	Crème, baume
Avène	Trixéra	Crème, baume
Baileul Biorga	Dexatopia®*	Crème
Bioderma	Atoderm Intensive	Gel-crème, crème, baume
Bioderma	Atoderm PP	Baume
Codexial	Codexial	Émulsion, baume
Ducray	Dexyane	Crème, baume
Eucerin	Atopicontrol	Crème
Expanscience	Stelatopia Mustela	Crème, baume
La Roche Posay	Lipikar AP+M	Baume
Pierre Fabre	Dexeryl®*	Crème
SVR	Topialyse	Crème, baume, baume spray
Uriage	Xémose	Lait, crème, baume, cérat

Figure 27 : Exemples de soins émollients pour peaux atopiques [48]

ii. Les dermocorticoïdes ou corticoïdes topiques

Le **traitement des poussées inflammatoires** est assuré, en première intention, par les dermocorticoïdes en cure de courte durée pour réduire l'inflammation et les démangeaisons afin de soulager le patient et de limiter le risque de surinfection.

Ils seront tout d'abord efficaces sur les lésions d'eczéma aiguës ou chroniques grâce à leur activité anti-inflammatoire. Ensuite, leur activité immunosuppressive va permettre de diminuer

l'activation et la prolifération des Ly T, et donc l'hyperstimulation du système immunitaire adaptatif provoquée lors de la pénétration d'allergènes à travers la barrière cutanée altérée. [48]

Les effets secondaires sont rares et ne doivent pas être source de sous-utilisation des corticoïdes topiques. Les effets indésirables systémiques ne sont pas retrouvés en cas d'utilisation des dermocorticoïdes, mais ceux qui peuvent éventuellement être observés sont principalement des évènements **cutanés** tels qu'une atrophie cutanée, une dépigmentation, une folliculite, une hypertrichose, des vergetures, un retard de cicatrisation, une aggravation d'affections cutanées comme la rosacée ou l'acné, ou une infection cutanée. Ceux-ci restent tout de même peu fréquents et réversibles pour la plupart. La lutte contre la corticophobie est une étape importante pour améliorer la compliance. Les patients ont beaucoup d'idées reçues sur les effets des corticoïdes et confondent notamment les effets indésirables des traitements locaux et des traitements systémiques. Il faut donc que les professionnels de santé abordent le sujet avec le patient, ou ses parents s'il est mineur, afin de raisonner les craintes exprimées et de répondre aux questions du quotidien sur l'usage des dermocorticoïdes car un traitement de base bien conduit a un réel impact sur le rythme des poussées.

Toutefois, les dermocorticoïdes sont contre-indiqués lors d'une **infection cutanée herpétique** du fait de leur activité immunosuppressive qui pourrait faire flamber l'infection. Il en sera de même lors d'un **impétigo à Staphylocoque doré**. Dans ces deux cas, les dermocorticoïdes devront être suspendus et pourront être repris 24 à 48 heures après initiation d'une antibiothérapie dans le cas de l'infection bactérienne à *Staphylococcus aureus*, et d'un antiviral dans le cas de l'infection virale à HSV-1. [5] [9] [15] [21] [48]

Il existe quatre classes de dermocorticoïdes (de I à IV) en fonction de l'intensité de leur activité anti-inflammatoire (*Tableau 3*). Dans la classification française, la **classe I** correspond aux dermocorticoïdes d'**activité très forte**, et la **classe IV** aux dermocorticoïdes de **faible activité**. Cependant, dans d'autres classifications internationales comme celle anglo-saxonne ce peut être l'inverse. Il est donc préférable de parler de niveau d'activité (très forte, forte, modérée, faible) plutôt que de classe I, II, III, IV. [5] [8] [22] [48]

Tableau 1. Dermocorticoïdes topiques utilisés dans la dermatite atopique.				
Classe / activité anti-inflammatoire	Nom de spécialité	Dénomination commune internationale	Forme pharmaceutique	Dosage
Classe I = activité très forte	Clarelux®	Clobétasol propionate	Crème, mousse	0,05 %
	Clobex®	Clobétasol propionate	Shampooing	0,05 %
	Dermoval®	Clobétasol propionate	Crème, gel capillaire	0,05 %
	Diprolene®	Bétaméthasone dipropionate	Crème, pommade	0,05 %
Classe II = activité forte	Betesil®	Bétaméthasone valérate	Emplâtre	2,25 mg
	Betneval®	Bétaméthasone valérate	Crème, pommade, lotion	0,10 %
	Diprosone®	Bétaméthasone dipropionate	Crème, pommade, lotion	0,05 %
	Efficort®	Hydrocortisone acéponate	Crème hydrophile, lipophile	0,127 %
	Epitopic®	Difluprednate	Crème, gel	0,05 %
	Flixovate®	Fluticasone	Crème pommade	0,005 %
	Locatop®	Désonide	Crème	0,10 %
	Locoïd®	Hydrocortisone butyrate	Crème, pommade, lotion, émulsion fluide	0,10 %
	Nérison®	Diflucortolone valérate	Crème, pommade, pommade anhydre	0,10 %
Classe III = activité modérée	Epitopic®	Difluprednate	Crème	0,02 %
	Locapred®	Désonide	Crème	0,10 %
	Tridésonit®	Désonide	Crème	0,05 %
Classe IV = activité faible	Cortapaisyl®	Hydrocortisone	Crème	0,50 %
	Cortisédermyl®	Hydrocortisone	Crème	0,50 %
	Dermofenac®	Hydrocortisone	Crème	0,50 %
	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Crème	1%

Tableau 3 : Les quatre classes de dermocorticoïdes topiques selon la classification française [5]

La puissance de l'activité anti-inflammatoire des dermocorticoïdes est évaluée sur le produit fini car certains excipients peuvent la modifier, c'est l'exemple de la Diprosone® (crème, pommade, lotion) à base de bétaméthasone dipropionate à 0,05% qui est classée dans les dermocorticoïdes d'activité forte, alors que le Diprolène® pommade qui contient également 0,05% de bétaméthasone dipropionate est un dermocorticoïde d'activité très forte. (Fig. 28)



Figure 28 : Exemple de deux dermocorticoïdes de mêmes molécules actives mais de deux classes différentes [48]

Plusieurs formes galéniques existent au sein d'une même classe de dermocorticoïdes et sont à adapter en fonction du type de lésion et de leur localisation :

- La forme **crème**, qui est la plus prescrite, est utilisée lorsque les lésions sont suintantes, mais aussi au niveau des plis ou des grandes surfaces cutanées. Elle offre une bonne pénétration mais son effet occlusif reste limité,

- La forme **pommade**, constituée d'excipients gras qui favorisent sa pénétration par effet occlusif, est plutôt utilisée sur des lésions épaisses, très sèches, squameuses, croûteuses ou lichénifiées mais jamais en cas de lésions suintantes, ni dans les plis. Elles sont à privilégier sur les paumes des mains et les plantes des pieds,
- Les formes **lotion, émulsion, mousse et gel** sont réservées aux dermatoses logeant sur les zones pileuses dont le cuir chevelu, voire les plis. Ces formes contiennent généralement de l'alcool donc ne doivent pas être appliquées sur les lésions suintantes ou excoriées, ni chez les enfants, car trop irritantes. [9] [21] [48]

Le choix de la classe de dermocorticoïde à utiliser selon la classification française va dépendre de la sévérité de la DA, de l'âge du patient, de la localisation des lésions, de la surface à traiter et du caractère suintant des lésions :

- Les dermocorticoïdes d'**activité très forte**, ou de **classe I**, sont contre-indiqués chez le nourrisson et l'enfant de moins de 2 ans, sur le visage, les plis et le siège. Ils sont utilisés principalement au niveau du cuir chevelu, et sur les plaques lichénifiées de l'adulte,
- Les dermocorticoïdes de **forte activité**, ou de **classe II**, peuvent être utilisés chez l'adulte et l'enfant, mais déconseillés chez le nourrisson de moins de 3 mois. Ils sont destinés à être appliqués sur des lésions lichénifiées ou très inflammatoires, sur les extrémités et sur les lésions résistantes aux dermocorticoïdes d'activité modérée en cure courte (4 à 7 jours), ainsi que sur l'ensemble du corps à l'exception du visage,
- Les dermocorticoïdes d'**activité modérée**, ou de **classe III**, sont utilisés en première intention chez le nourrisson et l'enfant, sur les localisations où la peau est très fine, sur le visage, les paupières et le corps, ou lorsque les lésions sont peu inflammatoires,
- Les dermocorticoïdes de **faible activité**, ou de **classe IV**, ne présentent aucun intérêt clinique dans la DA. Ils sont principalement utilisés dans les démangeaisons dues aux piqûres d'insectes et sont en vente libre dans les officines. [9] [10] [21] [48]

Les dermocorticoïdes sont généralement appliqués une à deux fois par jour maximum, de préférence le soir car ce sont des molécules photosensibilisantes, puis un schéma dégressif peut être mis en place jusqu'à disparition complète de l'eczéma. L'effet rebond, qui désigne la recrudescence de symptômes observés lors de l'arrêt brutal de certains traitements notamment à dosage élevé, n'est pas vraiment à craindre avec les dermocorticoïdes. Il est donc possible de stopper rapidement le traitement lorsque les lésions ont entièrement disparu. L'essentiel est de traiter le plus rapidement possible dès le début de l'apparition des lésions. Chez les patients dont les poussées sont très

rapprochées, il est possible de mettre en place un traitement d'entretien par corticoïdes topiques à raison de deux applications par semaine sur les parties du corps habituellement touchées par l'eczéma.

L'application d'un dermocorticoïde doit se faire en couche épaisse de manière à blanchir complètement la lésion, sans chercher à faire pénétrer la substance, sur une peau propre et encore légèrement humide afin de favoriser la pénétration du dermocorticoïde. La quantité nécessaire à appliquer pour obtenir une amélioration clinique sans avoir d'effets secondaires est définie selon la **règle de l'unité phalange**. Une unité phalange correspond à 0,5 g soit à la dose sortie d'un tube de 5 mm de diamètre, déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cette dose permet de traiter une surface équivalente à celle de deux paumes de main d'un adulte. (Fig. 29) [5] [10] [21] [45] [48]



Figure 29 : Quantité de dermocorticoïde à utiliser selon la règle de l'unité phalange [48]

La durée du traitement dépendra du type de lésion traitée et de sa localisation : 1 à 2 semaines pour une poussée sur le corps, environ 1 semaine pour le visage, et 2 à 6 jours sur les paupières. Les lésions lichénifiées qui sont des lésions épaisses chroniques peuvent nécessiter un traitement par dermocorticoïdes allant de 2 à 4 semaines.

Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés en même temps que les émoullients. Dans le cas où les deux applications se font de façon rapprochée, le dermocorticoïde devra être appliqué quelques minutes avant le produit émoullient, lui permettant de pénétrer la couche cornée avant qu'elle ne soit saturée par l'émoullient. Dans la situation où les deux traitements seraient à appliquer une seule fois par jour, le mieux serait d'appliquer l'émoullient le matin et le dermocorticoïde le soir. [48]

iii. Les immunosuppresseurs topiques : Le tacrolimus (Protopic®)

Les **inhibiteurs de la calcineurine topiques** sont apparus récemment, et peuvent être proposés en deuxième intention dans la prise en charge des poussées de la DA en cas de résistance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes. Il existe deux molécules : le pimécrolimus et le

tacrolimus, mais seul le tacrolimus, sous le nom de spécialité Protopic® pommade, a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France.

En inhibant la calcineurine, le tacrolimus limite la production de l'IL-2 et l'activation sous-jacente des Ly T et donc la réaction inflammatoire de l'immunité adaptative mise en jeu dans la DA. [48]

Il s'agit d'un **médicament d'exception** dont la prescription est réservée à certains spécialistes (dermatologues et pédiatres) et à surveillance particulière pendant le traitement. L'indication ouvrant droit à la prise en charge par la Sécurité Sociale est : « Traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'adulte et de l'adolescent (16 ans et plus), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes » [59]. Il n'est donc pas remboursé chez l'enfant de moins de 16 ans car son intérêt clinique a été jugé insuffisant par la Haute Autorité de Santé (HAS), ni dans les traitements d'entretien de la DA. Toutefois, il peut être utilisé chez l'enfant à partir de 2 ans s'il est prescrit par un pédiatre ou un dermatologue, mais il ne sera pas pris en charge par la Sécurité Sociale. Sa commercialisation sous forme de pommade limite son utilisation, en particulier en cas d'atteinte de grandes surfaces corporelles. [5] [15] [22] [39] [45] [60]

Le tacrolimus (Protopic®) existe en deux dosages avec des indications différentes :

- **Protopic® 0,03% pommade** est réservé au traitement des poussées de DA modérée à sévère chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans à raison de 2 applications par jour sur les zones atteintes jusqu'à disparition complète des lésions. Il peut également être utilisé en traitement d'entretien chez les patients ayant des poussées trop rapprochées, à raison de 2 applications par semaine. Cependant, cette spécialité n'est pas remboursée par la Sécurité Sociale.
- **Protopic® 0,1% pommade** est utilisé uniquement chez l'adulte et l'enfant de plus de 16 ans afin de traiter les poussées d'eczéma localisées principalement au niveau du visage, et notamment au niveau des paupières, à raison de 2 applications par jour durant toute la durée de la poussée. Il peut être remboursé par la Sécurité Sociale à 15% dans cette indication. [45]

Dans certains cas, lorsque les poussées sont trop rapprochées, ce traitement peut être utilisé sur les zones où l'on souhaite allonger une période de rémission, on parle alors de traitement « proactif ». L'application du tacrolimus (Protopic®) pourra se faire de façon systématique, deux fois par semaine, pour réduire le nombre de poussées sans avoir d'effets indésirables. [48]

Le tacrolimus (Protopic®) a l'avantage de ne pas engendrer d'atrophie cutanée contrairement aux dermocorticoïdes, d'où une utilisation plus aisée au niveau du visage, des paupières et sur les zones à risque de vergetures, et sur une plus longue durée. Il est globalement très bien toléré. Les effets indésirables qui peuvent être rencontrés avec le tacrolimus (Protopic®) sont une sensation transitoire de brûlure et une exacerbation du prurit, notamment lors des premières applications. Ces effets secondaires sont fréquents (plus d'un tiers des patients) et d'autant plus importants que les lésions sont inflammatoires, mais ils s'estompent au bout de quelques jours. Certains cas de cancers cutanés ont été rapportés lors de la surveillance de ce médicament ; néanmoins aucune preuve directe n'a pu être établie concernant la responsabilité du tacrolimus dans la survenue de ces cancers. Toutefois, l'exposition au soleil est contre-indiquée puisqu'elle favorise le risque de cancers cutanés et les phénomènes d'intolérance immédiate pouvant exacerber les effets indésirables de sensation de chaleur intense et de démangeaisons. De plus, l'utilisation de tacrolimus (Protopic®) est contre-indiquée en cas d'infection herpétique évolutive. [9] [15] [21] [45]

c. Les traitements systémiques

Les traitements systémiques peuvent être envisagés en **deuxième ou troisième intention** chez les patients présentant une DA sévère (soit environ 8,5% des patients) en cas de non contrôle de la maladie et de retentissement important sur la qualité de vie du patient malgré un traitement local par corticoïdes ou tacrolimus bien conduit et des règles d'hygiène adaptées. La notion de sévérité est déterminée après échec des traitements locaux et évaluation de l'observance. Idéalement, avant la mise en place des traitements systémiques, les patients auront bénéficié d'un parcours d'éducation thérapeutique. Les traitements systémiques les plus couramment employés sont la ciclosporine (Néoral®), la photothérapie, et plus récemment le dupilumab (Dupixent®) ou le baricitinib (Olumiant®). Ils peuvent être utilisés chez l'adolescent et chez l'adulte mais moins souvent chez l'enfant. [9] [15] [45] [48]

i. La photothérapie

La photothérapie utilise des rayons UV de type UVB ou une association d'UVA et d'UVB, voire d'UVA et d'un psoralène oral qui est un médicament photosensibilisant, pour permettre au patient de passer le « cap inflammatoire ». Ensuite, les traitements locaux pourront être repris. On peut rappeler qu'il existe trois types de rayons UV : les UVC qui sont arrêtés par la couche d'ozone, les UVB qui peuvent passer la peau jusqu'à l'épiderme uniquement et qui sont responsables du bronzage, des coups de soleil voire de cancers cutanés en cas d'exposition prolongée, et enfin les

UVA qui sont capables de traverser le derme et qui sont responsables du vieillissement cutané, des allergies au soleil et du développement de cancers cutanés.

L'exposition aux rayons UV diminue les démangeaisons et l'inflammation mais également renforce la lutte contre les colonies bactériennes. Les UVB utilisés dans la photothérapie sont des **UVB à spectre étroit** (280 - 320 nm) qui sont les mieux tolérés et qui ont fait preuve d'efficacité sur les lésions chroniques, lichénifiées, prurigineuses de la DA, tandis que dans les formes aiguës, ce sont les UVA (340 - 400 nm) qui seront plutôt efficaces.

La photothérapie est réalisée sous contrôle médical soit chez un dermatologue équipé d'une cabine à UV soit à l'hôpital. Elle peut être utilisée chez l'adulte, chez l'adolescent et chez l'enfant à partir de 8 ans. Avant l'arrivée des biothérapies, il s'agissait du seul traitement disponible, avec la ciclosporine, en cas de DA sévère chez l'enfant après échec des traitements locaux classiques. Elle est principalement utilisée chez les patients présentant des lésions chroniques et lichénifiées.

Les doses d'UV à utiliser sont déterminées par le phototype de chaque patient. Le phototype est une catégorisation des types de peau en six classes : 1 représentant les peaux les plus claires et 6 les plus foncées. La durée du traitement avoisine la trentaine de séances à raison de deux à trois par semaine. Les rayons UV ayant des effets carcinogènes non négligeables, le nombre total de séances devra donc être limité afin de ne pas exposer le patient à un risque de cancers cutanés à long terme. 70 à 80% des patients obtiennent une rémission prolongée de plusieurs mois. [10] [14] [21] [45] [48]

ii. Les immunosuppresseurs systémiques

Bien que plusieurs immunosuppresseurs systémiques soient disponibles : ciclosporine, méthotrexate, azathioprine et mycophénolate mofétil, seule la ciclosporine a obtenu l'AMM dans le traitement de la DA.

a) La ciclosporine (Néoral®)

Ce macrolide aux propriétés immunosuppressives, est la molécule la plus utilisée par voie orale dans les formes sévères de DA. C'est le seul médicament immunosuppresseur à avoir une AMM dans la DA, y compris chez l'enfant. Il est pris en charge par la Sécurité Sociale dans l'indication suivante : « traitement de la DA sévère après échec thérapeutique, intolérance ou contre-indication aux traitements classiques ». [21] [9] [10] [45]

La ciclosporine est un **inhibiteur de la calcineurine** comme le tacrolimus. En inhibant cette enzyme, elle limite donc la réaction inflammatoire de l'immunité adaptative. A la posologie de 2,5 à 5 mg/kg/j répartie en deux prises journalières, la ciclosporine a fait preuve de son efficacité sur le

prurit mais également sur les lésions cutanées aiguës et chroniques. Elle permettra au patient de surmonter le « cap inflammatoire ». [15] [21] [48]

L'avantage de cette molécule est la rapidité de ses effets ; mais sa durée de prescription doit être réduite à 6 mois voire 1 an, en raison de ses effets secondaires potentiellement graves qui sont une toxicité rénale, une hypertension artérielle et un risque infectieux augmenté. Ces effets indésirables peuvent être limités si la prise de ciclosporine est encadrée par un professionnel de santé qualifié qui mettra en place une surveillance clinique et biologique accrue de la fonction rénale et de la tension artérielle. [15] [21] [45]

La ciclosporine est commercialisée dans deux spécialités disponibles sur le marché actuellement : Néoral® par voie orale et Sandimmun® par voie intraveineuse. Dans la DA, seul Néoral® a l'AMM et nécessite une prescription initiale hospitalière. Sandimmun® est, quant à lui, utilisé dans la prévention du rejet de greffe uniquement. [21]

b) Le méthotrexate (Imeth®)

Le méthotrexate, commercialisé sous forme de comprimés dans la spécialité pharmaceutique dénommée Imeth®, est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme du cycle des folates, inhibant la réduction de l'acide folique nécessaire à la synthèse d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) et Acide RiboNucléique (ARN). Il peut être utilisé dans le traitement de la DA sévère chez l'adulte en cas de résistance aux autres traitements. Cependant, il ne possède aucune AMM dans l'indication de la DA, et ne sera donc pas remboursé. Son efficacité a toutefois été prouvée, et son faible coût ainsi que la facilité de prescription (ne nécessite pas d'ordonnance d'exception, de prescription hospitalière et n'est pas restreint à certains professionnels) font qu'il peut souvent être utilisé par les dermatologues dans la DA. En revanche, par manque de données, l'utilisation du méthotrexate ne doit pas être envisagée chez l'enfant et l'adolescent.

Pendant plusieurs années il a été utilisé à la posologie de 0,2 à 0,4 mg/kg en une prise hebdomadaire en tant qu'alternative à la ciclosporine dans cette pathologie car le méthotrexate présente moins d'effets secondaires graves que la ciclosporine. Toutefois, en raison d'une hépatotoxicité et de troubles digestifs connus, le patient est surveillé de façon accrue et une réduction voire un arrêt du traitement est possible. Actuellement, le méthotrexate n'est quasiment plus utilisé dans le traitement de la DA du fait de nouvelles molécules innovantes plus spécifiques. [15] [21] [45]

c) L'azathioprine (Imurel®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Ces deux immunosuppresseurs ont été utilisés dans le traitement des formes sévères de la DA en cas d'échec de la ciclosporine et du méthotrexate. Toutefois, ces traitements sont de moins en moins utilisés du fait de l'absence d'AMM dans la DA et donc de l'absence de remboursement, mais aussi en raison du développement de nouvelles thérapies plus ciblées ayant l'indication dans le traitement de la DA. [15]

L'azathioprine, commercialisée sous forme de comprimés dans la spécialité Imurel®, est un promédicament de la 6-mercaptopurine. La 6-mercaptopurine, analogue des bases puriques, inactive nécessite une conversion intracellulaire en métabolites actifs. Ces métabolites actifs inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase, enzyme indispensable à la synthèse des bases puriques de l'ADN. [61] L'azathioprine n'a pas d'AMM dans la DA mais peut toutefois être prescrite par les dermatologues à la posologie de 1 à 3 mg/kg/j en une prise quotidienne. En raison de sa myélotoxicité, un bilan sanguin du patient doit être réalisé avant son instauration. [21]

Le mycophénolate mofétil, commercialisé sous forme de comprimés dosés à 500 mg ou de gélules dosées à 250 mg dans la spécialité Cellcept®, est « un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il inhibe donc, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides guanine ». [62] Cellcept® n'a pas d'AMM dans la DA mais peut être utilisé dans un contexte d'intolérance ou de non-réponse à la ciclosporine, à la posologie de 2 à 3 g/j en deux prises quotidiennes. [21]

d. Les traitements adjuvants

i. Les antihistaminiques

Les antihistaminiques, antagonistes des récepteurs H1 à l'histamine, par voie orale peuvent être utilisés dans la DA pour soulager le prurit qui peut altérer grandement la qualité de vie des patients. Ils n'ont pas prouvé leur efficacité dans la prévention des poussées, ni en prévention primaire et donc ne possèdent pas d'AMM spécifique dans cette indication. De plus, selon les dernières recommandations du Collège des enseignants en dermatologie de France, les antihistaminiques n'ont aucun intérêt dans le traitement du prurit de la DA. Toutefois, en pratique ils peuvent être prescrits par les médecins ; ainsi l'hydroxyzine, à effet sédatif, peut être prescrite chez l'enfant qui présente des troubles du sommeil liés au prurit de la DA, sur une courte durée (quelques jours) et uniquement pendant les périodes de poussées. [9] [21] [22]

La prise en charge du prurit est indispensable et repose plutôt sur des conseils simples tels que se couper les ongles, porter des vêtements en coton, appliquer des compresses fraîches et un émollient avec des principes actifs anti-prurit. Le traitement de la xérose et des lésions d'eczéma est également essentiel pour réduire le prurit. [5]

ii. Les anti-infectieux

Les soins antiseptiques et les antibiotiques locaux ou généraux ne sont recommandés qu'en cas de surinfection. Ils ne doivent pas être utilisés en prévention d'une quelconque infection. Or, l'aspect suintant des lésions de la DA fait souvent penser à une infection cutanée. Il faudra alors être vigilant à bien distinguer un suintement des lésions lié à l'eczéma, d'un écoulement purulent d'une surinfection cutanée afin de ne pas prescrire d'antibiothérapie inutilement. [9] [22] [39] [45]

En cas de colonisation de la peau par le Staphylocoque doré, il faudra mettre en place un traitement antibiotique. L'impétigo est une surinfection cutanée due au Staphylocoque doré, qui peut être diagnostiquée chez le patient atteint de DA par des lésions vésiculo-pustuleuses ou bulleuses inhabituelles, un suintement purulent et des croûtes jaunâtres. Le traitement de première intention repose sur un antibiotique local, la mupirocine en pommade (Mupiderm®), pour une durée de 5 jours. Cependant, les formes étendues nécessiteront une antibiothérapie systémique par amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) ou josamycine (Josacine®), qui sera à réévaluer en fonction des résultats des analyses des prélèvements bactériologiques. Ces traitements doivent être pris sur une courte durée d'environ 5 à 7 jours. [9]

iii. Les thérapies alternatives

De nos jours, de plus en plus de patients se tournent vers des médecines plus traditionnelles, plus naturelles pour soigner leurs maladies. Certaines médecines douces peuvent constituer une alternative aux traitements conventionnels dans la prise en charge de la DA, telles que les cures thermales et l'homéopathie, mais elles ne doivent pas se substituer aux traitements locaux et/ou systémiques.

a) Les cures thermales

Elles restent envisageables dans la prise en charge de la DA à condition qu'elles n'engendrent pas d'effets néfastes et qu'elles viennent en complément du traitement recommandé. Toutefois, leur intérêt n'a pas été réellement démontré et cette approche n'a pas été retenue par la Conférence de Consensus de Dermatologie de 2004. [21] [45]

Le but des cures thermales est à la fois préventif, curatif et éducatif. L'eau thermale est utilisée, à visée dermatologique, pour son effet bénéfique sur les muqueuses et les lésions. Cette thérapeutique peut être destinée aux adultes, aux adolescents et aux enfants. [14] [63] D'après *La Médecine Thermale* : « Elle permet au patient de soulager ses symptômes et d'acquiescer davantage d'autonomie dans la gestion de sa maladie. Des soins hydrothermaux généraux (bains, douches, massages) et des soins locaux seront appliqués durant la cure. Les soins utilisent l'eau thermale pour ses propriétés antiprurigineuses, anti-inflammatoires, apaisantes et cicatrisantes. Ils permettent avant tout de réhydrater l'épiderme en profondeur et de réduire le prurit. La cure facilite également les échanges entre les curistes, leur famille et avec les associations de patients, dont le rôle est très important. » [63] Les cures thermales les plus connues sont Uriage, Avène-les-bains et La Roche-Posay. [48]

b) L'homéopathie

L'homéopathie a l'avantage de n'avoir aucun effet secondaire, ni interaction médicamenteuse et peut être utilisé aisément chez l'enfant et le nourrisson.

Différentes souches sont utilisables en fonction des stades de la maladie, à raison de 3 granules, 4 fois par jour pour chaque souche (*Tableau 4*) : [64]

<u>En début de poussées d'eczéma</u>	<u>Phase vésiculaire de l'eczéma</u>	<u>Phase squameuse de l'eczéma</u>
- Rhus toxicodendron 5 ch	- Cantharis 5 ch	- Arsenicum album 9 ch
- Apis mellifica 9 ch	- Mezereum 5 ch	- Arsenicum iodatum 9 ch
- Belladonna 5 ch	- Croton tiglium 9 ch	- Natrum sulfuricum 7 ch
	- Petroleum 9 ch	
	- Graphites 9 ch	

Tableau 4 : L'homéopathie dans la DA [64]

e. Conseils à l'officine & Education thérapeutique

i. Hygiène et soins

L'hygiène cutanée est primordiale dans la DA car la xérose et la colonisation bactérienne dépendent des soins cutanés apportés et des produits d'hygiène utilisés.

Une hygiène douce, non détergente est donc nécessaire. Tout d'abord, une **toilette quotidienne** de la peau est indispensable afin de limiter l'inflammation cutanée, d'éviter le développement microbien et de retirer l'excès de couche cornée susceptible de limiter le passage percutané et donc l'efficacité des traitements et émollients utilisés. Lors de la toilette, il faudra éviter

les bains chauds prolongés mais préférer des douches ou des bains avec de l'eau tiède et de courte durée, c'est-à-dire moins de 5 minutes pour une douche ou moins de 15 minutes pour un bain (idéalement, moins de 5 minutes), bien que les douches sont à préférer aux bains. La température de l'eau devra être inférieure à 37°C, dans l'idéal aux alentours de 34°C. Si cette température effraie le patient, il est possible de lui proposer de diminuer progressivement la température sur plusieurs jours ou plusieurs semaines, le but étant de ne pas accentuer la perméabilité de la barrière cutanée.

Ensuite, le choix des **produits lavants** est aussi très important. Le pH de la peau étant proche de 5,5, il sera souhaitable d'utiliser des produits qui n'altèrent pas ce pH, et d'éviter les savons à pH basique (par exemple le savon de Marseille dont le pH est de 9,5) qui vont majorer l'activité des protéases épidermiques, et ainsi perméabiliser la barrière cutanée aggravant la sécheresse cutanée. Il n'est pas non plus recommandé d'utiliser certains gels douche ou bains moussants car ils sont composés de tensio-actifs anioniques et d'additifs (stabilisateurs de mousse, épaississants, séquestrants, colorants, etc.) qui peuvent aggraver la xérose cutanée et être source de sensibilisation. Il est ainsi préférable d'utiliser des produits **surgras**, des **syndets** (littéralement « détergents synthétiques ») ou des **huiles lavantes** qui sont sans savon, doux, non parfumés, dont le pouvoir tensio-actif est moins agressif que les savons, et dont le pH est plus proche de celui de la peau. Une large gamme de produits adaptés aux peaux atopiques est disponible en pharmacie et parapharmacie (Fig. 30).

<i>Laboratoire</i>	<i>Gamme</i>	<i>Formes galéniques</i>
A-derma	Exomega	Bain apaisant, huile lavante
Avène	Cold-cream de toilette	Gel nettoyant surgras, pain surgras
	Trixéra	Gel nettoyant
	Xeracalm AD	Huile lavante, pain surgras
Bioderma	Atoderm	Gel douche, huile de douche, crème de douche
Eucerin	Atopicontrol	Huile bain et douche
Expanscience	Stelatopia (Mustela)	Gel lavant, huile lavante
La Roche-Posay	Lipikar	Syndet, huile lavante, pain surgras
SVR	Topialyse	Gel lavant, huile lavante



Figure 30 : Exemples de produits d'hygiène pour peaux atopiques [48]

Enfin, il convient d'essuyer la peau délicatement avec une serviette de bain sans frotter mais plutôt en **tamponnant** pour ne pas l'irriter. [9] [10] [15] [22] [37] [48]

Il sera également primordial d'identifier et **limiter les facteurs aggravants** dans l'environnement. Une attention devra être portée sur le choix et l'entretien du linge. Le patient devra privilégier les textiles vestimentaires doux tels que les vêtements en coton ou en lin aux vêtements en laine ou synthétiques avec des fibres plus rugueuses potentiellement sources de démangeaisons, et

couper les étiquettes pour limiter également le risque de prurit. Concernant le lavage, il faudra lui conseiller de ne pas utiliser d'assouplissant qui s'accroche aux fibres et qui peut être irritant, utiliser de faibles quantités de lessive (1 à 2 cuillères à soupe de liquide ou de poudre), et éviter d'étendre le linge dehors en période de pollinisation. Il sera conseillé aux parents d'enfants atteints de DA d'éviter de trop les couvrir pour éviter qu'ils transpirent car la transpiration favorise les démangeaisons. [9] [15] [39] [47] [48]

L'**entretien de l'habitat** est également essentiel afin de limiter les risques de provoquer une poussée d'eczéma. Une **évacuation des allergènes** (poussières, poils d'animaux, acariens entre autres) étant primordiale, il sera conseillé d'**aérer** quotidiennement son lieu de vie. **Ne pas surchauffer** sa maison est indispensable pour éviter une hypersudation du corps à l'origine de démangeaisons. Dans cet optique, il est souhaitable de maintenir une température basse de l'ordre de 19°C dans la chambre. [9] [39] [47] [48]

La **baignade** en piscine n'est pas recommandée du fait de la présence de produits détergents trop dosés en agents irritants présents dans l'eau. Cependant, devant la difficulté d'interdire la baignade, surtout en pleine saison estivale, des recommandations sont à prendre en compte pour éviter toute poussée de DA : il est indispensable de se rincer à l'eau claire après toute baignade, et d'appliquer un émollient pour réhydrater la peau. Il est aussi possible d'appliquer une crème barrière avant la baignade pour limiter le dessèchement de la peau. Quelques gammes sont disponibles en pharmacie et parapharmacie (Fig. 31). [48]



Figure 31 : Exemples de crèmes barrières commercialisées par différents laboratoires (Dermalibour barrière, Topialyse Barrière, Bariéderm crème isolante et stick) [48]

Enfin, une mesure d'hygiène très importante est de **limiter le grattage**, qui entretient l'inflammation et la lichénification, eux-mêmes sources de prurit. Le grattage est donc à l'origine d'un véritable cercle vicieux. Le prurit est aussi lié au stress et à l'habitude, et peut devenir réflexe chez le patient atopique. Il faudra donc rappeler au patient les traitements et mesures d'hygiène pour

casser ce cercle vicieux : l'application de dermocorticoïdes est nécessaire lorsque le prurit est lié aux plaques d'eczéma en périodes de poussées, l'application quotidienne d'émollients est indispensable car le prurit est souvent lié à la xérose, et il sera conseillé d'avoir toujours des **ongles coupés courts** afin de limiter les excoriations, c'est-à-dire les écorchures de la peau provoquées par les ongles lors du grattage, et ainsi la surinfection des lésions cutanées. [45] [48]

Il existe également des **soins dits « SOS anti-grattage »** en pharmacie et parapharmacie qui peuvent aider le patient à réduire ses sensations de démangeaisons, à appliquer au moment des « crises » de prurit (*Fig. 32*). [48]



Figure 32 : Exemples de soins « SOS anti-grattage » commercialisés par différents laboratoires (Exomega control spray, Xeracalm AD concentré apaisant, Atoderm SOS spray, Atopi-control spray, Xémose brume) [48]

ii. L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP)

L'ETP est un processus continu d'accompagnement du patient dans son apprentissage qui ne se substitue pas aux soins, mais s'effectue en parallèle.

L'ETP ou « l'école de l'atopie » dans le cas de la DA, est un processus intégré dans le protocole de soins et adapté aux demandes du patient. Il peut être proposé aux adultes mais également aux enfants de tous âges accompagnés de leurs parents. Il est constitué d'un ensemble d'informations, d'outils ludiques, de démonstrations pratiques et d'aides concrètes pour mieux vivre avec sa maladie. L'ETP se décompose en plusieurs séances, souvent en petits groupes d'une dizaine de patients, réalisées principalement au sein d'une structure spécialisée, souvent en milieu hospitalier, et animées par une équipe pluridisciplinaire (dermatologues, pédiatres, pharmaciens, infirmiers, psychologues, etc.). Il s'agit de séances interactives où les patients pourront développer de réelles compétences à partir de situations vécues, de craintes, de difficultés rencontrées au quotidien, et des connaissances de chaque patient. A la fin de la séance, le patient aura acquis des connaissances sur sa pathologie et développé des compétences d'auto-soin et psychosociales qui lui permettront d'améliorer son autonomie afin de pouvoir vivre de façon optimale avec cette maladie chronique.

Plusieurs **thématiques** sont abordées. Tout d'abord, il y a un échange autour de la maladie pour bien comprendre sa physiopathologie, ses manifestations cliniques, et son évolution dans le temps. Le patient doit être capable d'expliquer le fonctionnement de la barrière cutanée, le caractère héréditaire de la DA et le concept d'atopie, de connaître le profil évolutif de la DA avec les périodes de poussées et d'accalmie, d'identifier les facteurs déclenchant et de repérer les lésions d'eczéma et leur sévérité. Ensuite, une partie concernant les traitements est abordée afin de bien connaître les différentes thérapeutiques existantes (topiques et systémiques), leurs modes d'action et leurs effets secondaires, savoir différencier l'utilisation et l'application des dermocorticoïdes de celles des émoullients, connaître la dose et la durée des traitements, et s'exprimer sur sa corticophobie. Enfin, des notions d'hygiène pour la vie quotidienne sont données et orientées autour de la toilette avec des produits nettoyants adaptés à l'état cutané et le choix de la galénique des émoullients, de l'habillement avec des recommandations sur le choix des textiles et des conseils de lavage, mais aussi de l'environnement avec des conseils d'entretien de son habitat.

Une grande majorité de patients qui participent aux séances d'ETP en tire bénéfice, et des études ont pu mettre en évidence une amélioration de la qualité de vie des patients ainsi que de leur maladie. [9] [16] [37] [45]

f. Les nouvelles pistes de traitement : biothérapies & inhibiteurs de Janus kinases

Récemment, de nouveaux traitements ont été développés pour compléter l'arsenal thérapeutique de prise en charge de la DA modérée à sévère en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels. Il s'agit des médicaments de biothérapie ayant une action sur différentes cytokines, mais également d'inhibiteurs de Janus kinases (JAK) qui ciblent plus largement les Ly T. De par leur action ciblée sur les mécanismes biologiques spécifiques de la DA, ces nouvelles thérapeutiques sont tout aussi, voire, plus efficaces que les traitements classiques, mais avec une meilleure tolérance attendue sur le long terme. [1] [7] [45]

i. Les biothérapies

Le terme « biothérapie » qualifie un médicament de nature biologique ou issu des biotechnologies comme les anticorps monoclonaux (AcMn), les vaccins, les facteurs de croissance, et l'insuline. Il s'agit de protéines thérapeutiques fabriquées à partir de cellules ou de micro-organismes (bactéries, cellules animales), qui ont l'avantage d'avoir une action plus ciblée que les traitements classiques, visant spécifiquement les voies de signalisation propres à la pathologie.

Les biothérapies constituent une avancée par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels tels que la ciclosporine qui sont utilisés depuis une vingtaine d'années, et qui affaiblissent l'ensemble du système immunitaire, et exposent à un risque d'infections. En revanche, les biothérapies comme les traitements classiques ne guérissent pas la DA mais permettent de contrôler la maladie sur le long terme.

Dans la prise en charge de la DA, les biothérapies qui sont en cours de développement ou qui ont obtenu l'AMM comme le dupilumab (Dupixent®) et le tralokinumab (Adtralza®) sont majoritairement des AcMn ciblant des cytokines pro-inflammatoires à l'intérieur de l'organisme et même au niveau de la peau afin de les neutraliser. (Fig. 33). [38] [67] [69]

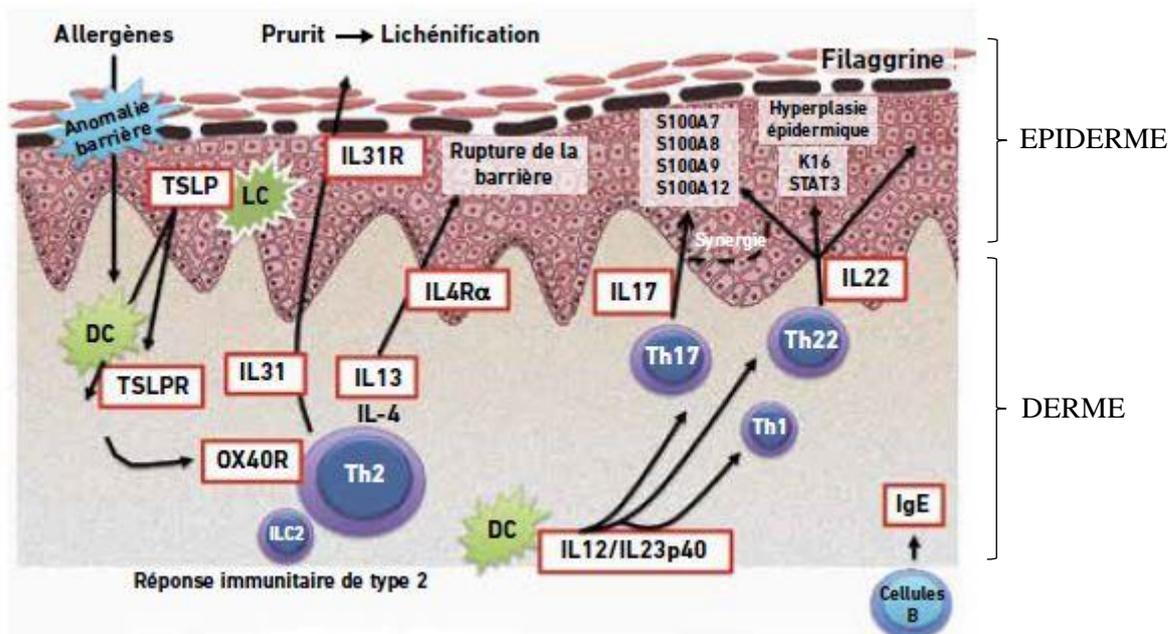


Figure 33 : Cibles des biothérapies utilisées dans la DA [67]

DC = cellule dendritique ; LC = leucocyte ; TSLP = Thymic Stromal Lymphopoietin ; STAT = Signal Transducers and Activators of Transcription ; OX40R = récepteur de l'OX40

Même si ces médicaments sont globalement mieux tolérés, ils ne sont pas exempts d'effets secondaires, à type de conjonctivites ou de réactions au point d'injection. Les biothérapies existantes sont présentées ci-dessous en fonction de la cible visée. [38]

a) Anticorps monoclonaux ciblant l'IL-13 : le dupilumab (Dupixent®), le tralokinumab (Adtralza®) & le lebrikizumab

L'**IL-13**, avec l'IL-4, sont des cytokines pro-inflammatoires produites par les Ly Th2 suite à la stimulation de ces derniers par la *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP), produite par les kératinocytes. Elles ont un rôle dans la sensibilisation aux allergènes car elles contribuent à la synthèse d'IgE par les Ly B. Elles favorisent également l'expression de molécules d'adhésion à la surface des macrophages permettant la production et le recrutement de cellules inflammatoires au

niveau de la peau lésée. De plus, en induisant une hypersécrétion de mucus et une diminution de la filaggrine, ces IL augmentent la perméabilité de la barrière cutanée. [14] [67]

La première biothérapie à avoir obtenu l'AMM, en 2018, dans la DA est le **dupilumab** (Dupixent®). Cet AcMn a une action sur les IL 4 et 13 et sera détaillé dans la partie IV de cette thèse. La découverte de ce traitement a ouvert la voie à de nombreuses autres thérapies innovantes à base d'AcMn. [1] [7] [45]

Le **tralokinumab** est un AcMn humain neutralisant l'IL-13. Il se lie de manière spécifique à l'IL-13, empêchant sa fixation avec son récepteur, ce qui entraîne une diminution de nombreux médiateurs de l'inflammation. [66]

Commercialisé sous le nom de spécialité Adtralza®, le tralokinumab se présente sous forme de solution injectable en seringue préremplie destinée à l'administration sous-cutanée. Il s'agit d'un médicament d'exception, qui est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle et dont les renouvellements sont réservés aux dermatologues et allergologues. Il fait l'objet d'une surveillance particulière.

Six études de phase III ont été achevées chez l'adulte, et des études de phase III sont en cours chez les enfants et adolescents pour une éventuelle extension d'AMM. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans les études sont des infections des voies respiratoires supérieures (exemple : rhinopharyngite), des réactions au site d'injection, et quelques rares cas de conjonctivites. L'efficacité serait un peu inférieure à celle du dupilumab (Dupixent®), avec une réponse qui se maintient dans le temps chez les répondeurs, mais avec des effets secondaires ophtalmiques moins importants. [65] [66]

Le **lebrikizumab** est aussi un AcMn dirigé contre l'IL-13. Il est en cours de développement dans des essais cliniques de phase III initiés entre 2019 et 2022 chez des adultes et adolescents de plus de 12 ans atteints de DA modérée à sévère. Parmi les trois études majeures de phase III, deux d'entre elles (ADvocate 1 et ADvocate 2) évaluaient le lebrikizumab en monothérapie, et la troisième (ADhere) évaluait le lebrikizumab en association avec un dermocorticoïde. Les résultats ont montré une réduction du prurit et une baisse significative de 75% par rapport au point de référence de l'index EASI et un score IGA de 0 ou 1. A la suite de ces études, un dossier d'AMM a été déposé en octobre 2022 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA). [14] [70] [71] [87]

b) Anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'IL-31 : le némolizumab

L'**IL-31** est, comme l'IL-13, une cytokine produite par les Ly Th2, mais également par les kératinocytes. Sa surexpression est principalement responsable du prurit et de la lichénification dans la DA. [14] [67]

Le **némolizumab** est un AcMn dirigé contre le récepteur à l'IL-31. Les études dans la DA sont en cours mais les premiers résultats sont mitigés : il a fait preuve d'efficacité sur le prurit mais aucune baisse significative des scores EASI et SCORAD. Dans un essai clinique contre placebo sur 16 semaines, l'utilisation de némolizumab en association à un dermocorticoïde a entraîné une plus grande réduction du prurit que le placebo. L'incidence des réactions au site d'injection était plus élevée avec le némolizumab qu'avec le placebo. Des essais plus longs et plus importants sont en cours pour déterminer si le némolizumab a un effet durable et son innocuité dans la DA. [65] [67] [88]

c) Anticorps monoclonal ciblant l'IL-22 : le fézakinumab

L'**IL-22** est une cytokine produite par les Ly Th22 et responsable d'une hyperplasie épidermique. [14] [67]

Le **fézakinumab** est un AcMn dirigé contre l'IL-22, administré par voie intraveineuse. Il est en cours de développement dans des essais cliniques de phase III dans le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde (PAR), et de phase II dans le traitement de la DA modérée à sévère. Dans la DA, il aurait montré une réduction significative du score SCORAD et une diminution de la surface atteinte. L'effet secondaire le plus fréquemment retrouvé est une infection des voies respiratoires hautes comme avec le tralokinumab. Des études cliniques de phase III se poursuivent pour évaluer son innocuité sur un plus grand nombre de malades. [14] [67]

d) Anticorps monoclonal ciblant la TSLP : le tézépélumab

La **TSLP** est une cytokine produite par les cellules épithéliales des voies aériennes notamment, mais aussi par les kératinocytes de l'épiderme. Elle joue un rôle dans les allergies en stimulant les cellules dendritiques et est essentielle dans la production des médiateurs pro-inflammatoires par les Ly T auxiliaires.

Le **tezépélumab** est un AcMn qui se lie à la TSLP afin d'empêcher sa liaison avec son récepteur TSLP-R (*Fig. 33*). La neutralisation de cette cytokine permet la réduction de nombreux marqueurs et cytokines pro-inflammatoires produites par les Ly T auxiliaires tels que l'IL-4 et l'IL-13. Il a été étudié dans la prise en charge de l'asthme mais n'est pas encore commercialisé. Dans la

DA, des études de phase II sont en cours, et une efficacité du tézépélumab sur le prurit serait démontrée avec également une baisse du score SCORAD. [14] [67] [72] [89]

ii. Les inhibiteurs de JAK

Les **JAK** appartiennent à la famille des tyrosines kinases cytosoliques. Elles se fixent sur la partie intracellulaire des récepteurs de nombreuses cytokines et facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire.

En se fixant sur leurs sites de liaison de la partie extracellulaire de leurs récepteurs transmembranaires (*Fig. 34*), les cytokines ou certains facteurs de croissance entraînent une dimérisation de leurs récepteurs, qui permet une activation des JAK. Les JAK activés phosphorylent les résidus tyrosine de facteurs de transcription appelés STAT (*Signal Transducers and Activators of Transcription*) qui sont présents sous forme de monomères inactifs dans le cytoplasme. Une fois phosphorylés, les STAT s'associent sous forme d'hétérodimères ou d'homodimères STAT:STAT qui vont migrer dans le noyau de la cellule où ils se fixent sur des séquences régulatrices de promoteurs de gènes pour moduler l'activation transcriptionnelle de ces gènes.

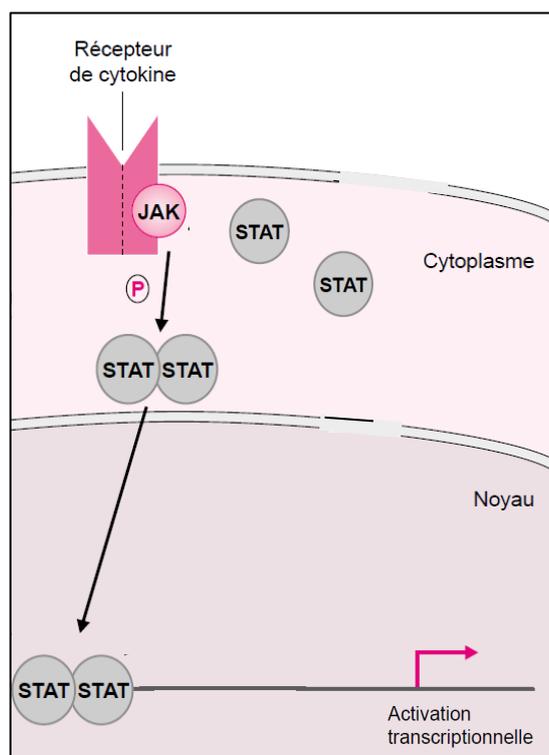


Figure 34 : Modèle de transmission du signal par les JAK et les STAT [90]

Il existe plusieurs isoformes de JAK et STAT. La famille STAT comprend sept protéines STAT (STAT1 à STAT7), et les JAK regroupent quatre isoformes : JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2. La

sélection du type de JAK dépend de leur interaction sélective avec les familles de récepteurs de cytokines (Fig. 35). Par exemple, l'IL-6, en se fixant sur son récepteur IL-6R, conduit à l'activation de JAK1, JAK2 et Tyk2, mais seule JAK1 est nécessaire à la phosphorylation de STAT1 et STAT3 puis à leur dimérisation. [74] [75] [90]

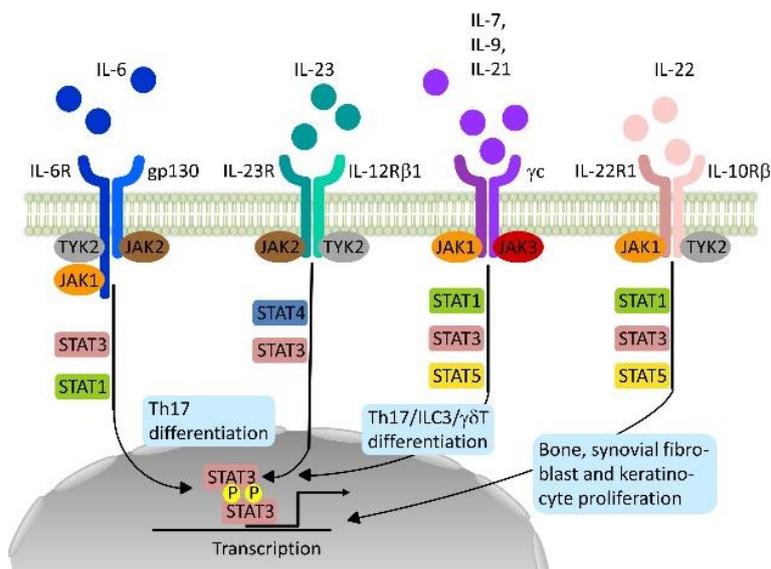


Figure 35 : Voies de signalisation JAK/STAT [75]

Les **inhibiteurs de JAK** inhibent la voie de signalisation JAK/STAT qui est commune à de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. En se fixant sur les JAK, ils empêchent la phosphorylation et donc l'activation des STAT, ce qui inhibe le signal de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-4, l'IL-13, l'IL-22, l'IL-31 et l'IL-5 qui sont impliquées dans la DA. [65] [73] [74] [77]

Les inhibiteurs de JAK ont pour avantage de se présenter sous forme de comprimés à prendre par voie orale ce qui améliore la compliance au traitement. Les trois molécules les plus étudiées jusqu'à aujourd'hui dans la DA sont le baricitinib (Olumiant®), l'upadacitinib (Rinvoq®) et l'abrocitinib (Cibinqo®), qui ont obtenu une AMM dans cette indication et donc le remboursement en France. Ils sont globalement plutôt bien tolérés, les effets secondaires sont communs aux trois molécules mais rares, les plus fréquents étant des troubles digestifs à type de nausées et vomissements, des risques d'infection, d'herpès, de thrombose, d'évènements cardiovasculaires, d'acné, voire de tumeurs. Il faudra être vigilant en cas d'utilisation chez une personne âgée. Par ailleurs, ils sont contre-indiqués chez les patients avec des antécédents de cancers, en cas d'insuffisance rénale et chez les sujets à risque d'infection ou de thrombose. [65]

a) Inhibiteur de JAK 1/2 : le baricitinib (Olumiant®)

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK1 et JAK2, ce qui permet une réduction de la phosphorylation et de l'activation des STAT, et conduit à une diminution des signaux inflammatoires médiés par plusieurs cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5 ou encore l'IL-6, qui jouent un rôle essentiel dans l'apparition des symptômes de la DA. [76]

Le baricitinib (Olumiant®) est commercialisée en France sous forme de comprimés à deux dosages : 2 mg et 4 mg. Son AMM et son remboursement concernaient initialement la PAR ; puis une extension d'indication a été obtenue en février 2021 dans la DA chez les patients présentant un eczéma modéré à sévère non contrôlé par les traitements systémiques conventionnels ou en cas de contre-indication ou mauvaise tolérance des traitements immunosuppresseurs. Il s'agit d'un médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie ou en dermatologie. Son renouvellement est possible par les rhumatologues et dermatologues de ville. Il est disponible en officine de ville à partir d'une ordonnance spécifique de médicaments d'exception à 4 volets. [53] [76]

Dans la DA, le baricitinib peut être utilisé seul ou associé aux traitements topiques (dermocorticoïdes, tacrolimus). Il est initié à la dose de 4 mg en une prise quotidienne. Une dose réduite à 2 mg doit être envisagée chez les personnes âgées de plus de 75 ans, en cas d'insuffisance rénale modérée, et en cas d'infections chroniques ou répétées. L'efficacité et les effets secondaires du baricitinib sont réévalués régulièrement par le biais de contrôles biologiques principalement (Numération Formule Sanguine (NFS), bilan lipidique, enzymes hépatiques : transaminases). Une amélioration importante, d'au moins 75%, de la maladie est attendue, avec une diminution des démangeaisons principalement. En l'absence d'amélioration satisfaisante ou en cas d'effets secondaires trop importants après 8 semaines de traitement, le dermatologue pourra décider d'interrompre le traitement. En revanche, en cas d'efficacité et de bonne tolérance, le traitement pourra être poursuivi avec une éventuelle diminution de dosage à 2 mg en cas de maladie bien contrôlée sur une durée prolongée. [53]

Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections de la sphère Oto-Rhino-Laryngologique (ORL) telles que des rhinites, des pharyngites, des bronchites, etc..., une hypercholestérolémie, des céphalées, des infections herpétiques, des éruptions cutanées au niveau du visage ressemblant à de l'acné. Des effets indésirables plus graves peuvent survenir exceptionnellement comme les thromboses. Il faudra donc alerter le patient sur les signes pouvant faire penser à une thrombose tels qu'une douleur importante dans le mollet, un gonflement de celui-ci, une douleur brutale dans le thorax qui ferait penser à une embolie pulmonaire ou un éventuel infarctus du myocarde, ou encore une difficulté brutale à respirer. [53] [65] [76]

b) Inhibiteurs de JAK 1 : l'upadacitinib (Rinvoq®) et l'abrocitinib (Cibinqo®)

L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif et réversible de JAK1, impliqué dans les lésions cutanées eczémateuses et le prurit de la DA. Initialement prescrit dans la PAR, la spondylarthrite ankylosante et le rhumatisme psoriasique, son indication s'est étendue depuis le 25 novembre 2021 sous forme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) à la DA chez les adultes et adolescents de plus de 12 ans qui présentent un eczéma modéré à sévère et chez qui la prise en charge nécessite un traitement systémique.

La spécialité Rinvoq® comprimés existe sous trois dosages : 15 mg, 30 mg, et 45 mg. Dans la DA, seuls les dosages à 15 mg et 30 mg ont fait partie des études cliniques. Le Rinvoq® 15 mg comprimés à libération prolongé (LP) a obtenu une extension d'AMM dans la DA depuis le 24 novembre 2022 pour les adultes et adolescents de plus de 12 ans qui présentent une DA modérée ou sévère et qui nécessitent un traitement systémique. L'extension du remboursement concerne également le dosage à 30 mg LP dans la DA, mais uniquement pour les adultes. [78] [79] [80] [91]

Il s'agit d'un médicament d'exception nécessitant une ordonnance spécifique, et soumis à prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie, en allergologie ou en hépato-gastro-entérologie.

Un traitement par 15 mg d'upadacitinib en une prise quotidienne peut être instauré dans un premier temps, et le dosage à 30 mg peut être utilisé chez l'adulte présentant un fort retentissement de la maladie ou en cas d'inefficacité de dose à 15 mg. Chez les patients de moins de 30 kg ou âgés de plus de 65 ans ou adolescents de 12 à 17 ans, le dosage à 30 mg n'est pas recommandé. Ce traitement peut être associé aux traitements topiques par dermocorticoïdes ou tacrolimus. L'efficacité et l'innocuité du traitement sont évaluées après 12 semaines. En cas d'intolérance ou d'inefficacité, il pourra être interrompu par le dermatologue. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques sont similaires à ceux du baricitinib, à savoir les infections de la sphère ORL, des infections herpétiques, des éruptions cutanées à type de folliculite, des céphalées et des nausées principalement. [78] [79] [80]

L'**abrocitinib** (Cibinqo®) est également un inhibiteur de JAK1. Il a obtenu son AMM dans la DA le 23 septembre 2022 pour les adultes présentant une DA modérée ou sévère nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine.

Trois dosages de Cibinqo® comprimés, 50 mg, 100 mg et 200 mg, sont disponibles en officine de ville et à l'hôpital. C'est un médicament d'exception qui nécessite une ordonnance spécifique, et qui est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle, dont la prescription initiale et les

renouvellements sont réservés aux spécialistes en médecine interne, en dermatologie, ou en allergologie.

Une posologie initiale de 200 mg d'abrocitinib en une prise quotidienne chez l'adulte est recommandée, sauf chez les personnes âgées de plus de 65 ans, chez les patients présentant une insuffisance rénale ou sous traitements présentant un risque d'interactions médicamenteuses avec l'abrocitinib tels que les inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP2C19 et CYP2C9 (fluoxétine, fluconazole, rifampicine, ...) ou encore les antiacides et les inhibiteurs de la pompe à protons ; dans ces cas, la dose initiale doit être réduite à 100 mg. Une dose d'entretien la plus faible possible doit ensuite être recherchée. Une réévaluation du traitement est réalisée 24 semaines après son initiation ; en cas d'inefficacité ou d'intolérance, il devra être arrêté. Il peut être utilisé seul ou en association avec des traitements topiques recommandés dans la DA.

En raison de ses potentiels effets secondaires, le prescripteur doit vérifier, avant toute instauration de traitement, la NFS, les paramètres lipidiques, l'absence d'infections systémiques telles que la tuberculose ou une hépatite virale, et l'absence de signes de thrombose veineuse profonde. L'abrocitinib ne doit pas être instauré chez une femme enceinte, et une contraception efficace doit être suivie en cas d'administration chez une femme en âge de procréer. Un suivi hématologique et lipidique doit être réalisé pendant toute la durée du traitement du fait de risques potentiels d'événements thrombo-emboliques, cardiovasculaires, infectieux, et gastro-intestinaux. [92] [93] [94]

c) Inhibiteur de JAK 1/3 : le tofacitinib (Xeljanz®)

Le tofacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des JAK1 et JAK3, commercialisé sous le nom de spécialité Xeljanz® comprimés à trois dosages : 5 mg, 10 mg, et 11 mg LP. Il a obtenu son AMM dans la PAR, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique, et il est toujours en phase d'étude clinique dans la DA. [81] [82] [83]

Dans la DA, une étude a été réalisée sur 6 patients présentant une DA modérée à sévère, en échec des traitements systémiques. Une dose de 5 mg, deux fois par jour de tofacitinib leur a été administré pendant plusieurs semaines. L'efficacité du traitement a été quantifiée grâce à l'index SCORAD qui est passé de 36,5 à 12,2 soit une réduction de 66,6% après 29 semaines de traitement, et une diminution de la surface corporelle de l'eczéma avec une amélioration de l'érythème, de l'œdème, de l'excoriation et de la lichénification. Les premiers résultats sont encourageants et les études se poursuivent sur un plus grand nombre de patients afin de s'assurer de l'efficacité de cette molécule dans la DA et de son innocuité à long terme. [81] [84] [95]

IV. Innovation thérapeutique dans la DA : le dupilumab

(Dupixent®)

Le dupilumab, commercialisé sous le nom de spécialité Dupixent® par le groupe pharmaceutique Sanofi-Aventis en France, est la première biothérapie à avoir reçu une AMM en traitement de deuxième intention, en cas d'échec aux traitements conventionnels dans la prise en charge de la DA de stade modéré à sévère.

En Europe, il est autorisé depuis septembre 2017, mais en France, il obtient une AMM en **juillet 2018** dans la prise en charge de la DA chez l'adulte uniquement, avec un avis favorable au remboursement dans le traitement de la DA modérée ou sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à la ciclosporine, de par son Service Médical Rendu (SMR) important. D'après la Commission de transparence de la HAS, le dupilumab a montré des effets bénéfiques sur la maladie avec une réduction nette du prurit, une baisse du SCORAD, et une amélioration de la qualité de vie avec une réduction de l'anxiété et des troubles du sommeil. Il est remboursé par la sécurité sociale à 65% sur la base d'une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) modérée, de stade III, du dupilumab dans la prise en charge de la DA.

En **mars 2020**, il obtient une extension d'AMM chez l'adolescent de plus de 12 ans qui présente une DA modérée ou sévère nécessitant un traitement systémique.

Une seconde extension de cette AMM et du remboursement sont accordés en **avril 2021** aux enfants âgés de 6 à 11 ans, en traitement de deuxième intention des formes sévères de DA en cas d'échec d'un traitement topique.

Enfin, dernièrement, le **27 octobre 2022**, une autorisation d'accès précoce du dupilumab (Dupixent®) est accordée pour la prise en charge de la DA sévère chez l'enfant de 6 mois à 5 ans nécessitant un traitement systémique. [21] [53] [85]

a. Mécanisme d'action

Le dupilumab (Dupixent®) est un AcMn recombinant humain de la sous-classe des IgG4, qui cible spécifiquement deux cytokines : l'IL-4 et l'IL-13, présentes au sein de la peau. Elles sont responsables de l'inflammation de la peau et des altérations de la barrière cutanée, à l'origine des symptômes de la DA (*Fig. 36*). [45] [98]

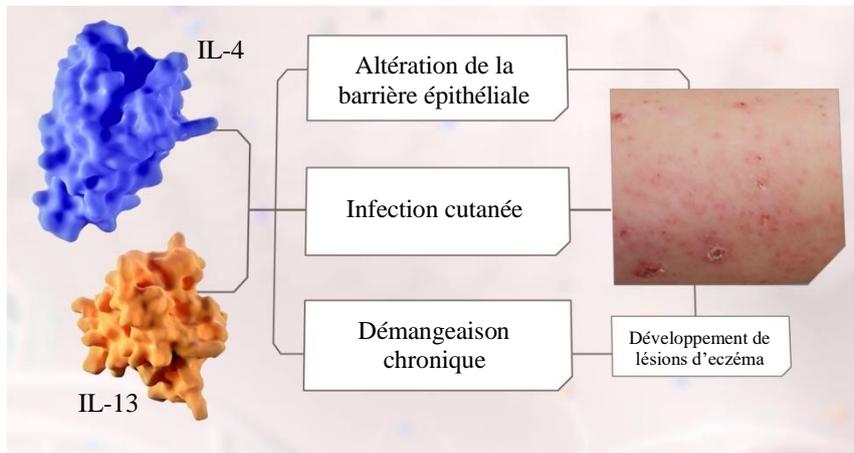


Figure 36 : Rôles de l'IL-4 et l'IL-13 dans la survenue des symptômes de la DA [98]

L'IL-4 et l'IL-13 sont toutes les deux synthétisées par les Ly Th2. Le récepteur à l'IL-4 est un hétérodimère qui comprend une sous-unité alpha, IL-4R α , qui peut se coupler avec d'autres sous-unités auxiliaires. Elle peut s'associer, au niveau des Ly T et Ly B notamment, avec la chaîne γ pour former le récepteur à l'IL-4 de type I où se liera exclusivement l'IL-4. Mais elle peut également s'associer à la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-13, IL-13R α 1, formant un hétérodimère de type II où peuvent se fixer l'IL-4 et l'IL-13. Ce récepteur de type II est exprimé au niveau des cellules épithéliales principalement (Fig. 37).

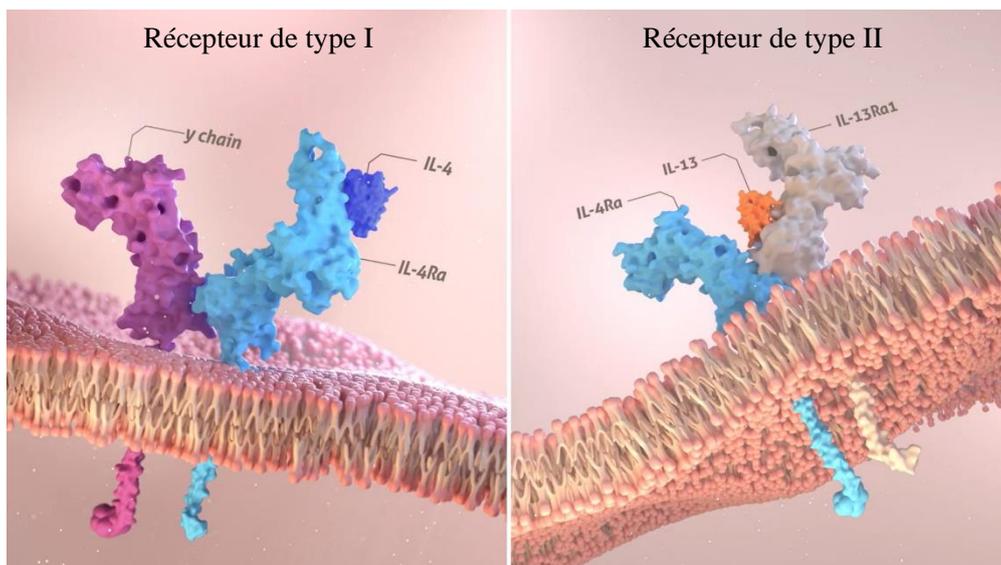


Figure 37 : Récepteurs à l'IL-4 et à l'IL-13 [98]

L'IL-4 et l'IL-13 sont impliquées dans les mécanismes inflammatoires via deux voies indépendantes :

- L'IL-4, en se fixant sur son récepteur IL-4R α , entraîne la différenciation et la multiplication de Ly T auxiliaires naïfs en Ly Th2, ce qui amplifie la libération d'autres cytokines pro-inflammatoires,

- L'IL-13 en collaboration avec l'IL-4, augmentent la production et le recrutement de médiateurs pro-inflammatoires au niveau de la zone lésée grâce à l'activation de plusieurs cellules effectrices immunitaires comme les macrophages. [98]

Ces deux cytokines jouent également un rôle dans les phénomènes allergiques en stimulant la synthèse d'IgE par les Ly B. De plus, elles entraînent une diminution de la production de filaggrine et de cellules adhérentes de l'épiderme, altérant la perméabilité de la barrière cutanée.

Le dupilumab (Dupixent®) est le premier et le seul agent biologique à cibler spécifiquement la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-4, IL-4R α , également partagée par le récepteur à l'IL-13, inhibant les voies de signalisation de l'IL-4 et l'IL-13 (Fig. 38). En effet, en se fixant à l'IL-4R α , il empêche l'IL-4 de se fixer sur son récepteur de type I en bloquant le couplage de la chaîne γ avec l'IL-4R α , et enfin il empêche aussi l'assemblage du récepteur de type II en bloquant l'association entre l'IL-13R α 1 et l'IL-4R α . Par ce mécanisme d'action, il aide à lutter contre l'inflammation cutanée en diminuant l'expression des gènes inflammatoires, permet une diminution de l'hyperplasie de la peau et la restauration de la barrière épithéliale. Le dupilumab (Dupixent®) présente des effets rapides sur le prurit et sur les troubles du sommeil, mais trois à quatre mois sont nécessaires avant d'obtenir de réels effets sur les lésions d'eczéma. [45] [98]

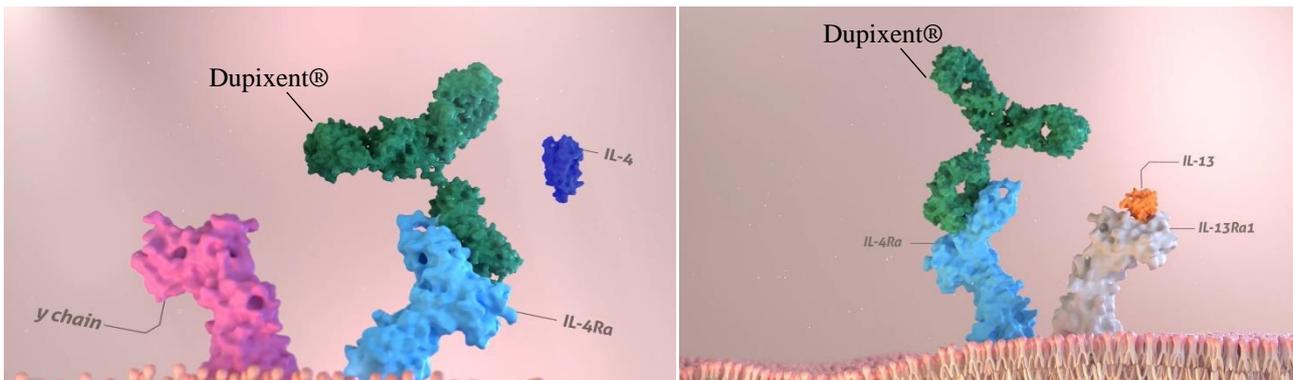


Figure 38 : Mécanisme d'action du dupilumab (Dupixent®) [98]

b. Pharmacocinétique

La concentration maximale sérique après injection d'une dose unique de dupilumab est atteinte après 3 à 7 jours. La dose est adaptée en fonction du poids du patient. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après seize semaines, d'où la réévaluation de l'efficacité du traitement après seize semaines. Il faudra un délai de 6 à 7 semaines pour que les concentrations de dupilumab passent en-dessous du seuil de détection.

Le dupilumab (Dupixent®) se présentant sous forme d'injection sous-cutanée, la distribution du médicament se fait principalement dans le système vasculaire. Son élimination est, quant à elle, beaucoup plus complexe. Elle peut se faire par le biais de deux voies différentes, l'une étant linéaire, non saturable et empruntée lorsque les concentrations en dupilumab sont élevées, et l'autre étant non linéaire mais saturable, et elle est utilisée lorsque les concentrations en dupilumab sont plus faibles.

Les AcMn ne sont pas métabolisés au niveau hépatique ni rénal, il n'y aura donc pas de conduite particulière à tenir chez les patients en insuffisance hépatique ou en insuffisance rénale.

Des études cliniques ont également été réalisées afin de contrôler son innocuité sur les personnes âgées de plus de 65 ans avec la même dose que pour des patients plus jeunes. Les concentrations minimales et maximales à l'équilibre étaient similaires à celles d'un patient jeune, et aucune perturbation pharmacocinétique n'a été observé. Aucune adaptation posologique n'est requise pour cette population.

c. Présentation & Posologies

Le dupilumab (Dupixent®) est une solution injectable présentée soit en seringue préremplie, soit en stylo prérempli, de 200 mg/1,14mL ou de 300 mg/2mL (*Fig. 39*), destinée à être administrée par voie sous-cutané dans la cuisse, dans l'abdomen ou dans le haut du bras. Grâce à la forme stylo, le patient (ou un aidant) peut facilement réaliser lui-même l'injection, après avoir été formé par un médecin ou une infirmière. Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur, à une température entre +2°C et +8°C. Il doit être sorti environ trente minutes avant l'injection, être injecté lentement et dans une zone différente à chaque injection pour limiter tout risque de réaction au point d'injection. [21] [53] [96]



Figure 39 : Présentation des différentes formes et dosages du dupilumab (Dupixent®) [97]

La dose de dupilumab (Dupixent®) est adaptée selon l'âge et le poids du patient. Le schéma posologique est constitué d'une dose initiale « d'attaque » puis de doses « d'entretien », plus faibles, bimensuelles (sauf pour les enfants où elles peuvent être mensuelles) (*Tableaux 5, 6, 7*). [110]

<u>Adultes & Adolescents de 12 à 17 ans</u>		
<u>Poids corporel</u>	<u>Dose initiale</u>	<u>Doses suivantes</u>
< 60 kg	400 mg soit 2 injections de 200 mg	200 mg tous les 15 jours
≥ 60 kg	600 mg soit 2 injections de 300 mg	300 mg tous les 15 jours

Tableau 5 : Posologies du dupilumab (Dupixent®) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans [110]

<u>Enfants de 6 à 11 ans</u>		
<u>Poids corporel</u>	<u>Dose initiale</u>	<u>Doses suivantes</u>
De 15 kg à < 60 kg	300 mg à J1 puis 300 mg à J15	300 mg tous les 28 jours (ou 200 mg tous les 15 jours en fonction de l'évaluation du médecin)
≥ 60 kg	600 mg soit 2 injections de 300 mg	300 mg tous les 15 jours

Tableau 6 : Posologies du dupilumab (Dupixent®) chez les enfants de 6 à 11 ans [110]

<u>Enfants de 6 mois à 5 ans</u>		
<u>Poids corporel</u>	<u>Dose initiale</u>	<u>Doses suivantes</u>
De 5 à < 15 kg	200 mg	200 mg tous les 28 jours
De 15 kg à 30 kg	300 mg	300 mg tous les 28 jours

Tableau 7 : Posologies du dupilumab (Dupixent®) dans le cadre d'une autorisation précoce d'utilisation chez les enfants de 6 mois à 5 ans [110]

En cas de dose oubliée, le patient doit faire son injection le plus rapidement possible, puis reprendre son schéma d'administration habituel.

Il est possible d'utiliser le dupilumab (Dupixent®) en monothérapie ou en association avec des topiques (dermocorticoïdes ou tacrolimus). La DA étant une maladie chronique, le traitement peut être conduit sur une durée prolongée (plusieurs mois à plusieurs années voire à vie) en fonction de son efficacité et de son innocuité. Avant instauration du dupilumab (Dupixent®), le médecin doit s'assurer que le patient est à jour dans son calendrier vaccinal, et faire un examen clinique et un bilan biologique complets avec NFS, bilan rénal et bilan hépatique notamment.

Une réévaluation du traitement est réalisée seize semaines après l'instauration. Pour deux tiers des patients, après seize semaines de traitement, une nette amélioration des symptômes de la maladie est observée, et celle-ci se maintient sous traitement. Toutefois, en cas d'inefficacité ou d'intolérance, le traitement devra être interrompu. [21] [53]

d. Effets secondaires & Contre-indications

Selon plusieurs études, la tolérance du dupilumab (Dupixent®) est globalement bonne. Les effets indésirables sont bien moins nombreux qu'avec les immunosuppresseurs, et ne surviennent pas systématiquement.

Les plus fréquents sont :

- des **réactions au point d'injection** : douleur, rougeur, chaleur, œdème, irritation, démangeaison,
- quelques cas d'**atteintes oculaires** telles qu'une conjonctivite ou une blépharite avec sécheresse, rougeur ou démangeaisons des yeux et/ou des paupières,
- une **hyperéosinophilie**,
- un **herpès buccal**.

Plus rarement, des réactions allergiques graves peuvent survenir avec fièvre, sensation de malaise général, urticaire, douleur articulaire, éruption cutanée, et gonflement des ganglions notamment. La survenue de tout effet indésirable doit être signalé au médecin afin d'adapter au mieux la prise en charge. [21] [53] [38]

Le dupilumab (Dupixent®) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à un des composants du médicament. Les données actuelles sur l'utilisation du dupilumab (Dupixent®) durant la grossesse étant limitées, il n'est pas conseillé de l'utiliser chez la femme enceinte ou allaitante hormis si le bénéfice attendu est supérieur au risque pour le bébé.

e. Conditions de délivrance et prise en charge

Le dupilumab (Dupixent®) est un médicament d'exception qui ne peut être délivré à l'officine que sur présentation d'une ordonnance spécifique à 4 volets. Il fait partie des médicaments de liste I, et est soumis à prescription initiale annuelle hospitalière. Les renouvellements peuvent être faits par des spécialistes de ville. Sa prescription initiale et ses renouvellements sont réservés aux médecins spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en allergologie.

Il se présente en conditionnement de deux injections (stylos ou seringues) au prix de 1282,74€ ou d'une injection à 658,87€ (*Tableau 8*) et est remboursé à 65% par la sécurité sociale, sauf si le médecin a déclaré la DA d'Affection à Longue Durée (ALD) pour son patient. [96]

<u>CIP</u>	<u>Dénomination / Conditionnement / Disponibilité</u>	<u>Prix</u>
3400930177723	DUPIXENT 200mg SOL INJ STYLO PRE 1,14ml B/2 Boîte de 2 stylos préremplis de 1,14 ml de solution injectable Disponible en ville Date de commercialisation : <u>23/11/2020</u>	1282,74 €
3400930177709	DUPIXENT 200mg SOL INJ SER PRE 1,14ml B/2 Boîte de 2 seringues préremplies de 1,14 ml de solution injectable avec dispositif de sécurité de l'aiguille Disponible en ville Date de commercialisation : <u>07/04/2020</u>	1282,74 €
3400930199190	DUPIXENT 300mg SOL INJ STYLO PRE 2ml B/2 Boîte de 2 stylos préremplis de 2 ml de solution injectable Disponible en ville Date de commercialisation : <u>23/11/2020</u>	1282,74 €
3400930116630	DUPIXENT 300mg SOL INJ SER PRE 2ml B/1 Boîte de 1 seringue préremplie de 2 ml de solution injectable avec dispositif de sécurité de l'aiguille Disponible en ville Date de commercialisation : <u>24/11/2021</u>	658,87 €
3400930116647	DUPIXENT 300mg SOL INJ SER PRE 2ml B/2 Boîte de 2 seringues préremplies de 2 ml de solution injectable avec dispositif de sécurité de l'aiguille Disponible en ville Date de commercialisation : <u>22/01/2018</u>	1282,74 €

Tableau 8 : Présentations du dupilumab (Dupixent®) [105] [106] [107] [108]

CIP = Code Identifiant de Présentation

f. Place dans la stratégie thérapeutique de la DA

La DA est une maladie chronique dont l'objectif de la prise en charge est d'améliorer la qualité de vie des patients en limitant les symptômes et en prévenant les risques de complications. Des mesures d'hygiène et l'utilisation quotidienne d'émollients constituent la base du traitement, à laquelle sont ajoutés des topiques lors des poussées inflammatoires tels que les dermocorticoïdes ou le tacrolimus (Protopic®). Ces traitements pouvant être insuffisants dans certaines formes modérées ou sévères de DA, des thérapeutiques systémiques sont nécessaires. Les immunosuppresseurs sont indiqués en première intention, et la ciclosporine (Néoral®) est la seule à avoir l'AMM dans cette indication. Même si sa toxicité rénale à long terme limite son utilisation dans le temps, la ciclosporine reste tout de même le traitement systémique de référence. La découverte de biothérapies avec un mécanisme d'action plus ciblé a permis d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de DA modérée ou sévère. Ces nouvelles thérapies sont ainsi indiquées en deuxième intention. Leurs effets secondaires sont moins importants que ceux de la ciclosporine, et leur utilisation à long terme

semblerait mieux tolérée. La première biothérapie commercialisée dans la DA est le dupilumab (Dupixent®), en 2018. Après pratiquement cinq ans d'utilisation chez l'adulte, les dermatologues ont maintenant un certain recul sur les effets bénéfiques et les risques de ce traitement. [104]

g. Autres indications du dupilumab (Dupixent®)

Après l'obtention de son AMM dans la DA, le dupilumab a ensuite obtenu une extension d'AMM dans les comorbidités atopiques telles que l'asthme et la rhinite allergique avec polypose naso-sinusienne (PNS). [1]

i. L'asthme

L'asthme est une maladie respiratoire chronique caractérisée par une inflammation des bronches. Les symptômes caractéristiques sont un sifflement, une toux, une dyspnée, une oppression thoracique et des expectorations. Selon les patients, la fréquence et l'intensité des symptômes peuvent être plus ou moins importantes, pouvant aller jusqu'à l'obstruction totale des voies aériennes.

Il existe cinq paliers de traitements en fonction de la sévérité de l'asthme, avec des traitements de fond permettant de contrôler la maladie en réduisant la fréquence et l'intensité des symptômes, et en prévenant les exacerbations, et des traitements dits « de crise » ou traitements « de secours » tels que les β_2 -mimétiques à courte durée d'action indiqués seulement en cas d'exacerbation des symptômes de l'asthme. Les traitements reposent principalement sur des corticostéroïdes par voie inhalés mais depuis les années 2000, des biothérapies ont permis d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'asthme sévère. En France, les biothérapies disponibles dans l'asthme sont l'omalizumab (Xolair®), le mépilizumab (Nucala®), le benralizumab (Fasenra®) et plus récemment, le dupilumab (Dupixent®). [99] [100]

En décembre 2019, le dupilumab a obtenu l'AMM dans le traitement de fond de l'asthme pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans qui présentent un asthme sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond. En juin 2022, une extension d'AMM a été accordé aux enfants de 6 à 11 ans. Dans cette indication, le schéma posologique est quasiment similaire à celui de la DA, le délai entre deux injections reste le même, en revanche les doses sont réduites.

ii. La rhinite allergique avec polypose naso-sinusienne

La PNS est une maladie inflammatoire chronique des sinus et des cavités nasales caractérisée par des polypes bilatéraux. Les symptômes associent une congestion nasale, une altération voire une

perte du goût et de l'odorat, une rhinorrhée, des crises d'éternuements, pouvant entraîner des douleurs de la face. Le risque est une obstruction complète par les polypes des sinus et/ou des cavités nasales empêchant la respiration par le nez. La PNS est associée à une réponse inflammatoire du même type que celle retrouvée dans la DA et dans l'asthme. Les traitements actuels reposent sur la réalisation quotidienne de lavages de nez au sérum physiologique, associés à des corticoïdes locaux sous forme de spray nasal. Des corticoïdes par voie orale peuvent être mis en place en cas de non-contrôle des symptômes malgré les traitements locaux. Une chirurgie des polypes peut également être indiquée en cas de polype invalidant.

Récemment, des biothérapies sont venues compléter l'arsenal thérapeutique de la PNS chez les adultes qui présentent une forme sévère mal contrôlée, c'est-à-dire après une chirurgie ou une utilisation trop importante de corticoïdes locaux. Les biothérapies disponibles en France dans cette indication sont l'omalizumab (Xolair®), le mépolizumab (Nucala®) et le dupilumab (Dupixent®). En septembre 2020, le dupilumab a obtenu l'AMM et un avis favorable au remboursement dans le traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une PNS sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie. La posologie dans cette indication est d'une injection de 300 mg de dupilumab toutes les deux semaines, sans dose « d'attaque ». [85] [102] [103]

h. Entretien avec un patient atteint de DA traité par dupilumab (Dupixent®)

Durant la rédaction de ma thèse, j'ai pu m'entretenir avec un patient de la pharmacie Saint-Michel à Dijon (21) où je travaille qui est atteint de DA sévère et qui a reçu un traitement par dupilumab (Dupixent®).

i. Histoire de la maladie

Ce septuagénaire, Monsieur B., présente des antécédents familiaux d'atopie puisque son père et son frère sont tous les deux atteints de DA. Il décrit également des atopies croisées, notamment un asthme et une rhino-conjonctivite allergique (ses tests allergologiques ont révélé diverses allergies dont une au pollen).

Ce patient présente un eczéma atopique depuis son enfance. Les lésions se situaient principalement sur les jambes. A cette époque, il n'avait reçu que des traitements locaux à base de corticoïdes comme la Tridésoneit® crème (désonide 0,05%), les symptômes étant peu handicapants.

Puis les plaques se sont peu à peu dissipées lorsqu'il était jeune adulte. Durant une grande partie de sa vie d'adulte, il n'a pas ressenti de symptômes de la DA.

Toutefois, en 2016, vers l'âge de 64 ans, les plaques rouges eczémateuses sont réapparues, principalement au niveau des membres inférieurs et supérieurs, disgracieuses et accompagnées d'un prurit important. Les symptômes sont devenus de plus en plus handicapants, ce qui a incité Monsieur B. à consulter un dermatologue.

ii. Evolution des traitements

Un premier traitement systémique par méthotrexate injectable a été mis en place en complément de la corticothérapie locale par bétaméthasone (Diprosone® crème), puis par diflucortolone valérate (Nérisone® crème), et enfin par propionate de clobétasol (Dermoval® crème). Les injections se faisant à l'hôpital, une fois par semaine, le patient n'a pas su me dire le dosage du méthotrexate (Imeth® injectable). Les injections de méthotrexate ont ensuite été remplacées par des comprimés de méthotrexate dosé à 10 mg soit quatre comprimés de 2,5 mg d'Imeth® à prendre tous les dimanches. Malgré cinq années de traitement par cet immunosuppresseur, la maladie n'était plus suffisamment contrôlée. Les signes cliniques sont réapparus petit à petit avec des lésions d'eczéma de plus en plus étendues.

En janvier 2021, le dermatologue décide de changer de traitement, pour initier une thérapie par dupilumab (Dupixent®), toujours associé à la corticothérapie locale par propionate de clobétasol (Dermoval® crème). Monsieur B. a rapidement une perception favorable du traitement puisque les injections peuvent se faire à domicile (par sa femme), contrairement au méthotrexate pour lequel les injections étaient effectuées à l'hôpital, et dont le suivi strict nécessitait un bilan biologique hebdomadaire du fait de sa toxicité hématologique.

Après environ huit semaines de traitement par dupilumab (Dupixent®), les symptômes de la DA avaient nettement régressés, soulignant l'efficacité et la rapidité d'action du traitement, mentionnées dans les essais cliniques.

iii. Effets secondaires du dupilumab (Dupixent®)

Cependant, environ six mois après le début du traitement par dupilumab (Dupixent®), Monsieur B. a présenté une sécheresse oculaire, une rougeur importante et des picotements au niveau des deux yeux, effets secondaires typiques rapportés par certaines études. Ces symptômes ont d'abord été pris en charge par des collyres lubrifiants à base de hyaluronate de sodium tels que Théalose® et des larmes artificielles.

Les traitements ophtalmiques n'étant pas efficaces sur les signes cliniques oculaires, il a été décidé de suspendre le traitement par dupilumab après un an de traitement, en décembre 2021. Quelques semaines après l'arrêt du traitement, les effets secondaires oculaires se sont nettement améliorés, en revanche les plaques d'eczéma sont revenues en nombre et avec des localisations différentes. Initialement sur les membres, elles se sont étendues au visage, au dos, et aux coudes.

iv. Reprise du dupilumab (Dupixent®)

Les symptômes de la DA étant à nouveau de plus en plus handicapants et non contrôlés par les émoullients et les dermocorticoïdes, le dermatologue décide en août 2022, soit après huit mois d'arrêt, de remettre en place le traitement par dupilumab (Dupixent®) en espérant que les troubles oculaires ne réapparaissent pas. Le patient aurait souhaité avoir une dose moins importante ou des injections plus espacées afin dit-il : « d'avoir les effets de l'immunothérapie sur la DA sans en subir les effets secondaires oculaires ». Mais le traitement par dupilumab étant très protocolisé, les doses et les schémas d'injection sont déterminés selon les études réalisées en amont.

Toutefois, si des effets secondaires d'ordre oculaires surviennent à nouveau, le dermatologue proposera une autre thérapie mais sous forme de comprimés à prendre quotidiennement dont Monsieur B. ne connaît pas le nom. Il s'agirait probablement d'un inhibiteur de JAK, éventuellement le baricitinib (Olumiant®) car c'est le seul qui avait l'AMM dans cette indication au moment de notre entretien.

J'ai pu suivre ce patient jusqu'à la fin de la rédaction de ma thèse. Monsieur B. est actuellement toujours sous dupilumab (Dupixent®) et n'a pas présenté de nouveaux effets secondaires depuis la reprise du traitement, soit plus de six mois après sa ré-introduction.

L'histoire de ce patient montre bien l'efficacité du dupilumab en regard des lésions d'eczéma caractéristiques de DA sévère, ainsi que sa rapidité d'action : environ huit semaines chez ce patient *versus* trois à quatre mois dans les études cliniques. Ce nouveau traitement n'est toutefois pas exempt d'effets indésirables puisque les troubles oculaires présentés par Monsieur B. étaient décrits dans les études cliniques. La période actuelle de suivi de Monsieur B. est donc cruciale puisque les effets indésirables oculaires étaient apparus environs six mois après le début du traitement. S'ils ne réapparaissent pas, il est donc possible de se poser la question d'une possible amélioration de la tolérance de l'organisme lors de nouvelles injections.

THÈSE SOUTENUE par Mme DAUMAIN Alison

CONCLUSIONS

La dermatite atopique (DA) est une maladie dermatologique inflammatoire chronique qui affecte surtout les jeunes enfants, mais de plus en plus d'adultes peuvent présenter des formes sévères. De par ses symptômes cliniques mais aussi son retentissement psychique, la DA peut rapidement devenir handicapante pour le patient qui en est atteint.

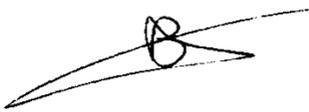
Une prise en charge optimale de chaque patient est basée sur la sévérité de la maladie. Elle repose sur des traitements locaux tels que les émoullients, les dermocorticoïdes ou encore le tacrolimus (Protopic®), mais également des traitements systémiques, réservés aux formes modérées ou sévères de DA insuffisamment contrôlées par des traitements locaux. La ciclosporine (Néoral®) est le seul immunosuppresseur à avoir l'AMM dans cette indication, mais d'autres molécules sont utilisées, de façon empirique, telles que le méthotrexate (Imeth®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) ou l'azathioprine (Imurel®). La photothérapie est de plus en plus abandonnée du fait de son risque non négligeable de cancer cutané à long terme.

Les biothérapies sont venues compléter l'arsenal thérapeutique de la DA. En 2018, la commercialisation du dupilumab (Dupixent®) a permis de soulager les symptômes d'un grand nombre de patients atteints de DA modérée ou sévère, pour qui la ciclosporine était inefficace, contre-indiquée ou non tolérée. Compte tenu des effets indésirables des traitements conventionnels, le dupilumab (Dupixent®) est actuellement l'une des thérapeutiques au meilleur rapport bénéfice-risque dans le traitement de la DA. Après cinq

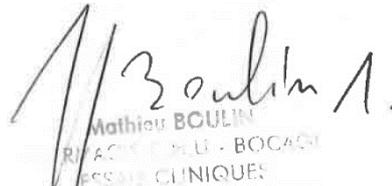
années d'utilisation par les dermatologues, le dupilumab (Dupixent®) a permis de réduire significativement les symptômes cutanés et les retentissements psychologiques de la DA. Sa tolérance est globalement bonne pour la plupart des patients, même si quelques cas de conjonctivites et blépharites ont pu être rapportés. C'est notamment le cas du patient que j'ai suivi à l'officine. Lors de la première instauration du dupilumab, des effets secondaires oculaires ont nécessité une interruption du traitement. Mais devant la réapparition des symptômes cutanés de la maladie, une seconde cure de dupilumab a été initiée huit mois plus tard, sans que ceux-ci ne soient réapparus sur une période de 5 mois post-injection.

L'histoire de ce patient montre bien l'intérêt du dupilumab (Dupixent®), mais également la nécessité de mieux comprendre la survenue d'effets secondaires de type conjonctivites ou blépharites, pour pouvoir les anticiper, et pour qu'ils ne constituent pas un facteur limitant à son utilisation future en clinique.

Le Directeur de thèse,

F. BOUYER


Le Président,


Mathieu BOULIN
RIPACIS - CHU - BOCAON
ESSAIS CLINIQUES
14, rue Caffarel - BP 77918
21079 DIJON CEDEX
Tél. 03 80 29 56 53
Fax 03 80 28 12 29

Vu pour l'autorisation de
Soutenance

Dijon, le
Le Vice-Doyen,


Eric LESNIEWSKA

Bibliographie

1. Staumont-Sallé D. Actualités dans la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*. 1 déc 2021;1(8, Supplément 1):A9-10.
2. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 oct 2009;136:S247-51.
3. Anatomie fonctionnelle de la peau - [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
4. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8-16.
5. Malbos D. Dermatite atopique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2022;61(614, Supplément):29-31.
6. Mahé E. Dermatite atopique : épidémiologie en France, définitions, histoire naturelle, association aux autres manifestations atopiques, scores de gravité, qualité de vie. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 janv 2005;132:131-50.
7. Dermatite atopique : évaluer son impact [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/dermatite-atopique-evaluer-son-impact.html>
8. Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
9. Marniquet ME, Barbarot S. Dermatite atopique de l'enfant et de l'adolescent. *Revue Française d'Allergologie*. 1 oct 2020;60(6):469-75.
10. Appay M. Dermatite atopique de l'enfant, un traitement strictement symptomatique. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 juin 2020;59(597):18-23.
11. Martel L, Hermann E. Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant: prise en charge et éducation thérapeutique. Lille ; 1969-2017, France; 2015.
12. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. nov 2013;169(5):983-91.
13. Ezzedine K, Kechichian E. Épidémiologie de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 1 déc 2017;144:VS4-7.
14. Semayne T. Innovation thérapeutique dans la dermatite atopique: cas du dupilumab [Internet] [Thèse d'exercice]. [France]: Université d'Angers; 2019 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20100581/2019PPHA11571/fichier/11571F.pdf>
15. Letertre O, Boralevi F. La dermatite atopique. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 1 déc 2020;3(4):370-80.
16. Dreyfus I. Place des stratégies non médicales dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. *Revue Française d'Allergologie*. 1 avr 2022;62(3):233-4.

17. Chtioui-Tabla S. Prise en charge de la dermatite atopique chez le nourrisson et le jeune enfant [Internet] [Thèse d'exercice]. [2018-2021, France]: Université de Lille; 2020 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2020/2020LILUE156.pdf
18. Qu'est ce que l'eczéma ? [Internet]. Association Française de l'eczéma. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/a-propos/conseils/quest-ce-que-leczema/>
19. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Núñez IG, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2016 [cité 17 oct 2022];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008774.pub2/full>
20. Traitement pour soigner la dermatite sur peau atopique, l'eczéma atopique [Internet]. Laboratoire Géomer. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://laboratoire-geomer.com/fr/content/262-dermatite-atopique-soin-mains-corps-bebe>
21. Burtin É, Varbanov M. Traitements de référence et d'avenir de la dermatite atopique. Actualités Pharmaceutiques. 1 mai 2021;60(606):49-53.
22. Fougere É. Une dermatite atopique. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2021;60(604):12-4.
23. Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (DFGSM 2-3 médecine).
24. Kuby J, Owen JA, Punt J, Stranford SA, Fridman C. Immunologie: le cours de Janis Kuby. 7e. éd. Paris: Dunod; 2014. (Sciences sup).
25. L'histamine est impliquée dans les réactions allergiques, mais quel est le mécanisme ? Comment est-elle produite lors d'une réaction immu... [Internet]. Quora. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://fr.quora.com/Lhistamine-est-impliquée-dans-les-réactions-allergiques-mais-quel-est-le-mécanisme-Comment-est-elle-produite-lors-dune-réaction-immunitaire-allergique>
26. IgE M Kératinocytes, Urticaire, IV Hypersensibilité, Berard, Eosinophiles, Polynucléaire, Soi. L3 UE Revêtement cutané 2015 Hypersensibilités L3 UE Revêtement cutané ppt télécharger [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/8641688/>
27. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Masson PL. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2016. (Campus référence).
28. Les bases physiopathologiques de l'allergie [Internet]. AllergoClic.fr. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <http://allergoclic.fr/portfolio/items/bases-physiopathologiques-de-lallergie/>
29. Physiologie de l'hypersensibilité de type I [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.memobio.fr/html/immu/im_al_ph.html
30. Lefèvre S. Physiopathologie des hypersensibilités allergiques et implications en chirurgie bucco-dentaire [Internet]. L'Information Dentaire. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/formations/physiopathologie-des-hypersensibilités-allergiques-et-implications-en-chirurgie-bucco-dentaire/>
31. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html

32. REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter17.htm>
33. Université De Batna M d'immunologie. Hypersensibilité de type IV [Internet]. 2020. Disponible sur: http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/khanfri_yacine/files/les-etats-dhypersensibilite-type-iv.pdf
34. Hypersensibilités et Allergies chez l'enfant et l'adulte: aspects physiopathologiques, épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement [Internet]. 2015. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2015/11/item_182_Hypersensibilites_Allergies.pdf
35. Immunopathologie - Les hypersensibilités [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://fsnv.univ-bba.dz/wp-content/uploads/2020/03/Cours-hypersensibilit%C3%A9s-2019-2020.pdf>
36. large thibault, karaka samet. Les réactions d'hypersensibilités : Physiopathologie et incidence au cabinet dentaire [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://cdn.website-editor.net/50befd41f5384db9b59f3b7296cd351f/files/uploaded/O31920reactionshyperS.pdf>
37. Accueil - Dermatite atopique (Eczéma atopique) [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.dermatite-atopique.fr/>
38. Accueil | Pierre Fabre Eczema Foundation [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/>
39. Actualités sur la Dermatite Atopique [Internet]. Elsevier Masson; 2012. Disponible sur: https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/BrochureFocus/focus_dermatite.pdf
40. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. 1 août 2020;396(10247):345-60.
41. Seneschal J. Dermatite Atopique: Nouveautés physiopathologiques et Nouvelles Cibles Thérapeutiques [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://register.congres-allergologie.com>
42. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1 avr 2011;24(2):84-102.
43. Yael. EASI guidance [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-dec-2016-v2.pdf>
44. Ray MC. Eczéma atopique et eczéma de contact [Internet]. Futura. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-allergie-decryptage-allergies-942/page/8/>
45. Dermato-Info. la dermatite atopique [Internet]. dermat-info.fr. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique>
46. Rybojad M. La dermatite atopique. *Archives de Pédiatrie*. 1 août 2012;19(8):882-5.
47. La dermatite atopique= eczema – PARCE QU'UN ENFANT N'EST PAS UN ADULTE EN MINIATURE.... [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://merckx-pediatrie.com/la-dermatite-atopique-eczema/>

48. Ma Formation Officinale : Dermatite atopique, formation e-learning [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.maformationofficinale.com/dpc/dermatite-atopique-taah/learn>
49. Outils pour évaluer la dermatite atopique | Campus Sanofi [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://campus.sanofi.fr/fr/ressources/comment-evaluer-la-dermatite-atopique>
50. Docteurs L rédaction d'Allo. Psoriasis : une réaction auto-immune de la peau [Internet]. AlloDocteurs. 2009 [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.allodocteurs.fr/maladies-peau-psoriasis-psoriasis-une-reaction-auto-immune-de-la-peau-304.html>
51. Qu'est-ce que la marche atopique ? [Internet]. Nutritionniste, Micronutritionniste et Nutrithérapeute. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.jessicafonteneanutrition.com/3/post/2022/04/quest-ce-que-la-marche-atopique.html>
52. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
53. SFD | Scores et échelles [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-27-scores-et-echelles>
54. Xérose et sécheresse cutanée : symptômes, causes et soins de la peau | BIODERMA France [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/votre-peau/peau-seche-atopique/xerose-et-secheresse-cutanee-symptomes-causes-et-soins-de-la-peau>
55. Bieber T. Personalized Management of Atopic Dermatitis: Beyond Emollients and Topical Steroids. In: Bieber T, Nestle F, éditeurs. *Personalized Treatment Options in Dermatology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015 [cité 17 oct 2022]. p. 61-76. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-662-45840-2_5
56. media_tableau1.jpg (600×1388) [Internet]. [cité 17 oct 2022]. Disponible sur: https://www.jim.fr/e-docs/00/02/4C/A0/media_tableau1.jpg
57. Emollient [Internet]. Corinedefarme. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.corinedefarme.fr/conseil-beaute/emollient/>
58. Fiche info - PROTOPIC 0,03 %, pommade - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67798840#>
59. Meddispar - 3400935922311 - PROTOPIC [Internet]. [cité 20 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/PROTOPIC-0.1-T-1/\(type\)/name/\(value\)/protopic/\(cip\)/3400935922311#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/PROTOPIC-0.1-T-1/(type)/name/(value)/protopic/(cip)/3400935922311#nav-buttons)
60. PROTOPIC (tacrolimus), immunosuppresseur en topique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1714270/fr/protopic-tacrolimus-immunosuppresseur-en-topique
61. IMUREL 25 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-25-mg-cp-pellic-65149.html>
62. Acide mycophénolique : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-mycophenolique-15771.html>

63. Dermatitis atopique | Médecine thermique [Internet]. Cneth. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/contenus-commun/pathologies/dermatologie/dermatite-atopique.html>
64. PHC HGP à la. Remède en homéopathie contre l'eczéma, une solution naturelle Nos conseils [Internet]. HOMEOPERT®. 2018 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-homeopathie.com/blog/solution-en-homeopathie-contre-leczema-une-solution-naturelle/>
65. Nouveaux traitements dans la dermatite atopique [Internet]. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/aad/2021/ej/nouveaux-traitements-dermatite-atopique>
66. ADTRALZA 150 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 12 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/adtralza-150-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-227189.html>
67. Quelles perspectives thérapeutiques pour la dermatite atopique ? [Internet]. ResoEczema. 2018 [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.resoeczema.fr/2018/11/06/quelles-perspectives-therapeutiques-pour-la-dermatite-atopique/>
68. Dermatologie F de D pour la recherche en. Dermatite atopique, [Internet]. sfdermato.org. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: https://fondsdedotation.sfdermato.org/fr/article/dermatite-atopique_quels-enjeux-pour-la-recherche-en-dermatologie
69. Tout savoir sur les biothérapies [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/biotherapies/tout-savoir-sur-les-biotherapies>
70. Essais cliniques sur La dermatite atopique: Lébrigizumab - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04250350>
71. Essais cliniques sur La dermatite atopique: Lébrigizumab, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04146363>
72. TEZSPIRE 210 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tezspire-210-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-240181.html>
73. Les inhibiteurs de Janus Kinase : utilisations actuelles et futures [Internet]. Les inhibiteurs de Janus Kinase : utilisations actuelles et futures | Univadis. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/les-inhibiteurs-de-janus-kinase-utilisations-actuelles-et-futures-702668>
74. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol*. mars 2022;18(3):133-45.
75. Hammitzsch A, Lorenz G, Moog P. Impact of Janus Kinase Inhibition on the Treatment of Axial Spondyloarthritis. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cité 20 nov 2022];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.591176>
76. OLUMIANT 2 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/olumiant-2-mg-cp-pellic-178593.html>

77. Traitements systémiques émergents de la dermatite atopique [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-600/traitements-systemiques-emergents-de-la-dermatite-atopique>
78. Meddispar - 3400930193983 - RINVOQ [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/RINVOQ-15-B-28/\(type\)/name/\(value\)/rinvoq/\(cip\)/3400930193983#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/RINVOQ-15-B-28/(type)/name/(value)/rinvoq/(cip)/3400930193983#nav-buttons)
79. RINVOQ (upadacitinib hémihydraté) (dermatite atopique) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313562/fr/rinvoq-upadacitinib-hemihydrate-dermatite-atopique
80. RINVOQ 15 mg cp LP [Internet]. VIDAL. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rinvoq-15-mg-cp-lp-208584.html>
81. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical t. Br J Dermatol. mai 2018;178(5):1083-101.
82. Meddispar - 3400930088111 - XELJANZ [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/\(type\)/name/\(value\)/xeljanz/\(cip\)/3400930088111#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/XELJANZ-5-B-56/(type)/name/(value)/xeljanz/(cip)/3400930088111#nav-buttons)
83. XELJANZ 5 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/xeljanz-5-mg-cp-pellic-180073.html>
84. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 sept 2015;73(3):395-9.
85. DUPIXENT (dupilumab) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab
86. Qu'est-ce que c'est? [Internet]. [cité 15 déc 2022]. Disponible sur: <https://perdreduventre.com/pourquoi-je-grossis/la-cellulite/qu-est-ce-que-c-est.html>
87. Rédaction. Almirall dépose une demande d'AMM pour lebrikizumab dans le traitement de la dermatite atopique [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.mypharmaceuticals.com/almirall-depose-une-demande-damm-pour-lebrikizumab-dans-le-traitement-de-la-dermatite-atopique>
88. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. New England Journal of Medicine. 9 juill 2020;383(2):141-50.
89. TSLP. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=TSLP&oldid=147341177>
90. Vignais ML. Protéines JAK et STAT dans la transmission du signal cellulaire [Internet]. Médecine/Sciences; 1997 [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/546/1997_11_1277.pdf?sequence=6

91. RINVOQ dans la dermatite atopique : extension de prise en charge et nouveau dosage [Internet]. VIDAL. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29946-rinvoq-dans-la-dermatite-atopique-extension-de-prise-en-charge-et-nouveau-dosage.html>
92. CIBINQO (abrocitinib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325534/fr/cibinqo-abrocitinib
93. Meddispar - 3400930242575 - CIBINQO [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CIBINQO-50-B-28/\(type\)/name/\(value\)/cibinqo/\(cip\)/3400930242575#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CIBINQO-50-B-28/(type)/name/(value)/cibinqo/(cip)/3400930242575#nav-buttons)
94. Dermatite atopique de l'adulte : CIBINQO, nouvel inhibiteur de janus kinase [Internet]. VIDAL. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29838-dermatite-atopique-de-l-39-adulte-cibinqo-nouvel-inhibiteur-de-janus-kinase.html>
95. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol.* sept 2015;73(3):395-9.
96. DUPIXENT 200 mg sol inj en seringue préremplie [Internet]. VIDAL. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dupixent-200-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-201892.html>
97. DUPIXENT® (dupilumab) Dosage & Administration Information [Internet]. [cité 5 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.dupixenthcp.com/asthma/dosage-administration>
98. DUPIXENT® (dupilumab) Mechanism of Action [Internet]. [cité 8 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.dupixenthcp.com/atopicdermatitis/about/mechanism-of-action>
99. Raheison-Semjen C, Guilleminault L, Billiard I, Chenivresse C, De Oliveira A, Izadifar A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. *Revue des Maladies Respiratoires.* déc 2021;38(10):e1-13.
100. Recommandations Asthme de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/asthme-de-l-adulte-1457.html>
101. HAS. Xolair (omalizumab) dans le traitement de l'asthme sévère [Internet]. 2019 [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/cteval460_bum_xolair_maj_cd_04072019.pdf
102. Polypose nasale ou naso-sinusienne : définition, prise en charge et traitement - Sanofi France [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/nos-domaines-therapeutiques/polypose-nasale>
103. Polypose naso-sinusienne [Internet]. Hôpital Fondation Rothschild. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fo-rothschild.fr/patient/loffre-de-soins/polypose-naso-sinusienne>
104. Arrêté du 20 juin 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045959923>

- 105.Fiche info - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64423080>
- 106.Fiche info - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66004227>
- 107.Fiche info - DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64627916#>
- 108.Fiche info - DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64039311>
- 109.Meddispar - Recherche [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: https://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=dupixent&search_by_cip=
- 110.CHMP. DUPIXENT, Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2022 [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221216157996/anx_157996_fr.pdf

Annexes

Annexe 1 : Images des différentes lésions eczémateuses



Fig. 1-3 : Erythème et rougeur
Fig. 4-6 : Œdème/papule

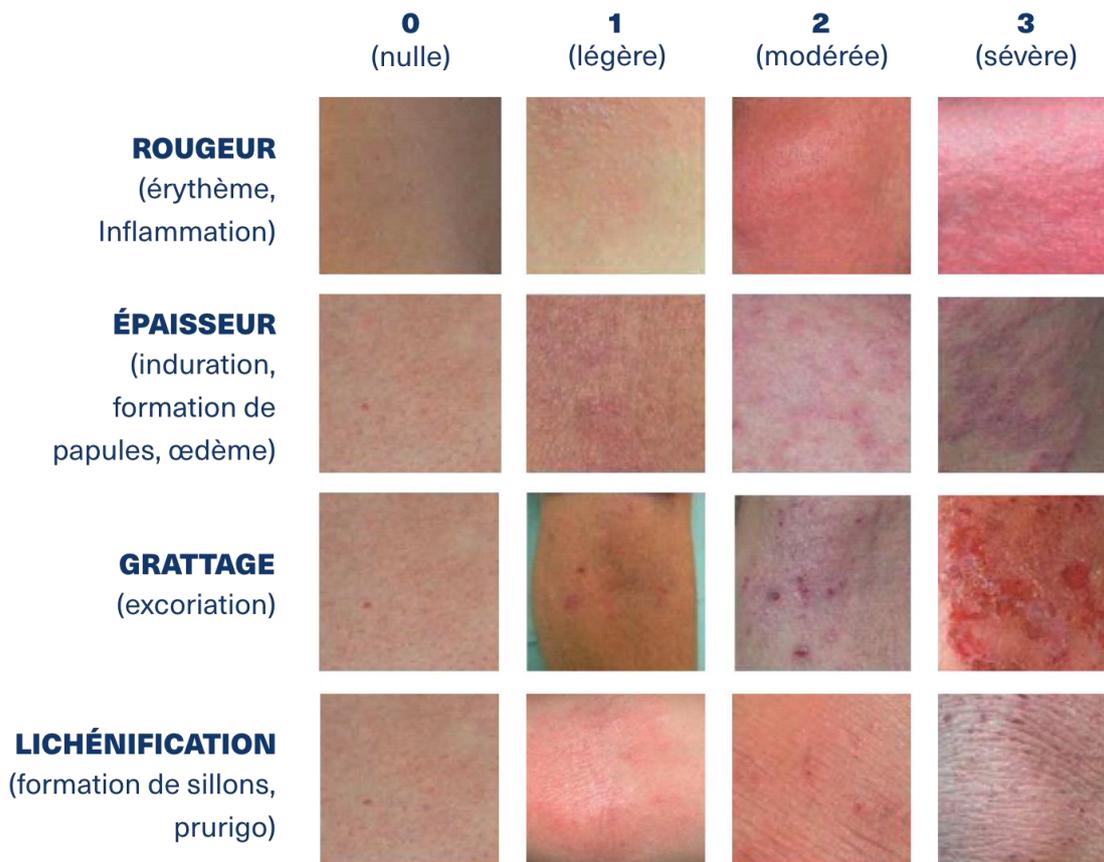
Fig. 7-9 : Lésions suintantes / Croûtes



Fig. 10-12 : Excoriations
Fig. 13-15 : Lichénification

Annexe 2 : Les 4 signes cliniques évalués dans le score EASI

4 SIGNES CLINIQUES ÉVALUÉS



Annexe 3 : Méthode de calcul du score EASI

Région du corps	Erythème	Induration, Papulation	Excoriation	Lichénificatio n	Score de surface	Multiplicateur	SCORE
Tête et cou	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.1	
Tronc	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.3	
Extrémités supérieures	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.2	
Extrémités inférieures	(+)	(+)	(+)	()	x	x 0.4	
Le score EASI final est la somme des 4 scores							
							Entre 0 et 72.



DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
3 Oui 0 Non 0 Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Fiche conseils

La Dermatite Atopique & l'outil de contrôle (ADCT)

La dermatite atopique (DA appelée également eczéma atopique) est une forme chronique d'eczéma. Il s'agit d'une maladie courante et soignable mais pas toujours simple à prendre en charge, qui est susceptible d'avoir de nombreuses incidences sur votre qualité de vie.

1 L'ADCT, un outil de contrôle de la dermatite atopique¹

L'évaluation du contrôle de la dermatite atopique se base sur les domaines affectés par votre DA tels que les signes cutanés (sécheresse, irritations), les symptômes (démangeaisons) et le niveau global de la qualité de vie. L'ADCT peut aider votre médecin à surveiller la réponse à votre traitement, à orienter les discussions sur les soins qui vous seront les mieux adaptés et à définir des objectifs de traitement réalistes.

L'ADCT, est un outil de contrôle de la dermatite atopique qui a été conçu pour aider les patients (de plus de 12 ans) et leurs médecins à mieux comprendre la maladie.

Simple, rapide, validé par des experts et des patients¹, ce score vous aidera à mieux auto-évaluer les différentes composantes de votre dermatite atopique sur six critères :

- ➔ Fréquence et intensité des démangeaisons,
- ➔ Sévérité globale des symptômes,
- ➔ Niveau de gêne de la dermatite atopique,
- ➔ Impact sur le sommeil,
- ➔ Incidence sur les activités quotidiennes,
- ➔ Incidence sur l'humeur et les émotions.

Afin d'auto-évaluer le contrôle de votre DA, veuillez répondre aux questions suivantes de manière régulière (par exemple hebdomadaire). Vos réponses à l'ADCT aideront votre médecin à mieux comprendre vos besoins en termes de traitement.

points notés dans les cercles, et reportez le résultat dans la case en bas du tableau. Votre score ADCT total sera compris entre 0 et 24.

3 Comprendre votre score

- ➔ Si votre score ADCT total est **au moins égal à 7**.
- OU**
- ➔ L'une de vos réponses se situe **dans une des cases bleues du tableau ADCT**.
- OU**
- ➔ **Votre score ADCT total a augmenté** de 5 points ou plus depuis votre dernière utilisation de l'ADCT.

Votre DA est peut-être mal contrôlée

↓

Si vous pensez que votre DA n'est pas bien contrôlée, demandez un avis médical (dermatologue, médecin généraliste...).

- ➔ Si votre score ADCT est **inférieur à 7**

Votre DA semble contrôlée

↓

N'hésitez pas à réévaluer votre dermatite atopique régulièrement (par exemple, de façon hebdomadaire).

2 Répondre à l'ensemble des six questions

Pour chaque question, votre réponse est notée de 0 à 4 points. Reportez les points correspondants à chaque question dans les cercles de la colonne de droite du tableau ADCT. La somme des points de vos réponses aux six questions de l'ADCT compose votre score ADCT total. Calculez la somme des

REFERENCE

¹ Pariser DM et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis : design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). *Curr Med Res Opin.* 2020;36(3):367-376.

7000029800 - 09/2020



Notez vos points pour chaque question dans les cercles

Au cours de la dernière semaine, comment évalueriez-vous vos symptômes liés à l'eczéma ?	Aucun symptôme 0 point	Symptômes légers 1 point	Symptômes modérés 2 points	Symptômes sévères 3 points	Symptômes très sévères 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, pendant combien de jours avez-vous eu des démangeaisons intenses à cause de votre eczéma ?	Aucun jour 0 point	1 à 2 jours 1 point	3 à 4 jours 2 points	5 à 6 jours 3 points	Tous les jours 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, à quel point avez-vous été gêné(e) par votre eczéma ?	Aucune gêne 0 point	Gêne légère 1 point	Gêne modérée 2 points	Gêne importante 3 points	Gêne extrêmement importante 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, pendant combien de nuits avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e) à cause de votre eczéma ?	Aucune nuit 0 point	1 à 2 nuits 1 point	3 à 4 nuits 2 points	5 à 6 nuits 3 points	Toutes les nuits 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur vos activités quotidiennes ?	Aucune conséquence 0 point	Conséquences légères 1 point	Conséquences modérées 2 points	Conséquences importantes 3 points	Conséquences extrêmement importantes 4 points	<input type="radio"/>
Au cours de la dernière semaine, à quel point votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur votre humeur ou vos émotions ?	Aucune conséquence 0 point	Conséquences légères 1 point	Conséquences modérées 2 points	Conséquences importantes 3 points	Conséquences extrêmement importantes 4 points	<input type="radio"/>

Somme de vos points = votre score ADCT total ➔

En scannant ce QR code vous pouvez répondre au questionnaire en ligne et avoir le calcul automatique de votre score. Vous pourrez également l'imprimer, n'hésitez pas à l'apporter à votre médecin lors de votre prochaine consultation pour mieux discuter de l'incidence de votre DA sur votre vie.



SANOFI GENZYME 

Sanofi-aventis France
82 avenue Raspail
94250 GENTILLY



TITRE DE LA THÈSE : Place d'un nouveau médicament de thérapie innovante dans la stratégie de prise en charge de la dermatite atopique : le dupilumab (Dupixent®)

AUTEUR : DAUMAIN Alison

RESUMÉ : (résumé de 1700 caractères maximum, espaces compris)

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire cutanée chronique qui touche près de 4 millions d'individus en France, avec un impact psychologique important. Elle est due à de nombreux facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques, et souvent en lien avec d'autres pathologies d'origine allergique telles que l'asthme ou la rhinite allergique.

Plusieurs approches thérapeutiques permettent d'améliorer la qualité de vie des patients. L'utilisation quotidienne d'émollients constitue la base du traitement de fond. Des traitements topiques peuvent s'ajouter lors des poussées inflammatoires comme les dermocorticoïdes ou le tacrolimus (Protopic®). Dans les formes modérées et sévères de DA, des traitements systémiques peuvent s'avérer nécessaire, et seule la ciclosporine (Néoral®) possède l'AMM dans cette indication.

Depuis les années 2000, de nombreuses biothérapies issues des biotechnologies ont été mises au point, dont le dupilumab (Dupixent®), anticorps monoclonal humain dirigé contre les interleukines 4 et 13. Commercialisé par Sanofi-Aventis en 2018 en France, le dupilumab représente la première thérapie innovante dans la DA. Utilisé en deuxième intention dans les formes modérées et sévères, il a prouvé son efficacité en réduisant les signes cliniques et en améliorant la qualité de vie des patients. Cependant, il n'est pas exempt d'effets indésirables – toutefois moins nombreux qu'avec les immunosuppresseurs – tels que des troubles oculaires, une hyperéosinophilie ou encore un herpès buccal. A ce jour, de par son rapport bénéfice-risque favorable, il est préféré aux inhibiteurs de JAK et autres biothérapies existantes dans la DA.

MOTS-CLÉS : Dermatite atopique - Dermocorticoïdes - Tacrolimus - Ciclosporine - Dupilumab - Inhibiteurs de Janus kinases