



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

—

**DERMATITE ATOPIQUE**  
Prise en charge et traitement par les biothérapies

Présenté par Alison NOTH

Soutenu le 10 juin 2025 devant le jury constitué de

Docteur Carole Ronzani, Présidente du jury

Docteur Thierry Chataigneau, Directeur de thèse

Docteur Anne Geyer, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et  
par le Président de l'Université de Strasbourg



<b>Doyen</b>	<b>Esther VILLANNEAU</b>
<b>Directeurs adjoints</b>	<b>Adrien GIBET</b> <b>Isabelle HEURTAUT</b> <b>Emilie VEC</b>
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	<b>LIU ZHENGQIANG - HOUWANG</b>
<b>Responsable administrative</b>	<b>Kathel MULEZY</b>

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs :**

Philippe BOUCHER	Physiologie
Samuele BOULANGER	Parasitologie
Line BOURDEL	Chimie thérapeutique
Renaud DEDES	Biophysique
Sami ENNEJAH	Chimie analytique
Valérie GEORGINOY	Microbiologie
Philippe GEORGI	Bactériologie, virologie
Isabelle HEURTAUT	Pharmacie galénique
Esther VILLANNEAU	Bio-informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHEON	Chimie analytique
Kathel MATZ-WEITZEL	Pharmacologie
Franco FREDERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et biophysique
Isabelle NEIDERHOFER	Pharmacologie
Jean-Yves NEST	Prof. Economie pharm.
Francoise PONS	Toxicologie
Valérie CHAMP-GESTH	Pharmacologie
Francoise TONI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Néphrologie
Catherine VINTHON	Pharmacognosie
Renaud VENTIS	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Julien COCOT	Biostatistique - science des données
Ben-Hani LEYMARIE	Biologie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAI-CHAUDET	Immunologie
Séverine LEGAIE-LEONCE	Pharmacochimie

**enseignants contractuels**

Alexandra CHAMPRET	Pharmacie d'officine
Mathieu FOUER	Pharmacie d'officine
Philippe GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe MANE	ingénierie pharmaceutique
Caroline WEHLE	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas ANTON	Pharmacie biogénétique
François BAFOU	biochimie
Mathieu BERGAULT	Chimie analytique
Elisa BOGARDIS	Biophysique
Aurélien BOUDRIEU	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	virologie et Microbiologie
Véronique BRUGAN	Physiologie et physiopath.
Arno CAILLET	Toxicologie
Thierry CHATELAIN	Pharmacologie
Marcelle CHIFFER	Pharmacie biogénétique
Sulbana COINGAT	Pharmacie galénique
Malika COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcelle DE DIERO	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Sylvie HADD-ARCHOFF	Marais médicinaux
Carole JACQUARD	Chimioinformatique
Aude KAMRANO	Pharmacochimie
Serge GUYE-ELBERG	Pharmacognosie
Sylvie PENOTY	Parasitologie
Emmanuelle PERTECH	Chimie en flux
François RECHIELLA	Biostatistique
Katja KRUMH	Microbiologie
Elisabeth REAL	biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Laetitia SHEFALY-WALLEN	analyse de médicament
Carole BONJANI	Toxicologie
Emilie VEC	Pharmacologie
Pauline BOUABOU	Pharmacognosie
Marla-Victoria SPANDELA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERNAND	Physiopathologie
Maxime TOUSSAINT	Chimie physique
Aurélien URSAN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERBERG	Physiologie
Malika ZFAROU	Chimioinformatique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Aude BRUNET	Microbiologie
François COLLET	Pharmacie clinique
Sally STERNING-DELOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Vincent GUES	Immunologie
Emmanuel PERA	biochimie

**Assistants hospitaliers universitaires**

Adriana BENOISTE	Production de méd. anticancerifères
Maxime PETIT	Pharmacochimie

# SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

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

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 dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## **REMERCIEMENTS :**

Un grand MERCI à ma famille, mon copain et mes amis pour leur soutien tout au long de ces années.

## **TABLE DES MATIÈRES :**

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>DERMATITE ATOPIQUE.....</b>	<b>12</b>
2.1	Définitions et généralités .....	12
2.2	Prévalence .....	12
2.3	Aspects cliniques et diagnostic .....	13
A)	Clinique variant avec l'âge .....	13
B)	Dermatite intrinsèque et extrinsèque.....	15
2.4	Clinique.....	16
A)	Eczéma aigu .....	17
B)	Eczéma subaigu.....	17
C)	Eczéma chronique et lichénification .....	18
2.5	Complications .....	18
A)	Complications de la pathologie.....	18
a.	Lésions chroniques.....	18
b.	Infections bactériennes.....	19
c.	Érythrodermie .....	20
d.	Infections virales .....	21
e.	Retentissement psychologique .....	22
B)	Évaluation de la gravite.....	22
a.	Echelle: Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) .....	23
b.	Échelle : SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) .....	25
c.	Echelle: Dermatology Life Quality Index (DLQI) .....	26
d.	Echelle: Eczema Area and Severity Index (EASI) .....	27
e.	Echelle: Investigator Global Assessment (IGA).....	27
<b>3</b>	<b>PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....</b>	<b>28</b>
3.1	Mécanismes génétiques.....	29
A)	Filaggrine .....	29
B)	Jonctions serrées .....	33
3.2	Mécanismes immunitaires.....	34
3.3	Mécanismes environnementaux .....	36
A)	Théorie hygiéniste.....	36
B)	Facteurs de risques .....	36
a.	Facteurs génétiques .....	37
b.	Tabac .....	37
c.	Alcool.....	37
d.	Autres facteurs .....	37
<b>4</b>	<b>TRAITEMENTS ACTUELS CLASSIQUES ET RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>38</b>
4.1	Les traitements locaux .....	38
A)	Les émoullients .....	38
B)	Les dermocorticoïdes .....	41
a.	Mécanisme d'action .....	41
b.	Effets en clinique .....	43
c.	Place dans l'arsenal thérapeutique .....	44
d.	Médicaments disponibles .....	45
e.	Posologies .....	45
f.	Effets indésirables, surveillance et contre-indication .....	47
C)	Immunosuppresseur (Tacrolimus) .....	48
a.	Mécanisme d'action .....	48

b.	Le tacrolimus (topique).....	49
c.	Place dans l'arsenal thérapeutique .....	49
d.	Posologie.....	49
e.	Effets indésirables, surveillance et contre-indications.....	49
4.2	Les traitements généraux .....	50
A)	Immunosupresseurs.....	50
a.	Ciclosporine (Neoral®).....	50
i	Mécanisme d'action .....	50
ii	Indication et posologie .....	50
iii	Prescription .....	50
iv	Précautions, effets indésirables : .....	51
b.	Azathioprine (hors AMM) .....	51
i	Mécanisme d'action .....	51
ii	Posologie.....	52
iii	Effets secondaires et surveillance .....	52
c.	Mycophenolate mofétil (hors AMM).....	53
i	Mécanisme d'action .....	53
ii	Effets indésirables et surveillance.....	53
iii	Conditions de prescription et délivrance.....	54
B)	Antihistaminiques .....	54
C)	L'alitrétinoïne.....	54
<b>5</b>	<b>VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS : LES BIOTHÉRAPIES .....</b>	<b>54</b>
5.1	Interleukines principales (IL31, IL13 et IL4) dans la dermatite atopique.....	55
5.2	Anticorps monoclonaux : molécules sur le marché .....	57
A)	Dupilumab (Dupixent®).....	57
a.	Mécanisme d'action .....	57
b.	Indication et posologie .....	59
c.	Effets indésirables .....	60
d.	Place dans l'arsenal thérapeutique et prescription .....	60
B)	Tralokinumab (Adtralza®) .....	60
a.	Mécanisme d'action .....	60
b.	Posologie et prescription.....	61
c.	Effets indésirables et précautions.....	61
d.	Efficacité .....	62
5.3	Anticorps monoclonaux : Molécules en cours d'essai.....	62
A)	Némolizumab .....	62
a.	Mécanisme d'action .....	62
b.	Essais cliniques (NCT03100344) et stratégie thérapeutique .....	63
B)	Lébrikizumab .....	64
a.	Mécanisme d'action .....	64
b.	Essais cliniques (NCT04146363 et NCT04178967).....	64
C)	Sécukinumab.....	65
a.	Mécanisme d'action .....	65
b.	Posologie : .....	65
c.	Effets indésirables .....	66
d.	Essais cliniques (NCT02594098).....	66
D)	Mépolizumab .....	67
a.	Mécanisme d'action .....	68
b.	Étude (NCT03055195).....	68
E)	Fézakinumab .....	69
a.	Mécanisme action .....	69
b.	Essais cliniques (NCT01941537).....	69
F)	Action sur l'OX 40 : Amlitelimab et Rocatinlimab.....	70

a.	Amlitelimab .....	71
b.	Rocatinlimab .....	72
G)	Tezepelumab .....	73
a.	Indication et posologie .....	73
b.	Mécanisme d'action .....	73
c.	Précautions d'emploi et effets indésirables .....	74
d.	Essais cliniques .....	75
5.4	Les inhibiteurs de Janus kinases (JAK) .....	77
A)	Mécanisme d'action .....	77
B)	Indications .....	78
C)	Effets indésirables et contre-indications .....	78
D)	Les traitements par voie orale .....	79
E)	Amélioration du service médical rendu (ASMR) .....	80
<b>6</b>	<b>TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES .....</b>	<b>81</b>
A)	Cure thermique .....	81
a.	Conditions de prise en charge .....	81
b.	Exemple de la cure thermique d'Avène spécialisée en dermatologie .....	81
c.	La Roche Posay cure thermique .....	82
B)	Photothérapie .....	83
a.	Définition et principe .....	83
b.	UVA (315-400 nm), UVA1 (340–400 nm), cold light UVA1 .....	84
c.	(BB)-UVB (280-315nm) et NB-UVB (311-313 nm) .....	84
d.	UVAB (280-400nm) .....	84
e.	PUVAtérapie .....	85
f.	Dose et durée .....	85
g.	Efficacité et effets indésirables .....	86
C)	Homéopathie .....	86
D)	Phytothérapie : .....	88
E)	Aromathérapie : .....	88
<b>7</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>89</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS :**

AC	Anticorps
ADCT	Atopic Dermatitis Control Tool
AP1	Activator Protein 1
BDI	Beck Depression Inventory
CH	Centésimale Hannemanienne
CLDN1	Claudine 1
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DA	Dermatite atopique
DIOSD	Dupilumab Induced Ocular Surface Disease
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczéma Area and Severity Index
EH	Eczéma Herpétique

ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
FDA	Food and Drug Administration
FLG	Gène de la Filaggrine
GC	Glucocorticoïde
GRE	Glucocorticoid Responsive Elements
HD	High Dose (Dose élevée)
HSP	Heat Shock Protein
HSV	Herpès Simplex Virus
IgA	Investigator Global Assessment
IgE	Immunoglobuline E
IL	Interleukine
IMDPH	Inosine Monophosphate Déshydrogénase
IR	Insuffisance Rénale
LB	Lymphocyte B
LD	Low Dose (Dose faible)
LT	Lymphocyte T
LTh	Lymphocyte T Helper
MDC	Macrophage-Derived Chemokine
NFKB	Nuclear factor KB
OSMR	Récepteur de l'Oncostatine M
PLC	Phospholipase C
PUVA	Psoralène Ultraviolet A
SC	Sous-cutané
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
SFD	Société Française de Dermatologie
TARC	Serum Thymus and Activation Regulated Chemokine
TCS	Corticoïde par voie topique
TLR3	Toll Like Receptor 3
TNF	Tumor Necrosis Factor
Treg	Lymphocyte T régulateur
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
UCA	Acide Urocanique
UV	Ultraviolet
6-MP	6-Mercapto-Purine
6-TGN	6-Thioguanine Nucléotide

## **LISTE DES FIGURES :**

<b><u>Figure 1</u></b> : Facteurs prédisposants au développement de la dermatite atopique.....	12
<b><u>Figure 2</u></b> : Localisation de la dermatite atopique en fonction de l'âge.....	14
<b><u>Figure 3</u></b> : Eczéma dans le creux du coude.....	14
<b><u>Figure 4</u></b> : Dermatite atopique sur les mains.....	15
<b><u>Figure 5</u></b> : Dermatite atopique palpébrale.....	15
<b><u>Figure 6</u></b> : Dermatite intrinsèque et extrinsèque.....	16
<b><u>Figure 7</u></b> : Les différents stades cutanés de la dermatite atopique.....	17
<b><u>Figure 8</u></b> : Coupe histologique de peau chez un individu sain et un individu atteint de la pathologie en fonction du stade.....	18
<b><u>Figure 9</u></b> : Lésions chroniques et complications de la dermatite atopique.....	19
<b><u>Figure 10</u></b> : Les infections : complications de la dermatite atopique.....	19
<b><u>Figure 11</u></b> : L'érythrodermie, une des complications de la dermatite atopique.....	20
<b><u>Figure 12</u></b> : Molluscum contagiosum chez un patient atteint de dermatite atopique.....	21
<b><u>Figure 13</u></b> : Échelle d'évaluation ADCT.....	24
<b><u>Figure 14</u></b> : Échelle SCORAD.....	25
<b><u>Figure 15</u></b> : Échelle DLQI.....	26
<b><u>Figure 16</u></b> : Échelle EASI.....	27
<b><u>Figure 17</u></b> : Échelle IGA.....	28
<b><u>Figure 18</u></b> : Différence histologique de la barrière cutanée entre un individu sain et un individu atteint de la pathologie.....	29
<b><u>Figure 19</u></b> : Les différentes couches de la peau.....	30
<b><u>Figure 20</u></b> : Métabolisme de la filaggrine.....	31
<b><u>Figure 21</u></b> : Gène de la filaggrine.....	32
<b><u>Figure 22</u></b> : Conséquences de l'absence de la filaggrine.....	32
<b><u>Figure 23</u></b> : Fonction des zona occludens.....	33
<b><u>Figure 24</u></b> : Mécanisme immunoallergique de la dermatite atopique.....	35
<b><u>Figure 25</u></b> : Domaines de liaisons des corticoïdes.....	41
<b><u>Figure 26</u></b> : Les glucocorticoïdes et leur récepteur.....	42
<b><u>Figure 27</u></b> : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....	43
<b><u>Figure 28</u></b> : L'unité phalangette.....	46
<b><u>Figure 29</u></b> : Mécanisme d'action du tacrolimus.....	49
<b><u>Figure 30</u></b> : Mécanisme d'action de l'azathioprine.....	52

<b><u>Figure 31</u></b> : Mécanisme d'action du mycophénolate mofétil.....	53
<b><u>Figure 32</u></b> : Mécanisme d'action IL31. ....	55
<b><u>Figure 33</u></b> : Mécanisme d'action intracellulaire de l'IL31.....	56
<b><u>Figure 34</u></b> : Mécanisme d'action du dupilumab.....	57
<b><u>Figure 35</u></b> : Sites d'action du dupilumab.....	58
<b><u>Figure 36</u></b> : Cascade de signalisation du récepteur de type 1 et 2 de l'interleukine 4.....	59
<b><u>Figure 37</u></b> : Mécanisme d'action du tralokinumab.....	61
<b><u>Figure 38</u></b> : Mécanisme d'action du némolizumab.....	63
<b><u>Figure 39</u></b> : Mécanisme d'action du lébrikizumab.....	64
<b><u>Figure 40</u></b> : Mécanisme d'action du sécukinumab.....	65
<b><u>Figure 41</u></b> : Résultats des essais cliniques d'une étude de phase 2 du sécukinumab.....	67
<b><u>Figure 42</u></b> : Mécanisme d'action du mépolizumab.....	68
<b><u>Figure 43</u></b> : Mécanisme d'action du fézakinumab.....	69
<b><u>Figure 44</u></b> : Effets cellulaires de l'OX 40.....	71
<b><u>Figure 45</u></b> : Mécanisme d'action de l'OX40.....	71
<b><u>Figure 46</u></b> : Mécanisme d'action du tézépélumab.....	75
<b><u>Figure 47</u></b> : Étude du tézépélumab.....	75
<b><u>Figure 48</u></b> : Résultats de l'étude du tézépélumab.....	76
<b><u>Figure 49</u></b> : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK.....	77
<b><u>Figure 50</u></b> : Les différents inhibiteurs de JAK.....	78
<b><u>Figure 51</u></b> : Résultats de la cure thermique d'Avène.....	82
<b><u>Figure 52</u></b> : Cure thermique de la Roche Posay, massage sous eau thermique.....	83
<b><u>Figure 53</u></b> : Prise en charge de la dermatite atopique.....	90

## **LISTE DES TABLEAUX :**

<b><u>Tableau 1</u></b> : Facteurs de risque et facteurs protecteurs de la dermatite atopique.....	38
<b><u>Tableau 2</u></b> : Émoullients utilisés dans la dermatite atopique.....	41
<b><u>Tableau 3</u></b> : Spécialités à base de corticoïdes en fonction de leur classe d'activité internationale.....	45
<b><u>Tableau 4</u></b> : Efficacité de l'amlitelimab à HD et à LD par rapport au placebo en fonction de l'EASI et de l'IGA.....	72
<b><u>Tableau 5</u></b> : Efficacité du rocatinlimab en fonction du dosage comparé au placebo.....	73
<b><u>Tableau 6</u></b> : Les inhibiteurs de JAK <i>per os</i> .....	80
<b><u>Tableau 7</u></b> : ASMR des inhibiteurs de JAK.....	81
<b><u>Tableau 8</u></b> : Phytothérapie utilisée en dermatite atopique.....	88
<b><u>Tableau 9</u></b> : Huiles essentielles utilisées dans la dermatite atopique.....	88

## 1 INTRODUCTION

La dermatite atopique également connue sous le nom **d'eczéma atopique** est une maladie inflammatoire de la peau. Elle affecte principalement le nourrisson (touchant environ 1 enfant sur 10) et tend à s'atténuer avec le temps, en général vers l'âge de 5 ans. Cependant, dans 10 à 15% des cas, la dermatite atopique persiste à l'âge adulte [1].

Cette condition se caractérise essentiellement par une **xérose** (dessèchement cutané), **un prurit** (démangeaisons) et des **plaques érythémateuses**. Les poussées récurrentes perturbent considérablement la qualité de vie en provoquant des troubles du sommeil et en ayant un impact psychologique sur les personnes atteintes de cette maladie chronique.

De plus, la plupart des traitements actuels ont une action en diminuant les symptômes des poussées mais **ne contribuent pas à la guérison complète** de la pathologie.

Les mécanismes sous-jacents de la dermatite atopique sont **multiples** et résultent de **facteurs génétiques, environnementaux et allergiques**, ce qui rend la prise en charge de la maladie délicate et complique le développement de nouveaux traitements.

Cette pathologie, en **augmentation** dans la société actuelle, engendre le côtoiement presque quotidien de l'équipe officinale avec des patients atteints de dermatite atopique à l'officine, que ce soit via le biais d'ordonnances ou de patients demandeurs de conseils.

Ainsi l'équipe doit être en mesure d'expliquer la pathologie, sa prise en charge, sa prévention ainsi que les traitements possibles dont les biothérapies. Un certain nombre de molécules sont en cours d'essais cliniques ou arrivent sur le marché pour faire face à cette augmentation de patients atteints de dermatite atopique, ainsi qu'au peu d'efficacité et aux effets indésirables fréquents des traitements classiques.

Dans cette thèse nous examinerons dans un premier temps les **généralités** et la **physiopathologie** de la dermatite atopique afin mieux comprendre cette maladie.

Puis, nous aborderons dans un second temps les **traitements classiques** et schémas thérapeutiques actuellement sur le marché.

Enfin, dans la dernière partie, nous nous pencherons plus en détails sur les nouvelles approches thérapeutiques basées sur les **biothérapies** qui font progressivement leur entrée sur le marché. Ces thérapies ouvrent de nouvelles possibilités de traitements et de prise en charge pour des patients non soulagés par les molécules actuelles.

## 2 DERMATITE ATOPIQUE

### 2.1 Définitions et généralités

La dermatite désigne une inflammation de la peau qui se traduit par l'apparition de plaques rouges, en relief, aux contours irréguliers. De petites vésicules, souvent rompues par le grattage, peuvent y être associées, entraînant des lésions superficielles appelées excoriations. Cette affection s'accompagne d'un prurit intense, responsable de rougeurs et d'une desquamation cutanée.[2].

Le terme **atopie (Figure 1)** vient du médecin britannique Arthur Coca. Il a utilisé ce mot dans les années 1920 pour décrire la prédisposition des individus à développer des réactions allergiques au contact d'éléments de l'environnement normalement sans effet (ex : poussières, poils d'animaux, pollens...). Dans le cadre de la dermatite atopique, il s'agit de l'ensemble de plusieurs facteurs tels que la prédisposition génétique et l'environnement qui vont provoquer les symptômes [3].



\*Dermatite atopique localisée : « eczéma de contact » ou eczéma allergique des mains : Professions à risque (ménagères, travailleurs manuels, agriculteurs, coiffeurs, etc.)

Vingtaine de substances : Sels de chrome (ciments, peintures, eau de javel, cuirs), nickel (bijoux), Latex, caoutchouc (gants, bottes), Lanoline (parapharmacie), résine de pin (pansements, colles), solvants (peintures, colles), colorants, parfums

**Figure 1 :** Facteurs prédisposants au développement de la dermatite atopique,

*Cours de dermatologie de Mr Chataigneau.*

### 2.2 Prévalence

La dermatite atopique est l'une des affections cutanées les plus répandues dans le monde. Elle fait partie avec l'acné et le psoriasis des trois pathologies dermatologiques les plus répandues. Sa prévalence globale est estimée à environ 15 à 30% chez les enfants et environ 2% à 10% chez les adultes. Selon la

Société Française de Dermatologie (SFD) en 2017, on estime que 2,5 millions de français âgés de 15 ans et plus sont atteints de dermatite atopique, ce qui représente environ 4,65 % de la population. Il convient toutefois de noter que ces chiffres peuvent varier en fonction des études et des populations examinées [4].

Plusieurs études se sont intéressées à la prévalence et aux tendances épidémiologiques de la dermatite atopique. Parmi elles se trouve l'étude DAPHNE en France ; il s'agit d'une étude multicentrique en conditions réelles. Elle a inclu 816 patients dont l'âge moyen était de 36,9 ans entre décembre 2018 et mars 2020. Les patients adultes atteints de dermatite atopique ont été recrutés lors de consultations dermatologiques spontanées. Parmi ces patients, 25,1 % ont développé de la dermatite à l'âge adulte. De plus, 32,8 % ont eu une dermatite atopique dans leur enfance, une absence de symptômes pendant l'adolescence avant une réapparition à l'âge adulte.

En outre, 48,9% des patients ont consulté un allergologue à l'âge adulte et 48,1% avaient comme comorbidités associés la rhinite saisonnière et 43,2% de l'asthme [5].

Il s'agit ainsi d'une pathologie courante qui se retrouve à tout âge et qui nécessite des critères de diagnostic précis selon la clinique du patient.

## 2.3 Aspects cliniques et diagnostic

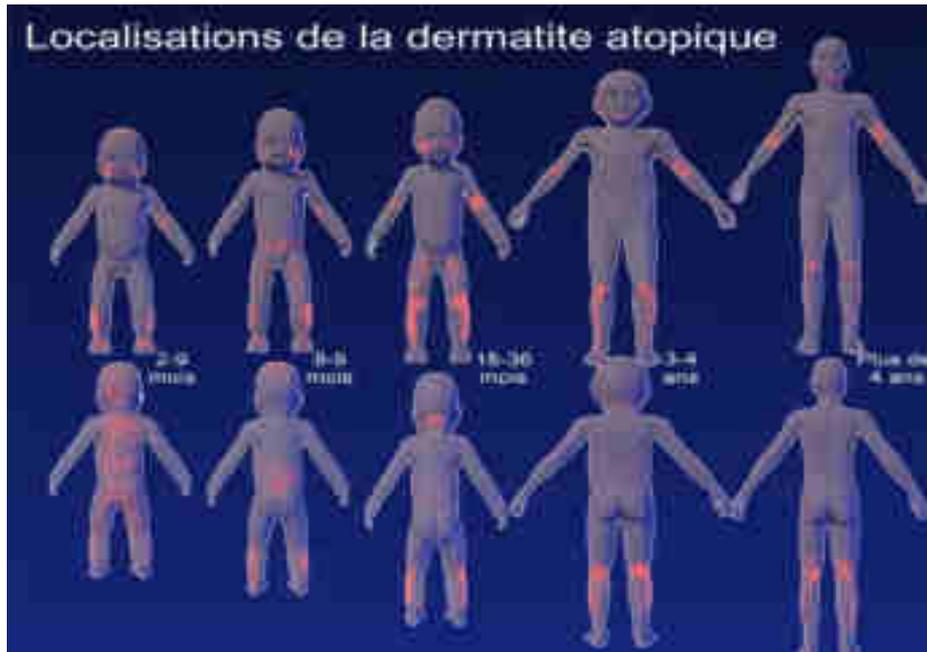
### A) Clinique variant avec l'âge

Le diagnostic de la dermatite atopique est essentiellement **anamnestique** et **clinique**. Il repose sur l'observation et l'évaluation des lésions et des signes cliniques ainsi que sur le questionnement du patient concernant ses antécédents personnels et familiaux.

Les critères établis s'appuient sur ceux de l'**United Kingdom working party** (1994). La dermatite atopique s'accompagne toujours de prurit et d'au moins trois des critères de la liste suivante : (liste ci-dessous extraite de la SFD) [6]

- « Antécédents personnels de dermatite (creux poplités, faces antérieures des chevilles, du cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans ;
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans) ;
- Antécédent de xérose cutanée diffuse au cours de l'année précédente ;
- Eczéma des plis atteignant les joues, le front ou la convexité des membres chez l'enfant de moins de 4 ans ;
- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable pour un enfant de plus de 4 ans) ».

Les signes et la localisation des lésions varient selon l'âge (**Figure 2**) :



**Figure 2 :** Localisation de la dermatite atopique en fonction de l'âge. *Pédiatrie CHU Nice. Internet. Disponible sur : <https://www.pediatres-nice.fr/2020/07/19/dermatite/>*

**Avant 2 ans :** les lésions sont erythématosquameuses (plaques rouge associées à des squames) parfois suintantes. Elles se localisent principalement sur le visage (joues, front et menton) de manière symétrique ainsi que sur la face externe des jambes et des bras.

**Après 2 ans :** Les lésions sont moins suintantes, lichénifiées. Elles se situent de manière générale dans le grands plis (cou, coudes (**Figure 3**), creux poplités et autres plis, sous fessier) ainsi que sur le dos des mains (**Figure 4**), poignets et chevilles. Le visage est atteint au niveau des paupières (**Figure 5**) mais l'incidence reste moindre comparée aux moins de 2 ans [2].

**Figure 3 :** Eczéma dans le creux du coude. *Internet. CHU Nantes. Disponible sur : [https://www.chu-nantes.fr/medias/photo/eczema-infecte\\_1411572292053-jpg](https://www.chu-nantes.fr/medias/photo/eczema-infecte_1411572292053-jpg)*





**Figure 4** : Dermatite atopique sur les mains. *Eczéma Syndrome. Internet. Wikipédia. Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Eczéma\\_%28syndrome%29](https://fr.wikipedia.org/wiki/Eczéma_%28syndrome%29)*

**Figure 5** : Dermatite atopique palpébrale. *La Roche-Posay. Internet. Disponible sur : <https://www.laroche-posay.fr/l-edito-peau/eczema-ou-peau-seche/eczema-des-yeux-et-des-paupieres-causes-et-traitement/eczema-des-yeux-et-des-paupieres.html>*



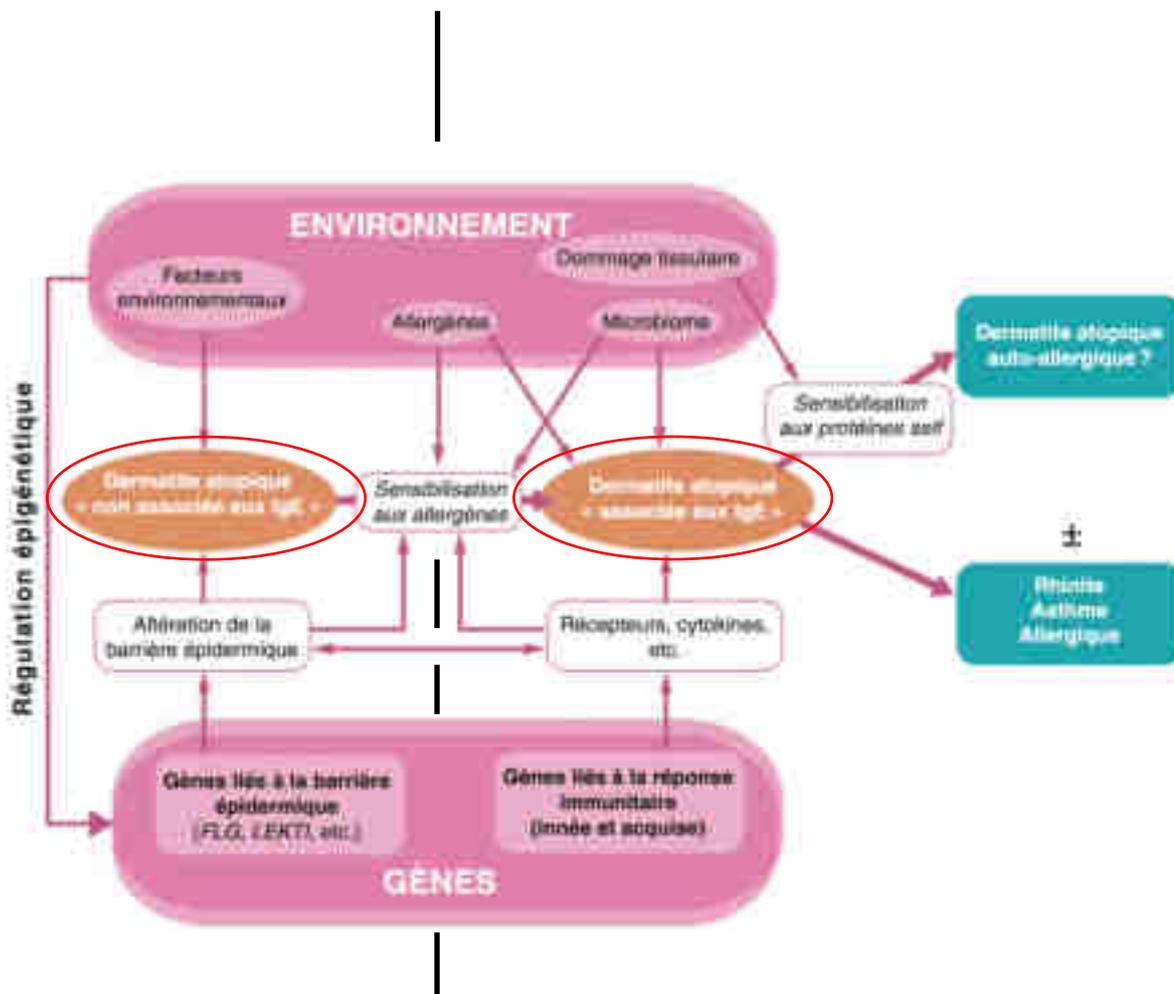
En plus d'avoir des localisations différentes en fonction de l'âge, la dermatite atopique peut être de deux types : extrinsèque ou intrinsèque.

## **B) Dermatite intrinsèque et extrinsèque**

Il existe plusieurs formes physiopathologiques même si la clinique est considérée comme identique.

D'une part, la **dermatite atopique intrinsèque** qui est la dermatite atopique **allergique**. Elle correspond à la sensibilisation vis-à-vis des allergènes : pneumallergènes (acariens, poils d'animaux, pollens...) et trophallergènes (aliments). C'est la dermatite atopique « associée aux IgE » (**Figure 6**). Elle induit une production de lymphocytes T et d'immunoglobulines de type E (IgE) spécifiques. Elle est associée à des manifestations cliniques respiratoires tels que l'asthme, la rhinite et la conjonctivite. Elle est mise en évidence via prick test (tests cutanés allergologiques) et/ou des patchs tests positifs au pneumallergène. C'est la plus connue sur le plan physiopathologique [7].

D'autre part, la **dermatite atopique extrinsèque** qui est liée à des facteurs environnementaux. C'est la dermatite atopique « non associée aux IgE » (**Figure 6**). Elle n'est donc pas associée à des symptômes respiratoires tels que l'asthme ou la rhinite. Elle est négative aux pricktests. C'est la dermatite la moins connue actuellement alors qu'elle représente la moitié des cas de dermatite atopique chez l'enfant et l'adulte [7].



**Figure 6 :** Dermatite intrinsèque et extrinsèque.

*Lexipatho. Internet. Disponible sur : <https://www.lexipatho.fr/238-dermatite-atopique>*

## 2.4 Clinique

La dermatite atopique évolue par **poussées** au fil du temps. L'état cutané peut donc varier en fonction des périodes. Il existe plusieurs stades de la pathologie (**Figure 7**), chacun présentant des caractéristiques cutanées particulières et étant plus ou moins prurigineux.



**Figure 7 :** Les différents stades cutanés de la dermatite atopique.

*Abbvie. Internet. Disponible sur :*

<https://www.abbviepro.com/fr/fr/immunologie/dermatologie/pathologies-et-environnement/la-dermatite-atopique-mieux-connaître-da-mieux-prendre-en-charge.html>

#### A) Eczéma aigu

L'eczéma aigu apparaît de manière soudaine. Il se caractérise par des **plaques rouges** œdémateuses aux bords non délimités et d'aspect rugueux. Histologiquement, cela se manifeste par une acanthose<sup>1</sup> des cellules de Malpighi<sup>2</sup> ainsi qu'une spongiose<sup>3</sup> à l'origine de papulo-vésicules érythémateuses associées ou non à un suintement (**Figure 8**). **Les vésicules sont claires** à têtes d'allumettes à peine visibles et translucides. Les vésicules peuvent s'assécher ou se rompre, libérer un liquide de suintement provoquant dans certains cas des infections cutanées [8].

#### B) Eczéma subaigu

Les lésions subaiguës se caractérisent par des plaques érythémato-squameuses non délimitées avec **stries de grattage**. Elles évoluent vers un **assèchement progressif**. Les lésions sont recouvertes de croûtes et squames de tailles différentes [8].

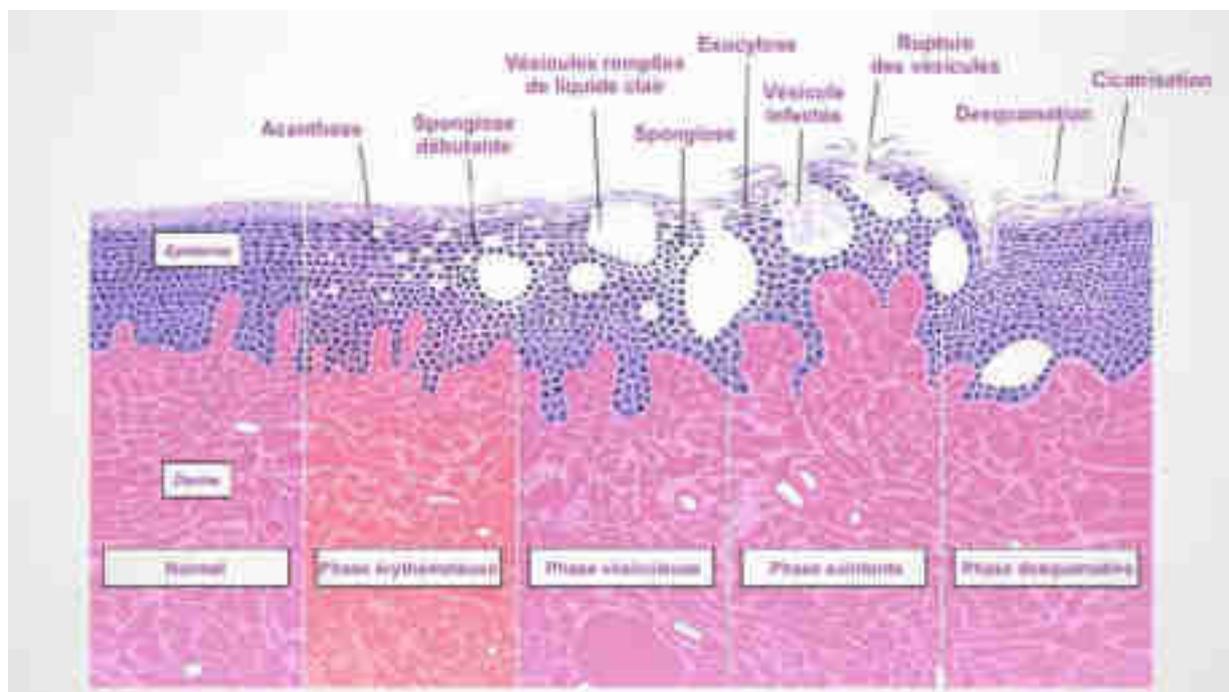
<sup>1</sup> Acanthose : épaissement de l'épiderme (couche superficielle de la peau)

<sup>2</sup> Cellules de Malpighi : cellules formant la plus grande partie de l'épiderme

<sup>3</sup> Spongiose : Dissociation des cellules de l'épiderme formant des vésicules

## C) Eczéma chronique et lichénification

Dans le stade chronique, apparaît une **lichénification** avec épaissement de la peau (**Figure 8**). Il s'agit d'un eczéma sec avec des stries de grattage. Les lésions sont circonscrites, roses, rouges foncés, avec un prurit de longue durée et des **démangeaisons** importantes [8].



**Figure 8 :** Coupe histologique de peau chez un individu sain et un individu atteint de la pathologie en fonction du stade.

FDA. Internet. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931826/document>

Chaque stade de la pathologie peut être à l'origine de complications plus ou moins graves.

## 2.5 Complications

### A) Complications de la pathologie

#### a. Lésions chroniques

Le grattage fréquent et régulier va provoquer l'apparition de lésions chroniques (**Figure 9**). Il en résulte un épaissement de la peau et qui devient plus foncée (lichénification) et dans certains cas l'apparition d'un **prurigo nodulaire**. Ces papules peuvent être associées à des vésicules. L'inflammation persistante va favoriser l'ulcération de ces vésicules

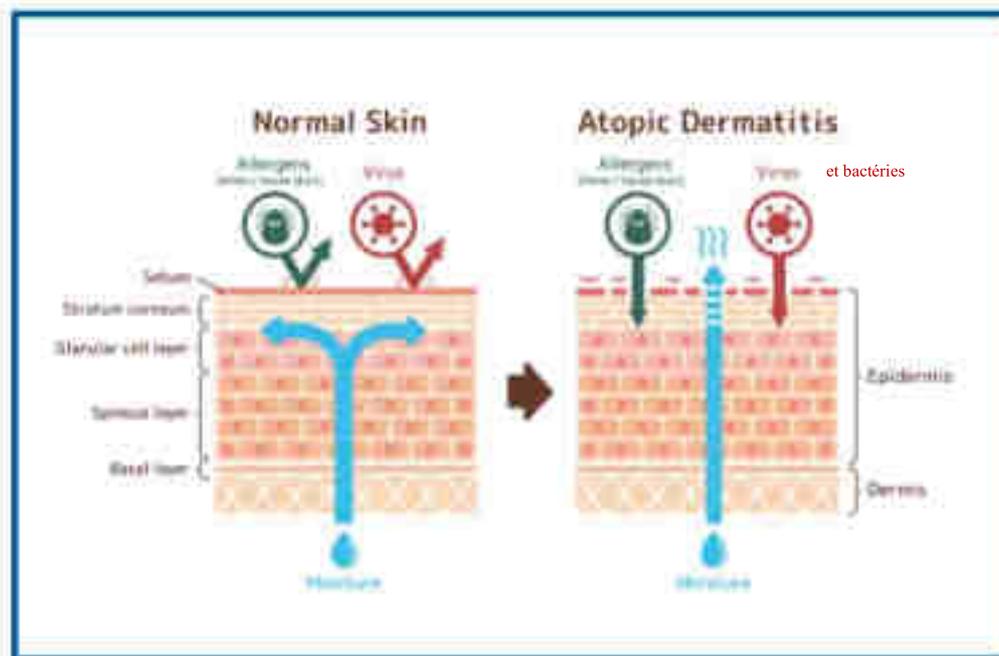
Ces dernières provoquent des sensations de picotement, **brûlure** et piqûres associées à un **prurit important**. Ces papules peuvent se rencontrer sur l'ensemble du corps et laisser des cicatrices, des stries de grattages et des excoriations [7]. [9]



**Figure 9 :** Lésions chroniques et complications de la dermatite atopique.

Association Eczéma. Internet. Disponible sur : <https://www.associationeczema.fr/eczema-et-le-prurigo-nodulaire/>

**b. Infections bactériennes**



**Figure 10 :** Les infections : complications de la dermatite atopique.

Internet. Disponible sur : <https://www.medicoverhospitals.in/fr/maladies/la-dermatite-atopique/>

Les lésions dues au grattage altèrent la barrière cutanée et favorisent la perte en eau à l'origine d'une fragilisation de la peau (**Figure 10**). S'en suit une **perturbation du microbiote cutané** et une diminution de production des peptides antimicrobiens par baisse des microorganismes présents de

manière commensale. La perturbation de l'immunité va permettre la **colonisation** par le staphylocoque (*Staphylococcus aureus*) [10]

La bactérie va être à l'origine de la production de molécules qui stimulent les cellules mastocytaires et augmentent le prurit : l'alpha toxine qui endommage les kératinocytes, et la protéine A engendrant une augmentation de libération de cytokines et lipoprotéines pro-inflammatoires. [10]

### c. **Érythrodermie**

Dans de très rares cas, à la suite d'une dermatite sévère, une **généralisation de l'eczéma** peut survenir ; c'est ce que l'on appelle l'érythrodermie. L'érythème recouvre **plus de 70% de la surface corporelle** et la surface cutanée est rouge et luisante (**Figure 11**). Dans un second temps, la peau peut subir une desquamation, une lichénification et l'apparition de croûtes.

Outre les symptômes locaux, l'érythrodermie peut être associée à de la **fièvre** et des **frissons** du fait de l'inflammation cutanée importante. Cette complication peut apparaître de manière soudaine ou progressivement. Il s'agit d'une **urgence dermatologique** pouvant être mortelle qui nécessite une hospitalisation [11].



**Figure 11 :** L'érythrodermie, une des complications de la dermatite atopique.

Internet. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/image/erythrodermie>

#### d. Infections virales

Les personnes atteintes de dermatite atopique sont plus sujet à l'**eczéma herpétiforme** (EH). Il s'agit d'une infection cutanée causée par le virus de l'herpès ; HSV (Herpès simplex virus) de type 1 majoritairement qui se manifeste chez environ 3 % des sujets atteints par la dermatite atopique. [12]

L'EH se manifeste par des vésicules confluentes caractéristiques de 2 à 3 mm dans les zones touchées par la dermatite ainsi que par de la fièvre et une adénopathie. Les atteintes corporelles sont principalement au niveau du visage du coup et de la partie supérieure du tronc. Dans certains cas, l'œil peut être atteint par une lésion cornéenne. [12]

Les patients atteints d'EH ont une diminution des interférons, une augmentation des polynucléaires éosinophiles ainsi qu'un taux élevé d'igE. Les changements de ces paramètres provoquent une baisse de défenses face aux infections virales cutanées tel que le virus de l'herpès. [12]

L'eczéma herpétiforme n'est pas à prendre à la légère et peut mettre en jeu le pronostic vital du patient en engendrant une défaillance des organes dans les cas les plus graves. [12]

Ces patients sont également davantage exposés aux infections virales telles que le **molluscum contagiosum (Figure 12)**. Ce dernier franchit la barrière cutanée par suite de la fragilisation de la barrière cutanée causée par la dermatite atopique. Le grattage et les lésions provoquées facilitent son passage.

Il est à l'origine de petits nodules ronds de la couleur de la peau avec une surface brillante. Ils sont dans la majeure partie des cas sans gravité mais les nodules sont souvent présents de manière nombreuse et le prurit engendré peut être désagréable et perturber la qualité de vie du patient[13].



**Figure 12 :** Molluscum contagiosum chez un patient atteint de dermatite atopique.

*Internet. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061501/>*

#### e. **Retentissement psychologique**

Le prurit important, les poussées récurrentes, les traitements non curatifs, le manque de sommeil, l'impact sur la vie et les activités quotidiennes sont des effets de la dermatite atopique pouvant causer un retentissement psychologique chez les patients tels que la **dépression, l'anxiété** ou dans le pire des cas des **idées suicidaires**.

Une étude a recensé 352 adultes (174 patients touchés par la maladie ont été comparés à un groupe contrôle de 178 patients sains) ; ceci a permis d'évaluer l'impact de la dermatite et son effet psychologique. 74,7% des patients présentant de la dermatite atopique avaient un score EASI >21, qualifié d'atteinte sévère.

Un questionnaire d'autoévaluation, Beck Depression Inventory (BDI), a été rempli par tous les participants afin de d'évaluer les symptômes et caractéristiques de dépression chez les patients. Les effets de la dépression ont été retrouvés de manière significative chez 56,9% de patients avec de la dermatite en comparaison avec 15,7% dans le groupe contrôle [14].

Dans un deuxième temps l'échelle DLQI a été utilisée afin d'évaluer l'impact de la pathologie sur la vie quotidienne. Seul 2 patients atteints de la pathologie affirment n'avoir aucun retentissement, 36 ont un effet modéré (Score entre 6 et 10) et 110 patients soit 63,3% un effet important. (Score supérieur à 11). [14]

#### B) **Évaluation de la gravité**

Afin d'éviter les complications et pour améliorer la prise en charge du patient, des échelles d'évaluation de la sévérité de la pathologie ont été créées. Elles permettent, d'une part, au clinicien **d'estimer la gravité** de la pathologie et ainsi de prescrire le traitement adapté ; d'autre part, des échelles d'auto-évaluation existent pour le patient afin de **faire le point sur son traitement** et de **l'impact de la pathologie sur sa qualité de vie**.

Pour cela les questionnaires disposent de plusieurs questions notamment sur la fréquence et l'intensité des symptômes mais aussi sur l'impact de la maladie sur les tâches quotidiennes et le sommeil afin de définir un score.

**a. Echelle: Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)**

Il s'agit d'un outil qui peut être utilisé soit par le médecin soit par le patient en auto-évaluation et est composé de 6 questions. Il s'utilise chez les adultes et enfants de plus de 12 ans. Il aborde la sévérité, la fréquence des épisodes et l'incidence sur le sommeil, le niveau de gêne et **l'impact sur la vie quotidienne** ainsi que l'influence sur l'humeur.

Il suffit de répondre à chaque question en attribuant une note de 0 (aucun symptôme) à 4 (gêne très importante). La somme des points des réponses aux 6 questions donnent un score total compris entre 0 et 24. Plus on se rapproche de 24 plus la sévérité de la pathologie est importante. **(Figure 13)**

Si le score total est supérieur ou égal à 7 points ou que le score a augmenté d'au moins 5 points depuis la dernière utilisation du questionnaire, la dermatite atopique semble alors non contrôlée [15]. Il est ainsi suggéré de se rapprocher de son médecin traitant ou de son médecin spécialiste.

Ce questionnaire existe maintenant en ligne via un QR code afin de simplifier la réalisation du questionnaire.

Revoir votre questionnaire en ligne  
à tout moment sur [www.adct.org](#)

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

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'impact de votre DA sur votre vie.



**sanofi**

Sanofi-aventis France  
82 avenue Raspail  
94250 GENTILLY

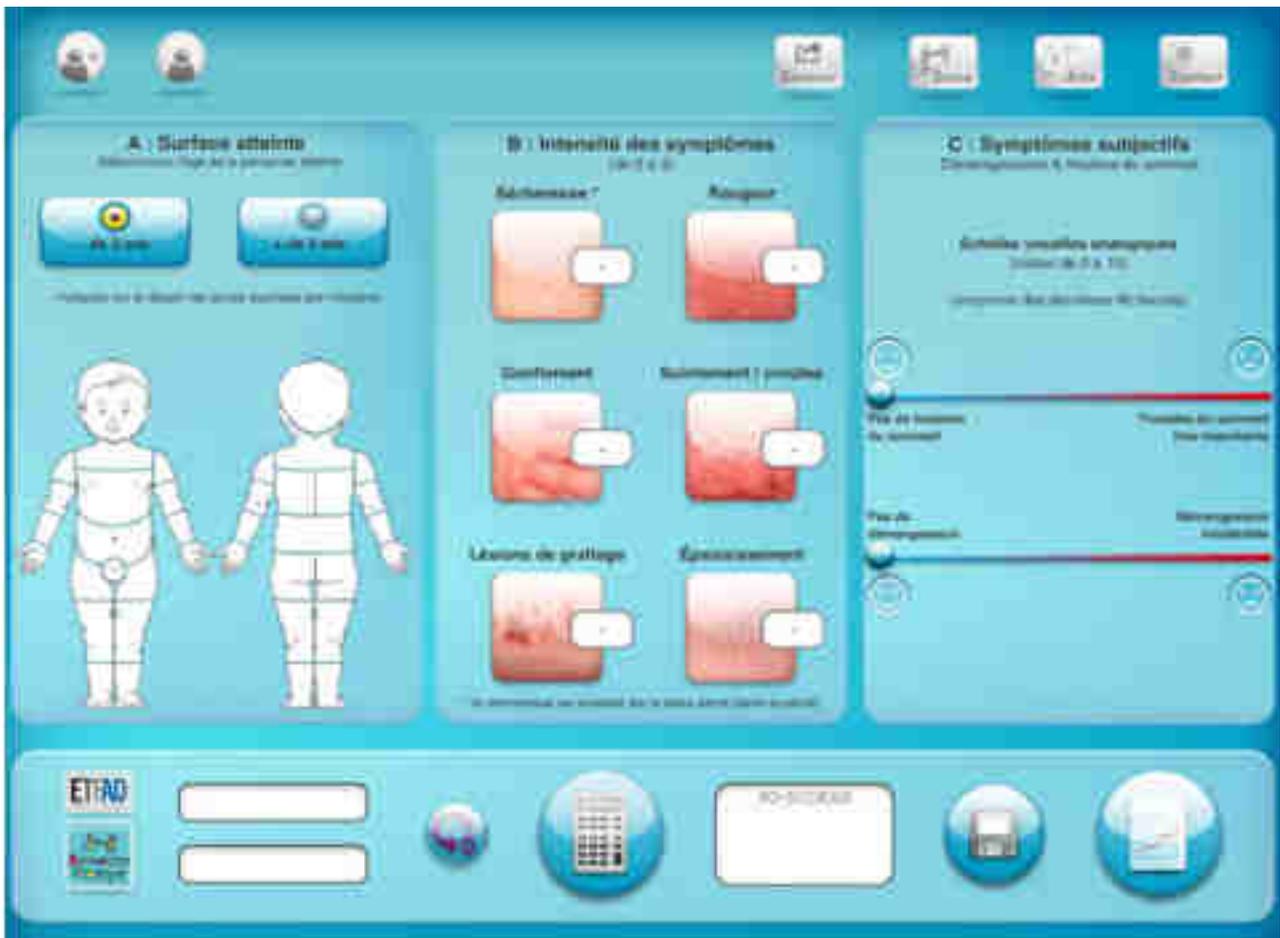
**Figure 13 :** Echelle d'évaluation ADCT.

Sanofi. Internet. D'après [15]

**b. Échelle : SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD)**

L'échelle SCORAD est l'**outil de référence** pour évaluer la sévérité de la dermatite atopique. L'échelle de gravité est comprise entre 0 et 103 (très sévère). Elle prend en compte les surfaces atteintes, l'intensité et les symptômes subjectifs. On estime que la pathologie est peu sévère si on observe un score inférieur à 25, modérée entre 25 et 50 et sévère si supérieure à 50.

Une application smartphone a été développée contenant ce questionnaire avec une version pour les patients (**Figure 14**) et une version pour les professionnels de santé. Il permet de compléter le questionnaire en choisissant son âge, la localisation des lésions ainsi que le stade de la pathologie via des photos qui permettent une meilleure réponse aux questions. Ce questionnaire est disponible en 19 langues [16].



**Figure 14 :** Échelle SCORAD.

*Dermatite atopique. Internet. Disponible sur : <https://www.dermatite-atopique.fr/comprendre/evaluation-de-la-severite-de-la-dermatite-atopique/>*

**c. Echelle: Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

Le DLQI est une échelle contenant 10 questions concernant l'impact de la maladie et du traitement sur la **qualité de vie du patient**. Chaque question possède une réponse possible entre 0 (signifiant pas du tout de symptôme) et 3 (énormément) (**Figure 15**). A la fin des 10 questions, le total des points est comptabilisé et permet l'obtention d'un score. L'impact sur la qualité de vie est considérée comme légère si le score est inférieur à 5, modéré entre 6 et 10 et sévère si le patient obtient un score supérieur à 10 [6].

**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) ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **compléssé(e)** par votre problème de peau ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     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** ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement empêché** de **travailler** ou **étudier** ?  
 Oui     Non     Non concerné(e)  
 Si la réponse est à Non : votre problème de peau vous a-t-il **gêné(e)** dans votre **travail** ou vos **études** ?  
 Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos **relations avec votre conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre **vie sexuelle** difficile ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     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 ?  
 Enormément     Beaucoup     Un peu     Pas du tout     Non concerné(e)

Score final DLQI : \_\_\_\_\_ (0-30)

**Figure 15 :** Echelle DLQI.

SFD. Internet. Disponible sur : <https://www.sfdermato.org/upload/scores/dlqi-bbfd6e5efebddec92aaf981ab754a292.pdf>

**d. Echelle: Eczema Area and Severity Index (EASI)**

L'EASI est une échelle beaucoup utilisée lors des essais cliniques afin d'évaluer la sévérité des symptômes ainsi que la **surface corporelle atteinte**. Pour cela la zone atteinte ainsi que la gravité des signes vont être quantifié afin d'obtenir un score entre 0 et 72 (**Figure 16**). La pathologie est considérée comme légère si le score obtenu se situe entre 1 et 7, modérée entre 7 et 21 et sévère si supérieure à 21 [16].

**Eczema Area and Severity Index (EASI) case report form - age ≥ 8 years**

**Area of Involvement:** Each body region has potentially 100% involvement. Score 0 to 6 based on the following table:

% Involvement	0	1-9%	10 - 29%	30 - 49%	50 - 69%	70 - 89%	90 - 100%
Region score	0	1	2	3	4	5	6

**Severity of Signs:** Grade the severity of each sign on a scale of 0 to 3:

0	None
1	Mild
2	Moderate
3	Severe

- ✓ Take an average of the severity across the involved area.
- ✓ Half points (1.5 and 2.5) may be used. 0.5 is not permitted – if a sign is present it should be at least mild (1)

**Scoring table:**

Body region	Erythema (0-3)	Edema/ Papulation (0-3)	Excoriation (0-3)	Lichenification (0-3)	Region score (0-6)	Multiplier	Score per body region
Head/neck	{ +	+	+	}	X	X 0.1	
Trunk	{ +	•	•	}	X	X 0.3	
Upper extremities	{ +	•	•	}	X	X 0.2	
Lower extremities	{ +	•	•	}	X	X 0.4	
The final EASI score is the sum of the 4 region scores:							_____
							(0-72)

**Figure 16 :** Échelle EASI.

SFD. Internet. Disponible sur : <https://www.sfdermato.org/page-27-scores-et-echelles>

**e. Echelle: Investigator Global Assessment (IGA)**

L'IGA est l'évaluation globale par l'investigateur ; en général le dermatologue. Il se présente sous la forme d'une échelle permettant de **grader la sévérité de l'apparence globale des lésions** à un temps donné. Ce questionnaire est gradé de 0 à 4, 4 étant les symptômes les plus importants (**Figure 17**). Un des inconvénients est que cet outil n'inclut pas la surface corporelle atteinte [16].

Score	Description
0	Aucun signe inflammatoire de DA (pas d'érythème, pas d'induration/relief, pas de lichénification, pas de suintement/croûtes. Une hyperpigmentation et/ou hypopigmentation post-inflammatoire peuvent être présentes
1	Érythème à peine visible, induration/relief à peine perceptibles et/ou minime lichénification. Pas de suintement/croûtes
2	Érythème léger mais bien visible (rose), induration/relief légers mais perceptibles et/ou lichénification légère mais nette. Pas de suintement/croûtes
3	Érythème bien visible (rouge). Induration/relief bien perceptibles et/ou lichénification bien visible. Suintement/croûtes possibles
4	Érythème sévère bien marqué (rouge intense). Induration/relief marqués et/ou lichénification marquée. La dermatose est étendue en surface. Suintement/croûtes possibles

**Figure 17 :** Échelle IGA.

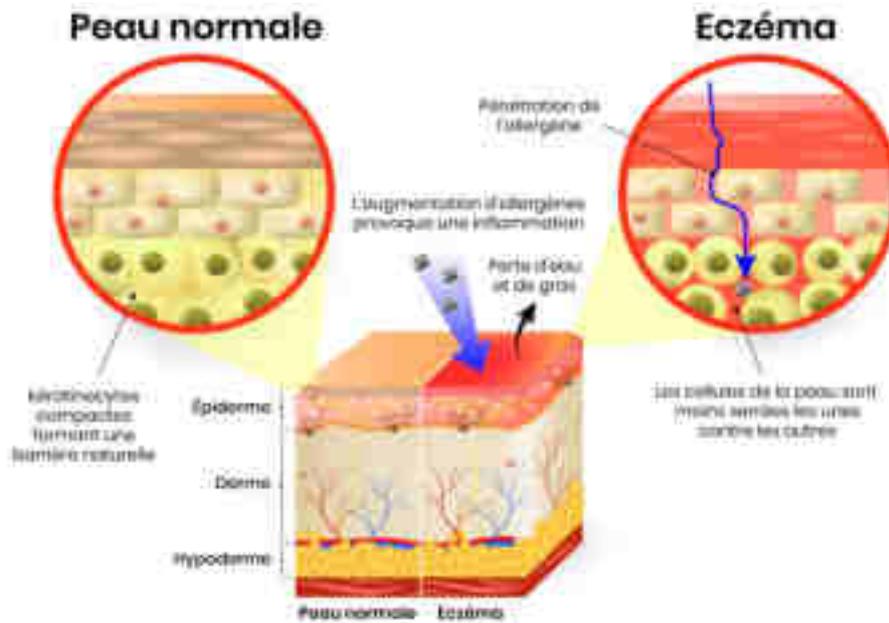
*Internet. D'après [16]*

### 3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Afin de mieux appréhender la prise en charge de la pathologie et de ses traitements, il est important de comprendre sa physiopathologie.

Tout d'abord, faisons un rappel sur la barrière cutanée de la peau. Cette dernière, à l'état normal présente des kératinocytes compacts faisant office de barrière naturelle. Ils permettent la protection en limitant les déperditions hydriques et protègent l'organisme face à la pénétration d'agents infectieux et/ou d'allergènes.

La **fragilisation** de cette barrière joue un rôle important face à l'apparition de la dermatite atopique (**Figure 18**). Nous verrons dans cette partie les mécanismes responsables de la vulnérabilité de la couche cornée.



**Figure 18 :** Différence histologique de la barrière cutanée entre un individu sain et un individu atteint de la pathologie.

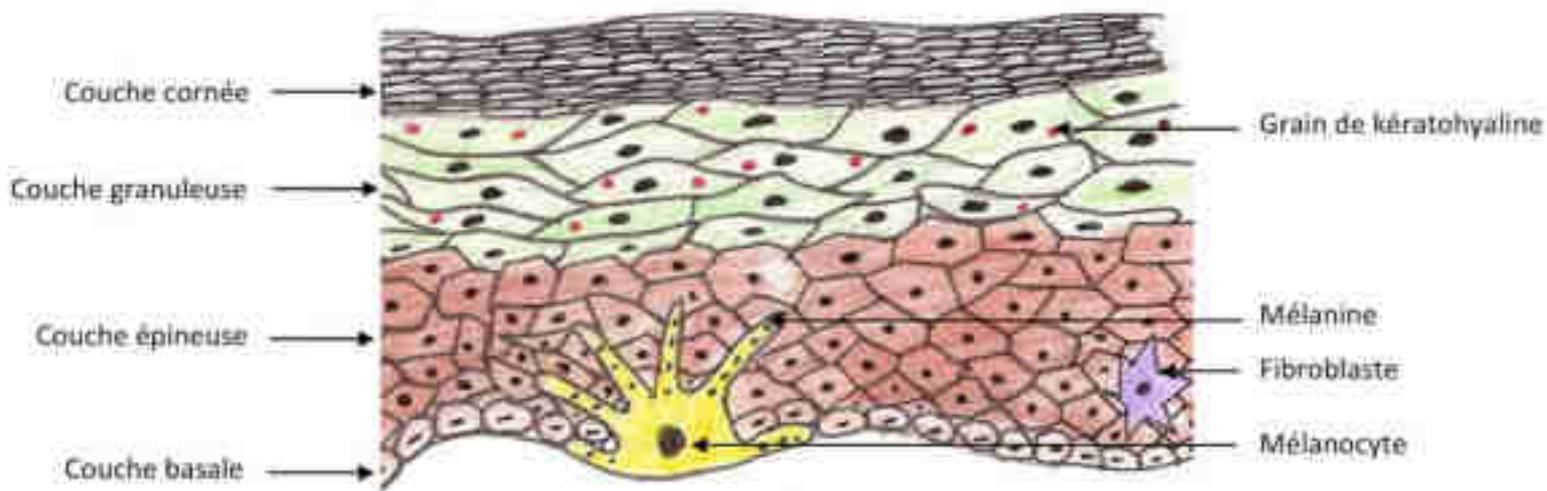
Internet. Disponible sur : <https://vibre-paris.com/blogs/infos/dermatite-atopique>

### 3.1 Mécanismes génétiques

#### A) Filaggrine

La filaggrine (également appelée *filament aggregating protein*) est une protéine structurale dont son rôle principal consiste à contribuer à la **kératinisation**, à l'**hydratation** et la **photoprotection**. Elle joue un rôle crucial dans le maintien de la qualité de la barrière cutanée, empêchant ainsi la pénétration de pathogènes. [17]

Elle est essentielle à la différenciation terminale des kératinocytes épidermiques qui vont former la couche cornée de la peau. Pour cela elle est contenue dans des granules de kératohyalines qui sont fixés sur les kératinocytes. (Figure 19)

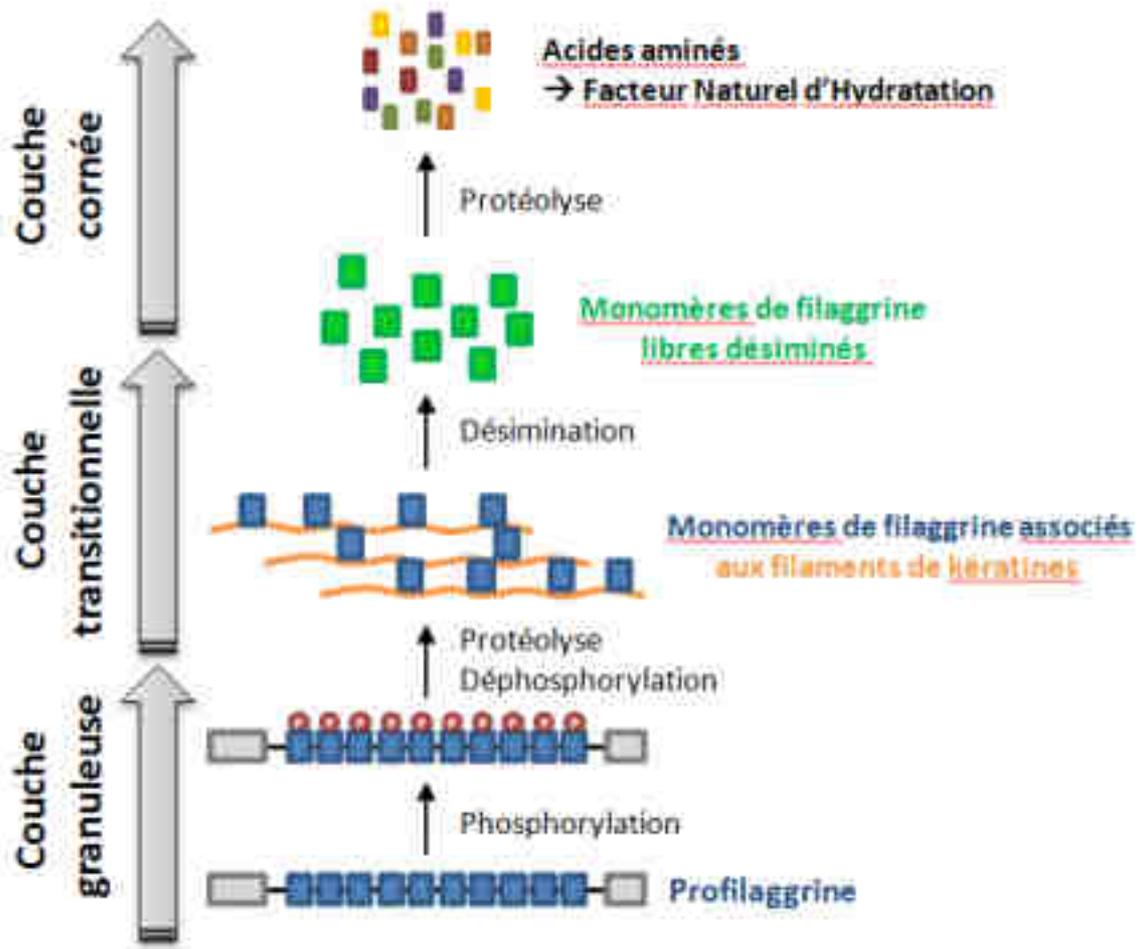


**Figure 19** : Les différentes couches de la peau.

*Internet. Disponible sur : <https://sauvonsnotrepeau.fr/comprendre-la-peau-pour-mieux-soigner-la-sienne/>*

Lorsque les kératinocytes entreprennent leur différenciation pour donner des cornéocytes, la filaggrine est déphosphorylée (**Figure 20**) et aboutit à la formation d'acides aminés (**Figure 20**), de l'urée, l'acide urocanique (UCA) et d'autres composants naturels de la peau. [18] Ces substances sont indispensables à l'osmolarité, la flexibilité et à la protection ultraviolet (UV) de l'épiderme.

## Métabolisme de la filaggrine

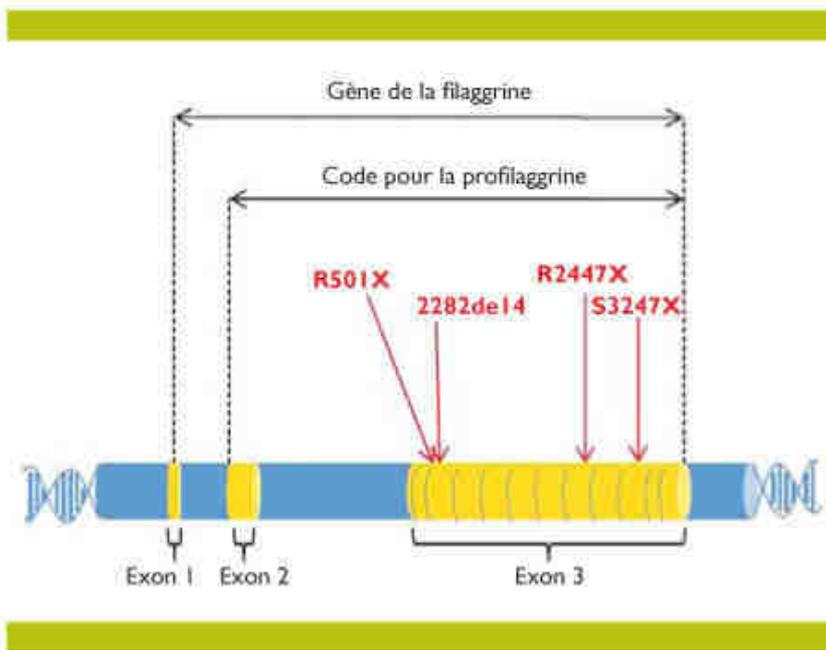


**Figure 20 :** Métabolisme de la filaggrine.

*Internet. Disponible sur :*

<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot25>

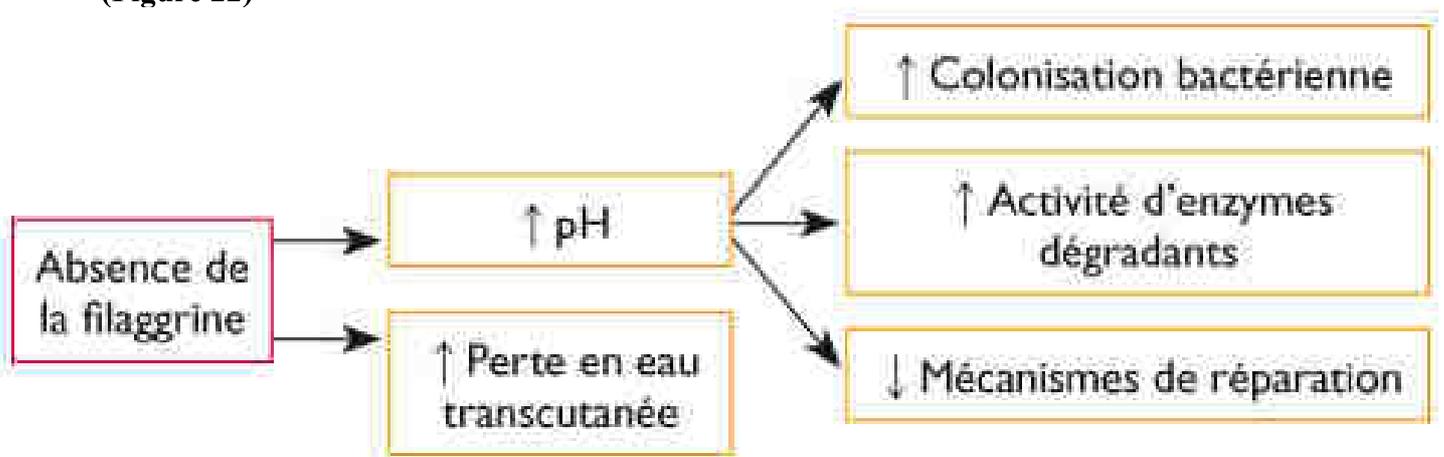
La filaggrine est codée par le gène de la profilaggrine (3 exons) sur le chromosome 1q21. (**Figure 21**). Dans le cas de la dermatite atopique, certaines mutations non-sens du gène de la filaggrine (FLG) telles que les mutations R501X, 2282de14, R2248X et S3247X, entraînent l'absence partielle ou totale de la protéine. [17]



**Figure 21 :** Gène de la filaggrine.  
*Internet. D'après [17]*

En conséquence, les acides aminés et l'urée nécessaires à l'hydratation de la peau sont en déficit (par incapacité des cornéocytes à retenir l'eau). A terme, le manque d'hydratation affaiblit l'épiderme, provoquant une xérose et une prédisposition à l'irritation de la peau.[17]

D'autre part, le **pH de la peau est perturbé** en raison de la diminution de la production d'acides aminés. Cela crée un environnement alcalin propice à la prolifération des micro-organismes pathogènes. **(Figure 22)**



**Figure 22 :** Conséquences de l'absence de la filaggrine.  
*Internet. D'après [17]*

Cependant, 40% de la population présentant des mutations de la filaggrine ne développent pas de dermatite atopique [17]. Ainsi la mutation de ce gène est un facteur favorisant du développement de la pathologie mais n'est pas une condition *sine qua none*.

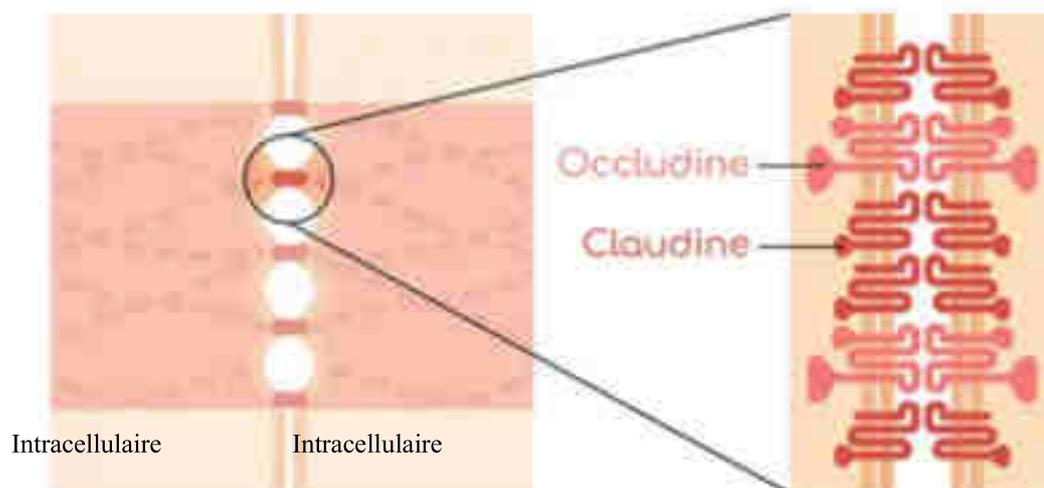
## B) Jonctions serrées

Les jonctions serrées sont un autre mécanisme génétique à l'origine de la pathologie. En effet, Les jonctions serrées (*zona occludens*) assurent l'**étanchéité** de l'espace intercellulaire en bloquant la perméabilité et donc le passage de molécules du milieu extérieur vers le milieu intérieur au niveau du pôle apical de la cellule. **(Figure 23)**

Des altérations de cette barrière se trouvant dans l'espace intercellulaire des kératinocytes de l'épiderme provoquent une fonction anormale de la barrière cutanée.

Dans la dermatite atopique, la **claudine -1** (CLDN1) peut être dysfonctionnelle ; il s'agit d'une protéine transmembranaire qui, avec l'occludine, permet la formation de jonctions serrées.

En cas de dysfonctionnement des claudine, l'étanchéité entre les deux cellules ne se fait plus et aboutit à une déstabilisation ionique et du pH de l'épiderme. [17]



**Figure 23 :** Fonction des zona occludens.

Internet. Disponible sur : <https://pro.campus.sanofi/fr/dermatite-atopique>

### 3.2 Mécanismes immunitaires

En plus des raisons génétiques, la dermatite atopique peut être la conséquence de mécanismes immunitaires.

En effet, la pathologie est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une hyperpolarisation des LTh2 (Lymphocyte T helper 2) due à une prédisposition héréditaire. Cette réponse va mettre en jeu les LB (Lymphocyte B) et les LT (Lymphocyte T) qui vont produire des IgE et de nombreuses cytokines (Interleukine 4 et 13) qui seront libérées et seront à l'origine des troubles et symptômes associés. [19]

La composante allergique se déroule en deux temps : la phase de sensibilisation et ensuite d'expression.

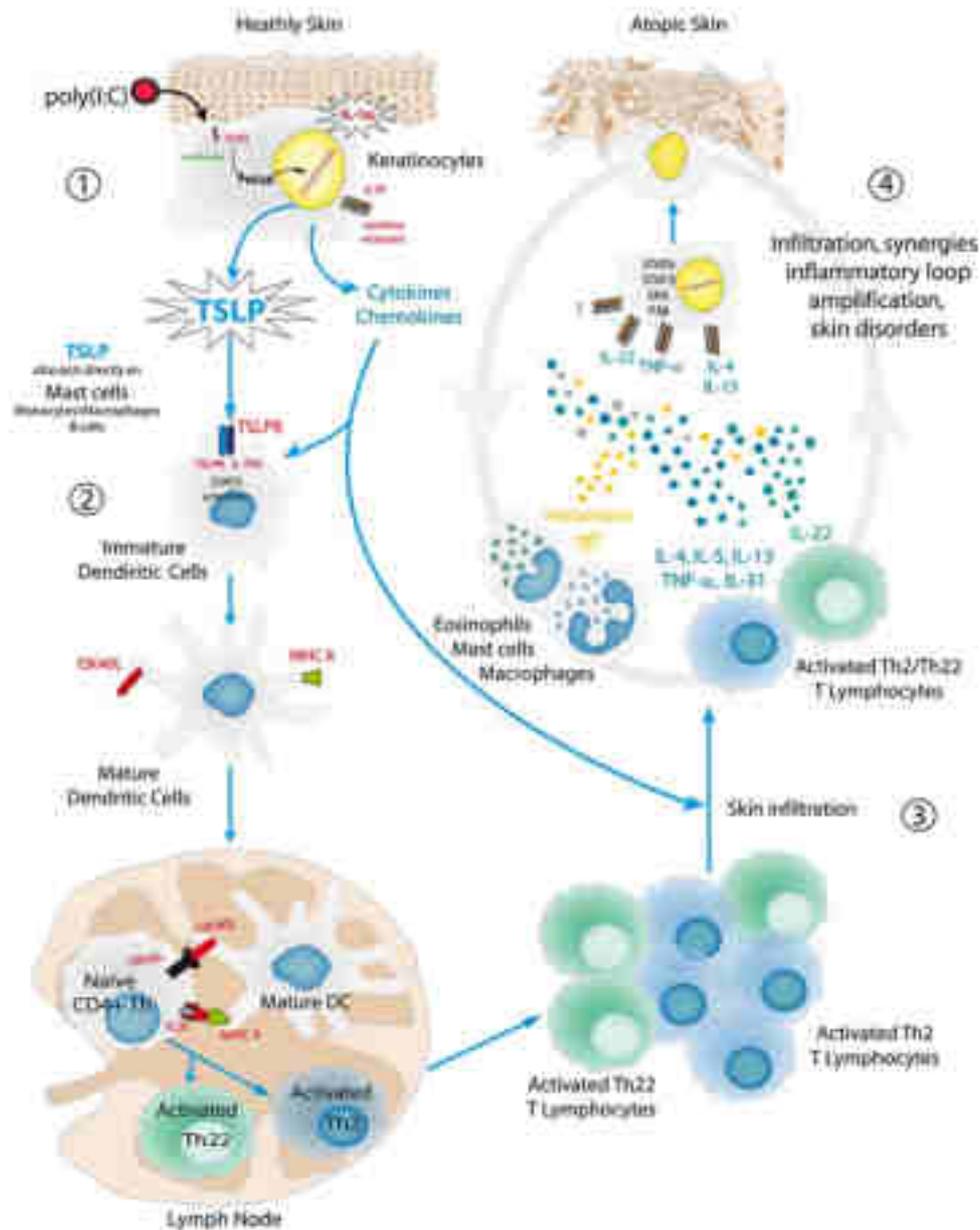
#### **Phase de sensibilisation : 1<sup>ère</sup> étape :**

Il s'agit de la première rencontre avec l'allergène, le plus souvent pendant la petite enfance et qui n'entraîne pas de symptôme clinique.

Cet antigène est reconnu par le *Toll like receptor 3* (TLR3) qui va entraîner la libération d'IL1 et va permettre l'activation de la voie du NFkB et des MAP kinases, à l'origine, d'une part, de la libération de cytokines pro inflammatoires, de chimiokines et de *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP<sup>4</sup>) d'autre part. **(Figure 24)**

---

<sup>4</sup> TSLP (Thymic stromal lymphopoietin) : Famille des cytokines exprimées par les cellules épithéliales de la peau (kératinocytes), du tractus gastrointestinal et des poumons.



**Figure 24 :** Mécanisme immunoallergique de la dermatite atopique.

Internet. Disponible sur : <https://qima-lifesciences.com/fr/dermatologie/dermatite-atopique/dermatite-atopique-phase-initiation-activation/>

Cette dernière active de nombreuses cellules : mastocytes, plasmocytes, basophiles et macrophages mais surtout les cellules dendritiques via le récepteur hétérodimérique TSLPR/ IL7Ralpha.

La liaison du TSLP avec le récepteur de la cellule dendritique permet la maturation de la cellule ainsi que l'expression de chémokines ; TARC (Serum thymus and activation-regulated chemokine) et MDC (Macrophage-derived chemokine) qui attirent les lymphocytes. IL8 et l'eotaxine 2 attirent les granulocytes. [18] (Figure 24)

L'allergène va ensuite être présenté aux LT par des cellules dendritiques, s'en suit alors une différenciation des LT naïfs en LTh2 ainsi qu'une expansion clonale qui va provoquer la production de cytokines (IL-4, 5, 9, 31 et 13).

Les cellules B vont se différencier en plasmocytes sécrétant d'IgE (commutation de classe) et en cellule B mémoire. Les IgE vont venir se fixer sur leurs récepteurs, principalement sur les basophiles et les mastocytes. [19]

Une fois matures, les cellules dendritiques prolifèrent et se dirigent dans les ganglions lymphatiques. Elles expriment à leur surface le complexe d'histocompatibilité II (CMH II) et le ligand OX40L.

### **Phase d'expression ou de révélation :**

Lors du deuxième contact avec l'allergène, il y aura une dégranulation de l'histamine, une libération importante d'interleukines notamment 4, 13 et 22 par les mastocytes exprimant les IgE à leur surface. [19]

### **3.3 Mécanismes environnementaux**

En plus des mécanismes génétiques et immunitaires, les facteurs environnementaux augmentent la prévalence de la dermatite atopique.

#### **A) Théorie hygiéniste**

La théorie hygiéniste suggère que la réduction de l'exposition aux agents pathogènes dans les pays industrialisés, due à une hygiène accrue et à la vaccination, pourrait entraîner une stimulation insuffisante du système immunitaire chez l'enfant. Cela favoriserait une réponse immunitaire de type Th2, associée aux maladies allergiques, au détriment de la réponse Th1. [20]

#### **B) Facteurs de risques**

De nombreux acteurs environnementaux variés sont connus pour être des facteurs provoquants de la dermatite atopique. On y retrouve des aliments, des polluants, des produits irritants comme le savon ou encore le stress, la chaleur ou la sueur.

#### a. Facteurs génétiques

Différents facteurs de risque peuvent augmenter la probabilité de développer la dermatite atopique. En effet, 50 à 70 % des patients qui sont atteints de la pathologie ont un parent du premier degré touché ou qui a été touché par la maladie. La prévalence est encore une fois augmentée si les deux parents sont atteints de dermatite atopique.

#### b. Tabac

De plus, d'après une méta analyse publiée en 2016, l'exposition au tabac jouerait un rôle dans la survenue de la dermatite atopique. Le tabac augmente la production de substance réactives et inflammatoires qui impactent directement la barrière protectrice de la peau.

Les résultats de cette étude affichent une augmentation du risque de 1,87 (OR 1.87, IC 95% : 1.32-2.63) pour les fumeurs actifs et de 1,18 (OR 1.18, IC 95% : 1.01-1.38) pour les fumeurs passifs. [21]

#### c. Alcool

Une étude a analysé l'impact de l'alcool durant la grossesse sur le développement de la dermatite atopique chez 411 enfants pendant leurs 7 premières années de vie.

Une association significative entre la prise d'alcool pendant la grossesse à raison de plus d'un verre par semaine durant au moins un trimestre et le développement de la dermatite atopique a été démontrée. 177 des 411 enfants (43 %) ont développé cette pathologie (HR 1.44, 95% CI 1.05-1.99 p=0.024). [22]

#### d. Autres facteurs

Une cohorte regroupant 64 études a mis en évidence un lien entre les **infections virales précoces** de l'enfance et la dermatite atopique. La rougeole, le virus de l'hépatite A, l'*Helicobacter pylori* et la toxoplasmose pourraient également augmenter le risque de développer de la dermatite atopique. [23]

De même, les **antibiotiques** sont liés à une augmentation du risque par le déséquilibre du microbiote lors de leur utilisation [24]. A l'inverse l'exposition à des animaux et un **microbiote diversifié** seraient protecteurs. (**Tableau 1**)

Factor	Effect on risk of AD
Day care	Day care attendance in the first 2 years of life is protective.
Farm environment and animals	Consumption of unpasteurized farm milk during the first 2 years of life is protective. Pre- and postnatal exposure to farm animals is protective.
Pets	Dog exposure in early life is protective.
Endotoxin exposure	High endotoxin exposure levels and/or exposure during the first year of life are risk factors.
Antibiotics	Postnatal antibiotic exposure is a risk factor.
Gut microbiome	Diversity and composition (Lactobacilli and Bifidobacteria) of the gut flora are protective factors.

**Tableau 1 :** Facteurs de risques et facteurs protecteurs de la dermatite atopique.  
*Internet. D'après [24].*

Les différents mécanismes en jeu dans le développement de la dermatite atopique compliquent sa prise en charge et la mise au point de traitements efficaces pour tous les patients.

## 4 TRAITEMENTS ACTUELS CLASSIQUES ET RECOMMANDATIONS

### 4.1 Les traitements locaux

#### A) Les émoullients

Les émoullients sont le **premier traitement à mettre** en place dès le début des signes de sécheresse cutanée. Ils relipident la peau et restaurent la barrière cutanée, diminuant ainsi le risque de passage d'allergènes et de bactéries.

De plus, ils permettent une **diminution de la sévérité** de la dermatite et espacent le **délai entre deux crises**. [25] Ils font partie intégrante des traitements d'entretien.

La composition galénique de ces émoullients est importante. Les produits contenant davantage d'huile (céramides) que d'eau sont à favoriser. Ils permettront un meilleur passage des corps gras au niveau de la couche cornée et du film hydrolipidique et constituent un atout contre la perte en eau.

Les émoullients peuvent contenir ;

- **Des produits occlusifs** qui vont permettre une action mécanique barrière de la peau, en s'opposant d'une part à l'évaporation et d'autre part à la pénétration des allergènes et bactéries (S.aureus) ex : vaseline, paraffine, huiles végétales, cire d'abeille, céramides, acides gras ;
- Des **humectants**, corps hydrophiles, ce sont des composants des facteurs naturels d'hydratation permettant de fixer l'eau par leur pouvoir hygroscopique (ex : polyol, propylène glycol, lactate de sodium, lipo-aminoacides glycérine) ;
- Des **macromolécules** formant des composants de matrice extracellulaire (exemple : des glycosaminoglycanes : collagène, acide hyaluronique) [25].

Il est recommandé d'appliquer une dose de **250 grammes d'émoullients par semaine** et par adulte, soit une application deux fois par jour et de choisir une formule avec peu d'ingrédients et sans parfum.

Il existe plusieurs textures (crèmes, baume, lait) à privilégier selon l'état cutané et les besoins nutritifs de la peau.

Du moins nutritif au plus nutritif nous retrouvons :

- **Lait et émulsion** : texture fluide permettant une pénétration cutanée rapide ;
- **Crème** : texture intermédiaire, elle s'applique et pénètre facilement ;
- **Baume** : composition grasse et épaisse ;
- **Cold Cream et cérat** : composition les plus grasses et épaisses. Ils sont utilisés chez les personnes présentant une peau très sèche, avec une xérose cutanée importante surtout en hiver.

Voici une liste non exhaustive de gammes dermatologiques proposant des spécialités en accord avec la pathologie. (**Tableau 2**) Elle peut permettre à l'ensemble du personnel de l'officine de visualiser les spécialités disponibles et leur composition afin de délivrer le meilleur conseil associé aux patients.

<b>Marque</b>	<b>Gamme</b>	<b>Actifs</b>
La roche posay	Lipikar	<ul style="list-style-type: none"><li>- Beurre de karité pour reformer le film hydrolipidique.</li><li>- Niacinamide pour diminuer les démangeaisons.</li><li>- Technologie <i>aqua posae</i> + microresyl pour rééquilibrer le microbiome cutané.</li></ul>
Avène	Xera Calm	<ul style="list-style-type: none"><li>- Cer-Omega : lipides qui restaurent la barrière cutanée.</li></ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- I-Modulia : actif post-biotique qui diminue les sensations de démangeaisons.</li> <li>- Eau thermale : propriétés apaisantes.</li> </ul>
Aderma	Exomega	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de plantules d’Avoine Rhealba : contient des saponines réparatrices et des flavonoïdes apaisantes. Elle régénère la barrière cutanée et diminue les sensations désagréables.</li> </ul>
Dexeryl		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glycérol : capte l’eau naturellement présent dans le derme, action hydratante.</li> <li>- Vaseline et paraffine : action filmogène protectrice, empêche l’évaporation en eau.</li> </ul>
Bioderma	Atoderm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Palmithoylethanolamide : action anti-démangeaison apaisante.</li> <li>- Brevet <i>skin barrier therapy</i> : permet de limiter l’adhésion des bactéries à la surface de la peau et donc de réguler l’équilibre bactérien.</li> <li>- Technologie Lipigénium : reconstruit la barrière cutanée.</li> <li>- Brevet DAF : augmente le seuil de tolérance de la peau pour améliorer sa résistance.</li> </ul>
Ducray	Dexyane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acide B-glycyrrhétinique : propriétés apaisantes.</li> <li>- Huile de carthame : renforce la barrière lipidique.</li> </ul>
Uriage	Xémose	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurre de karité et huile d’illipé : reforme le film hydrolipidique.</li> <li>- Eau thermale : effet apaisant.</li> </ul>
Bepanthen	Sensicalm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lipides en lamelles similaire à la peau pour régénérer la barrière cutanée.</li> <li>- Pro vitamine B5 : nourrit la peau et permet d’éviter les intrusions microbiennes.</li> <li>- Glycérine : maintient la teneur en eau naturelle de la peau.</li> </ul>
CeraVe	Baume	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 céramides essentiels (1,3,6-2) : restaure le film hydrolipidique.</li> <li>- Acide hyaluronique : actif hydratant permettant de capter l’eau.</li> </ul>

Eucerin	Atopicontrol	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Licochalcone A : apaise et calme les démangeaisons.</li> <li>- Céramides : renforce la barrière cutanée.</li> <li>- Huiles riches en Oméga 3 et 6 : maintiennent l'hydratation des couches externes de la peau.</li> </ul>
Mustela	Stelatopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ectoin : limite le processus inflammatoire de la peau.</li> <li>- Céramides, huile d'olive et beurre de karité : restaurent le film hydrolipidique cutané.</li> <li>- Des squalanes (composants du sébum).</li> </ul>
SVR	Topialyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brevet Céramides AD : apporte à la peau les lipides manquants et limite la perte en eau.</li> <li>- Fructane issu d'Ophiopogon japonicus (muguet du Japon) : action anti-démangeaison, hydrate, restaure la barrière cutanée et maintient le microbiote.</li> <li>- Huile de coco et beurre de Babassu : hydratent et adoucissent.</li> </ul>

**Tableau 2 :** Émollients utilisés dans la dermatite atopique.

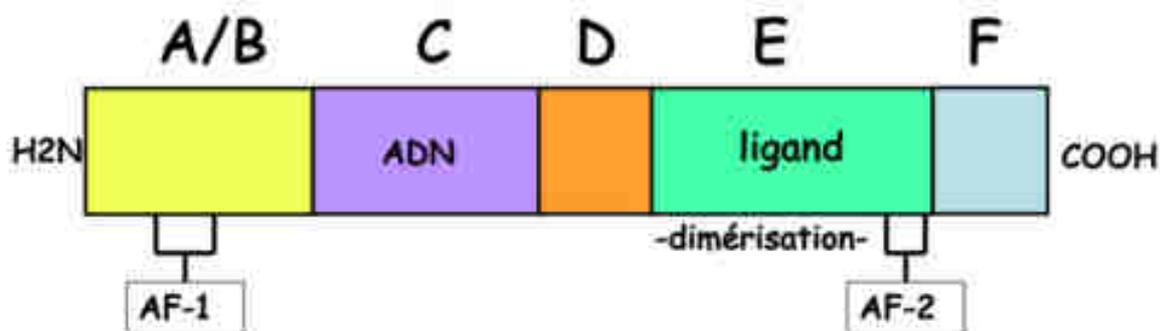
*Tableau personnel*

## B) Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont le premier traitement médicamenteux à mettre en place en cas de poussée inflammatoire.

### a. Mécanisme d'action

Les dermocorticoïdes appartiennent à la famille des **glucocorticoïdes** et agissent sur un récepteur intracellulaire nucléaire.[26] Ils possèdent plusieurs domaines fonctionnels : (**Figure 25**)

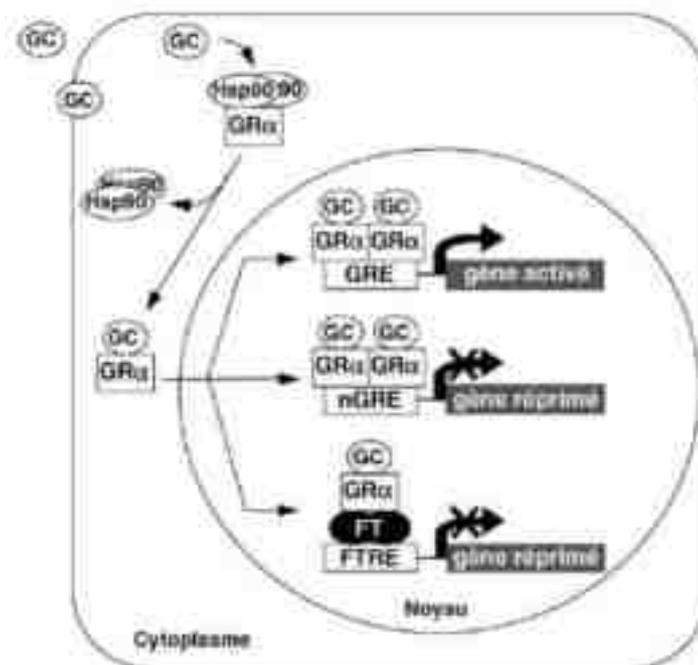


**Figure 25 :** Domaines de liaisons des corticoïdes.

Internet. Disponible sur : <https://quizlet.com/fr-fr/fiches-de-memorisation/pharmacologie-recepteurs-nucleaires-722507676>.

- Le **domaine de liaison à l'ADN** (domaine C), il est caractérisé par un double repliement de la chaîne protéinique qui est maintenue avec deux atomes de zinc. On les appelle les **domaines en doigts de zinc** qui assurent l'interaction avec l'ADN via 4 résidus cystéyles.
- Le **domaine de liaison au ligand** (domaine E), il est localisé sur la partie C terminale et confère la sélectivité de liaison au ligand.

Les glucocorticoïdes (GC) vont traverser la membrane plasmique pour agir sur leur récepteur nucléaire GR $\alpha$ . La liaison du ligand des GC au récepteur permet la dissociation du récepteur avec les protéines appelées « heat shock protein » (Hsp 90) et provoque la translocation et dimérisation nucléaire du récepteur.



ROUMESTAN C. et al. Les glucocorticoïdes et leur récepteur : mécanismes d'action et conséquences cliniques. Rev. Méd. Interne, 2004.

**Figure 26 :** Les glucocorticoïdes et leur récepteur.

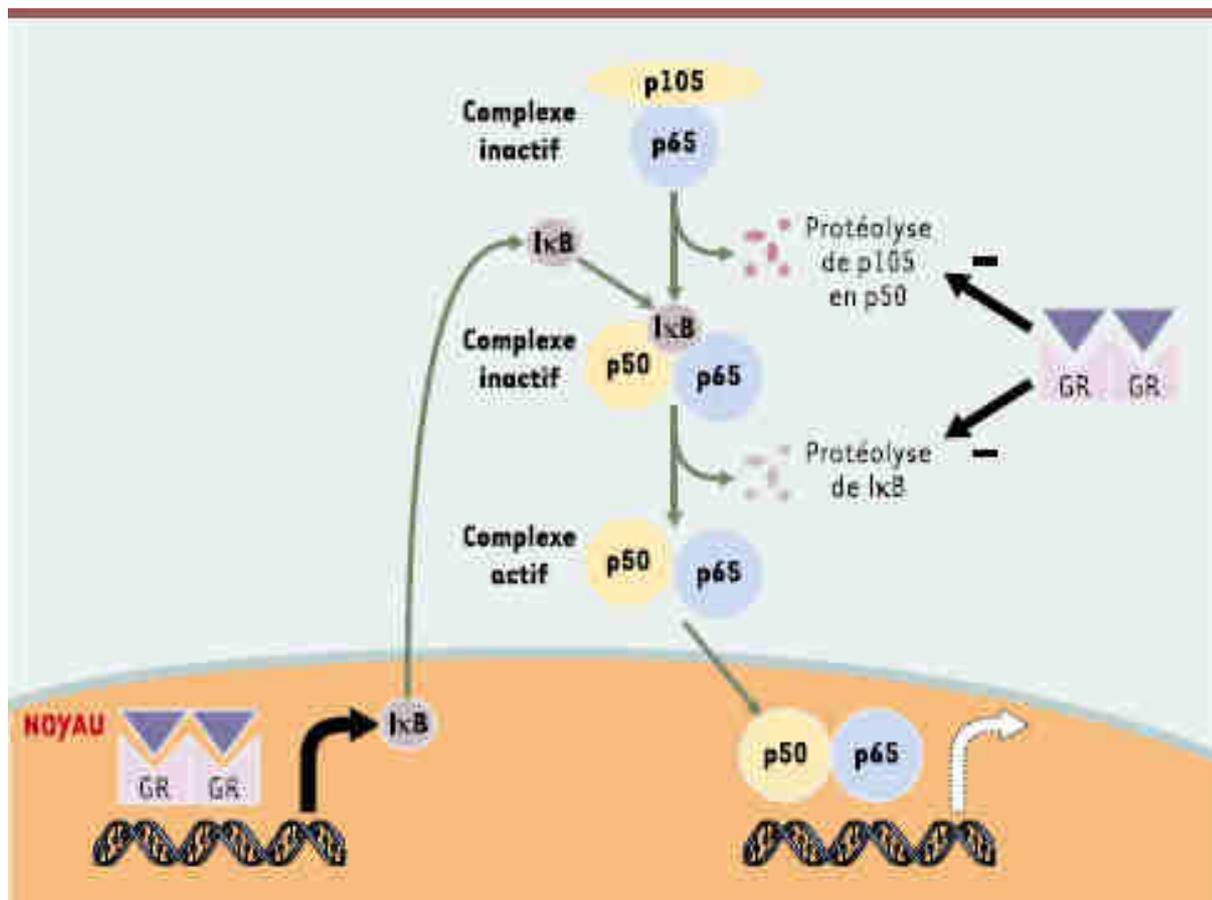
Internet. Disponible sur : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8535295/>

Le récepteur va interagir au niveau de sites spécifiques appelés GRE (**Figure 26**) :

- Les GRE (*Glucocorticoid Response Element*) : activation de la transcription provoquant une augmentation de protéines anti-inflammatoires (ex : IL10...)
- Les nGRE (*Negative Glucocorticoid Response Element*) : inhibition de transcription de gènes à l'origine d'une diminution de protéines (ex : kératines.)[27]

Le mécanisme principal est celui de l'action du facteur de transcription NF $\kappa$ B. En effet, le complexe comprenant la sous-unité p50 et p65 est inhibé par le biais de la protéine inhibitrice I $\kappa$ B exprimé par les

récepteurs GR. S'en suit un blocage de la réponse inflammatoire et une diminution de la production de médiateurs pro inflammatoires. (**Figure 27**)



**Figure 27** : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.

Internet. Disponible sur : <https://www.erudit.org/fr/revues/ms/2003-v19-n11-ms563/007285ar/>

## b. Effets en clinique

Les dermocorticoïdes ont une activité **anti-inflammatoire** très utile en clinique. Elle fait suite à l'inhibition de cytokines pro inflammatoires tel que l'IL6, IL8 et le TNF (tumor necrosis factor) alpha ou par stimulation de la synthèse de la lipocortine dont l'activité anti-phospholipase A2 diminue la synthèse d'acide arachidonique et donc inhibe la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoire (prostaglandines, leucotriènes). De plus, ils ont aussi des propriétés vasoconstrictrices et diminuent ainsi l'œdème. C'est la capacité vasoconstrictrice du corticoïde qui va permettre de les classer. [28]

Les corticoïdes ont de surcroît une **activité antimittotique**. Cette action se situe au niveau des îlots de Langerhans et des mastocytes en empêchant l'entrée de l'allergène dans l'épiderme. Elle est à l'origine des effets secondaires des corticoïdes notamment de l'atrophie cutanée irréversible par la diminution de synthèse de collagène par les fibroblastes et d'une altération de la structure des fibres élastiques dermique. [28]

De plus, une **activité immunosuppressive locale** est observée, par diminution de la prolifération et activité des lymphocytes T et par la réduction de la migration des cellules de Langerhans [28]

Pour finir, la **tachyphylaxie** peut être observée avec les corticoïdes. Elle est le résultat d'une tolérance et d'une résistance au traitement après une application sur une période prolongée et sans interruption. Cet effet est d'autant plus rapide que le corticoïde est puissant et que la concentration est forte.

### c. **Place dans l'arsenal thérapeutique**

Les dermocorticoïdes sont le traitement de référence dans la dermatite atopique. Ils sont utilisés en **première intention** lors des poussées avec des lésions très inflammatoires. Ils soulagent les rougeurs et les démangeaisons intenses en diminuant la réaction inflammatoire. [29]

Ils sont classifiés en fonction de leur activité et de leur capacité vasoconstrictrice (et donc anti inflammatoire). Selon la classification internationale on retrouve **4 classes allant de 1 : activité faible à 4 : activité très forte**. La classification française va en sens inverse avec 4 l'activité la plus faible. Elle est à abandonner car source de confusion. [30]

Leur choix va se faire en fonction du type d'affection, de la localisation de l'atteinte mais aussi de l'état de la peau, de la sévérité ainsi que de l'âge.

Les corticoïdes de classe 1 sont inefficaces dans la dermatite atopique. Les médicaments de classe 2 ont une activité modérée, ils peuvent être utilisés sur des lésions se trouvant au niveau des plis, du siège et du visage (lésions palpébrales) en cures courtes.

Ceux d'activité forte (classe 3) sont prescrits en cures courtes pour des lésions très inflammatoires ou en cures plus longues si les lésions sont lichénifiées. Ils peuvent être utilisés sur le corps entier.

La classe 4 d'activité très forte sont indiqués en cures courtes sur les lésions très inflammatoires, en particulier de la paume des mains et des pieds. Ils sont contre indiqués chez les nourrissons et le jeune enfant.

Les classes 1 et 2 peuvent être utilisée chez les enfants [30]

La forme galénique à prescrire dépend de l'âge, de la surface à traiter et du siège des lésions :

- **Crème** pour lésions suintantes et plis ainsi que les grandes surfaces cutanées.
- **Pommade** pour lésions sèches et/ou lichénifiées.
- **Lotion** pour les zones pileuses ainsi que les plis (pas chez l'enfant ; présence d'alcool).
- **Gel** pour le cuir chevelu.

**d. Médicaments disponibles**

<b>Classification</b>	<b>Nom de spécialité</b>	<b>Dénomination commune internationale</b>
<b>Classe 1 (activité faible)</b>	Hydracort ®	Hydrocortisone
	Dermaspraid ®	Hydrocortisone
	Mitocortyl ®	Hydrocortisone
<b>Classe 2 (activité modérée)</b>	Locapred ®	Désonide
	Locatop ®	Désonide
	Locoid ®	Butyrate d'hydrocortisone
	Tridesonit ®	Désonide
<b>Classe 3 (activité forte)</b>	Betesil ®	Valérate de bétaméthasone
	Betneval ®	Valérate de bétaméthasone
	Diprosone ®	Valérate de bétaméthasone
	Efficort ®	Bétaméthasone dipropionate
	Epitopic ®	Hydrocortisone
	Flixovate ®	Propionate de fluticasone
	Nerisone ®	Valérate de diflucortolone
	Dermafusone ® (association avec antibiotique)	Betaméthasone + Acide fusidique
<b>Classe 4 (activité très forte)</b>	Clarelux ®	Clobétasol propionate
	Dermoval ®	Clobétasol propionate
	Diprolène ®	Bétaméthasone dipropionate

**Tableau 3 :** Spécialités à base de corticoïdes en fonction de leur classe d'activité internationale.

*Tableau personnel*

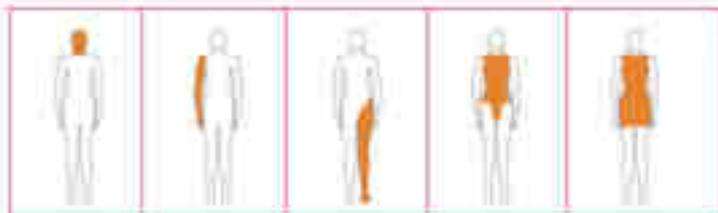
**e. Posologies**

Les dermocorticoïdes doivent être utilisés pendant la période la plus courte possible et doivent être arrêtés quand les lésions sont guéries. Lors des traitements longs, une diminution progressive des quantités doit être réalisée.

Il existe **deux protocoles** d'utilisation :

- En cas de **dermatite aiguë**, il est recommandé de faire une application quotidienne cutanée pendant la durée la plus courte possible jusqu'à disparition des lésions puis d'arrêter brutalement.
- En cas de **dermatite chronique**, il est recommandé de diminuer progressivement les doses jusqu'à la disparition des lésions. On applique les dermocorticoïdes tous les jours, puis un jour sur 2, puis une fois par semaine.

La dose utilisée dépend de l'étendue des lésions. Pour mesurer la quantité à appliquer il existe une technique appelée la **phalange** (**Figure 28**). Il s'agit de la quantité de corticoïdes déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte. Elle correspond à une dose de 0,5 grammes de produit. Un tube de 30 grammes contient donc 60 unités phalanges. [31]



AGE	UNITÉS PHALANGETTES ADULTES NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT				
3 à 6 mois	1	1	1,5	1	1,5
1 à 2 ans	1,5	1,5	2	2	3
3 à 5 ans	1,5	2	3	3	3,5
6 à 10 ans	2	2,5	4,5	3,5	5
12 ans	2,5	4	7	5	7
Adultes	2,5	4	8	7	7

**Figure 28 :** Tableau unité phalange.  
 Internet. Disponible sur : [https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/07/L\\_unite\\_phalange.pdf](https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/07/L_unite_phalange.pdf)

Il est conseillé de ne pas dépasser **15 grammes** par semaine pour un nourrisson et **45 g** pour un adulte pour les effets systémiques [32]

L'application se fait en règle générale de manière quotidienne à raison d'une fois par jour en massant jusqu'à l'absorption complète. Si le traitement dure plus de 10 jours, il est recommandé de diminuer progressivement en espaçant les applications afin d'éviter le phénomène de rebond. Les durées dépendent aussi de la localisation des lésions ; d'une à deux semaines pour le corps, 2 à 6 jours pour les paupières et d'une semaine pour le visage.

Dans certains cas, un **pansement occlusif** peut être réalisé. Il ne reste néanmoins utilisé que pour des cas très précis. En effet le pansement augmente la température et l'humidité qui permet une meilleure pénétration cutanée du dermocorticoïde. En revanche, elle favorise la survenue d'effets indésirables (infections, atrophie) et est donc à réaliser avec précautions. De manière générale cette méthode est réalisée sur des lésions très épaisses, résistantes, souvent palmaire et/ou plantaire et parfois du cuir chevelu. Elle permet de soulager les démangeaisons et la disparition complète des lésions. Le traitement sera répété jusqu'à disparition totale des lésions.[29]

En cas de prurit vespéral important, il est recommandé de privilégier l'application le soir.

#### **f. Effets indésirables, surveillance et contre-indication**

Les corticoïdes peuvent provoquer des effets indésirables sur le **plan oculaire** : cataracte, glaucome. De nombreuses notices contre-indiquent l'application sur les paupières, ce qui augmente la corticophobie des patients. Le risque ophtalmologique est sans doute surestimé par analogie avec les corticoïdes systémiques. De manière générale l'application de dermocorticoïdes peut se faire avec un dermocorticoïde de faible activité et sur une période courte. Il est important de rappeler aux patients de bien se laver les mains après avoir appliqué des corticoïdes.

De plus, leurs effets indésirables [29] sont variés car les dermocorticoïdes ont de nombreux mécanismes ; antiprolifératifs, immunosuppresseurs, vasoconstricteurs et anti-inflammatoires. Lors d'utilisation prolongée, il y a un risque exacerbé de **fragilisation de la peau, d'apparition de diabète, de fonte musculaire, d'ostéoporose, d'hypertension artérielle ainsi que d'insuffisance rénale**. Contrairement aux idées reçues les dermocorticoïdes ne sont pas photosensibilisants et peuvent être utilisés pendant toute la période de grossesse et lors de l'allaitement.

Les dermocorticoïdes sont **contre-indiqués** avec toutes les dermatoses infectieuses ; qu'elles soient bactériennes, fongiques et virales (dont herpès et varicelle) car ces traitements diminuent les défenses immunitaires, mais également en cas de lésions ulcérées, d'hypersensibilité à un constituant et en cas d'acné rosacées ou vulgaires.

Sur le plan général ils peuvent être à l'origine de **syndrome Cushingoïde** (syndrome apparaissant suite à l'hypercorticisme) et avoir un retentissement sur la croissance notamment chez l'enfant et le nourrisson. Ce risque est accru lors de l'emploi des dermocorticoïdes pendant une période prolongée et sur une surface importante (passage dans la circulation générale). Ces effets sont toutefois rares lors de leur utilisation sur le plan local.

Il est important de porter une attention sur le fait que les dermocorticoïdes **ne guérissent pas** la dermatite atopique et n'empêchent pas les récives. La fréquence des rechutes est imprévisible.

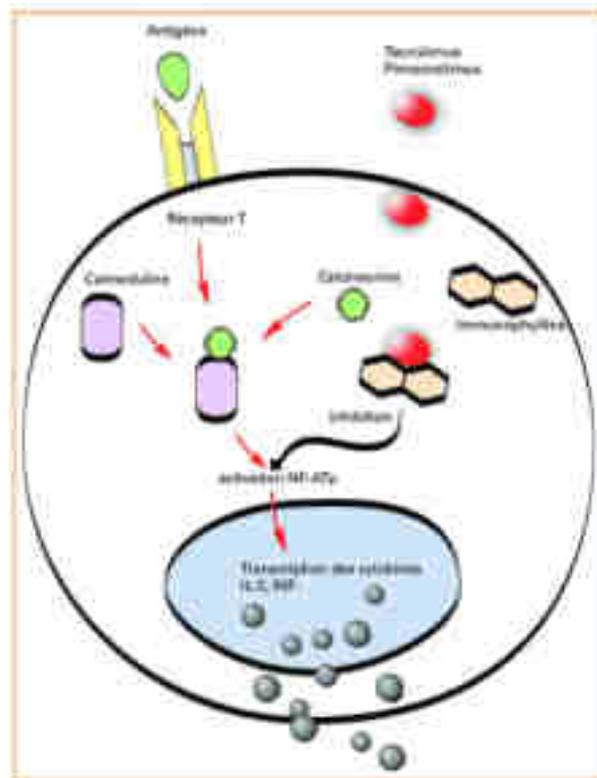
## C) Immunosuppresseur (Tacrolimus)

### a. Mécanisme d'action

En dermatologie, le mécanisme d'action du tacrolimus n'est pas complètement élucidé. On ne connaît pas encore son impact dans la dermatite atopique.

Les immunosuppresseurs (**Figure 29**) vont inhiber les signaux calcium-dépendants des LT par la liaison de la calcineurine à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12). Cela va permettre l'inhibition de la transcription et la synthèse des interleukines (IL2, IL3, IL4, IL5) et des cytokines (GM-CSF, TNF-alpha et IFN-gamma) en empêchant l'activité phosphatase de la calcineurine.

*In vitro*, le tacrolimus réduit l'activité des lymphocytes T. Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, basophiles et éosinophiles.[33]



**Figure 29 :** Mécanisme d'action du tacrolimus.

Internet. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2002/revue-medicale-suisse-2375/dermatologie>

## **b. Le tacrolimus (topique)**

Le tacrolimus, est commercialisé en France sous le nom de spécialité **Protopic®**. Il existe sous forme pommade en deux dosages : 0,1% et 0,03%. Le dosage à 0,03% à une AMM pour les patients à partir de 2 ans et celui de 0,1% à partir de 16 ans.

Il s'agit d'un médicament nécessitant une ordonnance d'exception à prescription réservée aux spécialistes en dermatologie et en pédiatrie.

## **c. Place dans l'arsenal thérapeutique**

Le tacrolimus est un traitement de **2<sup>ème</sup> intention**. Il dispose d'une indication dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements par les dermocorticoïdes.

## **d. Posologie**

Le Protopic® peut s'appliquer sur toutes les parties du corps, y compris les plis, le cou et le visage sauf les muqueuses. Il est déconseillé de l'appliquer sous un pansement occlusif.

Il s'agit d'un traitement intermittent qui ne doit pas être utilisé de façon continue. Sa fréquence d'administration dépend de l'âge du patient ;

- Chez l'enfant **à partir de 2 ans** : Application deux fois par jour pendant au maximum trois semaines. Puis une fois par jour jusqu'à disparition des lésions.
- Chez l'adulte de **16 ans et plus** : Début du traitement avec le dosage à 0,1% deux fois par jour jusqu'à guérison des lésions. Il y a possibilité de passer au dosage inférieur ou de réduire les fréquences en cas de bon état clinique.

## **e. Effets indésirables, surveillance et contre-indications**

Lors du traitement par les immunosuppresseurs par voie locale il est **déconseillé de s'exposer au soleil** (car photosensibilisant) ainsi qu'aux rayons ultraviolets. Le port de vêtements longs et l'application de protection solaires d'indice 50 sont recommandés. [34]

De plus, **un délai de 2 h** doit être respecté entre la mise en place d'émollients et le tacrolimus. Comme pour tous les autres médicaments appliqués par voie cutanée, il est important de se laver les mains après l'application, sauf si les mains sont la partie à traiter. Une irritation cutanée intense peut également apparaître sous ce traitement ; elle est de manière générale transitoire et se résorbe sous quelques jours.

Les patients atteints de dermatite atopique peuvent développer des **infections cutanées superficielles**. Le traitement immunosuppresseur peut être associé à une augmentation du risque d'infections au virus de l'herpès (HSV). [34]

Il est recommandé de respecter un délai de 14 jours entre la dernière application d'immunosuppresseur et la vaccination en raison du risque d'échec potentiel de la vaccination dû au caractère immunosuppresseur de la molécule. Ce délai s'étend à 28 jours dans le cas des vaccins vivants atténués. [34]

De plus, la **consommation d'alcool est déconseillée** en raison de l'effet antabuse du traitement par Protopic®. [34]

## **4.2 Les traitements généraux**

### **A) Immunosuppresseurs**

#### **a. Ciclosporine (Neoral®)**

##### **i Mécanisme d'action**

La ciclosporine est un **inhibiteur de la calcineurine**. Elle a un mécanisme d'action similaire au tacrolimus. En effet, la ciclosporine va limiter la production d'IL2 et donc, une réponse lymphocytaire. [35]

##### **ii Indication et posologie**

Cette molécule a obtenu **l'AMM et son remboursement** en France pour les formes sévères de DA de l'adulte nécessitant un traitement systémique.

Son schéma thérapeutique consiste en 2 prises orales quotidiennes. La dose initiale est de **2,5 mg/kg/jour ou de 5 mg/kg/jour** pour des formes particulièrement sévères. [36]

##### **iii Prescription**

Sa **prescription initiale est hospitalière**. [37] Certaines fois, l'obtention des effets bénéfiques peut aller de quelques semaines à quelques mois aux posologies de l'AMM ; cela reste donc une limite conséquente chez certains patients. Si aucun effet bénéfique n'est obtenu après plusieurs mois, le traitement doit être adapté ou arrêté.

#### **iv Précautions, effets indésirables :**

Il est recommandé d'avertir le patient du risque d'infections en raison de son caractère immunosuppresseur. C'est pourquoi un **suivi hématologique** est important afin de surveiller la fonction rénale, la créatininémie, l'urée sanguine et la fonction hépatique [36]

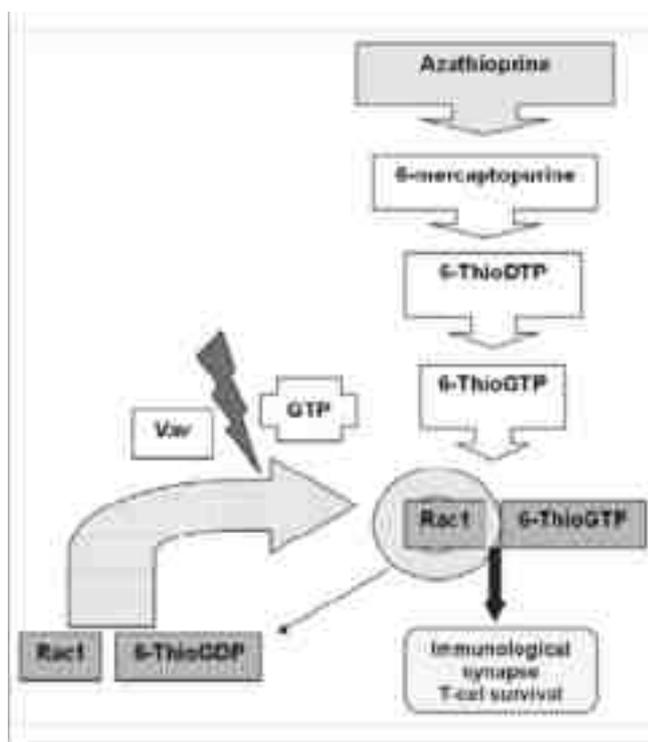
Une surveillance accrue des effets secondaires (vomissements, céphalées, fatigue, fièvre) de la ciclosporine s'impose. L'augmentation de la créatinine sanguine doit être surveillée à cause d'une **néphrotoxicité** importante se traduisant par une vasoconstriction intra-rénale ainsi que la survenue d'une éventuelle hypertension artérielle. Ainsi un contrôle régulier de la pression artérielle peut être judicieux. [36]

#### **b. Azathioprine (hors AMM)**

##### **i Mécanisme d'action**

Il s'agit une **prodrogue** et analogue d'une base purique de l'ADN appelée la 6 mercaptopurine (6-MP). De nombreuses enzymes vont activer l'azathioprine et participer à la formation de métabolites actifs tel que les 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) et le dérivé triphosphorylé 6-thioguanine triphosphate (6-TGTP). (**Figure 30**)

La 6-TGPT provoque l'inhibition de RAC1 ainsi que l'incorporation des 6-TGN à l'ADN qui va induire une apoptose cellulaire provoquant une immunosuppression[38].



**Figure 30 :** Mécanisme d'action de l'azathioprine.

Internet. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Model-of-azathioprine-mediated-immunosuppression-Azathioprine-is-metabolized-via-6-MP\\_fig2\\_228471994](https://www.researchgate.net/figure/Model-of-azathioprine-mediated-immunosuppression-Azathioprine-is-metabolized-via-6-MP_fig2_228471994)

## ii Posologie

La posologie est poids-dépendante. Les recommandations officielles préconisent une dose **d'1 à 3 mg /kg / j** avec une posologie maximale de 150 mg par 24 h. Les effets immunosuppresseurs de l'azathioprine apparaissent uniquement après plusieurs mois. [39]

## iii Effets secondaires et surveillance

Ils sont très nombreux en raison de l'effet immunosuppresseur par voie générale de la molécule. Sur le plan **hématologique**, on peut observer une myélosuppression dose-dépendante à l'origine de l'augmentation du **risque infectieux** (augmente le risque d'infection virale, carcinogénèse, lymphome, carcinome). Ce risque augmente avec la durée du traitement.

De plus, lors de l'utilisation pendant le premier mois de traitement, une **hypersensibilité** peut apparaître. Elle se manifeste par un malaise, une hypotension, des éruptions, une hépatite, une pancréatite, une rhabdomyolyse, une IR aigue [39]



D'autre part, l'immunosuppression engendrée fragilise le système immunitaire et **augmente le risque d'infections opportunistes** notamment par diminution des LB à l'origine d'une neutropénie. [40]

### iii Conditions de prescription et délivrance

Ce médicament est **tératogène**. Il dispose de **conditions de prescription particulière** ; une prescription initiale hospitalière est obligatoire. Pour les femmes en âge de procréer, un accord de soin est nécessaire à la délivrance. [41]

## B) Antihistaminiques

Les antihistaminiques n'ont pour l'instant **pas démontré d'efficacité** dans la dermatite atopique. Une étude multicentrique a inclus 25 essais contrôlés randomisés avec 3285 participants de tout âge. Ils ont testé 13 anti histaminiques différents et aucun n'a montré une efficacité supérieure à celle du placebo. Aucune preuve supplémentaire n'a été apporté par l'augmentation des doses usuelles d'antihistaminiques. [42] Ils sont toutefois prescrit dans la pathologie mais uniquement en cures courtes à visée sédatrice en cas de prurit important.

## C) L'alitrétinoïne

L'alitrétinoïne (Toctino®) est un rétinoïde utilisé uniquement dans le traitement de l'eczéma des mains résistant aux autres traitements. Il a un effet anti inflammatoire dont le mécanisme est encore mal élucidé. Il se présente sous forme de capsule de 10 à 30 mg à avaler. Comme tous les rétinoïdes, il s'agit d'un médicament tératogène qui nécessite la prise d'une contraception efficace pendant le traitement. [43]

## 5 VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS : LES BIOTHÉRAPIES

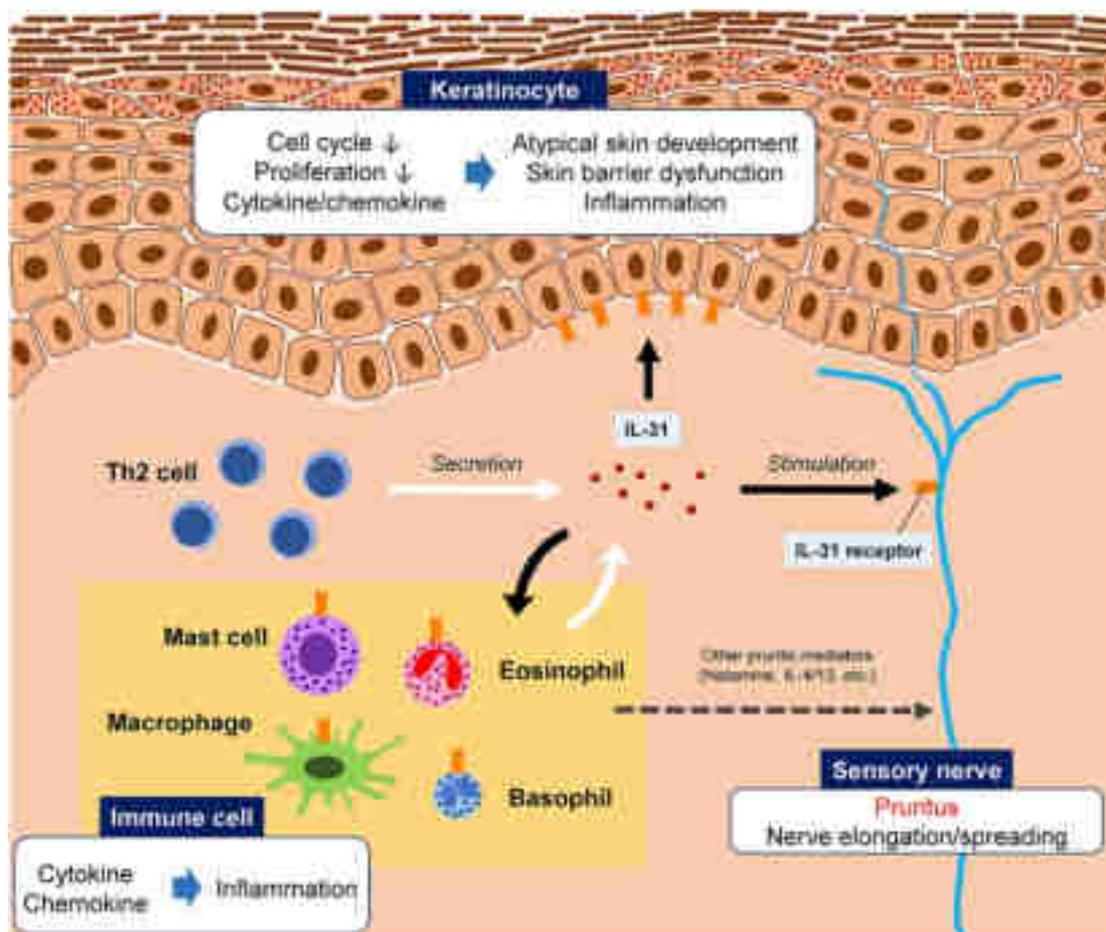
Lorsque les traitements classiques de première et deuxième intention s'avèrent inefficace chez les patients, ces derniers peuvent être candidats à l'utilisation de biothérapies. Ces médicaments sont des **traitements d'origine biologique** ; ils peuvent provenir d'ADN, de **cellules, de protéines ou d'anticorps pour bloquer l'inflammation**. Au cours de cette partie, nous allons étudier l'action et les effets de ces nouvelles molécules.

## 5.1 Interleukines principales (IL31, IL13 et IL4) dans la dermatite atopique

La majorité des biothérapies disponibles ou en cours d'étude sont des **anticorps** qui vont agir sur des **interleukines pro-inflammatoires** (ex : IL31, IL4, IL13). En effet, dans la dermatite atopique, les kératinocytes vont être activés par les cytokines, majoritairement IL31 ainsi que par les cellules immunitaires via le mécanisme des LTH2. L'IL31 est une neurocytokine stimulant les neurones sensitifs impliqués dans le prurit sécrétée surtout par les TH2 mais aussi par les macrophages, mastocytes, cellules dendritiques, éosinophiles et basophiles. (**Figure 32**). La stimulation de ces cellules aboutit à la libération d'autres interleukines tels que l'IL 4, IL13 et l'histamine.

L'IL31 va se lier au récepteur hétérodimérique composé de l'IL31- récepteur-A (couplé à une activité tyrosine kinase JAK) ainsi qu'au récepteur de l'oncostatine M (OSMR). Cette liaison provoque l'activation des voies de signalisation JAK/STAT, PI3K/AKT et MAPK (**Figure 33**).

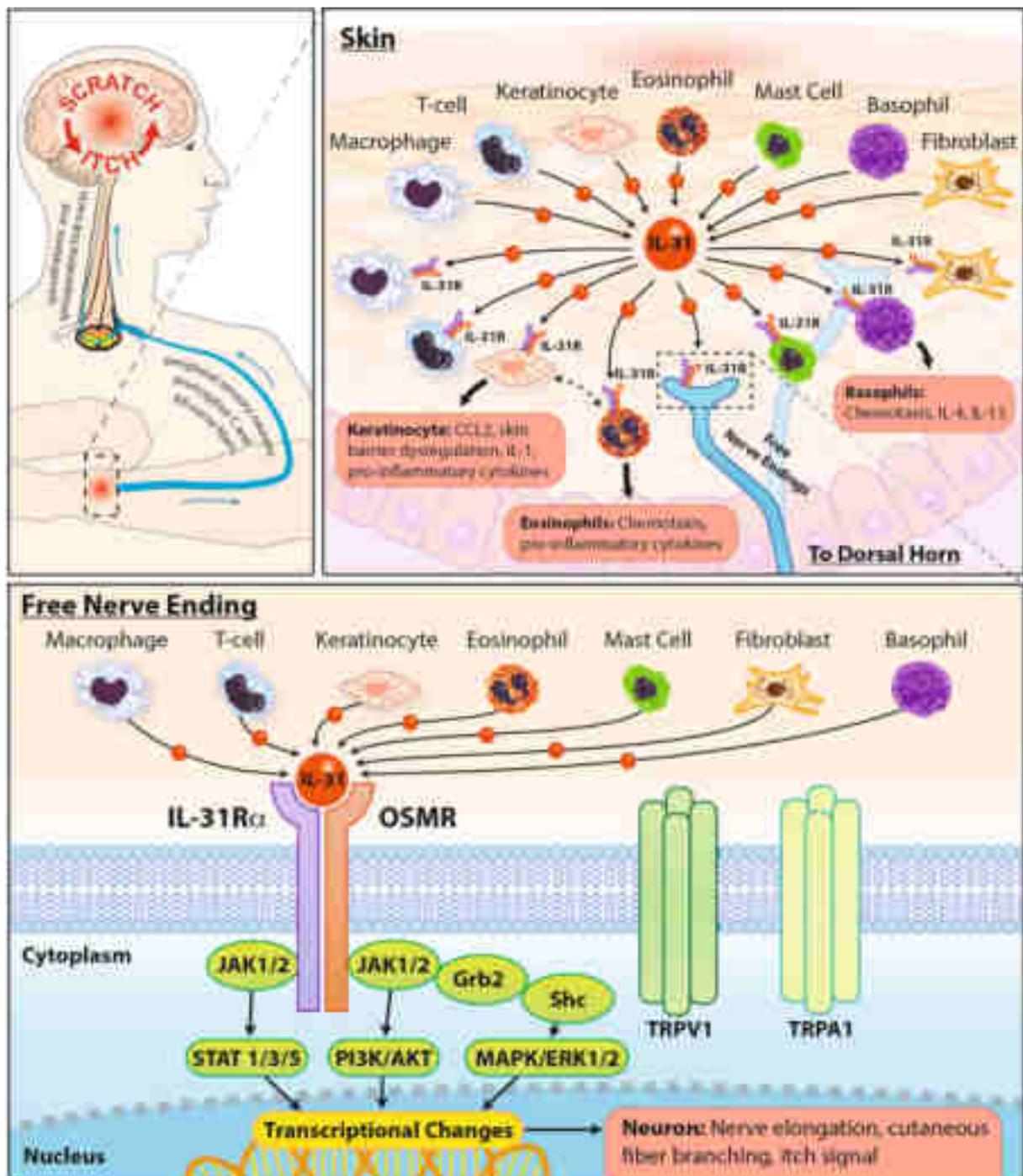
Ces voies de signalisation aboutissent à une diminution de la prolifération cellulaire ainsi qu'à une stimulation du nerf sensitif causant un prurit ainsi qu'à une diminution de la prolifération et du cycle cellulaire.



**Figure 32** : Mécanisme d'action IL31.

Internet. Disponible sur :

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.638325/full#B5>



**Figure 33 :** Mécanisme d'action intracellulaire de l'IL31.

Internet. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01521-1>

Le récepteur de l'IL31 est un récepteur hétérodimérique couplé à des kinases de type JAK. Leur activation entraîne l'activation de facteurs de transcription à l'origine du prurit et de l'inflammation

**Les interleukines de type 4 et 13** sont également ciblées par les études. Lorsqu'elles sont sécrétées par les LTh2 elles vont provoquer un défaut de la barrière cutanée en diminuant la quantité de filaggrine et fragiliser les jonctions cutanées

L'analyse des mécanismes d'action permettra de mieux comprendre la recherche concernant ces cytokines et le développement de ces molécules.

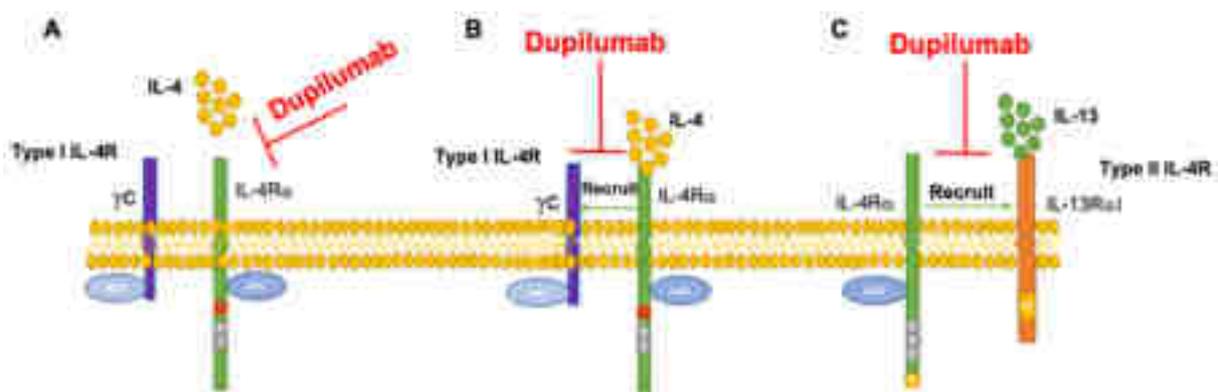
## 5.2 Anticorps monoclonaux : molécules sur le marché

### A) Dupilumab (Dupixent®)

#### a. Mécanisme d'action

Il s'agit d'une injection d'anticorps monoclonaux qui va inhiber la production de cytokines pro inflammatoires majeures de la dermatite atopique (**IL 4 et 13**) ainsi que la prolifération épidermique. Pour cela le dupilumab va se lier, d'une part, à la sous unité alpha du récepteur de type I de l'interleukine 4 (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c) en empêchant la liaison de l'interleukine 4 au récepteur ou le recrutement de la sous unité  $\gamma$ c. (**Figure 34**)

D'autre part, il va inhiber la liaison de la sous unité alpha de l'IL4 au récepteur alpha 1 de l'IL13 et donc empêcher le recrutement du récepteur alpha 1 de l'IL13, sa dimérisation et son activation. [44] (**Figure 34**)

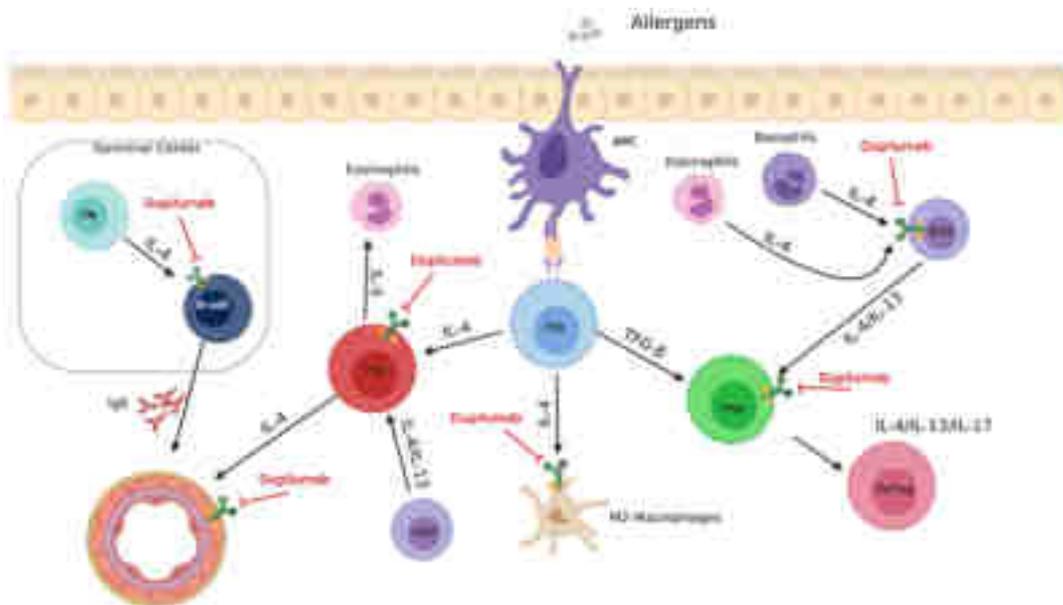


**Figure 34 :** Mécanisme d'action du Dupilumab.

Internet. Disponible sur : <https://europepmc.org/article/PMC/6930967>

Ainsi, en empêchant l'activation de ces 2 récepteurs, il inhibe l'activation des voies de signalisations pro inflammatoires en agissant sur de nombreux sites cellulaires tels que les TH2, LB, les Treg<sup>5</sup> et les macrophages. (**Figure 35**).

<sup>5</sup> T reg : lymphocytes T régulateurs : cellulaires immunitaires jouant un rôle clé dans la régulation du système immunitaire et la prolifération lymphocytaire.



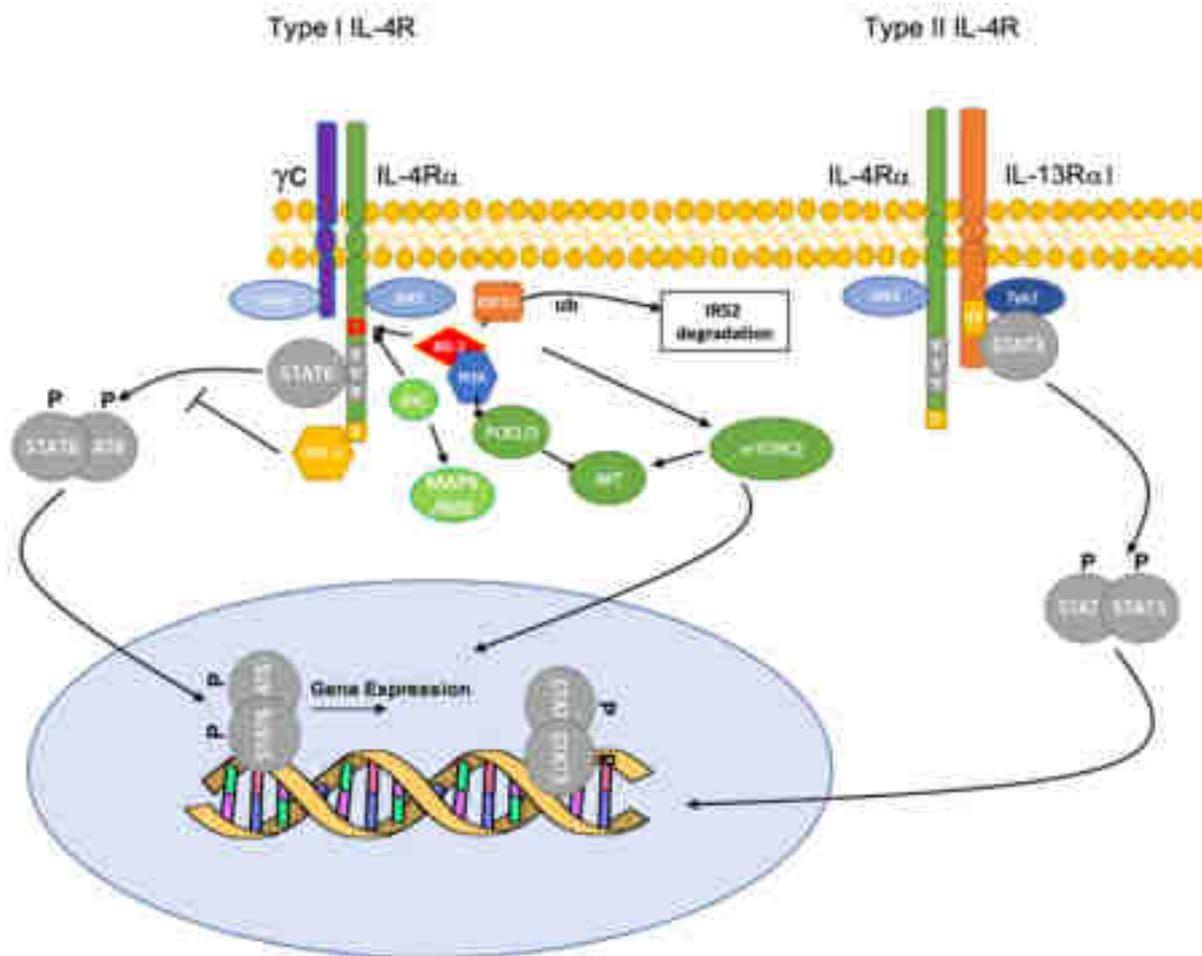
**Figure 35 :** Sites d'action du dupilumab.

Internet. Disponible sur : <https://europepmc.org/article/PMC/6930967>

En bloquant la dimérisation et donc l'activation du récepteur, le dupilumab empêche la cascade de signalisation du récepteur des interleukines couplés aux tyrosines kinases JAK. En temps normal, lors de la fixation de l'IL4 sur le récepteur il y aura une dimérisation des récepteurs couplés à une activité tyrosine kinase (JAK 1 et 3) à l'origine de l'activation du récepteur.

S'en suit une cascade de phosphorylation des résidus tyrosine (Y575/Y603/Y633) de la partie intracellulaire. Elle va permettre le recrutement de facteur de transcription STAT 6 via le domaine SH2 ainsi que l'activation de la voie des MAPK, de la PLC et de la PI3K.

En empêchant ces voies de signalisation, le dupilumab contribue à la régulation des réponses allergiques via les lymphocytes B, les LTH2 et les Treg ainsi qu'à la production de gènes cibles. [44] **(Figure 36)**



**Figure 36 :** Cascade de signalisation du récepteur de type 1 et 2 de l'interleukine 4.

Internet. Disponible sur : <https://europepmc.org/article/PMC/6930967>

## b. Indication et posologie

Il est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois nécessitant un traitement systémique. [45]

### Enfants de 6 mois à 5 ans :

- De 5 à moins de 15 kg : dose initiale de 200 mg puis une injection de 200 mg toutes les quatre semaines ;
- De 15 à moins de 30 kg : dose initiale de 300 mg puis une injection de 300 mg toutes les quatre semaines.

### Enfants de 6 à 11 ans :

- De 15 à moins de 60 kg : dose initiale de 300 mg aux jours 1 et 15 puis une injection de 300 mg toutes les quatre semaines (à partir de j15) ;
- A partir de 60 kg : dose initiale de 600 mg puis une injection de 300 mg toutes les deux semaines.

### Enfants de 12 à 17 ans :

- *Moins de 60 kg* : dose initiale de 400 mg puis une injection de 400 mg toutes les deux semaines ;
- *60 kg et plus* : dose initiale de 600 mg puis une injection de 300 mg toutes les deux semaines.

#### **Adultes :**

- Une dose initiale de 600 mg puis une injection de 300 mg toutes les deux semaines.

#### **c. Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables sont **oculaires** : conjonctivite, blépharite, prurit oculaire. Sur une étude datant de 2017 réalisée sur 210 patients, 37 % (78 patients) ont développé une pathologie oculaire (**DIOSD** : *dupilumab-induced ocular surface disease*).

Parmi les symptômes observés on note la **blépharoconjonctivite** (68%, n = 53), la **sécheresse et sensation de brûlure** (14%, n = 29), **l'épiphora** (13%, n = 10), le **prurit** (13%, n = 10), la vision floue (3%, n = 2), et la photophobie (1%, n = 1). Le dupilumab a entraîné l'arrêt du traitement chez 4 % des patients dû au DIOSD. Dans 63 %, les patients ont nécessité un traitement oculaire ; 56 % avec des larmes artificielles et dans 29 % avec des gouttes contenant des corticostéroïdes. [46]

#### **d. Place dans l'arsenal thérapeutique et prescription**

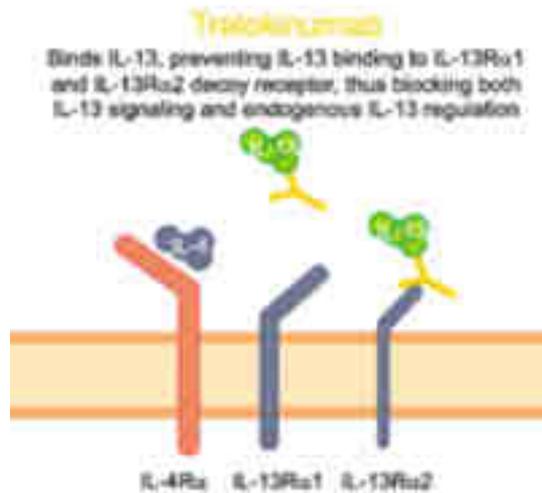
Il s'agit du premier médicament biologique approuvé pour le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (**SCORAD >40**). Il a reçu son approbation par la FDA en 2017 et son AMM en mai 2019. Il est uniquement utilisé en cas d'échec par les dermocorticoïdes et immunosuppresseurs.

Il nécessite une prescription initiale sur une ordonnance d'exception réservée à certains spécialistes ; allergologie, dermatologie, hépatologie gastro-entérologie, médecine interne, ORL, pédiatrie et pneumologie. **Depuis le 17 avril 2024, la prescription est ouverte aux spécialistes de ville** pour l'initiation du traitement. [47] Il peut être prescrit en monothérapie ou associé à d'autres médicaments comme les dermocorticoïdes locaux ou les inhibiteurs topiques de la calcineurine (Protopic®). [48]

### **B) Tralokinumab (Adtralza®)**

#### **a. Mécanisme d'action**

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui va empêcher l'activation du récepteur de type 2 de l'interleukine 13 (**IL13**). (**Figure 37**) L'inhibition de la voie de signalisation de l'IL13 diminue le prurit et les médiateurs de l'inflammation de type 2. [49]



**Figure 37 :** Mécanisme d'action du tralokinumab.

Internet. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-dupilumab-tralokinumab-and-lebrikizumab-IL-interleukin\\_fig1\\_348474749](https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-dupilumab-tralokinumab-and-lebrikizumab-IL-interleukin_fig1_348474749)

## b. Posologie et prescription

Il a obtenu l'approbation de la FDA en décembre 2021 et l'AMM en juin 2021. Il est indiqué chez les patients adultes et les adolescents **à partir de 12 ans** pour la DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique et résistant à la ciclosporine. La dose initiale est de **600 mg suivi de 300 mg toutes les 2 semaines**. [49]

Il s'agit d'un médicament d'exception qui nécessite une prescription [47] annuelle réservée à des spécialistes en allergologie, dermatologie, médecine interne et pédiatrie. [50]

## c. Effets indésirables et précautions

Les effets indésirables les plus fréquents sont des **infections des voies respiratoires supérieures** (23,4 % ; principalement signalées comme des rhumes ordinaires), des réactions au site d'injection (7,2 %), des conjonctivites (5,4 %) et des conjonctivites allergiques (2,0 %). [49]

Il est déconseillé de réaliser des vaccins vivants et atténués lors du traitement par Adtralza®. De plus, il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active.

#### **d. Efficacité**

Une étude nommée **ECZTRA 1 et 2** randomisée, en double aveugle et confrontant l'anticorps monoclonal face au placebo, a été réalisée pendant 52 semaines. Les patients sous tralokinumab ont reçu une dose de 300 mg de tralokinumab toutes les deux semaines.

L'efficacité du traitement a été évaluée grâce à l'échelle d'IGA (*Investigator Global Assesment*) ainsi que l'EASI.

Les patients introduits dans l'étude avaient au départ un IGA supérieur à 4 correspondants à un érythème rouge bien marqué, étendu et lichénifié. L'objectif de l'étude était au bout des 52 semaines d'avoir un IGA de 0 ou 1 ou alors une réduction de 75 % de l'EASI par rapport au départ de l'étude. [51]

A la semaine 16, 15,8 % des patients traités par tralokinumab ont un IGA de 0 ou 1 comparé à 7,1 % chez le placebo (IC95% : 8·6%, ( 4·1–13·1)) De plus, 25% des patients du groupe sous traitement avait atteint un EASI 75 contre 12·7% pour le groupe contrôle (IC95%:12·1%( 6·5–17·7)). [52]

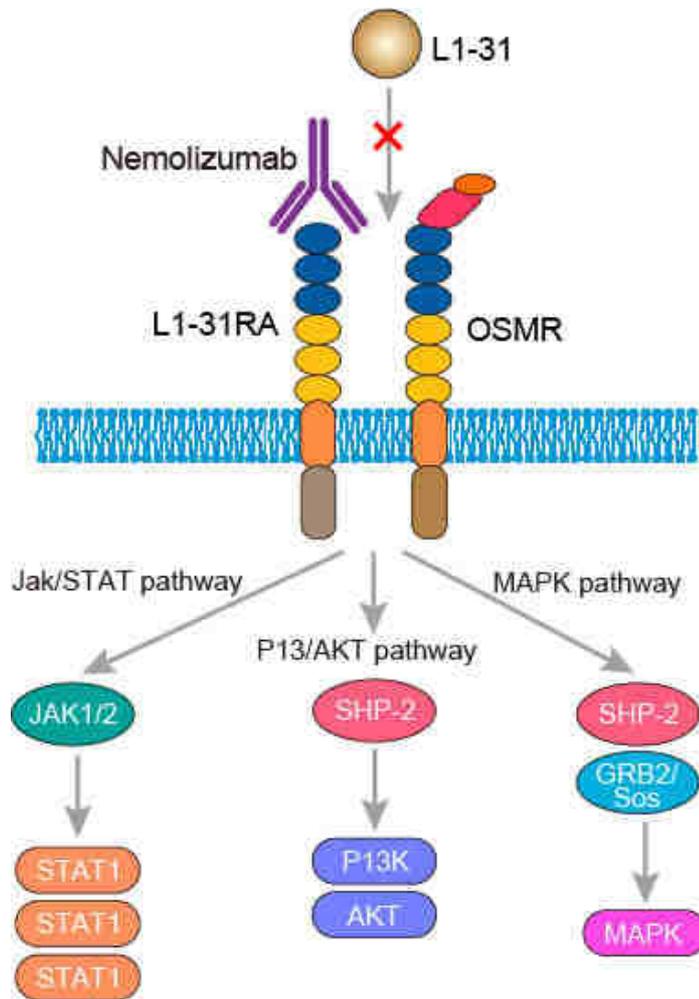
L'adtralza® et le Dupixent® sont les deux anticorps présents sur le marché. L'ouverture à la prescription étendue aux spécialistes de ville amène les pharmaciens d'officine à côtoyer davantage ces traitements. Ces derniers ont peu d'effets indésirables et ouvrent la porte à de nouvelles molécules pour les patients ne réagissant pas aux autres médicaments. C'est pourquoi de nouvelles molécules sont en cours d'essai.

### **5.3 Anticorps monoclonaux : Molécules en cours d'essai**

#### **A) Némolizumab**

##### **a. Mécanisme d'action**

Le némolizumab est un anticorps monoclonal humanisé en cours d'essai de phase III. Il cible directement l'**interleukine 31**. [53] Pour cela, il va bloquer la sous unité alpha du récepteur de IL31 et empêcher la cascade des voies de signalisations (Stat3, MAPK, PI3K) (**Figure 38**) menant à une diminution du prurit et de l'inflammation.



**Figure 38 :** Mécanisme d'action du némolizumab.

Internet. Disponible sur : <https://www.creativebiolabs.net/nemolizumab-overview.htm>

## b. Essais cliniques (NCT03100344) et stratégie thérapeutique

Une étude sur 224 personnes comparant la molécule au placebo a été réalisée. Il s'agit d'une étude de 24 semaines, randomisée et en double aveugle.

Des injections sous cutanées de **10, 30 ou 90 mg** de némolizumab une fois toutes les 4 semaines ont eu lieu comparé au placebo.

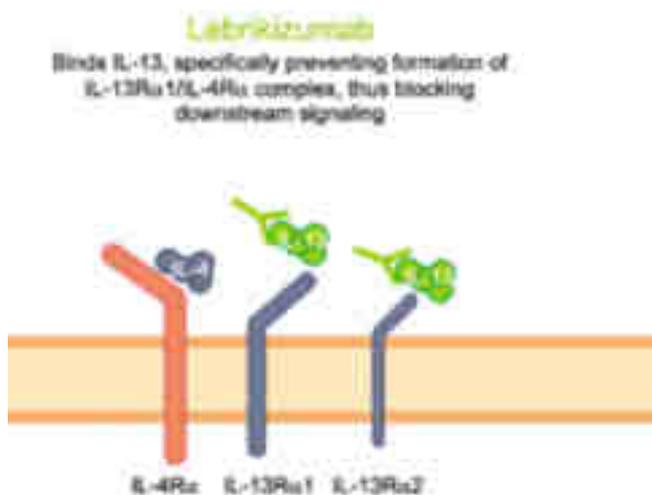
L'EASI et l'IGA ont été employés comme critères de contrôles. La molécule administrée à une dose de 30 mg a permis de réduire le score EASI de 68,8% en comparaison au placebo (-52,1%). Cette différence est significative ( $P=0,016$ ) et a été observée à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine ( $P \leq .01$ ).

Davantage de patients sous némolizumab (30mg) avaient un IGA de 0 ou 1 que les patients sous placebo à partir de la 4<sup>ème</sup> semaine. L'effet maximal a été observé à une posologie de **30 mg** [54].

## B) Lébrikizumab

### a. Mécanisme d'action

Il s'agit d'une immunoglobuline qui va se lier avec l'**interleukine 13 (IL13)** (**Figure 39**) pour empêcher les voies de signalisation via le récepteur de l'IL4 et la partie alpha du récepteur de l'IL13. [55]



**Figure 39** : Mécanisme d'action du lébrikizumab.

Internet. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-dupilumab-tralokinumab-and-lebrikizumab-IL-interleukin\\_fig1\\_348474749](https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-dupilumab-tralokinumab-and-lebrikizumab-IL-interleukin_fig1_348474749)

### b. Essais cliniques (NCT04146363 et NCT04178967)

L'étude **ADVOCATE** de phase 3 randomisée en double aveugle a eu lieu sur 52 semaines. Des doses de 500 mg ont été administrées à J0 ainsi que 2 semaines après suivies d'injections sous cutanées de 250 mg toutes les 2 semaines. [56]

Deux conditions de réussite de l'étude ont été posées par l'étude :

- *Condition 1* : Observer une diminution de 2 points du score de l'IGA ;
- *Condition 2* : Observer une amélioration de 75 % du score EASI ;

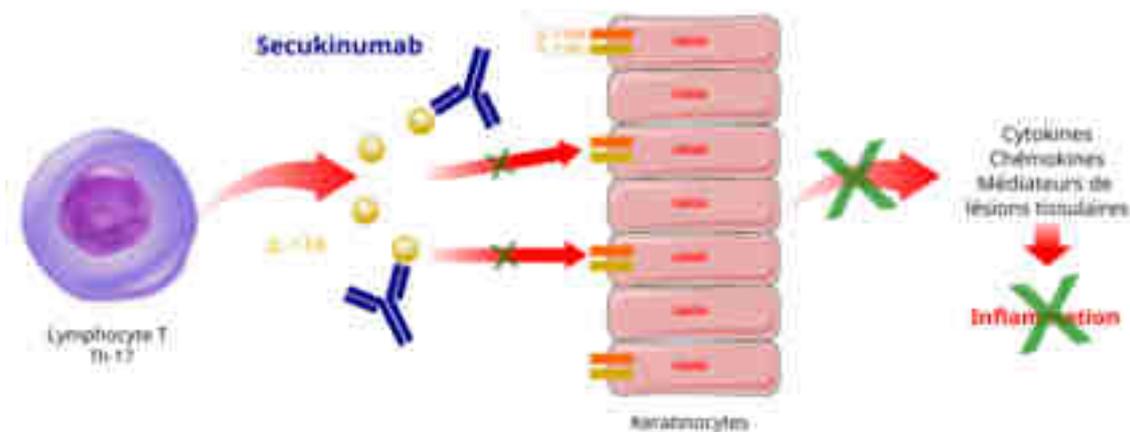
Les résultats étaient significatifs et prometteurs pour cette molécule. Des réponses positives ont été reconnues dans les 4 semaines suivant l'initiation du traitement. La condition 1 a été atteinte chez 43,1 % des 283 patients du groupe recevant du lebrikizumab et chez 12,7% des 141 patients du groupe placebo (P<0.001). La condition 2 a obtenu une réponse positive chez 58.8% et 16.2%, respectivement (P<0.001).

Les effets indésirables notables de ce traitement qui ont été mis en évidence dans les études sont la **conjonctivite, le rhume et les maux de tête.**

### C) Sécukinumab

#### a. Mécanisme d'action

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain se liant de façon sélective à l'**IL17 A**. L'IL 17 produite par les TH17 provoque des lésions et une inflammation par le recrutement de neutrophiles et la production de cytokines pro-inflammatoires (**Figure 40**). Le sécukinumab empêche ce mécanisme[56].



**Figure 40 :** Mécanisme d'action du sécukinumab.

Internet. Disponible sur : [https://acthera.univ-lille.fr/res/Secukinumab\\_Final.png](https://acthera.univ-lille.fr/res/Secukinumab_Final.png)

Cette molécule est déjà disponible sur le marché sous le nom de spécialité Cosentyx® dans le traitement du psoriasis en plaque chronique sévère et du rhumatisme psoriasique.

#### b. Posologie :

- *Adultes* : 300 mg de sécukinumab, en injection sous-cutanée, administrée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien.[58]
- *Enfants âgés de 6 et plus et adolescents* : Chaque dose est administrée en injection sous-cutanée aux semaines 0, 1, 2, 3 et 4 en traitement d'initiation, puis tous les mois en traitement d'entretien.
  - poids > 50 kg : dose de 150 mg
  - poids > 25 kg < 50 kg : dose de 75 mg
  - poids < 25 kg dose : de 75 mg

**c. Effets indésirables**

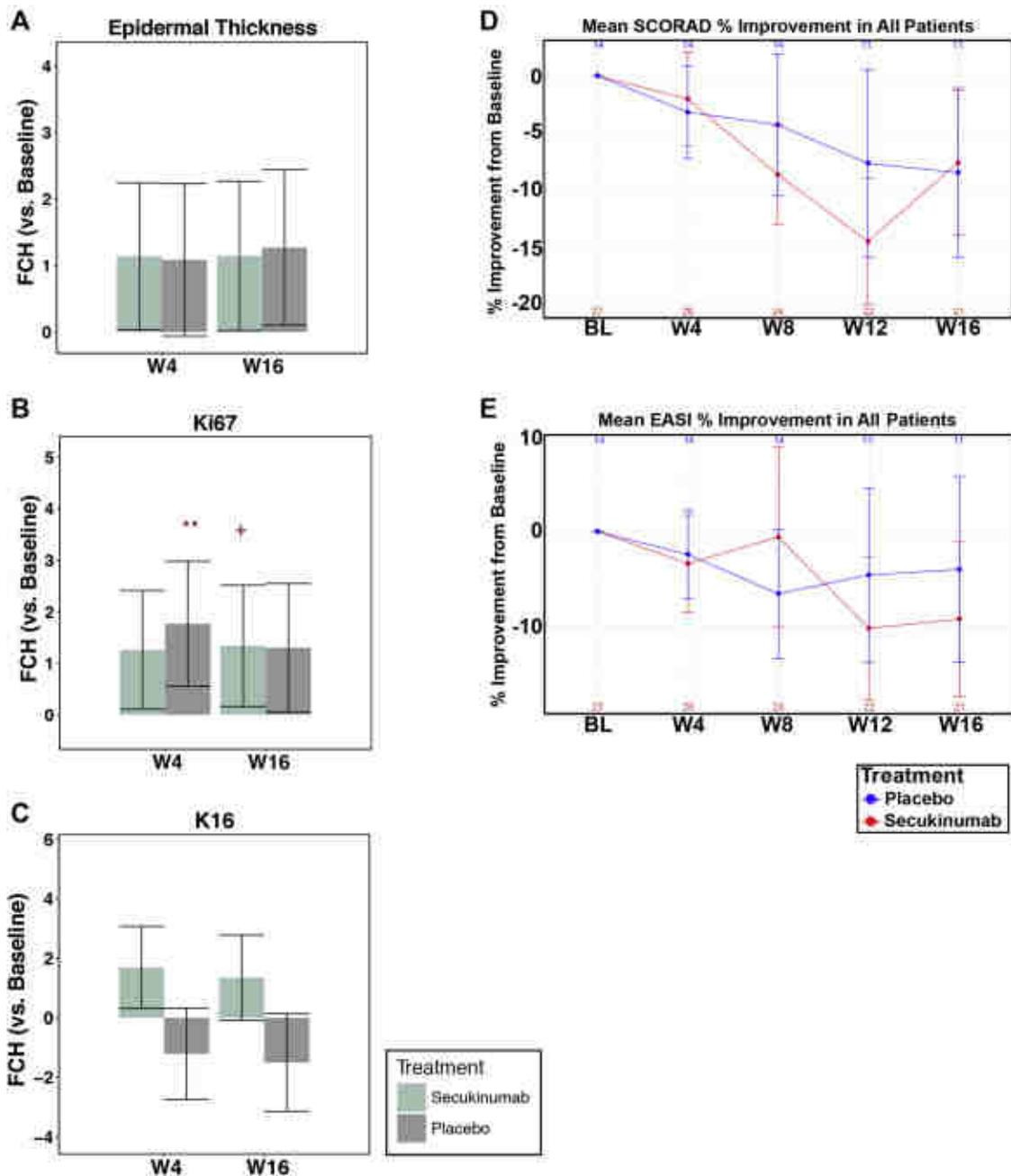
Les effets indésirables les plus fréquents sont des infections des voies respiratoires hautes (rhinopharyngite ou rhinite dans la plupart des cas) et des infections cutané-muqueuses non graves à *Candida*.

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et une infection évolutive sont des contre-indications à la prise de ce traitement. [58]

**d. Essais cliniques (NCT02594098)**

Une étude randomisée de phase 2 a été réalisée en double aveugle mais ne montre **pas d'effets significatifs**. Il n'y a pas eu de réduction significative de l'épaisseur de l'épiderme (**Figure 41**). De plus, les marqueurs d'hyperplasie épidermique n'ont pas montré de différence entre le groupe placebo et traité. Pour finir, l'amélioration du SCORAD et de l'EASI n'a pas été significatif. [59] (**Figure 41**)

Ce traitement n'a ainsi pas montré d'amélioration des symptômes contrairement aux autres molécules de la même classe.



**Figure 41** : Résultat essais cliniques d'une étude de phase 2 du sécukinumab.

Internet. Disponible sur : [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(20\)30684-9/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(20)30684-9/pdf)

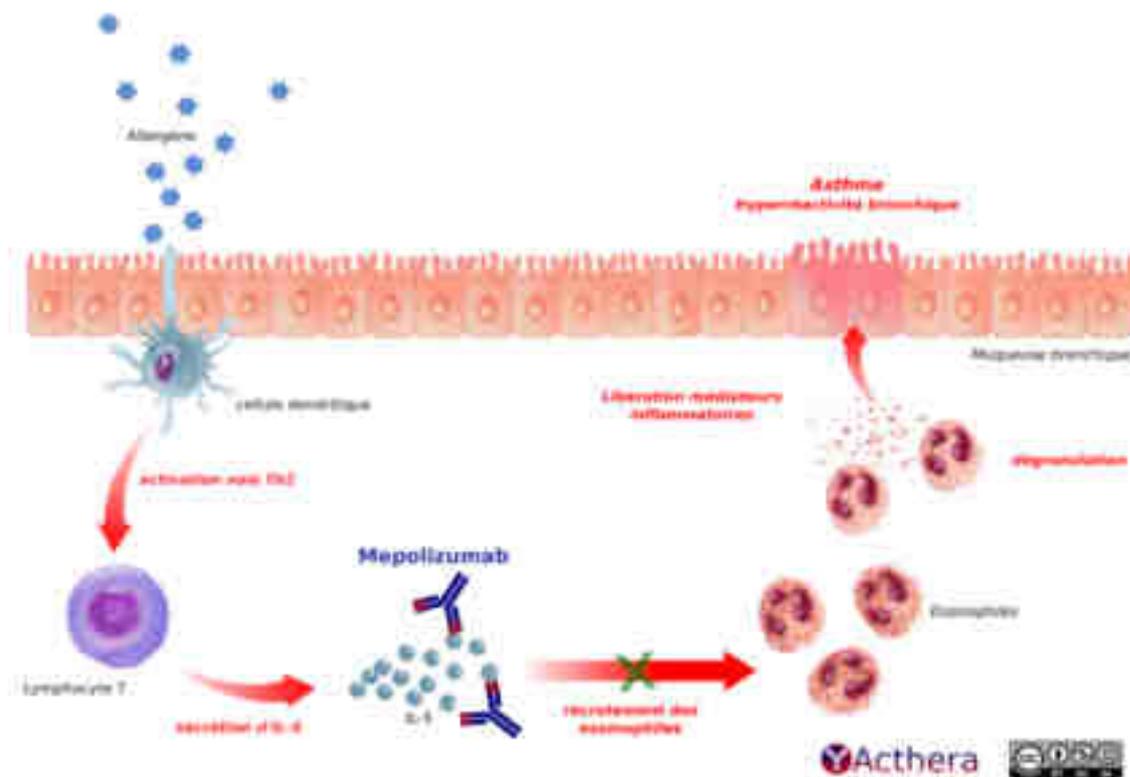
## D) Mépolizumab

Il s'agit d'un anticorps déjà connu sous la spécialité Nucala®. Il est d'ores et déjà utilisé dans le traitement de l'asthme sévère réfractaire à éosinophile chez l'adulte. [60]

### a. Mécanisme d'action

Le mepolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui **cible l'interleukine-5 (IL-5)** humaine. Il s'agit de la principale cytokine intervenant dans la croissance et la différenciation, le recrutement, l'activation et la durée de vie des éosinophiles.

Le mepolizumab inhibe ainsi son activité en bloquant la liaison de l'IL-5 à la chaîne alpha du complexe récepteur de l'IL-5 exprimé sur la surface cellulaire des éosinophiles. Il inhibe ainsi la cascade de signalisation et réduit la production et la durée de vie des éosinophiles[61] (**Figure 42**)



**Figure 42 :** Mécanisme d'action du mepolizumab.

Internet. Disponible sur : <https://www.dovepress.com/self-administered-mepolizumab-in-the-management-of-severe-asthma-usabi-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>

### b. Étude (NCT03055195)

Dans l'étude, une dose de 100 mg de mepolizumab a été administré toutes les 4 semaines dans le groupe traité (18 participants). A la 12<sup>ème</sup> semaine, une diminution significative de 42,462% de l'EASI a été observé dans le groupe traité en comparaison au placebo (22,372). Concernant l'IGA, a la 16<sup>ème</sup> semaine, la diminution du score était significative dans le groupe sous mepolizumab (11,1% contre 0% placebo) [62]

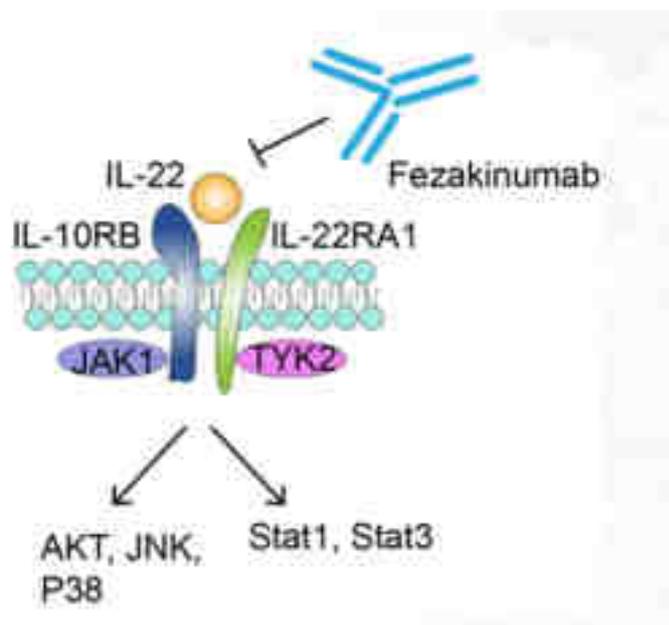
Cette étude montre des résultats significatifs or l'échantillon étant faible il faut toutefois considérer les résultats avec précaution.

## E) Fézakinumab

### a. Mécanisme action

L'IL22 agit sur les cellules stromales et cellules endothéliales non hématopoïétiques. Elle a pour rôle la prolifération et régénération tissulaire et peut causer des réponses inflammatoires pathologiques. L'IL22 va se lier au récepteur 1 IL22R1 ainsi qu'au domaine extracellulaire de l'IL10R2.

Le fézakinumab est **un anti IL 22** sécrété par les LTh17, LTh22 et NK22. Il va ainsi empêcher la liaison de l'interleukine au récepteur et ainsi inhiber les mécanismes pro-inflammatoires. [63] (**Figure 43**)



**Figure 43 :** Mécanisme d'action du Fézakinumab.

Internet. Disponible sur : <https://www.creativebiolabs.net/fezakinumab-overview.htm>

### b. Essais cliniques (NCT01941537)

Une étude de phase II a été menée pour la DA modérée à sévère : randomisée, en double aveugle contrôlée par placebo ; le Fézakinumab a été injecté tous les 15 jours pendant 10 semaines avec un suivi jusqu'à 20 semaines. Une injection de 600mg initiale a été faite suivie d'une injection de 300mg aux semaines 2,4,6,8 et 10 [64]

Les résultats ont montré que le SCORAD a considérablement diminué chez les patients ayant reçu le Fezakinumab pendant 10 semaines comparé à ceux traités par placebo. A 12 semaines le groupe traité avait une diminution significative du SCORAD en comparaison au groupe contrôle ( $21.6 \pm 3.8$  vs  $9.6 \pm 4.2$ ,  $P = .029$ )

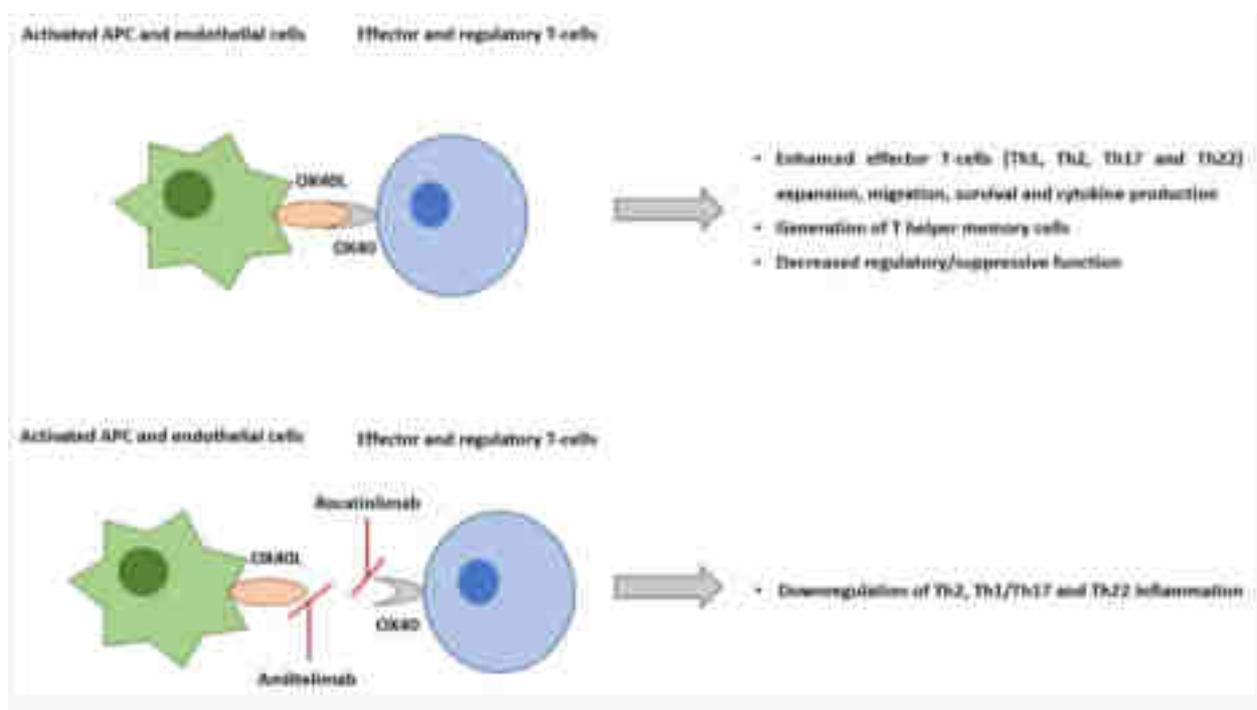
Une diminution de la surface atteinte par la DA a également été constatée. A 12 semaines, une baisse a été observée chez 12,5% des patients traités. ( contre 6.2% placebo). Une diminution significative plus forte de l'GA a également été constatée [65]

Les effets indésirables étaient essentiellement des **infections des voies respiratoires supérieures**.

#### F) Action sur l'OX 40 : Amlitelimab et Rocatinlimab

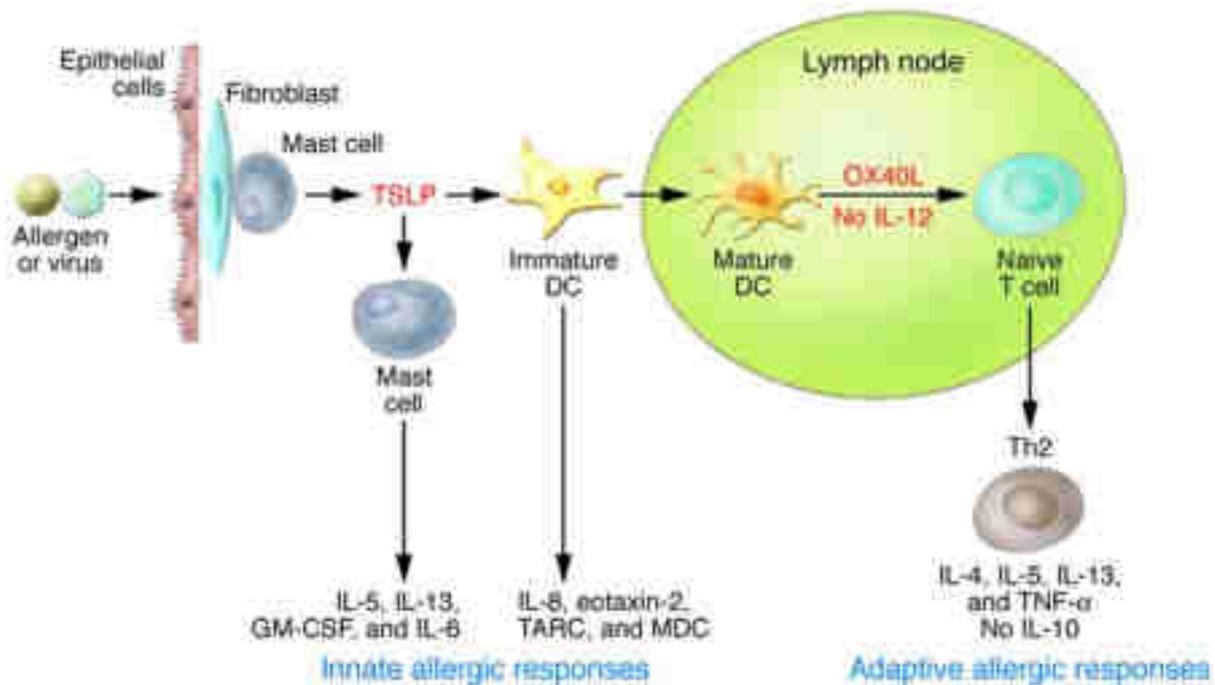
Le TSLP et la cytokine IL25 activent les cellules dendritiques à l'origine de l'expression du ligand OX40. La molécule OX40 agit comme un co-stimulateur en modulant plusieurs fonctions des lymphocytes T, notamment leur activation, survie et prolifération. (Figure 44).

La liaison entre l'OX40 et son ligand joue un rôle central dans la dermatite atopique et sa pathogenèse. Ils vont en effet stimuler la prolifération et différenciation des LT, produire des cytokines pro-inflammatoires telles que IL4 et IL13 et inhiber la fonction de régulation et de suppression des cellules. Le blocage de ces co-stimulateurs aboutit à un défaut d'activation des LT et empêche ainsi la cascade inflammatoire (Figure 45). [66]



**Figure 44 :** Effets cellulaires de L'OX 40.

Internet. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/366148638\\_OX40-OX40L\\_Inhibition\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_Atopic\\_Dermatitis-Focus\\_on\\_Rocatinlimab\\_and\\_Amlitelimab](https://www.researchgate.net/publication/366148638_OX40-OX40L_Inhibition_for_the_Treatment_of_Atopic_Dermatitis-Focus_on_Rocatinlimab_and_Amlitelimab)



**Figure 45 :** Mécanisme d'action de l'OX40.

Internet. Disponible sur : <https://www.jci.org/articles/view/34182/figure/1>

#### a. Amlitelimab

L'amlitelimab est un anticorps monoclonal humain **anti OX 40Ligand** (KY1005). Il se lie au ligand pour empêchant la liaison avec le récepteur.

L'étude de phase 2a (NCT03754309) randomisée en double aveugle a été réalisée pendant 16 semaines sur 89 patients. Trois groupes ont été créés : un avec une dose de charge de 200 mg en iv suivi d'une dose d'entretien de 100 mg (LD) à toutes les 4 semaines, un groupe avec une dose de charge de 500 mg puis de 250 mg (HD) et un troisième groupe placebo (**Tableau 6**). [66]

La dose faible (LD) est celle ayant le meilleur effet sur l'EASI et l'IGA. Elle semblerait être la plus efficace bien qu'elle soit la dose la plus faible administrée. Pour l'instant il n'y a pas d'explication à cet effet. Des recherches sont en cours afin d'expliquer cet effet.

	LD (low dose)	HD (High dose)	Placebo
EASI (pourcentage de baisse)	80,1% (p=0,009)	69,9% (p=0,072)	49,4 %
EASI 75 (% de patients ayant atteint la cible)	59,3%	59,1%	25,0%
IGA (atteinte du score de 0 ou 1)	44% (p< 0,001)	37% (p< 0,001)	8%
Prurit (NRS >4)	57,9%	62,5%	38,1%

**Tableau 4 :** Efficacité de l'amlitelimab à HD et à LD par rapport au placebo en fonction de l'EASI et de l'IGA.

*Tableau personnel*

Une étude de phase 2b nommée STREAM-AD (NCT05131477) est en cours de recrutement pour évaluer l'effet de l'amlitelimab administré en sous-cutané.

**b. Rocatinlimab**

Le rocatinlimab est un anticorps **anti OX40** empêchant la liaison entre le ligand et son récepteur.

Une étude de phase 2b (NCT03703102) randomisée et en double aveugle sur 274 patients pendant 36 semaines (plus 20 semaines de suivi) a été réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la molécule. (**Tableau 4**)

Protocole	150 mg toutes les 4 semaines (SC)	600 mg toutes les 4 semaines (SC)	300 mg toutes les 2 semaines (SC)	600 mg toutes les deux semaines (SC)	Placebo (SC)
EASI 75 (% de patients ayant atteint la cible)	44,2% ( $p < 0.001$ ).	40,4% ( $p < 0.001$ ).	53,8% ( $p < 0.001$ ).	38,9% ( $p < 0.001$ ).	10,5%

**Tableau 5** : Efficacité du rocatinlimab en fonction du dosage comparé au placebo.

*Tableau personnel*

L'EASI 75 a mis en évidence une réduction significative par rapport au placebo. De plus, l'administration de rocatinlimab a une posologie de 300 mg toutes les 2 semaines est, d'après ces analyses, le plus efficace. [66]

Les effets indésirables les plus fréquents sont de la fièvre et des frissons chez la moitié des patients après l'administration et qui persistent uniquement de manière transitoire.

**G) Tezepelumab**

**a. Indication et posologie**

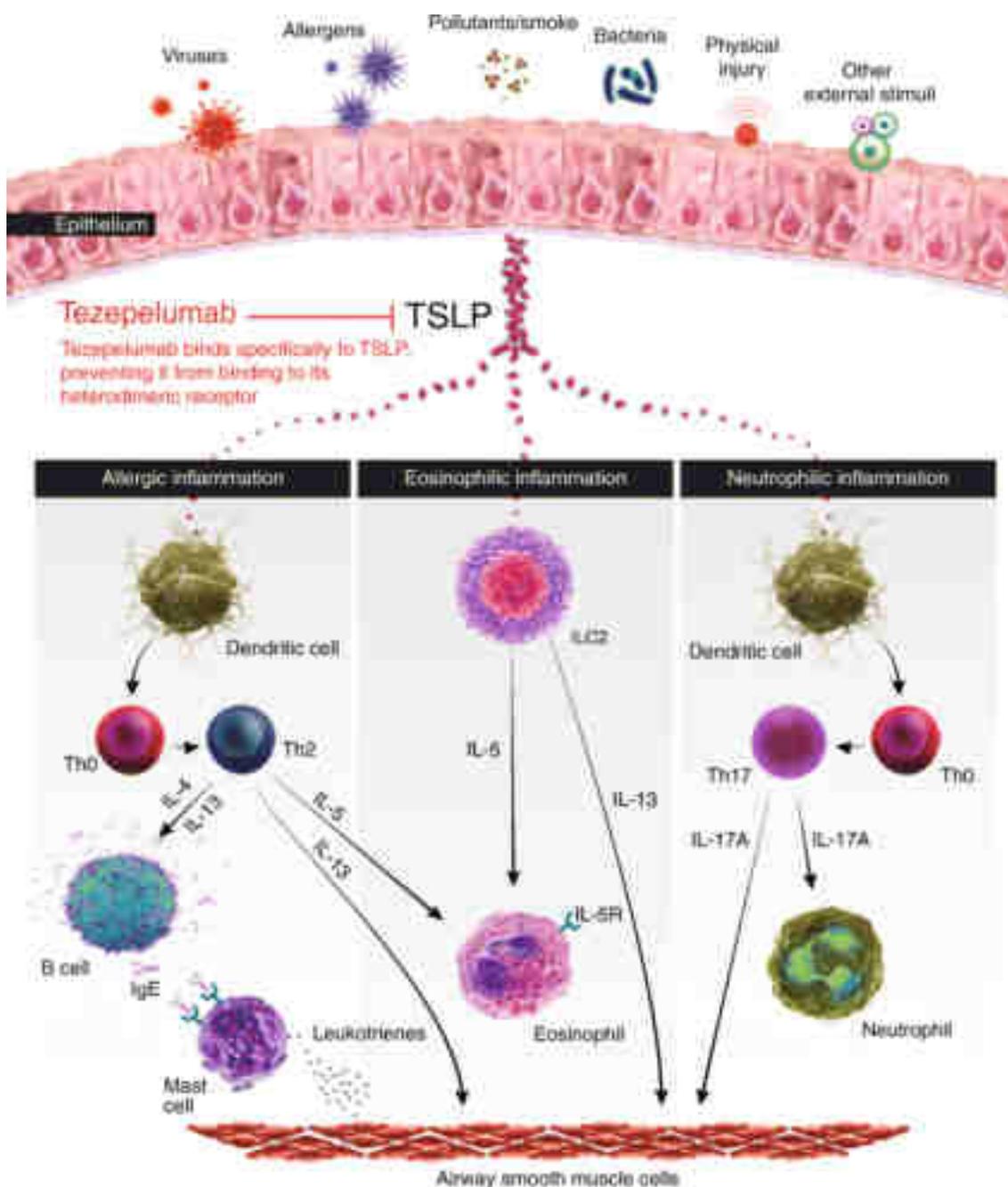
Le Tezepelumab est déjà disponible sur le marché sous la spécialité **Tezspire®**. Il dispose d'une AMM dans le traitement de l'asthme sévère chez les plus de 12 ans non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un autre traitement de fond. Il est en cours d'essai dans le cadre de la dermatite atopique.

La posologie habituelle est d'une injection de **210 mg SC toutes les 4 semaines**. L'injection se fait sur la surface externe de la cuisse ou l'abdomen en laissant une distance de 5 cm autour du nombril. [67]

**b. Mécanisme d'action**

Le TSLP est une cytokine pro inflammatoire libérée en réponse à un allergène, une bactérie ou encore un virus. Il va déclencher une réponse inflammatoire en activant la réponse allergique via les LTh2, la libération d'interleukines 13 et 5 par les éosinophiles ainsi que l'activation des neutrophiles et la libération des LTh17. [68]

Le tézépéluab est un **anticorps entièrement humain anti TSLP**, c'est-à-dire qu'il va se lier au TSLP et empêcher sa liaison au récepteur. (**Figure 46**)



**Figure 46 :** Mécanisme d'action du tézépéluab.

Internet. Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-by-which-tezepelumab-improves-clinical-outcomes-in-patients-with\\_fig1\\_346211313](https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-action-by-which-tezepelumab-improves-clinical-outcomes-in-patients-with_fig1_346211313)

### c. Précautions d'emploi et effets indésirables

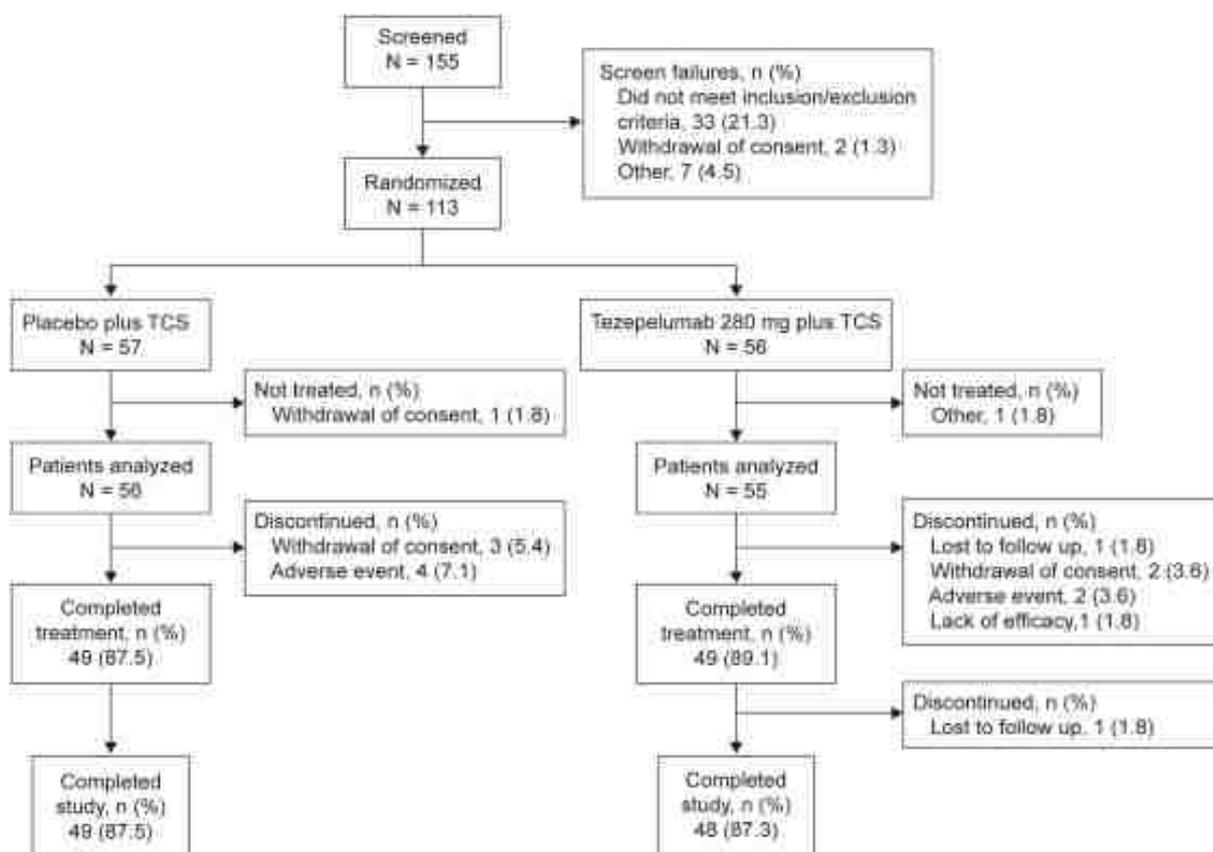
D'après son mécanisme d'action l'anti TSLP pourrait augmenter le risque d'infection. Aucune augmentation du risque n'a été démontrée dans les études. Il convient toutefois de traiter les infections avant d'initier le traitement. Il en est de même pour les infections helminthiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont arthralgies (3,8 %) et pharyngites (4,1 %). [67]

#### d. Essais cliniques

Entre aout 2015 et juillet 2016, une étude de phase 2a, en double aveugle et comparant la molécule avec le placebo a été réalisée dans 26 centres en Australie, au Canada, en Hongrie, en Allemagne, en Nouvelle Zélande et aux États Unis. Les critères d'inclusions sont avoir un EASI supérieur ou égal à 12, un IGA supérieur ou égal à 3 ainsi qu'un score avec l'échelle de Scorad supérieur ou égal à 20.

Les patients ont soit reçu 280 mg de tézépélumab soit le placebo en sous cutané toutes les deux semaines pendant 12 semaines (**Figure 47**). Dans les deux bras, les patients ont reçu une application quotidienne de corticostéroïdes par voie cutanée. Le principal critère d'efficacité de la molécule est l'observation d'une diminution de l'EASI d'au moins 50% à la fin de l'étude en comparaison avec le score initial du patient.



**Figure 47 :** Étude du tézépélumab.

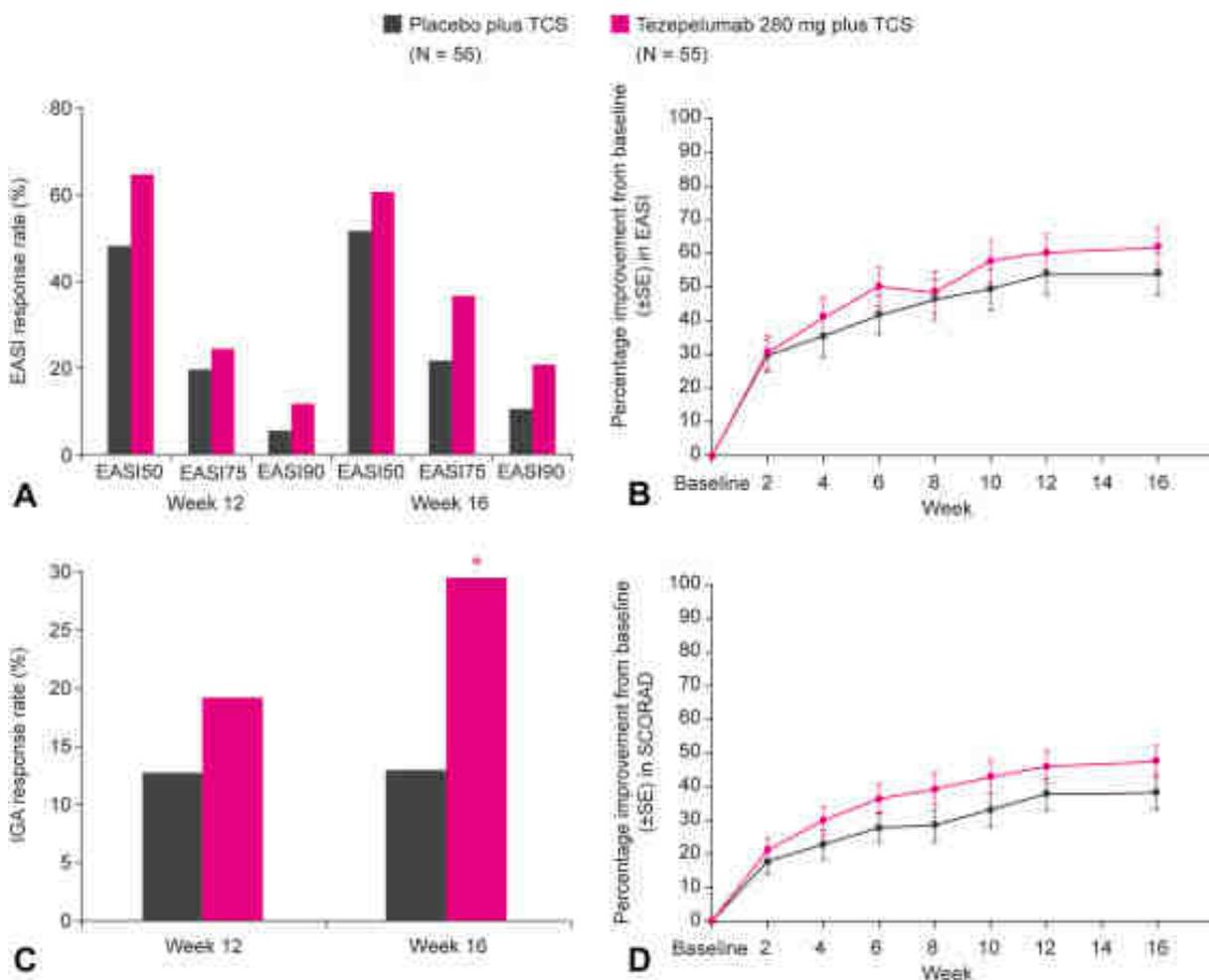
Internet. Disponible sur : [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)33050-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33050-0/fulltext)

On observe une différence de l'EASI50 chez les patients traités par le tézépélumab plus TCS (64,7%). Cependant la différence n'est pas significative avec le groupe traité par placebo plus TCS. (IC 95% : 1.97 (0.90-4.33) (**Figure 48, A**).

Concernant l'IGA, on note une différence significative entre les deux groupes (29,4% TCS tézépélumab vs 12.9 % TCS et placebo à partir de la 16ème semaine. On obtient une p valeur < 0,05 (P =0,042) significative. (**Figure 48, C**)

Pour finir une amélioration du SCORAD a été observée mais elle n'a pas été significative face au groupe contrôle.

Face au peu de données significatives, les résultats de l'étude ne sont pour le moment pas convaincants pour l'utilisation de cette molécule dans le traitement de la dermatite atopique.



**Figure 48** : Résultats de l'étude du tézépélumab.

Internet. Disponible sur: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)33050-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33050-0/fulltext).

**A** : Pourcentage de patients atteignant un EASI cible de 50, 75 et 90% à la semaine 12 et 16.

**B** : Pourcentage de diminution de l'EASI au cours du temps.

**C** : Pourcentage de patients présentant une réponse de l'iga à la semaine 12 et 16.

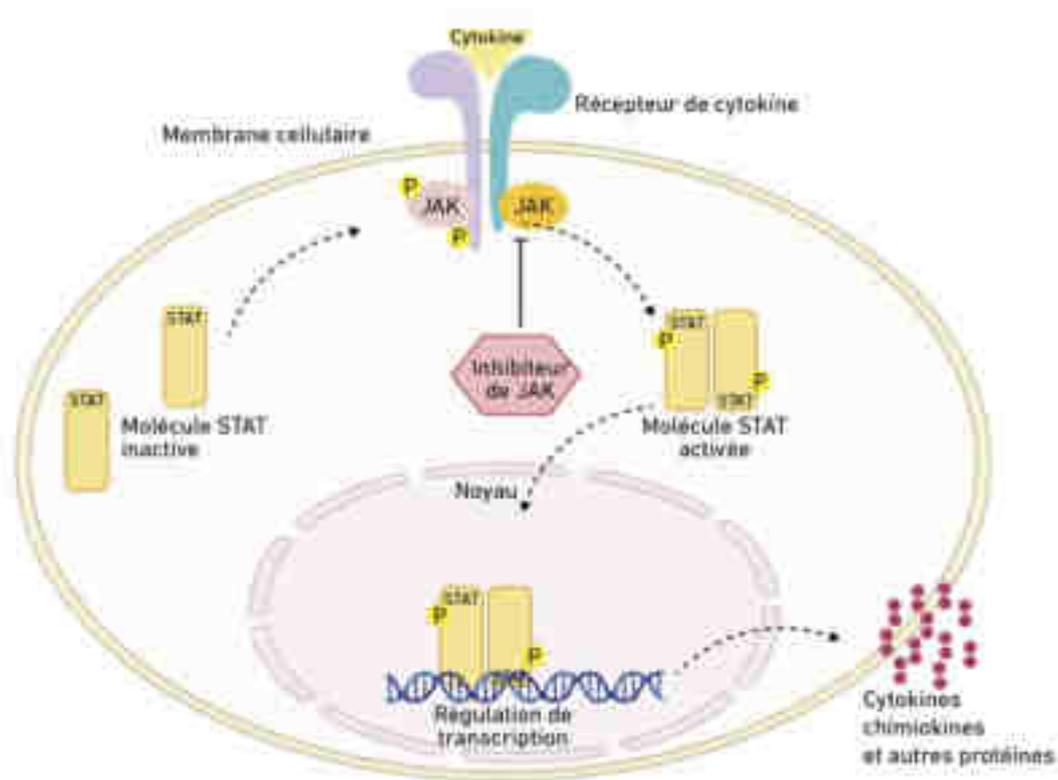
**D** : Pourcentage d'amélioration du SCORAD au cours du temps

## 5.4 Les inhibiteurs de Janus kinases (JAK)

En plus des anticorps monoclonaux, d'autres thérapies appelées inhibiteurs de JAK ont fait leur arrivée sur le marché.

### A) Mécanisme d'action

Les cytokines tels que l'IL4, IL13, IL31 et le TSLP vont se fixer sur leur récepteur cytokinique au niveau de la membrane cellulaire. Les Janus kinase sont des enzymes qui vont s'autophosphoryler et activer le facteur de transcription STAT qui subit une translocation dans le noyau. Il va activer la transcription de gènes à l'origine de libération de **protéines pro inflammatoires** mais également d'une action sur le **système immunitaire et l'hématopoïèse**. Les inhibiteurs de JAK auront pour but d'inhiber l'activation de la voie JAK et donc d'empêcher le processus inflammatoire. (**Figure 49**).

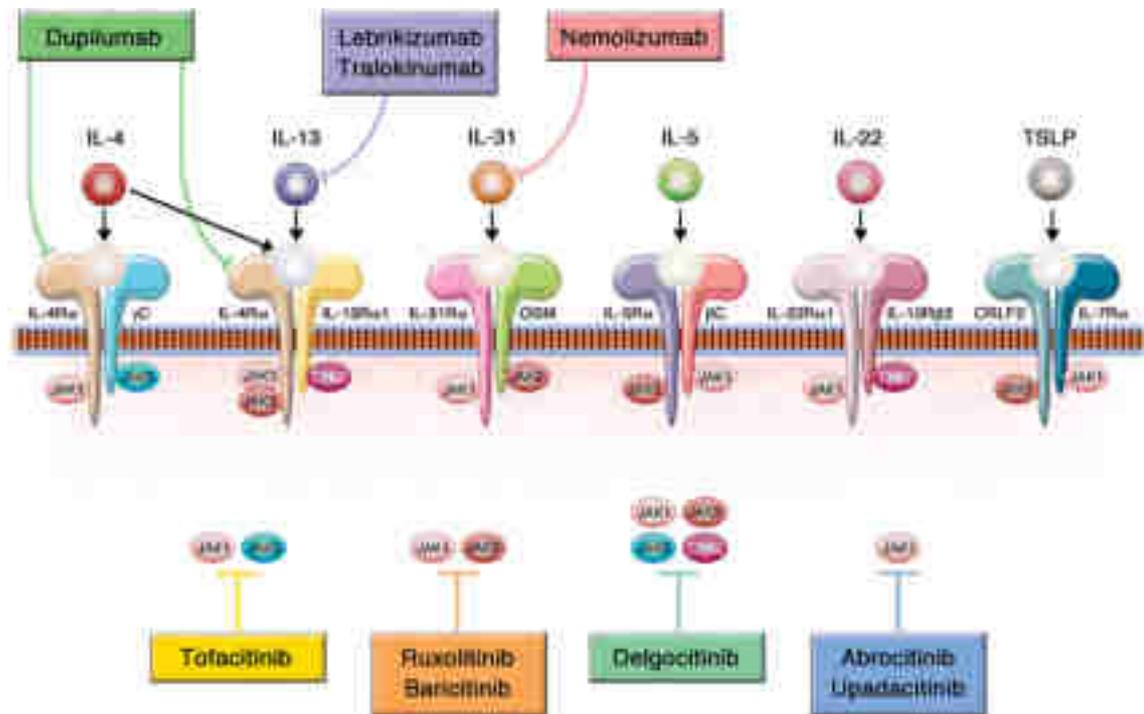


**Figure 49** : Mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK.

Internet. Disponible sur : <https://www.realites-dermatologiques.com/2020/12/les-kinases-jak-et-leurs-inhibiteurs-en-dermatologie%E2%80%89mecanismes-daction-et-panorama/>

Il existe quatre différents types de Janus kinase : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 qui vont pouvoir activer sept molécules STAT (STAT 1,2,3,4,5,6 et 7). (**Figure 50**).

Différentes molécules sont disponibles par voie orale tels que l'Apricitinib, l'Upadacitinib et le Baricitinib ainsi que par voie topique ; le tofacitinib, le ruxolitinib et le delgocitinib.[69]



**Figure 50** : Les différents inhibiteurs de JAK.

Internet. Disponible sur : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/34437922/>

## B) Indications

Ces molécules sont remboursées dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Ils sont ainsi un traitement de **dernière intention**, s'il y a échec aux autres traitements et que la qualité de vie du patient est nettement altérée.

## C) Effets indésirables et contre-indications

Ces médicaments diminuent les réponses immunitaires et exposent ainsi l'individu à davantage **d'infections** et de réactivation du système immunitaires (ex : zona ou HSV). Il est fortement recommandé aux patients de vérifier leur carnet vaccinal avant l'initiation du traitement.

De plus, les inhibiteurs de JAK inhibent le fonctionnement normal de l'hématopoïèse. Cela peut avoir comme conséquence une **phlébite, une embolie pulmonaire, une augmentation des risques de cancer** (lymphome, cancer cutané) et une diminution des globules blancs. Il y aura ainsi un suivi biologique de la numération sanguine régulier pendant le traitement.

Les femmes en âge de procréer qui nécessitent la mise en place d'un de ses traitements doivent suivre une contraception efficace pendant toute la durée du traitement en raison du caractère **tératogène** de ces molécules. Ces dernières sont donc contre indiquées pendant toute la durée de la grossesse ainsi que pendant l'allaitement.

En raison de leurs effets indésirables, ces traitements ne doivent pas être utilisés chez les personnes âgées de 65 ans et plus, chez les patients présentant des antécédents de maladies cardiovasculaires ainsi que chez ceux présentant des facteurs de risques de tumeur maligne.

#### D) Les traitements par voie orale

Molécule	Nom commercial	Indication	Posologie	Mécanisme d'action	Prescription
Baricitinib	Olumiant®	Dermatite atopique modérée à sévère des patients adultes et pédiatriques âgés de 2 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.	Adultes : 4 mg/j Enfants de plus de 2 ans : 4 mg/j si poids supérieur à 30 kg, sinon 2mg/j  Une fois par jour, pendant ou en dehors des repas, pour les enfants ; peut être dissous dans l'eau	Inhibiteur de JAK 1 et JAK2	Médicament soumis à prescription initiale annuelle hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservé aux dermatologues, rhumatologues, médecine interne et allergologie. Sur ordonnance d'exception.
Upadacitinib	Rinvoq®	Chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus et qui nécessitent un traitement systémique	Dose recommandée entre 15 et 30 mg selon les réponses individuelles  Patient de 65 ans et plus ainsi que ceux avec un risque accru de maladies	Inhibiteur de JAK 1	Médicament soumis à prescription initiale annuelle hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservé aux dermatologues, rhumatologues, médecine interne, allergologie et hépato gastro entérologie.

			thromboemboliques : 15 mg / j		Sur une ordonnance d'exception.
Abrocitinib	Cibinqo®	Chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus	100 à 200 mg/j 100 mg / j si IR modérée à sévère et chez la personne de plus de 65 ans	Inhibiteur de JAK1	Médicament soumis à prescription initiale annuelle hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservé aux dermatologues, allergologues, médecine interne et pédiatrie.

**Tableau 6 :** Les inhibiteurs de JAK per os.

Internet. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-adulte-2731.html#prise-en-charge>

#### E) Amélioration du service médical rendu (ASMR)

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté par le médicament dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie, ici de la dermatite atopique. Cette appréciation va de I qui correspond à un progrès majeur à V absence de progrès thérapeutique.

Dénomination commune internationale	ASMR
Abrocitinib	ASMR IV par rapport au Dupilumab chez les patients qui nécessitent un traitement systémique en cas d'échec ou de contre-indication à la ciclosporine
Baricitinib	ASMR V dans la stratégie thérapeutique chez les patients qui nécessitent un traitement systémique en cas d'échec ou de contre-indication à la ciclosporine
Upadacitinib	ASMR IV par rapport au Dupilumab chez les patients qui nécessitent un traitement systémique en cas d'échec ou de contre-indication à la ciclosporine

**Tableau 7 :** ASMR des inhibiteurs de JAK.

*Internet. Disponible sur :*

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20319\\_REEVALUATION\\_ANTI-JAK\\_DA\\_AvisDef\\_CT20319&20329&20325.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20319_REEVALUATION_ANTI-JAK_DA_AvisDef_CT20319&20329&20325.pdf)

Les inhibiteurs de JAK présentent des effets indésirables importants et potentiellement graves comparés aux anticorps monoclonaux tels que le dupilumab. De plus, ils n'apportent pas ou peu de progrès thérapeutique sur le marché. J'ai ainsi pris pour parti de développer davantage les anticorps monoclonaux aux cibles des JAK.

Néanmoins les biothérapies sont des molécules apportant une innovation thérapeutique et un nouvel élan dans la prise en charge de la dermatite atopique. Ils sont une avancée pour les patients non soulagés par les traitements symptomatologiques déjà présents sur le marché et permettent d'aller vers une prise en charge personnalisée de la maladie pour chaque patient. En effet, ces molécules sont à choisir au cas par cas en fonction du patient, de son âge, sexe et ses antécédents.

En addition de ces médicaments des traitements complémentaires existent. Cela peut être une cure thermale, de l'homéopathie, etc... et ils sont, comme leur nom l'indique, des prises en charge de la pathologie à associer aux traitements médicamenteux du patient.

## **6 TRAITEMENTS COMPLÉMENTAIRES**

### **A) Cure thermale**

#### **a. Conditions de prise en charge**

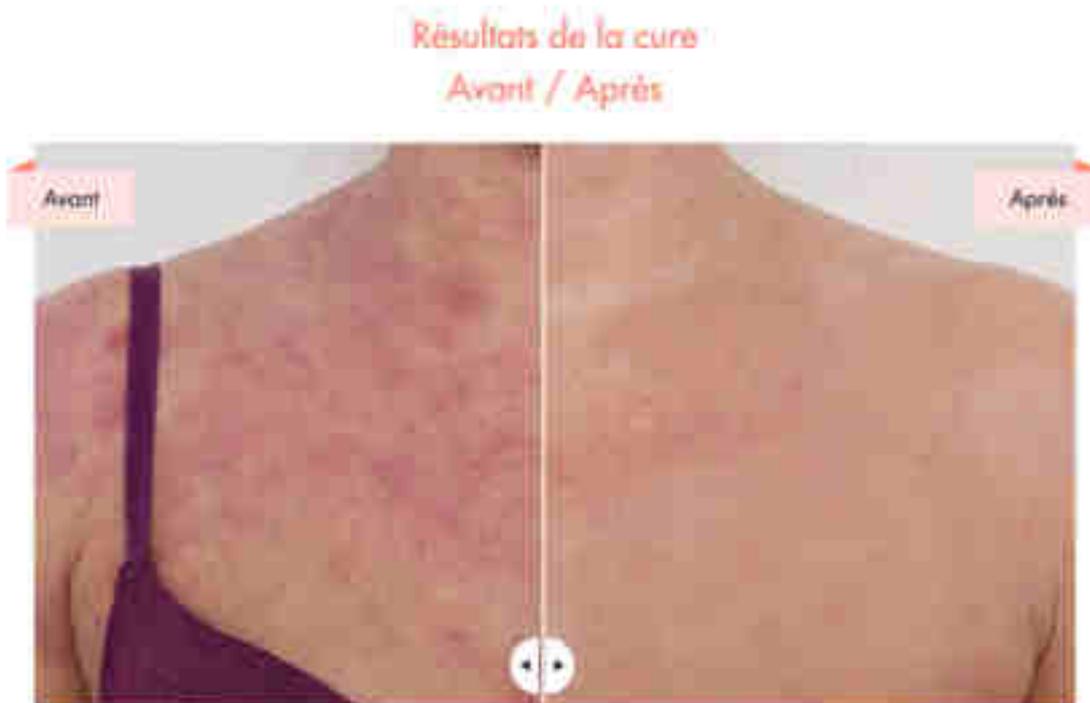
Les cures thermales peuvent dans le cadre de la dermatite atopique être **prescrite** par le médecin. Elle fait partie des 18 pathologies avec une possibilité de **remboursement** par la sécurité sociale pour une durée de 18 jours. [70]

Un questionnaire de prise en charge est à remplir par le médecin afin d'effectuer la demande auprès de l'assurance maladie.

Deux cures thermales sont réputées et reconnues pour leur spécialisation en pathologie dermatologie ; la cure thermale d'Avène et celle de la Roche-Posay.

#### **b. Exemple de la cure thermale d'Avène spécialisée en dermatologie**

En France, la cure thermique d'Avène (située dans l'Hérault) est reconnue pour les propriétés bénéfiques de son **eau thermale (Figure 51)**. Elle contient un micro-organisme appelé « aquaphilus dolomiae ». Il est, selon les études responsables d'activités pharmacologiques significatives sur l'inflammation, le prurit et le renforcement de l'immunité innée. [71]



**Figure 51 :** Résultats de la cure thermique d'Avène.

*Internet. Disponible sur : <https://www.centrethermalavene.com/les-soins-cures/nos-cures-thermales-en-dermatologie/cure-thermale-eczema>*

La dermatite atopique représente 40 % de l'activité globale de la cure et son programme s'effectue sous trois plans : [72]

- Des programmes d'éducation thérapeutique du patient (**ETP**) appelé EcZA'gère afin de mieux comprendre sa maladie, améliorer son quotidien et sa qualité de vie.
- Des **ateliers** animés sur différents thèmes et aspects de la maladie.  
Exemples : comment prendre soin de ma peau, calmer les démangeaisons, alimentation, mieux gérer son stress, s'exprimer sur son vécu, maquillage médical.
- Une série de **conférences**.

### c. **La Roche Posay cure thermique**

Il s'agit du **premier centre européen de dermatologie** thermique qui accueille chaque année plus de 7000 patients. Tout comme Avène, son eau est reconnue pour ses propriétés bienfaisantes. La cure

apporte aux patients un espacement des crises, une réduction des plaques et démangeaisons, un meilleur sommeil et une épargne médicamenteuse. Un ensemble de **soins thermaux** y sont réalisés tels que la douche filiforme, les bains locaux ou généraux, le massage sous eau thermale (**Figure 52**), la cure de boisson. [73]



**Figure 52** : Cure thermale de la Roche Posay, massage sous eau thermale.

Internet. Disponible sur : <https://centrethermal.laroche-posay.fr/Cure-Thermale/Cure-Eczema-adulte>

## **B) Photothérapie**

### **a. Définition et principe**

La photothérapie signifiant littéralement « thérapie avec la lumière » procure un effet bénéfique sur la dermatite atopique en envoyant des ondes lumineuses.

Cet effet bénéfique s'explique par :

- **L'effet immunosuppresseur positif** : les ondes lumineuses vont altérer la production de cytokines et induisent l'apoptose des LT.
- La **protection de la peau** en augmentant l'épaisseur cornéenne. Cet épaissement prévient l'entrée d'antigènes et les réactions eczémateuses.
- **L'effet préventif ou de réduction de la colonisation par staphylococcus aureus**

Plusieurs ondes lumineuses sont disponibles : (BB)-UVB, NB-UVB, UVA, UVA1, « cold light » UV1, UVAB et PUVA. Chacune se distingue par l'émission de longueurs d'ondes à différents endroits du spectre permettant une pénétration plus ou moins profonde dans le derme. [74]

**b. UVA (315-400 nm), UVA1 (340–400 nm), cold light UVA1**

Les UVA émettent des longueurs d'ondes de **315 à 400 nm** et pénètrent profondément dans le **derme** provoquant une apoptose des LT et des mastocytes. D'autre part, les UVA1 permettent une émission plus ciblée (340-400 nm). En effet, les UVA1 permettent d'éliminer les UVA2 du spectre (320-340nm) à l'origine des effets indésirables. Les UVA1 sont donc mieux tolérés et permettent l'administration de doses plus fortes. Ils sont à préférer aux UVA. Cependant, une forte dose de ces UVA1 (80–130 J/cm<sup>2</sup>) provoque un effet de chaleur désagréable pour le patient. Une autre technologie voir ainsi le jour, les « cold light » UVA1 émettent du froid (« cooling system ») lors des radiations qui limitent l'apparition d'érythème. Ils sont à utiliser préférentiellement. [74]

Cependant les UVA, UVA1, cold-light UVA1 nécessitent une exposition longue pour avoir un effet, on préférera l'utilisation de NB-UVB.

**c. (BB)-UVB (280-315nm) et NB-UVB (311-313 nm)**

Les BB-UVB émettent des radiations entre **280 et 315 nm** et pénètrent uniquement en surface, c'est-à-dire dans l'**épiderme**. Ils induisent une apoptose des LT en provoquant des dommages de l'ADN, empêchent le relargage des cytokines pro-inflammatoires et la réponse TH1.

Les UVB à bandes étroites (NB-UVB) remplacent peu à peu les UVB à larges bandes (BB-UVB) sur le marché car leur effet est nettement supérieur. Une réduction clinique du score de sévérité de 68% a été observé après 12 semaines de traitement.[75]

De plus, une étude réalisée en 2011 a comparé le SCOARD avec l'analyse moléculaire et histologique d'échantillons de peau de patients traités avec les NB-UVB. Une amélioration de 50% du SCORAD a été obtenu après 3 mois de traitements. De plus, une suppression des TH2, TH22 et de la réduction des cytokines et des LT a été observée. D'autre part, une normalisation de la différenciation cellulaire et de la fabrication des protéines de la barrière épidermique a été notifiée. [76]

Malheureusement, l'augmentation du risque de cancer cutané est plus importante. Cet effet est toutefois contrebalancé car l'effet est rapidement bénéfique, le risque oncogénique est donc limité.

**d. UVAB (280-400nm)**

Les UVAB correspondent à une émission d'UVA et d'UVB sur le spectre d'émission allant de **280 à 400 nm**. Ces radiations peuvent être administrées de manière simultanée ou en deux doses séparées. Cependant l'introduction des NB-UVB et des UVA1 a diminué fortement leur utilisation.[74]

#### e. **PUVAthérapie**

La PUVA thérapie correspond à l'association d'**UVA** ainsi que de **psoralènes**. Il s'agit de photosensibilisants de la famille des furanocoumarines et sont des intercalants de l'ADN.

Deux systèmes coexistent : l'utilisation de la PUVA par voie orale ou l'application de crème topique de type huile dans eau contenant 0.0006% psoralène lors de la balnéothérapie.

Peu d'études sont disponibles sur le marché afin de comparer l'efficacité de cette technique.[47]

Malgré leur efficacité, l'utilisation de psoralène peut provoquer des intolérances digestives ainsi que des sensations de brûlures et des rougeurs importantes.

#### f. **Dose et durée**

La photothérapie est un **traitement de deuxième** ligne qui nécessite un encadrement par un personnel adapté et formé ainsi qu'un équipement médical onéreux.

Une observance de la part des patients est fortement recommandée afin d'obtenir le résultat souhaité. La durée habituelle de traitement repose sur **3 à 5 séances par semaine** pendant une durée de **4 à 12 semaines**. A chaque séance une augmentation progressive des radiations sera effectuée en fonction de l'érythème aperçu sur la peau du patient. A noter que ces séances de photothérapie peuvent être associées avec des traitements topiques par des corticoïdes ou des émoullients.

La peau contenant des poils et phanère, les radiations ont du mal à atteindre leur cible (ex de la tête) et limite l'efficacité de la photothérapie.

La dose de la PUVA thérapie se fera en fonction de la surface corporelle du patient de manière synchrone (exposition concomitante radiations et psoralène ) ou asynchrone consistant en une séance 20-30 min de balnéothérapie puis d'une exposition d'UVA avec une dose 0.5–1.0 mg/L de psoralène [74]

## g. Efficacité et effets indésirables

De manière générale, il s'agit d'un traitement sur et relativement bien toléré si adapté au patient. Les effets indésirables fréquents sont une **xérose, un érythème, une brûlure et la kératose actinique**. La plupart de ces effets s'expliquent par le degré de pénétration des différentes radiations dans la peau. Les UVB pénètrent uniquement dans l'épiderme et sont donc plus propice à l'apparition d'un érythème, tandis que les UVA pénètrent plus profondément et causent des lésions au niveau du derme.

Une des conséquences grave sur le long terme est l'**effet carcinogène** de ces traitements. Les radiations UV peuvent être à l'origine de carcinome basocellulaire et des cellules squameuses ou encore de mélanomes [77]

## C) Homéopathie

Afin de conseiller au mieux à l'officine nos patients, il est important de définir le stade de la pathologie et d'interroger le patient sur les symptômes, ressentis et signes cliniques. [78]

### Stade érythémateux :

- *Apis Melifica* : Douleur piquante avec des symptômes améliorés par des compresses fraîches
- *Belladonna* : peau rouge et chaude, d'aspect inflammatoire brillante avec une douleur pulsatile.

⇒ Dilution : 15 CH (centésimale Hannemanienne)

⇒ Posologie : 5 granules 2 à 3 fois par jour

### Stade vésiculeux :

- *Rhus toxicodendron* : petites vésicules avec liquide clair citrin, prurit amélioré par la chaleur.
- *Mezereum* : Lésions impétiginisées, croutes blanchâtres ou brunâtres, pu épais.

⇒ Dilution : 9 ou 15 CH

⇒ Posologie : 5 granules 2 à 4 fois par jour

### Stade suintant :

- *Graphites* : écoulement liquide visqueux, épais et jaune comme du miel, prurit amélioré par le frais.
- *Mezereum* : remède type des lésions impétiginisées, croutes blanchâtres ou brunâtres, pu épais, aggravées par le lavage.

- ⇒ Dilution : 15 ou 30 CH
- ⇒ Posologie : 5 granules une ou deux fois par jour

### **Stade squameux :**

- *Arsenicum iodatum* : eczéma lichénifié, fines squames sèches adhérentes comme de la farine, peau striée et pale, prurit amélioré par la chaleur.
  - ⇒ Dilution : 9 ou 15 CH
  - ⇒ Posologie : 5 granules deux fois par jour
  
- *Natrum sulfuricum* : desquamation par larges squames très fines, derme rouge
  - ⇒ Dilution : 15 ou 30 CH
  - ⇒ Posologie : 5 granules deux fois par jour

### **En cas fissures :**

- *Nitricum acidum* : fissure nette, provoque des sensations de piqures
  - ⇒ Dilution : 9 ch ou 15 CH
  - ⇒ Posologie : 5 granules tous les jours
  
- *Petroleum* surtout sur les mains davantage dû à la saison hivernale :
  - ⇒ Dilution 7 ou 9 CH 5
  - ⇒ Posologie : 5 granules 2 fois par jour

### **Remède du prurit :**

- *Staphysagria* : si poussée à la suite d'une contrariété
  - ⇒ Dilution : 9 CH
  - ⇒ Posologie : 5 granules 2 fois par jours
  
- *Chamomilla* : si le prurit entraîne des troubles du comportements, souvent chez les enfants
  - ⇒ Dilution : 15 CH
  - ⇒ Posologie : 5 granules 2 fois par jours
  
- *Urtica urens* : si prurit aggrave par le grattage avec suintement
  - ⇒ Dilution : 5 CH
  - ⇒ Posologie : 5 granules 4 fois par jours

**D) Phytothérapie :**

<b>Plante</b>	<b>Propriétés</b>
Camomille	Propriétés anti-inflammatoires et apaisantes
Calendula	Propriétés cicatrisantes, antiseptiques et anti-inflammatoires
Lavande	Propriétés relaxantes et apaisantes
Ortie	Riche en composés anti-oxydants et anti-inflammatoires
Mauve	Propriétés anti-inflammatoires et émoullientes, permettent de diminuer l'irritation et la sécheresse cutanée
Aloe Vera	Propriétés cicatrisantes et émoullientes

**Tableau 8 :** Phytothérapie utilisée en dermatite atopique.

*Tableau personnel*

**E) Aromathérapie :**

<b>Huiles Essentielles</b>	<b>Propriétés</b>
Lavande	Esters possédants une activité anti-inflammatoire, calmante, apaisante et régénératrice de cellules
Ylang Ylang	Effet anti-inflammatoire
Hélichryse	Anti-inflammatoire et cicatrisant
Tanaisie	Anti-inflammatoire, antihistaminique et antiprurigineux
Géranium	Antibactérienne, antiseptique et cicatrisant
Epinette noire	Cortisone mimétique, apaise la peau grâce aux terpènes qu'elle contient
Palmarosa	Excellent anti inflammatoire
Niaouli	Antibactérienne, antiseptique et antifongique

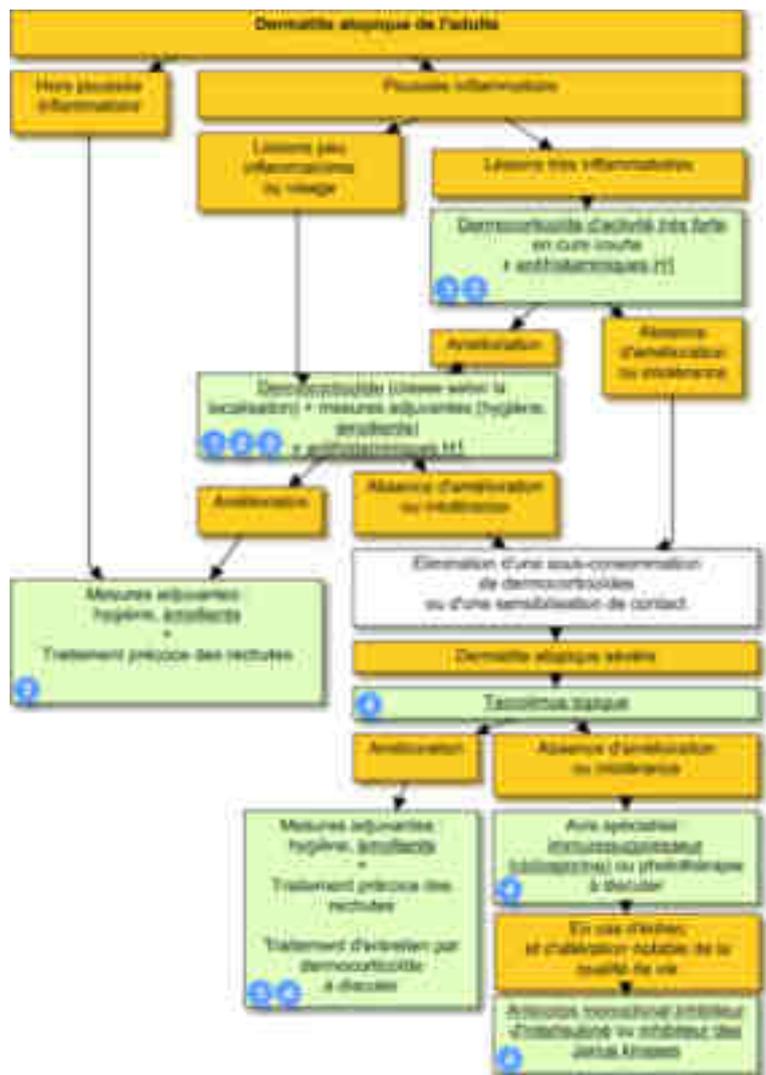
**Tableau 9 :** huiles essentielles utilisées dans la dermatite atopique.

*Tableau personnel*

Les huiles essentielles sont à privilégier par **voie cutanée**. Il conviendra de diluer 1 à 2 gouttes d'huile essentielle dans de l'huile végétale. Cette dernière peut être choisie en fonction des propriétés voulues. L'huile de **calophylle** est anti-inflammatoire, antalgique et tonique circulatoire. **La rose musquée** permettra de nourrir, régénérer, cicatriser et assouplir la peau. Le **calendula** peut également être utilisée pour son action anti inflammatoire locale et pour son indication antiprurigineuse [79].

## 7 Conclusion

Ce mémoire a permis de résumer l'ensemble des connaissances, des outils diagnostics et de la prise en charge de la dermatite atopique. Il a pour but de faire état des traitements actuellement disponibles sur le marché pharmaceutique et ceux dont les études sont en cours afin de traiter et soulager au mieux les patients atteints de cette maladie. Voici un récapitulatif de l'arbre décisionnel des traitements de la dermatite atopique :



**Figure 53 :** Prise en charge de la dermatite atopique

*Internet. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-adulte-2731.html#prise-en-charge>*

Les dermocorticoïdes sont le traitement de première intention dans la prise en charge de cette maladie. Cependant, ils n'ont qu'une efficacité sur les symptômes et n'ont pas d'effets traitants. De plus, un certain nombre de patients sont peu ou pas soulagés par ces traitements et leur qualité de vie est nettement altérée.

De surcroît, la dermatite atopique a une prévalence qui augmente chaque année, la prise en charge associée du patient via des traitements efficaces est donc indispensable. Ceci explique le déploiement et les nombreux essais de diverses molécules.

Les biothérapies dont le chef de file est le dupilumab sont de nouvelles molécules apportant un espoir pour les patients non soulagés par les traitements classiques tels que les dermocorticoïdes et les immunosuppresseurs. Ils sont des traitements innovants, qui permettent d'améliorer les symptômes et la qualité de vie de nos patients. Cependant, ces médicaments, bien que remboursés, sont des traitements très onéreux qui ne sont à utiliser pour le moment qu'en dernière intention.

Les patients atteints de dermatite atopique peuvent être de tout âge et être à différents stades de la maladie. Il est important pour le pharmacien d'officine de savoir au mieux les prendre en charge, leur délivrer des conseils associés adaptés à chacun ainsi que de les conseiller dans le choix des thérapies complémentaires (exemple des cures thermales).

Pour finir, la dermatite atopique causant un impact considérable sur la qualité de vie, l'éducation thérapeutique du patient est nécessaire afin d'améliorer la compréhension du patient de sa pathologie et de ses traitements pour optimiser sa prise en charge et rendre le patient acteur de sa maladie.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

- [1] « Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/>
- [2] « Comprendre l'eczéma de l'enfant | Fondation Eczéma ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/comprendre/types-eczema/eczema-enfant>
- [3] « La dermatite atopique », Association Française de l'eczéma. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/a-propos/conseils/la-dermatite-atopique/>
- [4] « Société Française de Dermatologie ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/>
- [5] C. J. Leveque *et al.*, « Description de la dermatite atopique de l'adulte, résultats de la cohorte DAPHNE », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*, vol. 1, n° 8, Supplement 1, p. A294-A295, déc. 2021, doi: 10.1016/j.fander.2021.09.318.
- [6] « SFD | Scores et échelles ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/page-27-scores-et-echelles>
- [7] « Dermatite atopique », AllergoLyon. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://allergolyon.fr/dermatite-atopique/>
- [8] « Eczémas · devsante.org ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/eczemas/>
- [9] « Zoom sur l'eczéma et le prurigo nodulaire », Association Française de l'eczéma. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/eczema-et-le-prurigo-nodulaire/>
- [10] J. A. Geoghegan, A. D. Irvine, et T. J. Foster, « Staphylococcus aureus and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship », *Trends in Microbiology*, vol. 26, n° 6, p. 484-497, juin 2018, doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008.
- [11] « Érythrodermie - Troubles cutanés », Manuels MSD pour le grand public. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutanés/prurit-et-dermatite/erythrodermie>
- [12] A. Xiao et A. Tsuchiya, « Eczema Herpeticum », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560781/>
- [13] « Reconnaître et traiter le molluscum contagiosum ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.allergycare.ch/fr/problemes-de-la-peau/conseils/molluscum-contagiosum>

- [14] « IJMS | Free Full-Text | Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2867>
- [15] « ADCT ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pro.campus.sanofi.fr/dermatite-atopique/outils/adct>, <https://pro.campus.sanofi.fr/dermatite-atopique/outils/adct>
- [16] « Scores d'évaluation de la Dermatite Atopique | FRADEN ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://fraden.org/formations/scores-devaluation-de-la-dermatite-atopique>
- [17] C. Lang, M. Kyriiotou, et S. Christen-Zaech, « Pathogénèse de la dermatite atopique », *Rev Med Suisse*, vol. 246, n° 16, p. 860-865, avr. 2010.
- [18] G. Yang, J. K. Seok, H. C. Kang, Y.-Y. Cho, H. S. Lee, et J. Y. Lee, « Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis », *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, n° 8, Art. n° 8, janv. 2020, doi: 10.3390/ijms21082867.
- [19] Soulas Pauline, « cours d'immunologie ».
- [20] « La dermatite atopique ». Ma formation officinale.
- [21] R. Kantor, A. Kim, J. P. Thyssen, et J. I. Silverberg, « Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis », *J Am Acad Dermatol*, vol. 75, n° 6, p. 1119-1125.e1, déc. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.017.
- [22] C. G. Carson, L. B. Halkjaer, S. M. Jensen, et H. Bisgaard, « Alcohol intake in pregnancy increases the child's risk of atopic dermatitis. the COPSAC prospective birth cohort study of a high risk population », *PLoS One*, vol. 7, n° 8, p. e42710, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0042710.
- [23] S. Rautava, O. Ruuskanen, A. Ouwehand, S. Salminen, et E. Isolauri, « The hygiene hypothesis of atopic disease--an extended version », *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, vol. 38, n° 4, p. 378-388, avr. 2004, doi: 10.1097/00005176-200404000-00004.
- [24] S. Nutten, « Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors », *Annals of Nutrition and Metabolism*, vol. 66, n° Suppl. 1, p. 8-16, avr. 2015, doi: 10.1159/000370220.
- [25] L. Salvati, L. Cosmi, et F. Annunziato, « From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis », *Int J Mol Sci*, vol. 22, n° 19, p. 10381, sept. 2021, doi: 10.3390/ijms221910381.
- [26] Jean-Pierre Gies, Nathalie Niederhoffer, Yves Landry, et Emilie Sick, *pharmacologie: des cibles à la thérapeutique*, 4<sup>e</sup> éd. dunod.
- [27] Lebrun-Vignes. B et Chosidow.O, « dermocorticoïdes », 2011, Consulté le: 10 décembre 2020. [En ligne]. Disponible sur: [https://allergolyon.fr/wpcontent/uploads/2020/05/19.2\\_Corticoides\\_locaux.pdf](https://allergolyon.fr/wpcontent/uploads/2020/05/19.2_Corticoides_locaux.pdf)
- [28] « Corticoïdes locaux ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-locaux>

- [29] « Les médicaments contre la dermatite atopique - VIDAL ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/medicaments.html>
- [30] C. Zenklusen et L. Feldmeyer, « Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés », *Rev Med Suisse*, vol. 425, p. 821-826, avr. 2014.
- [31] « L'unité phalangette dans l'eczéma », *Eczéma atopique*. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mag-da.fr/l-unite-phalangette-dans-l-eczema/>
- [32] C. Barzegar et A. Pradalier, « Therapeutic approach to atopic dermatitis », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 42, n° 4, p. 410-424, juin 2002, doi: 10.1016/S0335-7457(02)00169-7.
- [33] « Topical tacrolimus for atopic dermatitis - PMC ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461158/>
- [34] « PROTOPIC 0,03 % et 0,1 % pommades, recommandations importantes de bon usage », VIDAL. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/3414-protopic-0-03-et-0-1-pommades-recommandations-importantes-de-bon-usage.html>
- [35] « Ciclosporine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>
- [36] « Résumé des caractéristiques du produit - NEORAL 100 mg/ml, solution buvable - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65922428&typedoc=R>
- [37] « Meddispar - 3400934630774 - NEORAL ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/NEORAL-10-B-60/\(type\)/letter/\(value\)/N/\(cip\)/3400934630774](https://www.meddispar.fr/Medicaments/NEORAL-10-B-60/(type)/letter/(value)/N/(cip)/3400934630774)
- [38] « Immunosuppresseurs antimétabolite/antifolate ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-antimetabolite-antifolate>
- [39] « Azathioprine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/azathioprine-469.html>
- [40] « CELLCEPT 500 mg cp pellic », VIDAL. Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cellcept-500-mg-cp-pellic-3453.html>
- [41] « Meddispar - 3400935952707 - CELLCEPT ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLCEPT-500-B-50/\(type\)/letter/\(value\)/C/\(cip\)/3400935952707](https://www.meddispar.fr/Medicaments/CELLCEPT-500-B-50/(type)/letter/(value)/C/(cip)/3400935952707)
- [42] « Les antihistaminiques H1 sous forme de comprimés ou liquide aident-ils à améliorer les symptômes de l'eczéma chez les personnes utilisant déjà des traitements à base de crèmes ou des onguents ? » Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur:

[https://www.cochrane.org/fr/CD012167/SKIN\\_les-antihistaminiques-h1-sous-forme-de-comprimes-ou-liquide-aident-ils-ameliorer-les-symptomes-de](https://www.cochrane.org/fr/CD012167/SKIN_les-antihistaminiques-h1-sous-forme-de-comprimes-ou-liquide-aident-ils-ameliorer-les-symptomes-de)

[43] « TOCTINO », VIDAL. Consulté le: 11 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/toctino-41387.html>

[44] H. Harb et T. Chatila, « Mechanisms of Dupilumab », *Clin Exp Allergy*, vol. 50, n° 1, p. 5-14, janv. 2020, doi: 10.1111/cea.13491.

[45] « DUPIXENT 200 mg sol inj en seringue pré-remplie », VIDAL. Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dupixent-200-mg-sol-inj-en-seringue-pre-remplie-201892.html>

[46] S. A. Paulose, S. W. Sherman, L. R. Dagi Glass, et L. H. Suh, « Dupilumab-associated blepharoconjunctivitis », *Am J Ophthalmol Case Rep*, vol. 16, p. 100550, sept. 2019, doi: 10.1016/j.ajoc.2019.100550.

[47] « Biothérapies : la prescription initiale désormais ouverte aux spécialistes en ville pour 27 molécules », VIDAL. Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/actualites/30772-biotherapies-la-prescription-initiale-desormais-ouverte-aux-specialistes-en-ville-pour-27-molecules.html>

[48] « Meddispar - 3400930116647 - DUPIXENT ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne].

Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/DUPIXENT-300-B-2>

[49] « ADTRALZA - VIDAL ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/adtralza-102965.html>

[50] « Meddispar - 3400930230268 - ADTRALZA ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne].

Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/ADTRALZA-150-B-4>

[51] A. Wollenberg *et al.*, « Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2) », *Br J Dermatol*, vol. 184, n° 3, p. 437-449, mars 2021, doi: 10.1111/bjd.19574.

[52] LEO Pharma, « A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Tralokinumab Monotherapy in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Are Candidates for Systemic Therapy », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT03131648, févr. 2023. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03131648>

[53] E. Serra-Baldrich, L. F. Santamaría-Babí, et J. Francisco Silvestre, « Nemolizumab: un innovador tratamiento biológico para el control de la interleuquina 31 (IL-31) clave en la dermatitis atópica y el prurigo nodular », *Actas Dermosifiliogr*, vol. 113, n° 7, p. 674-684, juill. 2022, doi: 10.1016/j.ad.2021.12.014.

- [54] J. I. Silverberg *et al.*, « Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 145, n° 1, p. 173-182, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.013.
- [55] « Mise en lumière de l'article "Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis" », Département SBM. Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sbm.u-bordeaux.fr/actualites/mise-en-lumiere-de-larticle-two-phase-3-trials-lebrikizumab-moderate-severe-atopic-dermatitis>
- [56] J. I. Silverberg *et al.*, « Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis », *N Engl J Med*, vol. 388, n° 12, p. 1080-1091, mars 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2206714.
- [57] S. H. Berg, E. A. Balogh, R. I. Ghamrawi, et S. R. Feldman, « A review of secukinumab in psoriasis treatment », *Immunotherapy*, vol. 13, n° 3, p. 201-216, févr. 2021, doi: 10.2217/imt-2020-0195.
- [58] « COSENTYX 150 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/cosentyx-150-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-151263.html>
- [59] B. Ungar *et al.*, « Phase 2 randomized, double-blind study of IL-17 targeting with secukinumab in atopic dermatitis », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 147, n° 1, p. 394-397, janv. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.055.
- [60] « Mépolizumab : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/mepolizumab-24438.html>
- [61] R. Miyokawa, C. Kivler, S. Louie, D. Godor, L. Tan, et N. Kenyon, « <p>Self-Administered Mepolizumab in the Management of Severe Asthma: Usability and Patient Acceptance</p> », *PPA*, vol. 14, p. 1669-1682, sept. 2020, doi: 10.2147/PPA.S227465.
- [62] GlaxoSmithKline, « Study 205050: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis », *clinicaltrials.gov*, Clinical trial registration NCT03055195, févr. 2020. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03055195>
- [63] « Fezakinumab Overview - Creative Biolabs ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.creativebiolabs.net/fezakinumab-overview.htm>
- [64] E. Guttman-Yassky *et al.*, « Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial », *J Am Acad Dermatol*, vol. 78, n° 5, p. 872-881.e6, mai 2018, doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016.
- [65] Rockefeller University, « A Randomized Placebo-controlled Study to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Clinical Efficacy of ILV-094 (an IL-22 Antibody) Administered

- Intravenously to Subjects With Atopic Dermatitis (AD) », [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), Clinical trial registration NCT01941537, avr. 2019. Consulté le: 1 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01941537>
- [66] « Pharmaceutics | Free Full-Text | OX40-OX40L Inhibition for the Treatment of Atopic Dermatitis—Focus on Rocatinlimab and Amlitelimab ». Consulté le: 9 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/12/2753>
- [67] « TEZSPIRE 210 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL ». Consulté le: 21 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/tezspire-210-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-240181.html>
- [68] E. L. Simpson *et al.*, « Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 80, n° 4, p. 1013-1021, avr. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059.
- [69] R. Chovatiya et A. S. Paller, « JAK Inhibitors in the Treatment of Atopic Dermatitis », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 148, n° 4, p. 927-940, oct. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009.
- [70] « Cure thermale ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/cure-thermale>
- [71] « Eau thermale d'Avène et dermatite atopique: Avène's thermal water and atopic dermatitis - ScienceDirect ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963817310402?via%3Dihub>
- [72] « Education à la santé de la peau : Adultes | Avene Center ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centrethermalavene.com/nos-ateliers-sante/education-la-sante-de-la-peau-adultes>
- [73] « Cure thermale - Traitement Eczema Adulte I Thermes la Roche-Posay ». Consulté le: 30 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://centrethermal.laroche-posay.fr/Cure-Thermale/Cure-Eczema-adulte>
- [74] A. Patrizi, B. Raone, et G. M. Ravaioli, « Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy », *CCID*, vol. 8, p. 511-520, oct. 2015, doi: 10.2147/CCID.S87987.
- [75] S. A. George, D. J. Bilslund, B. E. Johnson, et J. Ferguson, « Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis », *Br J Dermatol*, vol. 128, n° 1, p. 49-56, janv. 1993, doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00147.x.
- [76] S. Tintle *et al.*, « Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 128, n° 3, p. 583-593.e1-4, sept. 2011, doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.042.

- [77] R. Sidbury *et al.*, « Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents », *J Am Acad Dermatol*, vol. 71, n° 2, p. 327-349, août 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030.
- [78] Binet Claude, *Thérapeutique homéopathique*. Dangles.
- [79] Couic Marinier Françoise, *Huiles essentielles: l'essentiel*. 2008.

## **TITRE DE LA THESE :**

DERMATITE ATOPIQUE : Prise en charge et traitement par les biothérapies

### **RESUME :**

La dermatite atopique est une maladie en constante augmentation dans la société actuelle. La chronicité de la maladie et l'altération de la qualité de vie du patient fait du pharmacien d'officine un acteur de première zone dans la prise en charge de la dermatite atopique. Le pharmacien joue un rôle de conseils spontanés ou par le biais d'ordonnances. Les corticoïdes qui sont les traitements de première intention n'ont qu'une action symptomatique. La recherche se multiplie dans ce domaine avec les biothérapies qui font progressivement leur arrivée sur le marché. Toutefois ces molécules restent pour le moment des traitements de dernière intention. Ce mémoire fait état du diagnostic de la maladie et de sa prise en charge à l'heure actuelle. Il informe également sur les biothérapies disponibles sur le marché et ceux en cours d'études.

### **ABSTRACT:**

Atopic dermatitis is a pathology that is constantly present and exponential in our society. This chronic pathology is affecting the quality of life of its sufferer; thus the pharmacist has a major role in the treatment of patient. The pharmacist can help through prescription or simple advice. Thanks to ongoing research biotherapies are slowly appearing into the market. Nonetheless, for the moment those new molecules are only used as last resort. This thesis is a diagnostic on this pathology and on how it's being treated as of today.