

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par :

Thomas CASTELLARIN

Le 24 septembre 2020 à Toulouse

**LE DUPILUMAB, PREMIERE BIOTHERAPIE UTILISEE DANS LE TRAITEMENT
DE LA DERMATITE ATOPIQUE MODEREE A SEVERE : ETUDE EN VIE REELLE
DE L'ESPACEMENT DE DOSE CHEZ LES PATIENTS REPONDEURS.**

Directrice de thèse : Dr Frédérique FALLONE

Jury :

Madame le Docteur Frédérique FALLONE
Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT
Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT
Madame le Docteur Marie TAUBER

Directrice
Président
Assesseur
Assesseur

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BON C.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Assistant Associé des Universités	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	Mme MARTINI H	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. METSU D.	Pharmacologie		
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		

REMERCIEMENTS

À Charlène,

À mes parents,

À ma sœur,

À ma famille,

À mes amis,

Et à l'ensemble du service de dermatologie de l'Hôpital Larrey.

REMERCIEMENTS

À mes juges,

À Madame le Docteur Frédérique FALLONE,

Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Toulouse.

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ma thèse,

Pour votre aide précieuse qui m'a été indispensable tout au long de la réalisation de ce travail,

Pour votre disponibilité et votre compréhension malgré mes contraintes de temps, Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes plus profonds remerciements.

À Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT,

Docteur en Pharmacie et Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Toulouse.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ma thèse et d'en présider la soutenance, Pour vos enseignements dispensés à la faculté et votre grande implication auprès de vos étudiants,

Pour toute la confiance que vous m'avez accordée cette année,

Je vous prie d'accepter l'expression de toute ma considération et de ma plus profonde estime.

À Madame le Docteur Blandine JUILLARD-CONDAT,

Docteur en Pharmacie et Maître de Conférences en droit pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie de Toulouse.

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre de mon jury,

Pour votre pédagogie et votre bienveillance auprès des étudiants durant notre cursus universitaire,

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de toute ma gratitude.

À Madame le Docteur Marie TAUBER,

Docteur en Médecine et dermatologue au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse.

Une nouvelle fois merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Le sujet que tu m'as proposé a été stimulant et tes conseils pour le réaliser ont été précieux. J'ai beaucoup apprécié découvrir le domaine de la recherche clinique et travailler à tes côtés pendant ces six derniers mois. J'espère que cette expérience se renouvellera au cours de ma nouvelle formation !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	5
REMERCIEMENTS.....	6
TABLE DES MATIERES.....	7
LISTE DES ILLUSTRATIONS	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	15
PREMIERE PARTIE : LA PEAU	17
Chapitre 1. Généralités	17
Chapitre 2. Structure anatomique de la peau	17
I. L'épiderme	18
II. La jonction dermo-épidermique	24
III. Le derme	25
IV. L'hypoderme	25
IV. Annexes cutanées	26
Chapitre 3. Rôles et fonctions de la peau	26
I. Rôle de protection et d'absorption cutanée	26
II. Rôle de la flore cutanée	27
III. Rôle dans la thermorégulation.....	28
IV. Rôle sensoriel.....	29
V. Rôle immunitaire	29
VI. Rôle de synthèse hormonale	29
VII. Rôle vasculaire	30
VIII. Rôle dans la relation sociale et la communication.....	30
DEUXIEME PARTIE : LA DERMATITE ATOPIQUE	31
Chapitre 1. Définition.....	31
Chapitre 2. Épidémiologie	32
Chapitre 3. Étiologie et facteurs de prédisposition	33
I. Facteurs génétiques	33
II. Facteurs environnementaux	33
Chapitre 4. Physiopathologie	36
I. Altération de la barrière cutanée	37
II. Dysfonctionnements de l'immunité.....	38
III. Rôle des microbiotes digestif et cutané	39
Chapitre 5. Signes cliniques.....	40
I. Phase infantile du nourrisson (jusqu'à 2 ans)	40
II. Phase de l'enfant (de 2 à 12 ans)	42
III. Phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans)	43
Chapitre 6. Facteurs de déclenchement et d'entretien	44
I. Substances irritantes.....	45
II. Agents pathogènes microbiens.....	45
III. Aéroallergènes	45
IV. Produits alimentaires.....	45

Chapitre 7. Complications	46
I. Surinfections cutanées bactériennes et virales.....	46
II. Autres complications.....	47
Chapitre 8. Diagnostic	48
I. Critères diagnostiques historiques de Hanifin et Rajka.....	48
II. Critères diagnostiques de la United Kingdom Working Party	50
III. Diagnostics différentiels.....	50
Chapitre 9. Scores de gravité et échelles de qualité de vie.....	51
I. SCORAD (SCORIng Atopic Dermatitis)	52
II. EASI (Eczema Area and Severity Index)	53
III. PGA (Physician’s Global Assessment).....	54
IV. DLQI (Dermatology Life Quality Index)	54
Chapitre 10. Stratégie de prise en charge	56
Chapitre 11. Traitements	59
I. Mesures adjuvantes validées	59
II. Mesures adjuvantes non validées	62
III. Traitements médicamenteux – DA légères à modérées	63
IV. Traitements médicamenteux – DA sévères et réfractaires.....	71
Chapitre 12. Les biothérapies : nouveaux traitements de la DA.....	78
I. Généralités sur les biothérapies.....	78
II. Biothérapies utilisées dans la dermatite atopique.....	83
III. Conclusion sur les biothérapies	86
Chapitre 13. Éducation thérapeutique des patients et rôles du pharmacien d’officine	88
I. Éducation thérapeutique	88
II. Rôle du pharmacien et conseils à l’officine.....	91
<i>TROISIEME PARTIE : LE DUPILUMAB, PREMIERE BIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....</i>	<i>95</i>
Chapitre 1. Présentation générale du dupilumab	95
Chapitre 2. Études précliniques.....	104
I. Reproduction, fertilité, développement pré et post-natal.....	104
II. Mutagénicité.....	105
III. Cancérogénicité	105
Chapitre 3. Essais cliniques ayant démontré l’efficacité et la tolérance du dupilumab dans la DA de l’adulte	106
I. Données disponibles	106
II. Présentation et résultats des essais cliniques.....	106
III. Conclusion et conséquences de ces essais cliniques	118
Chapitre 4. Essais cliniques ayant démontré l’efficacité et la tolérance du dupilumab dans la DA de l’adolescent	119
I. Présentation et résultats des études disponibles	119
II. Conséquences de ces essais cliniques.....	121
Chapitre 5. Études cliniques en vie réelle	122
I. Présentation et résultats des études disponibles	122
II. Conclusion sur ces études.....	129
<i>QUATRIEME PARTIE : ÉTUDE DE L’ESPACEMENT DE DOSE DE DUPILUMAB CHEZ LES PATIENTS REPONDEURS.....</i>	<i>131</i>
Chapitre 1. Présentation de l’étude.....	131
I) Contexte	131
II) Objectifs de l’étude.....	132
III) Critères de jugement	132

IV) Méthodologie	133
V) Retombées attendues	134
Chapitre 2. Résultats de l'étude	135
I) Caractéristiques de la population à la visite d'initiation.....	135
II) Caractéristiques aux visites d'espacement de dose et de suivi	139
III) Évaluation de l'efficacité du dupilumab avant et après l'espacement de dose	143
IV) Évaluation de la tolérance du dupilumab avant et après l'espacement de dose	155
Chapitre 3. Conclusion de l'étude.....	160
Chapitre 4. Discussion et limites de l'étude	160
CONCLUSION	163
BIBLIOGRAPHIE.....	165
ANNEXES	171

LISTE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1.** Structure anatomique de la peau (page 16).
- Figure 2.** Étapes de la synthèse des mélanines (page 20).
- Figure 3.** Les six phototypes cutanés (page 21).
- Figure 4.** Localisation des lésions de DA en fonction de l'âge du patient (page 38).
- Figure 5.** Dermatitis atopique du nourrisson et croûtes de lait (page 39).
- Figure 6.** Dermatitis atopique de l'enfant (page 41).
- Figure 7.** Dermatitis atopique de l'adulte avec eczéma des plis de flexion et lichénification (page 42).
- Figure 8.** Score SCORAD (page 51).
- Figure 9.** Questionnaire et score DLQI (page 53).
- Figure 10.** Arbre décisionnel de la prise en charge de la DA chez l'enfant et l'adulte (page 54).
- Figure 11.** Tableau de classification internationale de certains dermocorticoïdes selon leur puissance (page 64).
- Figure 12.** Structure et masse moléculaire des agents biologiques *versus* médicaments chimiques (page 77).
- Figure 13.** Mode de production et sources de variabilités des traitements biologiques (page 78).
- Figure 14.** Nouvelles biothérapies en phase de test dans les essais cliniques dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (page 85).
- Figure 15.** Étapes de la mise en place d'un programme d'ETP (page 87).
- Figure 16.** Boxplot à l'inclusion et à la 16^{ème} semaine de la sévérité clinique de la DA mesurée par le SCORAD (a) et de la qualité de vie mesurée par le DLQI (b). *** $p < 0,001$ et ** $p < 0,01$ (page 120).
- Figure 17.** Scores SCORAD, EASI et DLQI à l'inclusion et après 3 mois de traitement. * $p < 10^{-9}$ (page 122).
- Figure 18.** Proportion de fumeurs dans la cohorte de l'étude (page 131).
- Figure 19.** Profil évolutif des DA (page 132).
- Figure 20.** Phénotype de la DA des patients (page 133).
- Figure 21.** Nouvelles posologies prescrites à l'issue de la visite d'espacement (page 135).

Figure 22. Décisions prises à l'issue de la visite de suivi n°1 (environ 6 mois après l'espacement) (page 136).

Figure 23. Nouvelles posologies prescrites après la visite de suivi n°1 (page 137).

Figure 24. Décisions prises à l'issue de la visite de suivi n°2 (environ 1 an après l'espacement) (page 138).

Figure 25. Nouvelles posologies prescrites après la visite de suivi n°2 (page 138).

Figure 26. Évolution du SCORAD moyen chez les patients espacés en fonction des visites (page 144).

Figure 27. Moyennes des différents scores de gravité et de qualité de vie aux visites d'initiation et d'espacement (page 145).

Figure 28. Moyennes des différents scores de gravité et de qualité de vie aux visites d'espacement et de suivi (page 147).

Figure 29. Consommation moyenne de DC en nombre de tubes par mois selon les visites (page 149).

Figure 30. Consommation moyenne de tacrolimus en nombre de tubes par mois selon les visites (page 150).

Figure 31. Pourcentage d'EI chez les patients espacés selon les visites (page 155).

Tableau 1. Critères diagnostiques de la DA d'après Hanifin et Rajka (page 47).

Tableau 2. Critères diagnostiques simplifiés de la DA selon la UK Working Party (page 48).

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AUC : Aire sous la courbe

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

DA : Dermatite Atopique

Da : Dalton

DC : Dermocorticoïde

DLQI : Dermatology Life Quality Index

EASI : Eczema Area and Severity Index

EI : Effet Indésirable

EIO : Effet Indésirable Oculaire

EMA : European Medicines Agency

ETP : Éducation Thérapeutique du Patient

GREAT : Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique

HAS : Haute Autorité de Santé

HSV-1 : Herpès Simplex Virus de type 1

IGA : Investigator's Global Assessment

IgE : Immunoglobuline de type E

IL : Interleukine

INF : Interferon

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LT : Lymphocyte T

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PGA : Physician's Global Assessment

PK : Pharmacocinétique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SCORAD : SCORIng Atopic Dermatitis

SFD : Société Française de Dermatologie

Th1/Th2 : Lymphocyte T helper de type 1 ou de type 2

UV : Ultraviolet

INTRODUCTION

La peau ne doit pas être considérée comme une simple barrière entre notre corps et le milieu extérieur. En effet, de par son architecture complexe, elle est un véritable organe qui nous permet de vivre, d'appréhender le monde qui nous entoure et elle possède différentes fonctions qui nous sont essentielles. Lorsque son intégrité est altérée, cela peut retentir sur notre qualité de vie et notre état de santé.

La dermatite atopique (DA), plus communément appelée eczéma, est la maladie dermatologique la plus fréquente chez les enfants et les nouveau-nés. Elle associe prurit intense et inflammation chronique. Elle évolue par poussées qui sont entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. La maladie peut débuter à tout âge mais s'atténue la plupart du temps à l'âge adulte.

La DA est une maladie multifactorielle puisque son apparition résulte d'interactions complexes entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux qui restent encore aujourd'hui mal compris. Elle est devenue un problème majeur de santé publique puisque sa prévalence a triplé au cours des trente dernières années dans les pays industrialisés et est également en constante augmentation dans les pays en développement. De plus, cette maladie, qui représente un fardeau économique comparable à celui de l'asthme, peut altérer la qualité de vie des patients, en les privant notamment de sommeil.

Le traitement de la DA reste aujourd'hui encore symptomatique, puisqu'il vise essentiellement à soulager les patients en réduisant leurs symptômes et la fréquence de leurs poussées. Les formes légères de la maladie sont traitées efficacement par la combinaison de mesures d'hygiène adaptées et l'application fréquente d'émollients pour hydrater la peau, voire par l'application de traitements topiques qui sont le plus souvent des dermocorticoïdes.

Cependant, il n'est pas rare de se retrouver en situation d'échec thérapeutique avec les mesures précédentes lorsque l'on fait face à des formes plus sévères de la maladie. On peut alors envisager la prescription de séances de photothérapie ou de traitements systémiques, dont l'action n'est pas spécifique ni dépourvue d'effets indésirables.

Depuis quelques années, de nombreux biomédicaments à l'action ciblée tels que des anticorps et des inhibiteurs enzymatiques sont en phase de développement et pourraient venir renforcer l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour traiter la maladie.

Le dupilumab est la première biothérapie à avoir obtenu une AMM en France dans le traitement de la DA. Il s'agit d'un anticorps monoclonal injectable en sous cutané utilisé dans le traitement des formes modérées à sévères de DA chez les adultes mais aussi chez les adolescents. De nombreuses études en vie réelle appuient aujourd'hui son efficacité et sa tolérance et justifient son utilisation dans les formes graves de la maladie.

Dans la pratique courante, il n'est pas rare que les dermatologues proposent un espacement des injections à leurs patients, notamment lorsqu'ils sont répondeurs au traitement ou pour limiter les effets indésirables de ce dernier. L'espacement des injections pourrait également présenter l'avantage de réduire les coûts liés aux dépenses de santé pour ce médicament coûteux, sans en limiter son efficacité thérapeutique.

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose de dupilumab chez les patients répondeurs, le Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT) de la Société Française de Dermatologie (SFD) mène actuellement une étude rétrospective multicentrique dans différents centres hospitaliers français. Ainsi, par le biais d'un questionnaire (cf annexe 1), les centres participants à l'étude peuvent renseigner de manière anonyme les informations médicales et l'évolution clinique des patients qui bénéficient d'un espacement de dose de dupilumab dans leur établissement. Cela permettra à terme de récolter suffisamment de données afin d'évaluer si cette pratique assure le maintien de la réponse clinique tout en réduisant l'intensité des effets indésirables (EI), notamment oculaires, chez les patients concernés.

Durant mon stage dans le service de dermatologie du CHU de Toulouse, j'ai pu participer à l'élaboration de cette étude, tout d'abord en repérant dans une base de données les patients qui bénéficiaient d'un espacement de dose puis en récupérant les données qui décrivaient leur évolution médicale. Dans cette thèse, après avoir présenté la peau, la dermatite atopique et le dupilumab, je présenterai les résultats issus de cette étude rétrospective monocentrique, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose de dupilumab en vie réelle chez les patients répondeurs du CHU de Toulouse.

PREMIERE PARTIE : LA PEAU

Chapitre 1. Généralités

A première vue, la peau ne pourrait représenter qu'une simple barrière entre l'environnement extérieur et le milieu intérieur de notre corps. Au-delà de son rôle d'enveloppe protectrice, elle est un véritable organe complexe qui nous permet de vivre, d'appréhender le monde extérieur et joue un rôle incontestable dans notre fonction psychosociale. Elle reflète aussi notre état de santé, notre humeur, notre âge ou encore la qualité de notre sommeil.

La peau est l'organe le plus lourd du corps humain puisqu'elle pèse 5 kg chez l'adulte. [1] Elle est aussi l'organe le plus étendu du corps humain puisqu'elle en recouvre la totalité et sa surface totale est d'environ 2m². [1 ; 2] Son épaisseur varie quant à elle en fonction de la zone anatomique concernée. Elle est par exemple plus épaisse au niveau du dos, de la paume des mains et de la plante des pieds et plus fine au niveau des paupières.

De par sa structure anatomique complexe et stratifiée, elle joue plusieurs rôles fondamentaux dont celui de protection vis-à-vis des agressions mécaniques et des radiations lumineuses, mais aussi de régulation thermique, de synthèse hormonale et de fonction immunitaire et sensitive. [2]

Chapitre 2. Structure anatomique de la peau

La structure anatomique de la peau est complexe et se compose de trois couches distinctes et superposées. La partie la plus externe et superficielle est l'épiderme, tissu en renouvellement permanent tandis que la partie interne, plus épaisse, est constituée du derme et de l'hypoderme qui constituent la charpente fibreuse. [3]

Les phanères (ongles et poils) ainsi que de nombreuses glandes exocrines sont annexés à la peau. L'ensemble peau et phanères constitue le tégument. [1]

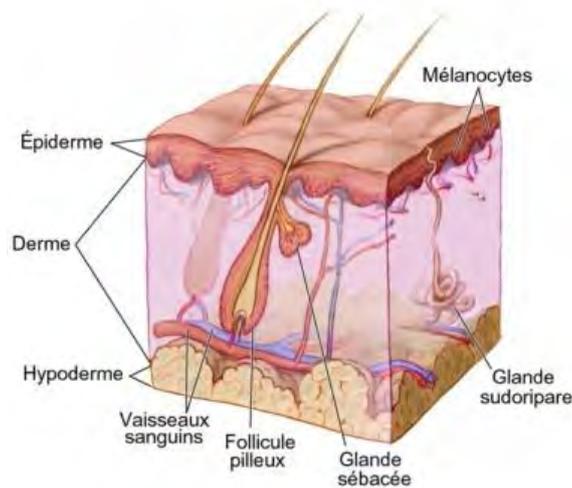


Figure 1. Structure anatomique de la peau [4]

I. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau et est en renouvellement permanent. C'est un épithélium de revêtement pavimenteux, cela signifie que les cellules de sa couche la plus superficielle sont plates. Il est aussi stratifié, c'est-à-dire composé de plusieurs couches de cellules, et kératinisé puisqu'il synthétise une protéine particulière : la kératine. [3] L'épiderme ne contient pas de vaisseaux sanguins ni lymphatiques, mais est richement innervé par des terminaisons nerveuses sensibles. Son épaisseur varie selon les zones du corps mais est en moyenne de 1 mm (0,1 mm au niveau des paupières). [1]

L'épiderme est normalement constitué de quatre types cellulaires différents. Les kératinocytes représentent 80% des cellules épidermiques. En migrant de la profondeur vers la surface, ils donnent à l'épiderme ses caractéristiques morphologiques : stratification en plusieurs couches avec des cellules superficielles pavimenteuses et anucléées. Les autres cellules de l'épiderme sont dispersées entre les kératinocytes. Il s'agit des mélanocytes, des cellules de Langerhans et des cellules de Merkel. La présence de tout autre type de cellules dans l'épiderme est pathologique. [3]

A. Les kératinocytes

Comme nous venons de le voir, les kératinocytes représentent la population cellulaire principale de l'épiderme. Ils assurent plusieurs grandes fonctions liées à leur structure, telles que :

- Barrière entre les milieux extérieur et intérieur en rapport avec leur différenciation terminale en cornéocytes. [3]
- Cohésion de l'épiderme et protection contre les agressions mécaniques en rapport avec leur cytosquelette et les jonctions qui les relient entre eux.

- Protection contre les radiations lumineuses.
- Rôle immunologique car ce sont des cellules présentatrices d'antigènes qui produisent de nombreuses cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alpha). [1]

Les kératinocytes migrent et se différencient à travers l'épiderme depuis les couches basales jusqu'à la couche cornée, en général sur une durée de 3 à 4 semaines. [2] En microscopie optique, ils se répartissent en quatre couches bien identifiables et qui sont, de la profondeur à la surface : la couche basale, la couche spinieuse, la couche granuleuse et la couche cornée. La couche basale est toujours constituée d'une seule assise cellulaire alors que l'épaisseur des autres couches est variable. [2] Au fur et à mesure qu'ils remontent dans l'épiderme, les kératinocytes perdent leur fonction de prolifération et entrent dans une phase de différenciation. Ils perdent ainsi leur noyau et deviennent des cornéocytes afin d'assurer leur fonction primordiale de barrière cutanée au niveau de la couche cornée.

1. La couche basale, stratum germinativum

La couche basale, ou couche germinative, est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est constituée d'une assise unique de kératinocytes basaux cylindriques directement en contact avec la jonction dermo-épidermique. C'est une couche proliférative, puisqu'on y retrouve des cellules souches qui assurent le renouvellement de l'épiderme. Les kératinocytes se divisent par mitoses successives et certains migrent pour se différencier et arriver en surface jusqu'à la couche cornée.

Les kératinocytes de la couche basale ont un noyau dense, leur cytoplasme contient des filaments intermédiaires de kératine de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. On les appelle tonofilaments. [3] Les kératinocytes sont reliés entre eux par des desmosomes et sont accrochés à la matrice extracellulaire grâce à des hémidesmosomes, ce qui confère une grande rigidité à l'épiderme. On parle d'un véritable cytosquelette de kératinocytes. Les mélanocytes, cellules produisant la mélanine qui pigmente notre peau, sont également présents dans la couche basale.

2. La couche spinieuse, stratum spinosum

La couche spinieuse est constituée de plusieurs assises de kératinocytes qui ont migré depuis la couche basale. Leurs contours apparaissent hérissés d'épines, d'où le nom de couche spinieuse. Ces épines correspondent en fait aux très nombreux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux. [2] Dans cette couche, les kératinocytes s'enrichissent encore plus en filaments de kératine. Cette grande quantité de kératine et de desmosomes confère à la peau le maintien de sa cohésion et sa résistance mécanique.

3. La couche granuleuse, stratum granulosum

La couche granuleuse est également composée de plusieurs couches de kératinocytes et de nombreux desmosomes. Les kératinocytes sont aplatis et entrent en phase terminale de différenciation. Ils sont enrichis en granulations basophiles qui correspondent à des grains de kératohyaline et à des kératinosomes ou corps d'Odland. Ce sont des marqueurs de la différenciation épidermique terminale qui disparaissent ensuite dans la couche cornée.

Les grains de kératohyaline contiennent la profilaggrine. Dans la couche cornée, celle-ci se transforme en filaggrine capable d'agréger les filaments intermédiaires de kératine. Le réseau formé par cette agrégation constitue la matrice cytoplasmique des cornéocytes. Finalement, la filaggrine est protéolysée et les produits qui en résultent correspondent à des facteurs hydratants naturels de la couche cornée en surface.

Les kératinosomes contiennent quant à eux des lipides polaires (phospholipides, cholestérol et glucosylcéramides) et les enzymes nécessaires à leur métabolisme. En effet, ces lipides se transforment en céramides, cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres pour former les lamelles lipidiques qui constituent le ciment intercornéocytaire dans la couche cornée. Ce dernier joue un rôle clé dans la fonction de barrière de l'épiderme. Les kératinosomes contiennent également des protéases impliquées dans la desquamation et des antiprotéases qui empêchent leur activation dans la couche granuleuse.

4. La couche cornée, stratum corneum

La couche cornée est la couche la plus épaisse et la plus superficielle de l'épiderme. Elle correspond à l'entassement de cornéocytes résultant de la différenciation terminale des kératinocytes qui ont brutalement perdu leur noyau. Les cornéocytes sont constitués de filaments de kératine organisés en réseau et sont reliés entre eux par des cornéodesmosomes, provenant quant à eux de la transformation des desmosomes issus des couches plus basales. Ces cellules anucléées sont dites « mortes » malgré qu'elles soient fonctionnelles. L'ensemble constitué par les cornéocytes et le ciment intercornéocytaire confère à l'épiderme sa fonction de barrière cutanée. [2] Cet ensemble est souvent comparé à un mur dont les cornéocytes sont les briques, assemblées par le ciment intercornéocytaire. [3] Ce ciment joue aussi un rôle dans l'hydratation de la peau, puisqu'il est hydrophobe et permet de limiter l'évaporation de l'eau contenue dans la peau.

Cette fonction primordiale de protection est renforcée à la surface de l'épiderme par l'existence d'un film invisible fait d'un mélange de sueur et de sébum : le film hydrolipidique. Celui-ci rend la peau pratiquement imperméable à l'eau mais laisse passer

les petites molécules, rendant ainsi possible l'application de certains médicaments et cosmétiques. [1]

On peut diviser la couche cornée en deux sous-couches :

- la couche compacte (au contact de la couche granuleuse) : elle représente la couche cornée proprement dite précédemment décrite.
- la couche desquamante (la plus superficielle) : c'est à ce niveau qu'a lieu la desquamation, phénomène physiologique qui participe au renouvellement de l'épiderme. Elle correspond à la perte des cellules superficielles de l'épiderme sous la forme d'amas de cornéocytes : les squames. Cette dégradation est le résultat de l'action de protéases qui dégradent le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes. Les cornéocytes sont donc éliminés et remplacés de façon permanente par les cellules de la couche inférieure. Dans certaines pathologies dermatologiques, ce processus peut être accéléré, trop important ou trop fréquent.

Au total, la différenciation épidermique peut être considérée comme un processus de maturation continue et orientée des kératinocytes avec des changements morphologiques et biochimiques, le tout aboutissant à la formation de la couche protectrice superficielle constamment renouvelée. [1]

B. Les mélanocytes

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques situées principalement dans la couche basale. En effet, leur corps cellulaire est situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme alors que leurs prolongements s'insinuent entre les kératinocytes supra basaux. [3] Les mélanocytes sont dépourvus de système de jonctions intercellulaires avec les cellules voisines. Les mélanocytes ont pour fonction principale la synthèse des mélanines : phéomélanines et eumélanines. Celle-ci a lieu dans les mélanosomes qui sont des organites spécialisés. Leur synthèse commence par l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA sous l'action d'une tyrosinase. Cette dernière permet ensuite l'oxydation de la DOPA en dopaquinone. La poursuite de la synthèse des mélanines se fait alors soit vers la voie des phéomélanines, soit vers celle des eumélanines. La dopaquinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine, sinon elle s'oriente dans la voie des eumélanines où la TRP2 intervient, une enzyme de la même famille que la tyrosinase.

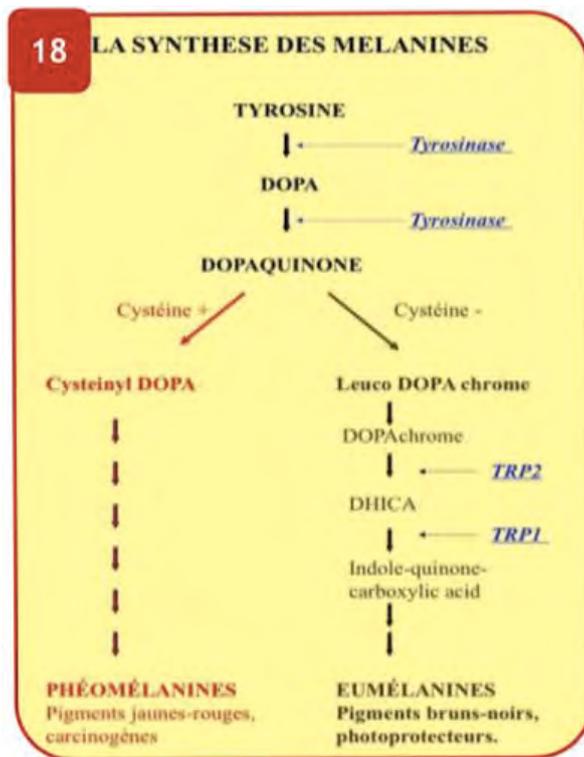


Figure 2. Étapes de la synthèse des mélanines [3]

Les mélanosomes ont quatre stades de maturation. Les stades I et II correspondent à la synthèse de l'organite avec une tyrosinase non active. Le stade III correspond à la maturation de l'organite qui synthétise des mélanines par l'intermédiaire de la tyrosinase active. Enfin, le stade IV correspond à des mélanosomes complètement mélanisés avec une tyrosinase inactive. Ils migrent alors et sont phagocytés par les kératinocytes. [2]

Une fois synthétisées, les mélanines ont deux grandes fonctions. Elles donnent tout d'abord à la peau sa couleur : les phéomélanines sont des pigments jaunes-rouges et les eumélanines des pigments bruns-noirs. Alors que les eumélanines ont un rôle photoprotecteur face aux radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes sous l'action des radiations lumineuses. [3]

Par convention, on distingue six phototypes cutanés en fonction de la pigmentation constitutive et facultative de la peau. Le phototype cutané ne dépend pas de la densité en mélanocytes puisque celle-ci est la même chez tous les individus pour une zone cutanée donnée. Il dépend en revanche de la répartition en eumélanines ou en phéomélanines. En effet, la différence de couleur de peau entre les individus s'explique par la qualité et la quantité de ces pigments produits par les mélanocytes. [3]

LES SIX PHOTOTYPES CUTANES			
<i>Par convention, en fonction de la couleur constitutive de la peau et de ses capacités à développer une pigmentation sous l'effet des rayons ultra-violet, on distingue 6 phototypes cutanés.</i>			
Type I	- peau blanche - brûle toujours - ne bronze jamais	Type IV	- peau mate - brûle peu - bronze toujours bien
Type II	- peau blanche - brûle facilement - bronze peu et avec difficulté	Type V	- peau brune - brûle rarement - bronze intensément
Type III	- peau blanche - brûle peu - bronze progressivement	Type VI	- peau brun foncé à noire - ne brûle jamais - bronze intensément et profondément

Figure 3. Les six phototypes cutanés [3]

C. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont la troisième population cellulaire de l'épiderme, elles représentent 3 à 8% des cellules. [1] Elles apparaissent le plus souvent au niveau de la couche granuleuse. Les cellules de Langerhans ne contiennent pas de tonofilaments et n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants. Elles sont caractérisées par la présence de granules de Birbeck, en forme de raquettes de tennis. [2]

Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T (LT). Elles sont produites au niveau des organes hématopoïétiques et migrent vers l'épiderme où leur rôle est de capturer les antigènes, d'assurer leur endocytose et de les réexprimer en surface avec les molécules du CMH. Elles rejoignent alors les ganglions lymphatiques où elles présentent l'antigène aux LT CD4+ pour les activer.

D. Les cellules de Merkel

Quatrième population de l'épiderme (moins de 1% des cellules de l'épiderme), les cellules de Merkel sont des cellules neuroépithéliales. Elles sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme : elles sont retrouvées de façon abondante au niveau des lèvres, des paumes, de la pulpe des doigts et du dos des pieds. Elles ne sont pas identifiables en microscopie optique. En microscopie électronique, elles apparaissent en général entre les

kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Dans leur cytoplasme, on retrouve de nombreuses vésicules à cœur dense entouré d'un halo clair caractéristique. Ces cellules établissent des desmosomes avec les kératinocytes et présentent de courtes microvillosités. En immunohistochimie, elles expriment à la fois des marqueurs neuronaux et épithéliaux, en particulier la cytokératine K20. [2]

Elles ont une fonction de mécanorécepteurs, c'est-à-dire de récepteurs sensoriels, et des fonctions inductives ou trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales). [3]

II. La jonction dermo-épidermique

Comme son nom l'indique, la jonction dermo-épidermique sépare le derme de l'épiderme et permet leur adhérence. Son importance fonctionnelle et sa structure complexe font d'elle une zone à part entière.

En microscopie optique, elle n'est pas identifiable après une coloration de routine mais elle peut être observée après des colorations spécifiques. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites « crêtes épidermiques » et les saillies du derme dans l'épiderme dites « papilles dermiques ». [3]

En microscopie électronique, sa structure est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer la microscopie optique. Lorsqu'on l'examine de l'épiderme vers le derme, on retrouve : la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), la *lamina lucida* claire aux électrons et la *lamina densa* dense aux électrons.

En plus de cette ultrastructure basique, similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la jonction dermo-épidermique présente au niveau des kératinocytes basaux des complexes d'ancrage de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la *lamina densa*, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermique.

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait au niveau de la jonction dermo-épidermique des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermo-épidermique.

Les altérations, d'origine génétique ou auto-immune, de ces molécules assurant la cohésion entre l'épiderme et le derme aboutissent notamment à des dermatoses bulleuses sous-épidermiques. [3]

III. Le derme

Le derme est la couche intermédiaire la plus épaisse de la peau . Situé sous l'épiderme, ce tissu conjonctif et fibreux, richement irrigué et innervé, représente la « charpente » de la peau. [1] . Son épaisseur moyenne varie entre 1 et 2 mm. Il est particulièrement fin au niveau des paupières (0,6 mm) et est très épais au niveau des paumes et des plantes (3 mm). Il est aussi globalement plus fin à la face ventrale qu'à la face dorsale du corps et chez la femme que chez l'homme. [2]

Le derme est constitué de cellules fixes représentées par les fibroblastes et de cellules mobiles représentées par les cellules sanguines. A ces cellules vient s'ajouter un véritable réseau de fibres de collagène, d'élastine et de réticuline. La cohésion de l'ensemble est assurée par la substance fondamentale constituée essentiellement de mucopolysaccharides acides. [1]

Le derme est décomposable en deux structures :

- le derme superficiel ou papillaire : situé entre les crêtes épidermiques, il forme un tissu conjonctif lâche qui renferme des fibres élastiques et des fibres de collagène fines, isolées et orientées. Il renferme aussi des terminaisons nerveuses et capillaires. Ces dernières sont d'ailleurs les anses capillaires terminales puisque l'épiderme ne contient pas de vaisseau sanguin.
- le derme profond ou réticulaire : il forme un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène sont plus épaisses, organisées en faisceaux. Les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions. Le derme profond contient aussi des artérioles, des veinules, des petits nerfs et des annexes cutanées telles que les follicules pilo-sébacés et les canaux excréteurs des glandes sudoripares. [2]

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche. Ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés. Il n'y a pas d'hypoderme au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins. [2]

IV. L'hypoderme

L'hypoderme est situé juste en-dessous du derme et représente la couche la plus profonde de la peau. Il s'agit d'un tissu conjonctif grasseux richement vascularisé et innervé. Il sert principalement de charpente, permet l'amortissement des chocs et la protection contre le froid.

L'épaisseur de l'hypoderme varie selon les zones du corps et les individus. Chez l'homme, il se situe préférentiellement en position abdominale tandis que chez la femme il est prédominant au niveau des hanches, des cuisses et des fesses. [2] Cette localisation en lien avec le sexe est amplifiée en cas d'obésité selon deux formes distinctes, la forme androïde (de type masculin) et la forme gynoïde (de type féminin).

L'hypoderme est essentiellement constitué de tissu adipeux blanc rattaché à la partie inférieure du derme par des expansions de fibres de collagène et de fibres élastiques. Il est structuré en lobes, eux-mêmes subdivisés en lobules graisseux renfermant de nombreuses cellules graisseuses, ou adipocytes, qui regorgent de triglycérides. Les lobules sont séparés par des septa interlobulaires qui permettent le passage des vaisseaux et des nerfs vers le derme. Enfin, on retrouve dans l'hypoderme les différents éléments constitutifs du tissu conjonctif.

IV. Annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les phanères et les glandes cutanées. Les phanères comportent les poils et les ongles. Les glandes cutanées comprennent quant à elles les glandes sudoripares apocrines et eccrines, qui produisent la sueur, et les glandes sébacées qui produisent le sébum. [2]

En règle générale, les glandes sébacées sont annexées aux poils, l'ensemble constituant les follicules pilo-sébacés. Les glandes sudoripares apocrines sont annexées à certains de ces follicules pilo-sébacés alors que les glandes sudoripares eccrines sont toujours indépendantes des poils. Ainsi, la face superficielle de l'épiderme est criblée d'une multitude de petits orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux.

Chapitre 3. Rôles et fonctions de la peau

La peau possède de multiples rôles complexes, souvent méconnus et pourtant fondamentaux pour la vie. Toute altération de la peau peut avoir des conséquences sur une ou plusieurs de ses fonctions.

I. Rôle de protection et d'absorption cutanée

La peau est une barrière physique efficace qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. Elle permet notamment de se protéger contre les traumatismes mécaniques, les micro-organismes comme les bactéries et les champignons, les rayons UV ou encore les composés toxiques et chimiques. De par sa structure, la couche cornée limite la pénétration des agents infectieux, mais lorsque son intégrité est atteinte cela peut entraîner des infections.

De plus, la peau permet d'éviter les fuites de fluide corporel et de limiter la perte en eau de l'organisme pour nous protéger contre la dessiccation. L'eau est l'un des constituants majoritaires de l'organisme et représente environ 65% du poids d'un adulte. La peau renferme en moyenne 6 à 8 litres d'eau principalement répartis dans le derme sous la forme d'un gel semi-fluide. La couche cornée, en raison de sa constitution lipidique,

renferme à peine 20 mL d'eau. [5] Son hydrophobicité permet de faire barrière à la diffusion de l'eau et évite ainsi la dessiccation de l'individu. Cette barrière n'est en revanche pas absolue, puisqu'il existe une perte transépidermique d'eau, ou perte insensible en eau, qui est minime mais qui peut être augmentée dans certaines situations pathologiques.

Enfin, les lipides constituant la couche cornée et l'épiderme permettent de limiter et de réguler l'absorption percutanée. Lorsqu'une substance est déposée sur la peau, elle peut traverser la couche cornée et continuer sa diffusion au travers de l'épiderme, du derme et de l'hypoderme ou bien être résorbée dans les capillaires dermiques. Ce passage dépend du degré de lipophilie de la substance appliquée. La plupart des molécules qui diffusent le font par voie intercellulaire, mais il existe deux autres voies de passage qui sont la voie transcellulaire et la voie transannexielle. Pour les médicaments et les cosmétiques topiques, le rôle de l'excipient est aussi déterminant puisque leur capacité de diffusion dépend de leur affinité et de celle de leur véhicule pour la couche cornée. L'absorption percutanée est influencée par différents facteurs qui sont l'âge, le site d'application ou encore le rythme et la durée d'application. Toute altération de la peau augmente l'absorption. [5]

II. Rôle de la flore cutanée

La flore cutanée, ou microbiote cutané, représente l'ensemble des germes (bactéries, virus, archées, champignons, parasites) résidant dans et sur la peau. [6]

Elle commence à se former dès la naissance de l'individu. La peau du nouveau-né, qui évoluait jusque-là dans un milieu stérile *in utero*, est alors colonisée par les germes de l'environnement. La flore cutanée évolue ensuite tout au long de la vie pour devenir de plus en plus importante et diversifiée. [5]

On distingue deux types de flores :

- L'une est permanente, résidant de façon stable sur la peau. Elle n'est pas pathogène en situation physiologique. On retrouve principalement des bactéries (du genre *Corynebacterium* par exemple), mais aussi des levures du genre *Malassezia*, des parasites de la famille des acariens ou encore certains virus. [5]
- L'autre est transitoire. Elle profite de conditions propices pour contaminer temporairement ou plus durablement la peau. On retrouve en particulier des bactéries (de la famille des *Staphylocoques aureus*, *Streptocoques*, *Bacillus*, ou *Neisseria*), des bacilles Gram négatifs tels que *Pseudomonas* ou encore des levures telles que des *Candida (albicans et parapsilopsis)*.

Le rôle des bactéries commensales de la peau est très varié et mal compris. [6] Elles sont souvent bénéfiques pour l'organisme puisque certaines ont un rôle dans la défense de l'organisme contre les bactéries pathogènes. Par ailleurs, le microbiote cutané permet de maintenir l'intégrité physique de la barrière épidermique et de prévenir la colonisation et l'invasion par les bactéries pathogènes.

La peau se doit de maintenir un équilibre délicat entre les bactéries commensales avec lesquelles elle doit vivre en symbiose tout en repoussant les envahisseurs potentiellement dangereux. La perturbation de cet équilibre, appelée « dysbiose », peut résulter d'une modification de la composition des bactéries de la peau, ou d'une altération de la réponse immunitaire de l'hôte, ou des deux phénomènes en même temps. Dans tous les cas, la conséquence est bien souvent une inflammation excessive, entraînant l'apparition de pathologies. [6]

III. Rôle dans la thermorégulation

La peau joue un rôle important dans la thermorégulation. Celle-ci est régulée par le système nerveux autonome, l'objectif étant de maintenir une température corporelle interne de 37°C pour optimiser l'activité cellulaire. [5] L'hypothalamus, par l'intermédiaire d'une zone nommée le centre préoptique, est le principal centre thermorégulateur. Il reçoit par voie nerveuse les informations sur la température cérébrale, cutanée et du sang grâce à des thermorécepteurs. En réponse à ces informations, l'hypothalamus équilibre la balance de thermorégulation entre thermogénèse et thermolyse. Il y parvient par deux moyens principaux : la constriction et la dilatation des vaisseaux sanguins du derme d'une part, et la transpiration d'autre part. [7]

A. Protection contre le froid

Lorsqu'il fait froid, le corps s'adapte pour retenir la chaleur. Les vaisseaux sanguins subissent une constriction provoquant une diminution de l'afflux sanguin dans la peau, moins de chaleur s'échappe ainsi de sa surface. Les glandes sudoripares produisent quant à elles peu de sueur. Il y a également une augmentation de la contraction des muscles et du métabolisme cellulaire, ce dernier étant la principale source de chaleur de l'organisme. [5]

B. Protection contre le chaud

Pour se protéger contre le chaud, le corps fait intervenir deux mécanismes principaux :

- La vasodilatation cutanée active : la dilatation des vaisseaux sanguins permet une augmentation de l'afflux sanguin dans la peau. En circulant près de la surface cutanée, le sang accentue la déperdition de chaleur.

- La sudation : les glandes sudoripares libèrent des gouttelettes de sueur à la surface de la peau. Celles-ci absorbent la chaleur en s'évaporant, ce qui stabilise la température corporelle. [7]

IV. Rôle sensoriel

La peau contient de nombreuses terminaisons nerveuses en particulier sur le bout des doigts, ce qui confère à l'être humain le sens du toucher. Ces terminaisons nerveuses permettent à notre organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur ou encore à la douleur.

En fonction des stimuli, différents types de terminaisons nerveuses et de récepteurs sont sollicités et envoient des informations au cerveau, qui les trie et les interprète. [1]

V. Rôle immunitaire

La peau est un véritable organe immunitaire puisqu'elle contient des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui sont les cellules de Langerhans dans l'épiderme et les cellules dendritiques dans le derme. Les CPA, après maturation et migration jusqu'aux ganglions lymphatiques, activent les lymphocytes T et donc la réponse immunitaire. [5]

Les cellules épidermiques de Langerhans sont des cellules dendritiques immatures. Elles contiennent des granules de Birbeck qui leur confèrent une forte activité phagocytaire. Après avoir capté et apprêté l'antigène, elles migrent dans les ganglions lymphatiques où elles synthétisent en abondance des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui permettent de présenter l'antigène sous forme de peptide, ainsi que des molécules de co-stimulation. Les lymphocytes T se retrouvent alors stimulés et la réponse immunitaire est activée.

Les cellules dendritiques du derme sont aussi des CPA mais elles ne contiennent pas de granules de Birbeck. [5]

Enfin, les kératinocytes peuvent également présenter des antigènes aux lymphocytes T afin d'induire leur activation. Ils produisent de nombreuses cytokines, notamment pro-inflammatoires, qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée. [1]

VI. Rôle de synthèse hormonale

Lorsqu'ils sont soumis aux UV, les kératinocytes participent à la synthèse de la vitamine D, substance essentielle à notre organisme. En effet, la vitamine D est synthétisée dans la peau sous l'action du soleil. Les rayonnements qui traversent l'épiderme convertissent le

7-déshydrocholesterol en cholécalciférol, une forme de vitamine D relativement inactive. Ce dernier est ensuite converti dans le rein, en calcitriol, c'est-à-dire en vitamine D active. [7]

VII. Rôle vasculaire

La peau est un véritable réservoir sanguin puisque les vaisseaux du derme représentent 10% du sang chez l'adulte. [1] Lors d'un effort physique, ces vaisseaux sanguins se contractent et permettent d'apporter du sang aux muscles. Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules contrairement à l'épiderme qui ne contient pas de vaisseaux. Il est nourri par les réseaux capillaires du derme.

VIII. Rôle dans la relation sociale et la communication

La peau de par sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. On peut par exemple citer l'apparition d'un érythème brutal sur le visage, qui révèle l'embarras de la personne concernée. Toute modification de ces messages sociaux peut avoir une répercussion sur l'individu et sa confiance en lui. [1]

Comme nous venons de le voir, la peau possède différents rôles qui sont essentiels au bon fonctionnement du corps humain. Lorsque l'équilibre cutané est perturbé, cela peut entraîner un retentissement plus ou moins important sur le patient et sa qualité de vie. La dermatite atopique est une maladie caractéristique de ce bouleversement, nous allons la développer dans la deuxième partie de cette thèse.

DEUXIEME PARTIE : LA DERMATITE ATOPIQUE

Chapitre 1. Définition

La dermatite atopique (DA) est une maladie dermatologique plus communément connue sous le nom d'eczéma, qui vient du grec *ekzein* et qui signifie « bouillir au dehors ». Sa définition est essentiellement histo-clinique. Il s'agit d'une pathologie chronique associant prurit et inflammation, qui précède bien souvent l'apparition de la rhinite allergique ou de l'asthme. [8] Elle évolue par poussées aiguës qui alternent avec des périodes de rémission plus ou moins longues.

La DA débute classiquement chez le nourrisson à partir de 3 mois, ou chez l'enfant en bas âge. [9] En effet, la DA se développe dans 85 % des cas avant l'âge de 5 ans. [10] Son évolution est le plus souvent favorable puisque dans la majorité des cas, la maladie s'atténue et disparaît pendant l'enfance. Elle peut néanmoins persister – voire apparaître – chez l'adolescent et l'adulte. On estime que 20% des DA persistent après l'âge de 8 ans, et 5% après l'âge de 20 ans. [9]

Bien que la DA soit sous la dépendance de facteurs héréditaires, l'augmentation de sa prévalence au cours des dernières décennies s'explique préférentiellement par l'influence de facteurs environnementaux encore mal compris. [11] Elle serait principalement due à une anomalie de la réponse immunitaire et à une déficience de la barrière cutanée. Elle se caractérise par une sécheresse cutanée, ou xérose, associée à des lésions de type eczéma (rougeurs, démangeaisons et vésicules puis suintement et croûtes). [12]

L'impact de la maladie sur les patients et leurs familles est important et souvent sous-estimé. [11] La qualité de vie est altérée ce qui peut conduire à des échecs scolaires ou professionnels ainsi qu'à des perturbations dans les relations sociales et familiales. Le prurit intense, qui est exacerbé la nuit, peut induire une privation de sommeil. [8] La DA est aujourd'hui devenue un véritable problème de santé publique, d'une part en raison de son incidence croissante – notamment dans les pays industrialisés - et d'autre part en raison de son coût global de prise en charge. [11]

L'atopie, décrite en 1923 par les médecins immunologistes Coca et Cooke [13], désigne quant à elle une prédisposition héréditaire du système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilité médiées par les immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis d'antigènes communs de l'environnement. [14] Les personnes atopiques présentent donc une hypersensibilité et des réactions excessives aux allergènes qui ne provoquent aucune réaction chez les personnes non atopiques. [15]

L'atopie est un terme général, qui ne désigne pas exclusivement la DA mais qui englobe deux autres pathologies : l'asthme allergique et la rhino-conjonctivite allergique. Ces trois maladies atopiques sont d'ailleurs étroitement liées entre elles. En effet, il n'est pas rare qu'un patient ayant souffert d'eczéma pendant son enfance développe en grandissant de l'asthme et une rhino-conjonctivite allergique. Cette évolution dans le temps est ce que

l'on appelle la marche atopique. Ce terme désigne le fait que le plus souvent, la maladie atopique suit une évolution assez stéréotypée. L'eczéma se déclenche en premier au cours du premier semestre de vie, puis se manifeste ensuite l'asthme entre 2 et 4 ans et enfin la rhino-conjonctivite. Même si cette évolution ne concerne qu'une minorité d'enfants, l'éventualité d'une marche atopique soulève de nombreuses questions, en particulier de savoir comment la prédire et la prévenir. [16]

Chapitre 2. Épidémiologie

La DA est devenue un problème majeur de santé publique puisque sa prévalence mondiale a augmenté au cours des 30 dernières années. [17] Dans les pays industrialisés, elle aurait été multipliée par trois au cours des trois dernières décennies. [10] Elle semble désormais se stabiliser entre 10 et 20%. Dans de nombreux pays en développement, la prévalence de la DA est inférieure mais continue d'augmenter. [17]

A l'échelle mondiale, la prévalence de la DA est plus élevée dans les régions urbaines que dans les régions rurales, et elle s'accroît à mesure que le niveau socio-économique augmente. [18]. Cela souligne l'importance de l'environnement, du mode de vie et de l'hygiène dans les mécanismes d'apparition de la DA.

Il reste cependant difficile de connaître la prévalence exacte de la DA. La littérature mettant en exergue des variations d'une étude à l'autre, les chiffres sont donc à interpréter avec précaution.

L'étude de référence ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) est un programme international de recherche épidémiologique, établi en 1991, impliquant plus de 100 pays (dont la France) et près de deux millions d'enfants. Cette étude, ainsi que d'autres enquêtes, ont estimé à 8-9% la prévalence de la DA chez les enfants de 6-7 ans et à 10% chez les enfants de 13-14 ans. [12]

Une étude américaine plus récente, qui utilisait les données d'une grande enquête nationale de santé, a estimé à 10,2% la prévalence de la DA chez l'adulte. Une étude italienne de moins grande ampleur est venue confirmer ces résultats (8,1%). [11] Enfin, une revue systématique de 69 études a également confirmé que la DA est un «phénomène mondial» avec une prévalence qui serait supérieure à 20%. [19]

En Europe, la DA concerne 10 à 15% des enfants et environ 4% des adultes. [9] L'Europe du Nord est la partie du monde avec la plus grande prévalence. [10] En France, la maladie touche 12 à 15% des enfants, faisant d'elle la dermatose la plus fréquente. [15]

L'eczéma représente aussi un poids économique comparable à celui de l'asthme. Le stress familial lié aux soins des enfants atteints de DA modérée ou sévère est supérieur à celui des soins apportés aux enfants atteints de diabète sucré de type 1, principalement en

raison de la privation de sommeil, de la perte d'emploi, du temps passé à soigner l'eczéma et des coûts financiers. [20]

Chapitre 3. Étiologie et facteurs de prédisposition

La DA est une maladie multifactorielle et met en jeu deux grands types de facteurs : génétiques et environnementaux. Son apparition résulte d'interactions multiples et complexes entre les prédispositions génétiques et les expositions environnementales.

I. Facteurs génétiques

La génétique joue un rôle fondamental dans l'apparition de la maladie. Des études pangénomiques récentes ont permis d'identifier deux groupes majeurs distincts de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme et l'intégrité de la barrière cutanée (la filaggrine en particulier), et des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative [11].

Des études menées sur des jumeaux ont clairement démontré la relation entre facteurs génétiques et DA. Chez les jumeaux monozygotes et dizygotes, la concordance de la maladie était respectivement de 77% et de 15%. [10] D'autres études familiales ont également montré que la DA est effectivement associée à des facteurs de prédisposition génétique. Environ 70% des individus atteints de DA ont un parent au premier degré porteur d'une maladie atopique. [11] Si les deux parents sont atteints, le risque pour l'enfant de développer un eczéma allergique atteint 80%. [12]

II. Facteurs environnementaux

Il est admis que les modifications de l'environnement contribuent à l'augmentation de la prévalence de la DA, les causes génétiques ne pouvant pas expliquer à elles seules une évolution aussi rapide. De nombreux facteurs peuvent intervenir, il est cependant difficile d'estimer leur poids relatif. En effet, ils agissent souvent en association, ce qui rend leurs interactions complexes. [12]

A. Le mode de vie

La prévalence de la DA a triplé dans les pays industrialisés depuis les 30 dernières années et est en constante augmentation dans les pays en développement. [17] En revanche, elle reste bien plus faible dans les régions agricoles et rurales, comme on peut en retrouver en Chine, en Europe de l'Est ou en Afrique. [18] Une étude chinoise a mis en évidence un gradient de prévalence de la DA urbain/rural très clair (10,2 % vs 4,6 %). [11] Ce contraste entre la vie urbaine et la vie rurale a aussi été appuyé par la revue systématique de 26

études. [19] Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale en milieu rural est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales cutanées. [11]

De plus, il a également été observé que la prévalence de la DA variait en fonction du statut socio-économique et qu'elle était d'autant plus grande que ce statut était élevé. [18] Cela pourrait s'expliquer par un niveau d'hygiène plus important.

Toutes ces données confirment l'importance du mode de vie dans l'apparition de la maladie. Ainsi, un enfant issu d'une famille au statut socio-économique élevé et qui vit dans un pays industrialisé aurait un risque plus important de développer une DA.

B. Le climat

Le climat jouerait également un rôle dans l'apparition de la maladie et la récurrence des poussées. L'exposition au soleil et aux rayons UV joue un rôle immunosuppresseur. Elle participe aussi à la synthèse de la vitamine D, qui jouerait un effet protecteur local pour la peau. [19]

De plus, l'étude de référence ISAAC, ainsi que d'autres études similaires, ont mis en évidence que les symptômes de la DA étaient corrélés de façon négative à la température. Ainsi, de basses températures extérieures seraient responsables d'une aggravation de l'eczéma. Néanmoins, dans certains cas, une aggravation de la maladie se produit pendant l'été. [21]

Compte tenu de ces résultats, des études plus approfondies sont nécessaires pour pouvoir réellement considérer le climat comme facteur de prédisposition de la DA. Il faudra tenir compte des interactions complexes qui existent entre la température extérieure, la lumière UV, l'humidité et les changements saisonniers (pollen) mais aussi de la fonction de barrière cutanée, de l'état d'hydratation et de la colonisation bactérienne de la peau. [21]

C. La pollution et le tabac

Le rôle de la pollution environnementale dans le développement et l'aggravation des maladies atopiques a surtout été démontré dans l'asthme. Dans la DA, plusieurs études plaident également en faveur de l'implication de la pollution urbaine et domestique (en particulier le tabac) dans la DA. [9]

En effet, des études ont démontré que la sensibilisation allergique est accrue par la présence de particules fines provenant de la pollution et du tabac. L'atteinte de la barrière cutanée et l'inflammation pourraient donc être renforcées en présence de ces particules. [21]

Une étude transversale menée sur 5 000 écoliers français a mis en évidence une relation positive entre les particules fines de la pollution et la DA. D'autres études réalisées en Allemagne et en Suède ont démontré que le risque de DA était augmenté dans les zones de trafic intense. [21]

En ce qui concerne le tabac, diverses études ont montré que la DA est significativement associée au tabagisme actif et passif. En effet, le tabac augmente les niveaux de cytokines pro-inflammatoires et réduit ceux des cytokines anti-inflammatoires. Il provoque aussi des dommages oxydatifs, diminue la fonction de barrière cutanée et a un effet irritant sur la peau. [19]

L'hypothèse de la pollution atmosphérique et du tabac comme facteur de prédisposition de la DA paraît donc fortement plausible, bien qu'elle doive encore être confirmée. De plus, elle est en accord avec le fait que la DA soit plus fréquente en zone urbaine pour ce qui est de la pollution.

D. L'hygiène

La théorie dite « hygiéniste » suggère que l'exposition microbienne joue un rôle important sur le développement de notre immunité, et donc sur l'apparition de la DA. Les changements profonds de nos modes de vie, notamment en matière d'hygiène, ont eu un impact important sur le développement de notre système immunitaire. En effet, ils ont conduit à une diminution de l'exposition à certains agents pathogènes viraux et bactériens et donc à une moindre stimulation de notre système immunitaire. L'équilibre de ce dernier pourrait alors être perturbé, ce qui favoriserait le risque de développer une sensibilisation et une DA. [9]

Cette théorie s'appuie notamment sur le fait que les personnes vivant en milieu rural développent moins de manifestations atopiques que les personnes vivant en milieu urbain. En effet, en milieu rural, le système immunitaire est stimulé par des antigènes très nombreux et variés contrairement au milieu urbain.

Une étude menée sur une très large cohorte de nourrissons (> 10 000), qui tenait compte du niveau d'hygiène à 15 mois (c'est-à-dire fréquence de lavage, utilisation de détergents ménagers et lingettes bébé), a montré que le risque de développer la maladie était d'autant plus important que le niveau d'hygiène était accru. Un excès d'hygiène impacte le film hydrolipidique en diminuant son effet protecteur, ce qui contribue à l'assèchement cutané. Cependant, une étude japonaise menée sur une cohorte de 865 sujets, a trouvé une relation inverse en comparant la fréquence de bains et douches quotidiens *versus* bains moins fréquents. [19]

E. La nutrition

L'influence de la nutrition dans le développement de la DA est aussi discutée. En effet, la maladie étant plus présente en Occident, on peut se demander si un régime occidental (apport élevé en acides gras saturés et insaturés, en protéines d'origine animale issues notamment de viandes rouges, en céréales raffinées et en sucres) pourrait contribuer à l'apparition de la maladie.

L'étude de référence de l'ISAAC a, par exemple, montré l'effet protecteur significatif de la consommation fréquente de fruits frais (1 à 2 fois par semaine) et l'effet aggravant de la consommation de fast-food (plus de 3 fois par semaine). Certaines études ont aussi montré qu'un apport élevé en poisson pendant la grossesse réduit le risque de DA de 25 à 43% pour l'enfant au cours de ses 5 premières années de vie. Une réduction similaire du risque a également été signalée chez les enfants qui consomment beaucoup de poisson au cours de leur enfance. L'effet protecteur du poisson peut être attribué à sa teneur élevée en acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI n-3), qui est positivement corrélée à l'activité anti-inflammatoire. Le régime occidental de ces dernières décennies est devenu pauvre en AGPI n-3, tandis que la consommation d'AGPI n-6 pro-inflammatoires augmente, ce qui pourrait représenter un autre facteur de prédisposition à la maladie. [19]

Cependant, les études concernant les effets du régime alimentaire sur la DA ont démontré qu'un contrôle strict du régime n'est généralement pas efficace dans le traitement de la maladie. Des études complémentaires sont donc nécessaires à cet égard.

F. Le stress

Comme pour d'autres pathologies inflammatoires chroniques, le stress a un effet bien réel sur la DA chez certains patients. Les conflits psychoaffectifs peuvent ainsi entraîner des recrudescences de la DA, notamment à l'adolescence. [12]

Chapitre 4. Physiopathologie

Dans la DA, il existe une atteinte épidermique prédominante avec afflux de lymphocytes T et un œdème intercellulaire entraînant des vésicules microscopiques. La dilatation des capillaires superficiels est responsable de l'érythème et l'extravasation de protéines plasmatiques de papules œdémateuses. Ces lésions sont responsables d'un prurit avec risque de surinfection et également de lichénification à long terme.

La physiopathologie de la DA fait intervenir plusieurs mécanismes dont une altération fonctionnelle de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire impliquant l'immunité innée et adaptative, des anomalies de diversité des microbiomes

digestif et cutané mais aussi comme vu précédemment des facteurs environnementaux et génétiques. [22]

I. Altération de la barrière cutanée

Plusieurs anomalies ont été identifiées comme pouvant participer à l'altération de la barrière cutanée : un déficit en filaggrine, un déficit en lipides ou une augmentation de la desquamation cornéocytaire.

A. Déficit en filaggrine

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme. Elle joue un rôle fondamental dans le maintien de ce dernier, lui permettant ainsi d'assurer sa fonction de barrière cutanée. [2]

Le gène de la filaggrine est localisé au niveau du complexe de différenciation épidermique sur le chromosome 1q21 et code pour la profilaggrine, une protéine phosphorylée précurseur de la filaggrine. [23] Certaines études qui s'intéressaient aux mutations inactivatrices de ce gène ont suggéré que celles-ci étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et qu'elles multipliaient par 3 le risque d'avoir une DA. [22] En effet, en se liant aux filaments de kératine et en les agrégeant de façon compacte, la filaggrine confère aux cornéocytes leur solidité. Lorsqu'elle est mutée, la couche cornée est alors constituée de cornéocytes anormaux et elle ne peut plus pleinement assurer son rôle de barrière imperméable. Cela favorise alors la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui peut conduire au déclenchement d'une réponse inflammatoire et parfois même à une sensibilisation médiée par les IgE.

Cependant, il est important de noter que ces anomalies de la filaggrine n'expliquent pas l'ensemble des mécanismes de la DA. En effet, elles n'existent que chez 1/3 des sujets atteints et sont fréquemment retrouvées chez les sujets sains (10 %). [22]

B. Déficit en lipides dans le ciment intercornéocytaire

Le ciment intercornéocytaire est la couche compacte retrouvée entre les cornéocytes. Il est majoritairement composé de lipides (céramides, cholestérol, acides gras) qui sont sécrétés par les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme. Ces derniers déversent en effet le contenu de leurs granules – ou corps lamellaires - dans l'espace intercellulaire et les lipides sécrétés s'organisent alors en un véritable réseau pour former le ciment. Celui-ci permet d'assurer et de maintenir la cohésion de la couche cornée. [3]

Certaines études ont démontré que, chez les patients atteints de DA, le contenu en lipides du ciment intercornéocytaire, notamment en céramides, est fortement diminué. Cela

serait dû à la modification de l'activité d'enzymes responsables de la maturation et de la sécrétion des lipides contenus dans les corps lamellaires. Ce déficit en lipides et cette altération structurelle entraîneraient alors la moins bonne cohésion de la couche cornée et une augmentation de sa perméabilité. [24]

C. Augmentation de la desquamation des cornéocytes

La desquamation est le processus physiologique qui permet le renouvellement cellulaire de la couche cornée. Elle est régulée par l'action concomitante de différentes protéines, dont la protéase SSCE et la protéine LEKTI. [25] La première clive les cornéodesmosomes – jonctions qui relient les cornéocytes entre eux – permettant ainsi la desquamation de ces cellules. [2] La deuxième quant à elle inhibe l'action de la protéase SSCE, afin de permettre un renouvellement normal et contrôlé des cellules cutanées.

Des études ont montré que chez certains patients atteints de DA, l'expression de ces deux protéines était génétiquement modifiée. En effet, un polymorphisme du gène codant pour la protéase SSCE serait responsable d'une augmentation de l'activité de cette enzyme, tandis que des mutations sur le gène de la protéine LEKTI conduiraient à sa sous-expression. La desquamation des cornéocytes serait alors augmentée, entraînant ainsi un amincissement de la barrière cutanée et une augmentation de sa perméabilité. [25]

Ces différentes anomalies précédemment décrites rendent la barrière cutanée défectueuse, ce qui peut alors conduire au dysfonctionnement des réponses immunitaires et inflammatoires.

II. Dysfonctionnements de l'immunité

A. Réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

L'altération de la barrière cutanée conduit à une augmentation de sa perméabilité. La pénétration d'allergènes est alors favorisée, ce qui déclenche le développement d'une réaction inflammatoire par le système immunitaire, d'abord aigue puis chronique.

Les cellules de Langerhans sont des cellules épidermiques dendritiques présentatrices d'antigène retrouvées en plus grande concentration chez les patients atteints de DA. [22] À la phase aiguë, après avoir reconnu et appréhété l'antigène, elles migrent vers les ganglions lymphatiques où elles activent les lymphocytes T effecteurs. Leur action tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'interleukines 4, 5, 9, 13, 31) et Th22 (associé à la production d'interleukine 22). À la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'interféron gamma, de GM-CSF et d'interleukine 12) s'associe à la réponse Th2 et la renforce. Le rôle des lymphocytes T régulateurs est quant à lui encore mal connu. [22]

Tous ces mécanismes contribuent à l'installation chronique de l'inflammation dans la DA.

B. Auto-immunité

Dans la DA, des mécanismes d'auto-immunité semblent également se développer. En effet, des autoanticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales sont retrouvés dans le sérum de 25 % des adultes atteints de DA. Le taux d'autoanticorps semble être lui-même corrélé à la sévérité de la maladie. Ainsi, la DA pourrait être une maladie à la fois allergique et auto-immune. Toutefois, cette autoréactivité au cours de la DA ne pourrait être qu'un simple épiphénomène, son rôle exact reste encore à explorer. [11]

III. Rôle des microbiotes digestif et cutané

Certaines études récentes ont mis en évidence l'influence de la flore digestive et de la flore cutanée dans les mécanismes d'apparition de la DA.

A. Rôle de la flore digestive

La grande majorité des études réalisées chez l'Homme montrent qu'il existe des différences entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une maladie atopique et celui des nouveau-nés non à risque. En effet, chez les nouveau-nés à risque, on constate une moindre diversité du microbiome digestif. Même si cette relation de causalité n'est pas encore établie avec certitude, cette dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques dans plusieurs études longitudinales. Cela suggère donc un potentiel rôle causal du microbiote intestinal dans la DA. [22]

B. Rôle de la flore cutanée et du staphylocoque doré

De la même façon, la moindre diversité de la flore cutanée chez les enfants atopiques semble expliquer leur plus grande prédisposition à développer la maladie. De plus, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau qui décroît au cours des poussées au profit des souches de staphylocoques. D'ailleurs, la colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente dans la DA. En effet, elle concernerait 90% des patients *versus* 5% des sujets sains. Un déficit de l'immunité innée cutanée semble en partie être en cause. Ces données plaident donc elles aussi en faveur d'un potentiel rôle causal du microbiote cutané dans la DA. [22]

L'ensemble de toutes ces données évoquées suggère une nouvelle « théorie de la biodiversité ». Celle-ci associerait les interactions complexes qui s'établissent entre prédisposition génétique, biodiversité environnementale, diversité des microbiomes et risque atopique. Cette théorie pourrait être en partie considérée comme l'évolution de la « théorie hygiéniste » de la fin des années 1980 qui postulait que l'absence d'exposition à des agents pathogènes et infectieux durant la petite enfance favorisait l'apparition d'allergies. [22]

Chapitre 5. Signes cliniques

Le tableau clinique de la DA évolue selon l'âge du patient. On peut ainsi distinguer trois phases de la maladie, qui se caractérisent par une morphologie et une distribution bien distincte des lésions. On retrouve ainsi la phase infantile (de la naissance à 2 ans), la phase de l'enfant (de 2 à 12 ans) et enfin la phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans). [26]

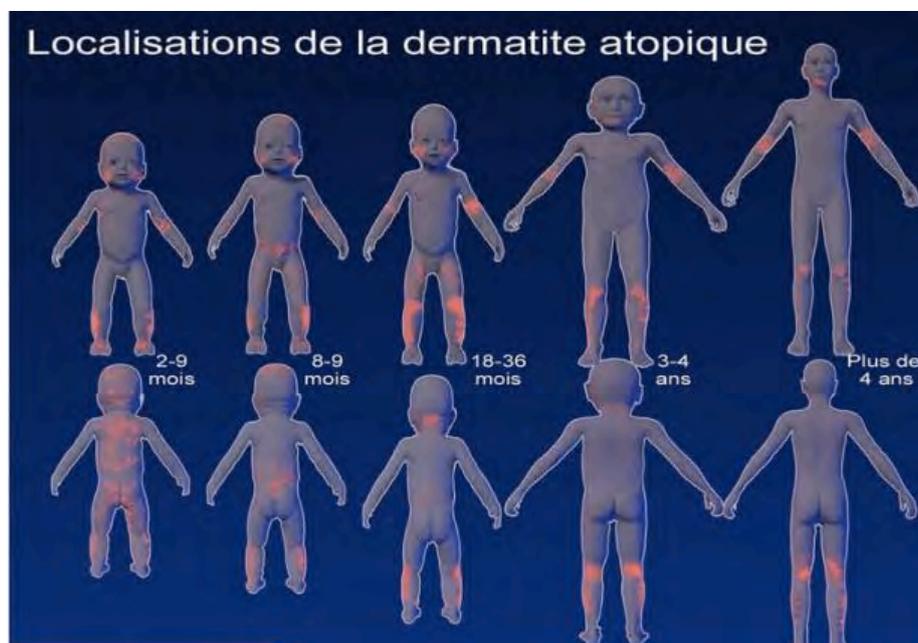


Figure 4. Localisation des lésions de DA en fonction de l'âge du patient [9]

I. Phase infantile du nourrisson (jusqu'à 2 ans)

Généralement, la DA apparaît chez le nourrisson vers l'âge de 3 mois. Les lésions peuvent cependant apparaître dès les premières semaines de vie. [27] Cette phase représente les manifestations de la DA de la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans. Le tableau de la maladie est eczémateux et exsudatif. [26]

Au cours de cette première phase, on retrouve des plaques éparses, mal délimitées mais souvent symétriques, correspondant à de fines vésicules et papules sur un fond érythémateux. [28] Celles-ci sont très prurigineuses et conduisent à un grattage excessif

qui aboutit à des lésions suintantes puis à des érosions et des croûtes. On a un œdème important des zones concernées. Des croûtes de lait, liées à un excès de sébum, peuvent s'associer aux lésions de DA sur le cuir chevelu et s'étendre sur le visage. Ce terme fait référence à l'apparition de croûtes jaunâtres qui ressemblent à du lait écaillé. [26]

Les lésions apparaissent en premier sur les côtés des joues, le front et le cuir chevelu. En revanche, la zone de la pointe du nez est généralement respectée. [14] La peau du nourrisson est alors très souvent sèche et légèrement squameuse. On parle de xérose cutanée généralisée. [28] Cette dernière peut manquer chez l'enfant de moins d'un an. Elle est quasi-constante ensuite.



Figure 5. Dermatite atopique du nourrisson et croûtes de lait [26]

Le prurit persistant peut conduire le nourrisson à devenir agité et perturber son sommeil, ce qui peut altérer la qualité de vie de l'enfant et de ses parents. [27] Les démangeaisons se révèlent communément par un grattage manuel. Cependant, en raison de l'incapacité du nourrisson à pouvoir s'exprimer, le prurit est souvent difficile à reconnaître durant les premiers mois. Le grattage manuel est alors souvent précédé de mouvements équivalents dès le deuxième mois. Ainsi, le nourrisson peut frotter ses joues contre les draps ou les vêtements, s'agiter ou encore se trémousser. [14]

Au fil de l'évolution de la maladie, les lésions peuvent s'étendre à tout le visage, au tronc et sur les faces d'extension des extrémités, c'est-à-dire aux coudes et aux genoux. [26] Cela pourrait avoir un rapport avec les frottements induits lorsque l'enfant rampe, provoquant une exposition de ces zones à des allergènes et irritants comme on peut en retrouver dans les tapis. [28] En règle générale, la région du siège demeure épargnée, ce qui facilite le diagnostic. Cela s'expliquerait par le fait que les couches protègent la zone du siège de l'exposition aux agents irritants et allergènes. Elles seraient aussi un obstacle au grattage

et aux frottements et elles maintiendraient un niveau d'hydratation suffisant à ce niveau. [28]

Enfin, des lésions nummulaires, plaques érythémateuses en forme de pièce de monnaie, peuvent survenir vers l'âge de 1 an et accompagner les lésions érythémateuses sèches plus courantes et typiques de la DA. [27] Ces lésions nummulaires tendent à être plus récalcitrantes aux topiques et sont fréquemment secondairement infectées.

Cette première phase de la DA est marquée par un caractère chronique et récidivant. Chez 50% des patients, les manifestations cutanées guérissent spontanément jusqu'à la deuxième année de vie. [26] Sinon, elles évoluent vers la deuxième phase de la maladie qui est la phase de l'enfant.

II. Phase de l'enfant (de 2 à 12 ans)

La phase de l'enfant est la deuxième phase de la DA. Elle se manifeste chez les enfants âgés de 2 à 12 ans et fait souvent suite à la phase du nourrisson même si elle peut parfois se déclencher directement à cet âge-là.

Les enfants sont moins susceptibles d'avoir les lésions exsudatives retrouvées au cours de la phase infantile. Le tableau clinique est marqué par des foyers eczémateux ou lichénifiés, avec érythèmes, papules et excoriations (plaies dues à la fissuration des plaques). L'augmentation de plaques lichénifiées et épaissies traduit le caractère chronique de la maladie. [28] En effet, la lichénification des plaques correspond à une hyperplasie de l'épiderme. Celle-ci est le résultat du remodelage tissulaire en réponse à l'inflammation. La xérose est aussi plus marquée que chez le nourrisson. [14]

Lors de cette phase, les lésions sont mieux localisées. Les endroits les plus touchés correspondent aux zones des plis de flexion des genoux, des coudes et du cou ainsi que les poignets et les chevilles. On les retrouve également sur la nuque, sur le visage et sur le dos des mains et des pieds. [28] Ces lésions peuvent survenir *de novo* ou se développer à partir de lésions préexistantes lors de la phase infantile. L'atteinte faciale, lorsqu'elle est présente, a tendance à se localiser dans les zones périorbitaires et péri orale ; à l'inverse de la phase infantile où ces zones sont épargnées.



Figure 6. Dermatitis atopique de l'enfant [26]

Les démangeaisons, intenses, sont le signe clinique prédominant et évocateur de la DA. [26] Des poussées saisonnières sont notées le plus souvent en automne et en hiver. [14] Le prurit est souvent sévère et peut entraîner des troubles du sommeil, une irritabilité ou encore une anxiété, ce qui peut avoir des répercussions sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

L'évolution de la maladie peut présenter un caractère chronique récidivant. Il y a alors alternance de phases de poussées et de rémission plus ou moins longues. Pour la plupart des patients, la maladie disparaît le plus souvent avant l'adolescence. Pour les autres, la maladie se poursuit à l'adolescence, voire à l'âge adulte. [27]

III. Phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans)

La troisième phase de la DA, qui correspond à la phase de l'adolescent et de l'adulte, concerne les patients à partir de l'âge de 12 ans. En général, la maladie fait suite à la persistance des lésions de l'enfance et ne se déclenche que rarement d'emblée à l'âge adulte. [10]

Lors de cette phase, on note un changement d'aspect des lésions, qui traduisent la chronicité de la maladie. En effet, celles-ci correspondent à des plaques et des papules érythémato-squameuses ou lichénifiées. [28] La peau sèche demeure un problème persistant, notamment en hiver [10]. Le prurit reste lui aussi présent et peut entraîner des excoriations associées à des croûtes hémorragiques. [26]

Les zones les plus fréquemment atteintes sont les plis de flexion (genoux, coudes) et les zones découvertes comme les mains, le visage et le cou. [28]. Lorsque la maladie est de

faible intensité, l'adulte a souvent des formes très localisées. Ainsi, il n'est pas rare que la seule atteinte d'un patient adulte souffrant de DA soit localisée au niveau des mains. [26].



Figure 7. Dermatite atopique de l'adulte avec eczéma des plis de flexion et lichénification [26]

Enfin, quelle que soit la phase de la DA concernée, une hypo pigmentation ou une hyperpigmentation post-inflammatoires cutanées peuvent être observées, notamment chez les patients à la peau foncée. Ces troubles de la pigmentation sont transitoires et réversibles, mais il faut en moyenne six mois pour que la peau procède à sa repigmentation complète. Les patients confondent souvent ces troubles de la pigmentation avec des cicatrices et il est important de les rassurer. En général, la DA n'est pas une maladie qui conduit à la formation de cicatrices, hormis dans certains cas de surinfections secondaires. [28]

Chapitre 6. Facteurs de déclenchement et d'entretien

La peau représente l'interface entre le corps et l'environnement et est de ce fait soumise à de multiples agressions. Différents facteurs de déclenchement, comme les irritants et les allergènes, jouent un rôle important dans la genèse et l'entretien de la DA. Le stress s'est aussi avéré être un facteur d'exacerbation de la maladie. [29] Il est donc souhaitable que le patient identifie lui-même les causes déclenchantes de sa maladie. Même si l'ensemble de ces facteurs ne représente pas la cause exclusive de la maladie, leur élimination conduit bien souvent à une amélioration de l'état des patients. [26]

I. Substances irritantes

La peau des patients souffrant de DA étant nettement plus sensible, elle réagit beaucoup plus fortement aux substances exogènes, en particulier aux stimulants toxiques chimiques. Les détergents, les crèmes, les parfums et les savons représentent ainsi les substances irritantes que l'on retrouve le plus fréquemment au contact de la peau. En dissolvant les lipides de la couche cornée, ces substances vont renforcer l'altération de la barrière épidermique et favoriser l'exacerbation de la DA. [26]

II. Agents pathogènes microbiens

La plupart des patients atteints de DA ont une peau colonisée par *Staphylococcus aureus* et souffrent de rechutes suite à la prolifération de cet organisme. [29] En effet, des résultats d'études indiquent que le déclenchement d'une nouvelle poussée de DA peut être provoqué par les antigènes produits par ces bactéries.

De plus, le rôle significatif du staphylocoque doré dans les surinfections de DA est mis en évidence par l'utilisation d'antibiotiques, puisque celle-ci entraîne une amélioration clinique chez une grande partie des patients traités. [29]

III. Aéroallergènes

Les aéroallergènes semblent également jouer un rôle important en tant que facteurs déclenchants et d'entretien chez une partie des patients atteints de DA. Parmi eux, on retrouve les acariens des poussières domestiques, les allergènes des pollens et des animaux domestiques. Des résultats ont montré que bon nombre de patients présentent une aggravation de leur eczéma après contact avec des aéroallergènes, en particulier avec les acariens des poussières domestiques. En clinique, le test épicutané (test de l'atopie par patches autocollants) provoque à l'aide d'aéroallergènes des réactions cutanées eczémateuses chez 30 à 70% des patients. Si une sensibilisation à un aéroallergène est constatée, on peut atteindre une amélioration de la DA en évitant le contact avec ce dernier. [26]

IV. Produits alimentaires

Certains produits alimentaires jouent un rôle significatif en matière de déclenchement et d'entretien de la DA, surtout chez le nourrisson et le petit enfant. Les produits les plus souvent incriminés sont le lait, les œufs, les noix, le poisson et les céréales. Les agents de conservation et les colorants peuvent aussi contribuer à l'aggravation de la DA. D'un point de vue clinique, les allergies aux produits alimentaires peuvent se manifester sous forme

de réaction immédiate induite par les IgE, avec des démangeaisons, de l'urticaire, de l'asthme ou encore des diarrhées. Elles peuvent aussi se manifester après 6 à 14 heures sous forme de réaction retardée, entraînant l'exacerbation de la DA et un prurit intense. [26]

Chapitre 7. Complications

Au cours des périodes d'activité de la maladie, les patients peuvent se retrouver confrontés à des complications. Celles qui sont le plus fréquemment rencontrées sont les surinfections cutanées d'origine virale ou bactérienne. [26] La pénétration des agents infectieux se fait au travers de la couche cornée endommagée, puis ils se disséminent en raison du grattage engendré.

I. Surinfections cutanées bactériennes et virales

A. Staphylococcus aureus

Chez les patients atteints de DA, la colonisation de la peau par le staphylocoque doré est fréquente. En effet, l'altération de la barrière cutanée ainsi que les dysfonctionnements immunitaires favorisent la colonisation de ce dernier, qui voit sa capacité d'adhésion sur les cornéocytes augmentée. La bactérie prolifère sur 93% des lésions eczémateuses et sur 76% des intervalles de peau saine des patients. [28] Cependant, la présence de la bactérie n'est pas forcément toujours à l'origine d'une infection.

Dans le cas d'une surinfection au staphylocoque doré, on peut observer, notamment chez le nourrisson et le jeune enfant, des lésions vésiculo-bulleuses, voire pustuleuses, qui conduisent à la formation de croûtes jaunâtres de type « impétigo » [26]. Ces lésions ont une morphologie similaire à celle des lésions aiguës exsudatives de la DA, ce qui peut rendre difficile l'identification de la surinfection. La couleur du suintement peut orienter vers le bon diagnostic, puisqu'en effet un écoulement purulent témoigne d'une surinfection. A l'inverse, un suintement clair évoque l'eczéma. La prise en charge d'une surinfection à staphylocoque doré consiste en un traitement antibiotique local ou général adapté. [30]

B. Herpès simplex virus (HSV-1)

La survenue d'une surinfection virale, essentiellement par l'Herpès simplex virus de type 1 (HSV-1) est possible chez les patients atteints de DA mais reste rare. La transmission de l'agent pathogène se fait par auto-inoculation ou hétéro-inoculation. [26] La prévention

de l'infection à HSV-1 repose avant tout sur l'éviction de tout contact avec des personnes ayant une récurrence ou une primo-infection herpétique.

La surinfection se manifeste généralement par la présence de pustules douloureuses et de vésicules multiples disposées en bouquet qui finissent par éclater en laissant place à des érosions hémorragiques. [26] Le virus de l'herpès peut également entraîner une surinfection grave et mettre en jeu le pronostic vital, notamment dans le cas d'une pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg. Le patient présente alors une altération de son état général, de la fièvre et des lésions herpétiformes. Une consultation en urgence s'avère indispensable et nécessite l'introduction immédiate d'un traitement antiviral. [14].

II. Autres complications

A. Eczéma de contact

En raison de l'importance des soins locaux requis dans la DA, le risque de sensibilisation de contact au long cours est important. Lorsqu'une lésion qui a une localisation inhabituelle persiste ou bien s'aggrave malgré un traitement bien conduit, il convient d'évoquer l'hypothèse d'un eczéma de contact. Face à ce risque de sensibilisation, une attention particulière doit être portée à la composition des produits appliqués sur la peau, car ils peuvent contenir des substances allergisantes comme les parfums et les conservateurs. Des précautions doivent aussi être prises quant à l'utilisation de certains métaux tels que le nickel retrouvé notamment sur certains accessoires de vêtement comme les boutons, les piercings ou les bijoux. [30]

B. Complications ophtalmologiques

Dans un contexte d'atopie et plus particulièrement de DA sévère, des complications ophtalmologiques telles qu'une kératoconjunctivite ou un kératocône peuvent survenir mais restent rares. [14]

C. Retard de croissance

Chez l'enfant, les DA sévères peuvent conduire à un retard staturo-pondéral. Une surveillance régulière des différents paramètres liés à la taille et au poids est alors nécessaire. Néanmoins, en prenant efficacement en charge la maladie, il est possible de corriger ce retard de croissance de façon spectaculaire. [14]

Chapitre 8. Diagnostic

Le diagnostic de DA repose uniquement sur l'examen clinique et sur l'anamnèse, c'est-à-dire la recherche d'antécédents lors de l'interrogatoire médical. [31] L'examen clinique s'intéresse quant à lui à l'aspect des lésions, leur distribution et les signes cliniques qui leur sont associés. [32] Sur le plan biologique, aucun marqueur spécifique de la maladie n'a été identifié à ce jour. On peut inconstamment observer une hyperéosinophilie et une augmentation des IgE sériques chez les patients, mais cette recherche n'est pas indispensable et aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic positif. [32]

Le diagnostic de la DA peut être difficile à poser pour les médecins, en raison de la similarité de la maladie avec d'autres pathologies ainsi que de la grande variété des tableaux cliniques.

Pour assurer la cohérence et harmoniser le diagnostic, des groupes de travail ont élaboré des grilles de critères. A ce jour, les critères diagnostiques historiques d'Hanifin et Rajka ainsi que les critères diagnostiques simplifiés de la United Kingdom Working Party sont validés sur le plan international et sont couramment utilisés dans la pratique clinique. [14]

I. Critères diagnostiques historiques de Hanifin et Rajka

En 1979, Hanifin et Rajka ont été les premiers à élaborer un système de critères diagnostiques de la DA. [33] Celui-ci rassemble un total de 27 critères, dont 4 majeurs et 23 mineurs, qui sont essentiellement basés sur l'observation clinique (*cf tableau 1*). Le diagnostic de DA est confirmé lorsque le patient présente au moins trois critères majeurs associés à trois critères mineurs au minimum. [32]

Ces critères sont très connus et ont été largement utilisés en pratique. Ils restent cependant difficiles à utiliser puisqu'ils rassemblent un nombre très important de critères. Certains d'entre eux se révélant mal définis, peu communs ou peu spécifiques de la maladie, peuvent entraîner une grande variabilité de jugement selon le praticien. [32]

Tableau 1. Critères diagnostiques de la DA d'après Hanifin et Rajka [33]

Critères majeurs (trois sont nécessaires)

- (1) Prurit
- (2) Morphologie et distribution typique des lésions :
 - Atteinte du visage et des faces d'extension des membres (coudes et genoux) chez le nourrisson
 - Lichénification des plis chez l'enfant et l'adulte
- (3) Évolution chronique ou récidivante
- (4) Antécédents personnels ou familiaux d'atopie (asthme bronchique allergique, rhinoconjonctivite allergique, dermatite atopique)

Critères mineurs (trois sont nécessaires)

- (1) Xérose
- (2) Ichtyose/ hyper linéarité palmaire, kératose pilaire
- (3) Réaction immédiate et positive aux tests cutanés
- (4) Immunoglobulines IgE sériques élevées
- (5) Déclenchement précoce de la maladie
- (6) Propension aux infections cutanées (particulièrement à *Staphylococcus aureus* et à Herpès simplex virus)
- (7) Dermatite des mains et des pieds
- (8) Eczéma des mamelons
- (9) Chéillite
- (10) Conjonctivites récidivantes
- (11) Repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- (12) Kératocône
- (13) Cataracte sous-capsulaire antérieure
- (14) Pigmentation péri-oculaire
- (15) Pâleur du visage ou érythème facial
- (16) Pityriasis alba
- (17) Plis à la partie antérieure du cou
- (18) Prurit à la transpiration
- (19) Intolérance à la laine et aux détergents
- (20) Aggravation périfolliculaire
- (21) Intolérance alimentaire
- (22) Évolution de la maladie influencée par les facteurs environnementaux ou les émotions
- (23) Dermographisme blanc

II. Critères diagnostiques de la United Kingdom Working Party

En 1994, le groupe de travail anglais de la United Kingdom Working Party a revu et proposé une simplification des critères diagnostiques historiques d'Hanifin et Rajka (*cf tableau 2*). [34] Ils sont les derniers en date à avoir été validés sur le plan international. Pour aider les cliniciens à la confirmation du diagnostic, il n'y a désormais plus qu'un seul critère obligatoire qui est la dermatose prurigineuse, et cinq critères associés. [32] Le diagnostic de DA est établi si le patient répond au critère obligatoire et à au moins 3 critères associés. Les critères simplifiés s'appuient sur l'observation clinique mais aussi sur l'anamnèse, à la différence des critères historiques. [14]

Tableau 2. Critères diagnostiques simplifiés de la DA selon la *UK Working Party* [34]

Critère obligatoire

- (1) Dermatose prurigineuse

Critères associés (trois au minimum)

- (1) Antécédents personnels d'eczéma au niveau des plis de flexion (plis de flexion des coudes et des genoux, face antérieure des chevilles, cou) et/ou au niveau des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- (2) Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédents d'asthme, de rhinite allergique ou de dermatite atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- (3) Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
- (4) Eczéma visible des grands plis (ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans)
- (5) Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable uniquement chez les enfants de plus de 4 ans)

III. Diagnostics différentiels

A. Pour le nourrisson

Le diagnostic différentiel inclut la gale, la dermatite séborrhéique et le psoriasis. Un examen physique complet est impératif afin de ne pas porter par excès un diagnostic de DA devant toute dermatose « eczématiforme ». [31]

La notion de chronicité et d'évolution à rechute est importante pour le diagnostic d'une DA. Les formes débutantes sont les plus difficiles d'interprétation. En cas de doute, une biopsie peut être effectuée pour éliminer d'autres causes. [14]

L'eczéma de contact est possible à tout âge, même chez le nourrisson. Un interrogatoire dans ce sens est impératif et éventuellement des tests cutanés appropriés doivent être réalisés en cas de doute.

Exceptionnellement, un tableau eczématiforme peut révéler un déficit immunitaire. Dans ce cas l'enfant présente des infections cutanées et/ou profondes répétées, une anomalie de la croissance, une fièvre inexplicée. Des examens complémentaires immunologiques seront alors nécessaires. [14]

B. Pour les enfants, adolescents et adultes

Le diagnostic de DA est d'autant plus restreint que la notion de chronicité avec évolution à rechutes est bien établi. Les diagnostics de dermite de contact et parfois de psoriasis doivent être éliminés. Les tests allergologiques sont alors utiles pour trouver le facteur de contact en cause. [31]

Chapitre 9. Scores de gravité et échelles de qualité de vie

Il n'existe aucun test de diagnostic particulier pour définir la gravité de la DA. Par conséquent, pour évaluer la sévérité de la maladie et évaluer les résultats du traitement, les médecins se basent uniquement sur des mesures cliniques. [35] Ces dernières peuvent être d'une part objectives, c'est-à-dire que c'est le médecin qui évalue la gravité de la maladie. D'autre part, elles peuvent être subjectives, c'est-à-dire que le patient rapporte ses symptômes et ce qui en résulte sur sa qualité de vie.

Dans la littérature, beaucoup de scores et d'échelles sont utilisés, la plupart sont hétérogènes et n'ont jamais été validés. Tout cela rend la comparaison des essais cliniques difficile. Il est aussi important de noter qu'il n'existe aucune norme validée pour définir une DA légère, modérée ou sévère chez les patients.

Une revue systématique des essais cliniques randomisés menés auprès de patients atteints de DA entre 2010 et 2015 a permis de recenser 62 mesures différentes utilisées pour évaluer la gravité de la maladie et 28 mesures différentes pour évaluer la qualité de vie. [35]

En pratique, les scores de gravité les plus souvent utilisés pour la DA sont le SCORAD, l'EASI et le PGA. Quant à l'évaluation de la qualité de vie, on se sert le plus souvent de l'échelle DLQI.

I. SCORAD (SCORIng Atopic Dermatitis)

Le SCORAD, créé et validé en 1990 par l'European Task Force on Atopic Dermatitis, est le score évaluant la gravité de la maladie le plus utilisé et le mieux validé. [27]

Il est aujourd'hui devenu un véritable outil de référence pour le suivi et l'évaluation de la maladie. Les médecins l'utilisent très souvent, aussi bien en consultation qu'au cours des essais cliniques. Il permet un partage d'informations avec le patient et de chiffrer l'état cutané à un moment donné. De plus, il offre une comparaison possible d'une consultation à l'autre, en restant reproductible d'un médecin à l'autre. Enfin, il permet de définir un objectif de traitement précis avec le patient. [27]

Le SCORAD prend en compte trois paramètres différents, qui sont :

- l'extension de la dermatose, c'est-à-dire la surface corporelle atteinte
- l'intensité des signes cliniques
- la sévérité des signes fonctionnels (prurit et perte de sommeil). [35]

Pour commencer, le médecin évalue l'extension de la dermatose. Il calcule cette dernière grâce à la règle des neuf, qui permet de coter en pourcentage la surface corporelle atteinte. Ainsi, à partir des lésions inflammatoires, le médecin attribue des scores multiples de 9%. Ces derniers diffèrent en fonction de la zone atteinte : 1% pour chaque main, 4,5% pour chaque membre supérieur et la tête, 9% pour chaque membre inférieur et 18% pour chaque face du tronc.

Ensuite, le médecin évalue l'intensité de la maladie à partir de six signes cliniques qui sont : la sécheresse cutanée, la lichénification, l'érythème, les papules, les suintements/croûtes et les excoriations. Il cote alors l'intensité de ces signes cliniques avec un score allant de 0 à 3.

Enfin, le SCORAD évalue la sévérité des signes fonctionnels qui correspondent au prurit et à la perte de sommeil. Le patient cote alors ce qu'il ressent sur des échelles analogiques visuelles allant de 0 à 10. Ces signes sont cependant subjectifs et entraînent donc une fiabilité aléatoire du résultat.

Une fois les trois paramètres pris en compte, le SCORAD peut être calculé, selon la règle « $A/5 + 7B/2 + C$ ». A correspond à l'extension de la dermatose, B correspond à la somme des cotations de l'intensité des six signes cliniques et C à la somme des cotations des deux signes subjectifs. Les résultats se situent entre 0 et 83 et permettent de classer la sévérité de la DA : [36]

- $SCORAD \leq 15$ = forme légère
- $16 \leq SCORAD \leq 40$ = forme modérée
- $SCORAD > 40$ = forme sévère

En général, le SCORAD a un coefficient de fidélité inter-évaluateur élevé et une bonne corrélation à la fois avec les évaluations objectives comme l'EASI et l'IGA, ainsi qu'avec les mesures de la qualité de vie comme le DLQI. [35]

SCORAD

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p style="text-align: center;">SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique</p> </div> <p>Nom <input style="width: 80%;" type="text"/> Prénom <input style="width: 80%;" type="text"/></p> <p>Date de naissance <input style="width: 20px;" type="text"/> JJ/MM/AA</p> <p>Date de visite <input style="width: 20px;" type="text"/> JJ/MM/AA</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>INSTITUTION <input style="width: 90%;" type="text"/></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <p>MÉDECIN <input style="width: 90%;" type="text"/></p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Stéroïde local utilisé <input style="width: 90%;" type="text"/></p> <p>Puissance (nom de la marque) <input style="width: 80%;" type="text"/></p> <p>Quantité / Mois <input style="width: 20px;" type="text"/> (6)</p> <p>Nombre de poussées/mois <input style="width: 20px;" type="text"/></p> </div>
--	---

45 (8.5)

4.5 18 9 9

45 (8.5)

4.5 18 9 9

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE [#] Veuillez indiquer les zones atteintes

B : INTENSITÉ

CRITERES	INTENSITÉ
Erythème	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Oedème/Papulation	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Suintement/croûte	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Excoriation	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Lichénification	<input style="width: 50px;" type="text"/>
Sécheresse de la peau (*)	<input style="width: 50px;" type="text"/>

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS
PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL

SCORAD $A/5+7B/2+C$

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

PRURIT (1 à 10)

PERTE DU SOMMEIL (1 à 10)

TRAITEMENT

REMARQUES :

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

Figure 8. Score SCORAD. [37]

II. EASI (Eczema Area and Severity Index)

Le score EASI a été proposé initialement aux États-Unis en 2001. Celui-ci évalue la gravité et l'étendue de la maladie. À la différence du SCORAD, l'EASI ne comporte que des signes objectifs, c'est-à-dire estimés par les médecins. Il ne comporte donc aucun signe subjectif décrit par le patient, comme le prurit et la perte de sommeil. [32]

Dans la pratique, ce score évalue l'intensité de la maladie en se basant sur six signes cliniques : l'érythème, les papules, les suintements/croûtes, l'excoriation, la lichénification et la desquamation. L'intensité de ces signes cliniques est cotée sur une échelle à quatre points, allant de 0 (nulle) à 3 (grave). Chaque signe est évalué sur quatre régions corporelles déterminées : la tête et le cou, le torse, les bras et les jambes. Au total, le score EASI est calculé en faisant la somme des six scores cliniques sur les quatre régions anatomiques concernées. Cela donne une étendue de scores EASI variant de 0 à un score maximal de 72. [35]

La mesure du score EASI est elle aussi couramment utilisée au cours des essais cliniques pour la DA.

III. PGA (Physician's Global Assessment)

Le PGA, aussi appelé IGA (Investigator's Global Assessment) dans les essais cliniques, correspond à l'évaluation globale par le médecin. Il s'agit d'un score qui évalue la gravité générale de la maladie. Il s'appuie uniquement sur les symptômes de la maladie et permet d'en déterminer la sévérité sur une échelle allant de 0 à 4 ; 0 correspondant à blanchie ou nulle et 4 à sévère. [38] En revanche, ne sont pas pris en compte la surface corporelle atteinte, contrairement à l'EASI, ni les observations rapportées par le patient. [38]

Les caractéristiques cliniques étudiées pour calculer ce score et pour évaluer de façon générale la gravité sont : l'érythème, l'infiltration, les papules, le suintement et la formation de croûtes. [35] Cependant, la plupart des échelles PGA n'ont jamais été validées comme mesure de résultats. De plus, l'existence de différentes échelles peut rendre difficile l'interprétation des résultats d'études qui les utilisent. Malgré tout et en raison de sa facilité d'utilisation en clinique, le PGA reste encore l'une des évaluations les plus couramment utilisées dans la pratique. [35]

IV. DLQI (Dermatology Life Quality Index)

L'indice dermatologique de la qualité de vie (DLQI) est une échelle de qualité de vie qui a été conçue au début des années 1990. Elle permet une évaluation facile à mettre en œuvre des répercussions de la maladie de peau sur la qualité de vie. Il s'agit d'un questionnaire à 10 items, chacun coté sur une échelle à quatre points. [35]

Il évalue principalement les répercussions sur les activités quotidiennes, dont les activités professionnelles et sociales, ainsi que les relations intimes. Le DLQI est la mesure d'évaluation de la qualité de vie la plus couramment utilisée pour la DA, mais il est aussi utilisé pour de nombreuses autres affections dermatologiques comme le psoriasis.

Néanmoins, le DLQI a été initialement conçu pour être utilisé dans les essais cliniques et non pour une pratique de routine. De plus, il n'est pas spécifique à une maladie en particulier et peut ne pas évaluer certaines caractéristiques propres à la DA. [35]

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout

2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout

3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
₃ Oui ₀ Non ₀ Non concerné(e)
 Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
₃ Enormément ₂ Beaucoup ₁ Un peu ₀ Pas du tout ₀ Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Figure 9. Questionnaire et score DLQI [39]

Chapitre 10. Stratégie de prise en charge

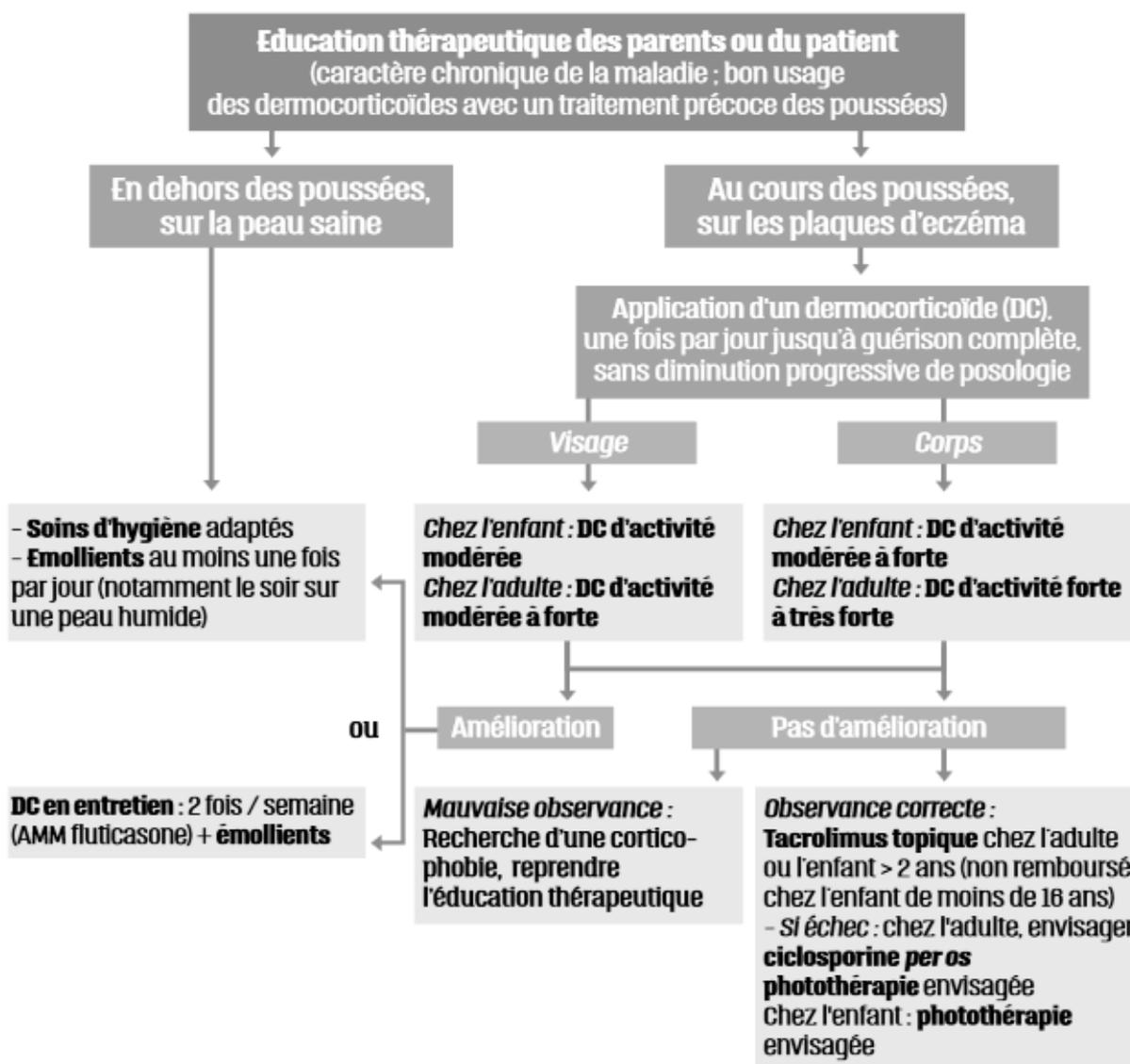


Figure 10. Arbre décisionnel de la prise en charge de la DA chez l'enfant et l'adulte [40]

La DA est une maladie chronique récidivante. En effet, elle se caractérise par une alternance des périodes de poussées et de rémission. Actuellement, aucun traitement ne permet de guérir la maladie. [41] L'arsenal thérapeutique dont nous disposons aujourd'hui permet seulement d'obtenir une rémission prolongée pour les patients. Par conséquent, l'objectif principal de la prise en charge est d'atténuer l'inflammation et la xérose ainsi que de réduire la fréquence et la gravité des poussées. [42]

Les principes généraux de la thérapie, pour une bonne prise en charge de la maladie, doivent associer l'éducation thérapeutique du patient, un traitement de fond et un traitement des poussées. La stratégie médicamenteuse s'intensifie à mesure que le patient présente une DA sévère et réfractaire aux traitements. Chez la plupart des patients atteints d'une forme légère, les objectifs de traitement sont atteints avec des thérapies

topiques seules, contrairement aux patients atteints d'une forme modérée à sévère, dont la gestion est plus difficile et nécessite un suivi spécialisé. [41]

A. Éducation thérapeutique du patient et de sa famille

La maladie étant chronique, la guérison ne peut pas être envisagée comme un objectif proche. On parle plutôt de rémission prolongée. Le patient et sa famille deviennent alors de véritables acteurs contre la maladie, ils doivent la comprendre, la connaître et s'impliquer activement face à elle pour limiter sa progression. Il a été montré que l'éducation thérapeutique améliore la qualité de vie des patients et de leur famille. [41]

B. Traitement de fond, en dehors des poussées et sur la peau saine

Son principal objectif est de limiter l'activité basale de la maladie en améliorant la xérose et en rétablissant la fonction de barrière cutanée, afin de prévenir les rechutes.

En dehors des poussées, le traitement repose sur une hydratation régulière de la peau. L'utilisation d'émollients, au moins une fois par jour notamment le soir sur une peau humide, et de mesures d'hygiène adaptées constitue la base fondamentale du traitement pour chaque patient. [40]

Chez certains patients, un traitement d'entretien à base de dermocorticoïdes topiques (comme la fluticasone) jusqu'à deux fois par semaine peut être recommandé de manière à prévenir les rechutes. Ces dernières doivent d'ailleurs être traitées de façon précoce.

C. Traitement des poussées, sur les plaques d'eczéma

L'objectif principal est de réduire l'inflammation et les symptômes de la maladie.

Pendant les poussées, une application de dermocorticoïdes d'activité modérée à forte sur les plaques d'eczéma doit être réalisée par le patient une fois par jour jusqu'à rémission complète et sans diminution progressive de posologie. [40]

Si après la mise en place de toutes ces mesures, il y a amélioration des symptômes, alors le patient reprend son traitement habituel en dehors des poussées, c'est-à-dire l'utilisation d'émollients et de soins d'hygiène adaptés, voire de dermocorticoïdes en entretien.

En revanche, s'il n'y a pas d'amélioration constatée, il faut tout d'abord rechercher une éventuelle mauvaise observance du patient, à cause d'une corticophobie notamment. [43] Il s'agit d'un phénomène fréquent dans la DA entraînant une crainte excessive des

dermocorticoïdes. Cela engendre une faible adhésion thérapeutique à ces médicaments pourtant très utiles. [44]. L'éducation thérapeutique peut être reprise avec le patient pour le sensibiliser sur l'importance de l'observance de son traitement.

Si le traitement n'est pas efficace alors que l'observance est correcte, il faudra proposer au patient une alternative aux dermocorticoïdes. Le tacrolimus topique (Protopic®) est souvent choisi en deuxième intention. En l'absence d'amélioration, on peut proposer au patient, après avis d'un spécialiste, l'introduction d'un traitement immunosuppresseur systémique comme la ciclosporine ou des séances de photothérapie. [40]

D. Intensification thérapeutique

L'intensification thérapeutique ne doit être envisagée que chez les patients observants non améliorés avec des thérapies anti-inflammatoires topiques. Jusqu'à récemment, les options de traitement étaient limitées à la photothérapie et aux agents immunomodulateurs systémiques, qui présentent de nombreux effets secondaires. [42] Cependant, de nombreuses nouvelles thérapies ciblées et biothérapies sont à l'étude pour le traitement de la DA et pourraient bouleverser la prise en charge de la maladie. Un nouvel agent biologique, le dupilumab, a d'ailleurs récemment obtenu une AMM dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. [45]

À l'heure actuelle, bien que ces lignes directrices exhaustives sur le traitement de la DA existent, elles ne sont pas forcément adaptées à la pratique clinique et ne sont donc pas toujours appliquées par les professionnels de santé. [41] Ces derniers ont leur propre approche pour traiter la maladie et s'adaptent en fonction des patients et de leurs réponses thérapeutiques, ce qui entraîne des changements fréquents des recommandations et des conseils. Cette variation peut entraîner de la confusion et de l'angoisse pour les patients et leurs familles, notamment lorsqu'ils font face à une maladie chronique et frustrante. [42]

Chapitre 11. Traitements

Comme nous l'avons vu, la DA est liée à une altération de la barrière épidermique, notamment en raison d'une carence en céramides (lipides) et d'un déficit en filaggrine. [41] Cela permet aux bactéries, aux irritants et aux allergènes de pénétrer la peau et à l'humidité de s'échapper. De plus, cela engendre une xérose qui se manifeste à différents degrés selon les patients. L'utilisation de mesures adjuvantes va permettre de réduire l'altération de la barrière cutanée et d'améliorer la xérose, afin de prévenir les rechutes. Ces mesures représentent le traitement de fond de la DA et sont fondamentales pour sa prise en charge.

I. Mesures adjuvantes validées

A. Les émoullients

L'application fréquente d'émoullients est fondamentale dans la prise en charge de la DA. [41] L'efficacité des émoullients sur la xérose et sur la prévention des rechutes a été démontrée [27].

1. Rôles des émoullients [41]

Les émoullients ont pour fonction principale d'hydrater et de protéger la peau. Ils contribuent à :

- Atténuer la xérose
- Diminuer le prurit
- Prévenir les poussées et réduire leur fréquence
- Réduire le recours aux anti-inflammatoires
- Diminuer la perte hydrique transépidermique

Chez les patients atteints d'une forme légère de DA, leur utilisation fréquente peut suffire à contrôler la maladie. Chez les patients atteints de formes modérées à sévères, les émoullients sont tout aussi importants puisque l'hydratation de la peau reste fondamentale dans leur traitement.

2. Modalités d'application

Il est crucial, notamment pour le pharmacien, d'expliquer au patient l'importance d'une application fréquente des émoullients. Ils doivent être appliqués dès les premiers signes de sécheresse cutanée. Leur application régulière doit être maintenue tout au long de la maladie et ce, quelle qu'en soit la sévérité. En effet, la xérose cutanée, ou sécheresse de la

peau, persiste en dehors des poussées de DA et altère la fonction de barrière de l'épiderme. Les émoullients sont donc utilisés dans le but de restaurer cette propriété.

Ils s'appliquent toujours sur les zones sèches et les lésions chroniques lichénifiées. Il faut par contre éviter de les appliquer sur les lésions inflammatoires en raison d'un risque d'intolérance locale. [27]

Les données de la littérature ne permettent en revanche pas de privilégier une formulation émoulliente particulière, une durée d'utilisation courte ou prolongée ni une application unique ou pluriquotidienne. [46] Toutefois, il est généralement préconisé une application généreuse, de préférence deux fois par jour, immédiatement à la sortie du bain ou de la douche afin de préserver l'hydratation de la peau. [47]

3. Effets indésirables

La tolérance des émoullients est habituellement bonne. Il est préférable d'opter pour des hydratants aux effets calmants qui n'irritent pas la peau. [41] Des sensations de brûlures, prurit ou rougeurs peuvent apparaître lors de l'application, surtout sur les zones en poussée. Ces effets justifient le changement d'émoullient. Lorsqu'une exacerbation de l'inflammation est observée après les applications, une sensibilisation aux composants (lanoline, fragrance, avoine...) doit être évoquée. [27]

4. Émoullients disponibles

De nombreux émoullients sont disponibles sur le marché mais il est important de tenir compte de la préférence du patient. En effet, l'observance de la routine d'hydratation importe plus que le produit choisi. [41] Les émoullients se présentent sous diverses formes galéniques : pommade, crème, baume, lait. Certains émoullients associant glycérol, vaseline et paraffine disposent d'une AMM dans le traitement d'appoint de la DA. C'est par exemple le cas du Dexeryl® crème. Leur efficacité sur la sécheresse cutanée et la prévention des rechutes a été démontrée. [27;46]

B. Mesures d'hygiène et vestimentaires

Les mesures d'hygiène et les mesures vestimentaires sont basées sur des habitudes et restent simples à appliquer au quotidien. Elles pourraient avoir un effet favorable sur la DA. En effet, elles permettraient de contrôler les facteurs aggravants, de limiter l'assèchement de la peau et le prurit afin de prévenir les rechutes précoces. Toutefois, elles ne reposent sur aucune donnée scientifique validée. [27]

Ainsi, il est recommandé aux patients atteints de DA de prendre un bain court ou une douche de façon quotidienne, avec une température tiède (27°C à 30°C) et des pains ou gels sans savon. [47] Il faut éviter les bains chauds et prolongés qui augmentent l'assèchement de la peau et le prurit. En revanche, aucune donnée scientifique ne permet d'établir des recommandations standard en ce qui concerne la fréquence, la durée et la bonne marche à suivre de ces bains. [41] Il n'existe pas non plus de données appuyant l'usage de produits additifs à l'eau comme les huiles, les émoullients et les sels de bain. Il n'y a pas de raison actuelle de les recommander. [41]

De plus, les mesures d'hygiène préconisent de limiter l'exposition aux allergènes et aux irritants qui favorisent les poussées de DA. [42] Il est par exemple recommandé d'éviter la formation de « nids à poussière », comme on en retrouve sur les tapis, et de bien aérer la chambre tous les jours. L'adoption d'animaux domestiques (chats en particulier) est déconseillée. Enfin, l'exposition au tabac doit être évitée. [47]

En ce qui concerne les mesures vestimentaires, elles consistent à privilégier le coton et la soie, c'est-à-dire des textiles doux. Le port de laine ou de tissus synthétiques à même la peau doit être évité puisque ce sont des textiles irritants qui favorisent le prurit et le grattage. [46]. Enfin, il n'est pas recommandé de trop se couvrir avec des vêtements qui pourraient favoriser la sudation, puisque cette dernière est aussi un facteur aggravant du prurit. [47]

C. Prise en charge psychologique

Il est admis que le système nerveux joue un rôle dans la physiopathologie de la DA et que le psychisme module l'évolution de la maladie. Le stress est aussi considéré comme un facteur déclenchant des poussées de DA, à des degrés variables selon les patients. [27]

Lorsque l'altération de la qualité de vie devient trop importante, notamment chez les patients atteints d'une forme sévère, une prise en charge psychologique peut alors devenir nécessaire. L'approche éducative est la première réponse à apporter aux patients mais on peut ensuite envisager d'autres possibilités thérapeutiques comme des séances de psychothérapie, de relaxation, une approche comportementaliste, ou encore des techniques de management du stress.

Dans tous les cas, il convient de repérer les patients et les familles en souffrance pour leur proposer une prise en charge spécifique. [27]

II. Mesures adjuvantes non validées

A. Cures thermales

Les cures thermales sont populaires dans de nombreuses pathologies, dont la DA. En France, de nombreux centres de cures existent comme par exemple Avène-les-Bains (Hérault), La Roche-Posay (Vienne), La Bourboule (Puy-de-Dôme) ou encore Uriage (Isère). Les eaux thermales qu'ils proposent sont très différentes que ce soit dans leurs propriétés chimiques (composition qualitative et quantitative) ou physiques (température, pH, propriétés osmotiques). [27]

Leur efficacité n'a pas été validée dans cette pathologie, il n'y a pas d'argument scientifique pour les recommander. [46] Néanmoins, elles peuvent présenter un intérêt dans une démarche de prise en charge globale. En effet, elles permettent au patient de mieux connaître sa maladie, le sensibilisent à la bonne application des émoullissants et lui apportent des conseils d'hygiène.

B. Médecines d'exercice particulier

Certains patients considèrent que les traitements conventionnels, notamment les dermocorticoïdes, ne sont pas assez efficaces ou redoutent leurs effets secondaires. Ils font alors appel à des médecines d'exercice particulier telles que l'homéopathie, la phytothérapie ou encore l'acupuncture. [27]

1. Homéopathie

L'efficacité de l'homéopathie n'a pas été validée dans le traitement de la DA. En effet, les rares études qui s'y sont intéressées sont contradictoires. Aucune preuve scientifique ne permet donc de recommander cette pratique. [27]

2. Phytothérapie

L'efficacité de la phytothérapie n'a pas été validée dans le traitement de la DA. De nombreux traitements topiques à base de plantes (millepertuis, réglisse, camomille, hamamélis, argousier) ont été proposés pour traiter la DA, notamment chez l'adulte. Pourtant, aucune preuve scientifique ne permet de valider cette pratique. [27]

3. Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture n'a pas été validée dans le traitement de la DA. [46] De plus, le jury de la conférence consensus déconseille cette pratique chez l'enfant compte tenu de son caractère douloureux et de ses complications potentielles. [26]

III. Traitements médicamenteux – DA légères à modérées

Les traitements topiques sont utilisés en première ligne pour maîtriser l'inflammation pendant les périodes de poussées et peuvent être utilisés chez certains patients en tant que traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

A. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes, ou corticostéroïdes topiques, représentent la véritable pierre angulaire du traitement de la DA et sont utilisés en dermatologie depuis les années 1950. [48] Ils ont été pendant longtemps le seul traitement efficace dans les poussées aiguës. Ils servent encore de valeur de référence face aux nouveaux produits testés. [27]

Ils sont utilisés, de manière sécuritaire et efficace, comme traitement de première intention de l'inflammation associée à la DA. [41] Néanmoins, leur utilisation abusive et inadaptée au début de leur commercialisation s'est accompagnée d'effets indésirables sévères. Cela a conduit à une appréhension et une véritable « corticophobie », qui se traduit par une mauvaise observance et donc un échec thérapeutique. Les dermocorticoïdes ont reçu une mauvaise réputation à tort, puisque ces médicaments sont efficaces s'ils sont bien utilisés. [44 ;48]

1. Mécanisme d'action [48]

Quelle que soit la voie d'administration des glucocorticoïdes, leur activité principale passe par l'activation d'un récepteur spécifique. Cette interaction permet ensuite l'activation ou l'inhibition de nombreux gènes cibles.

En traversant la membrane cellulaire par diffusion passive, le glucocorticoïde se lie à son récepteur intra cytoplasmique. Celui-ci appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes et comprend trois domaines fonctionnels majeurs, qui sont, de N-terminal en C-terminal :

- le domaine d'activation du gène
- le domaine de liaison à l'ADN (au niveau des *glucocorticoid-response elements* [GRE])
- le domaine de liaison au ligand, c'est-à-dire au glucocorticoïde.

Le récepteur aux glucocorticoïdes est présent dans le cytosol de toutes les cellules, sous forme inactivée par liaison à un complexe protéique. La liaison du glucocorticoïde sur son récepteur va provoquer sa dissociation du complexe protéique. L'ensemble ligand-récepteur qui représente la forme activée du récepteur, subit alors une translocation nucléaire.

- Action directe du récepteur activé sur la transcription

Dans le noyau, le récepteur activé change de conformation grâce à la formation de dimères. Il peut ainsi interagir avec l'ADN au niveau de deux sites spécifiques :

- les GRE : le récepteur activé exerce une activation de la transcription. Cela conduit à une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires.
- les nGRE : cela conduit au contraire à une inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe, ce qui entraîne une diminution de la production de certaines protéines.

- Action indirecte sur la transcription, par l'intermédiaire des facteurs de transcription

Le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes se fait de manière indirecte, en passant par une interaction avec des protéines de régulation de la transcription, appelées facteurs de transcription.

Les glucocorticoïdes inhibent notamment :

- AP-1 (activator protein-1) : ce facteur de transcription active l'expression de gènes comme ceux des cytokines et des collagénases. Le complexe glucocorticoïde-récepteur se lie à AP-1 et empêche sa fixation sur ses sites de liaison, conduisant ainsi à l'inhibition de la synthèse de cytokines et de collagénases.
- NF- κ B : ce facteur de transcription est un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse à l'infection, à l'inflammation et au stress. Les glucocorticoïdes inhibent l'action de NF- κ B grâce à deux mécanismes, d'une part en interagissant directement avec lui, d'autre part en activant la transcription de la protéine I κ B, inhibitrice de son activité.

Ainsi, les glucocorticoïdes ont différentes activités :

- Anti-inflammatoire : qui résulte de tous les mécanismes détaillés ci-dessus. Les glucocorticoïdes ont aussi une activité vasoconstrictrice, qui permet d'agir rapidement sur les manifestations cliniques de l'inflammation comme l'érythème et l'œdème.
- Antimitotique : les glucocorticoïdes ont une activité antiproliférative sur toutes les cellules constituant la peau, pouvant être responsable d'effets indésirables. Ils peuvent ainsi être responsables d'une atrophie de l'épiderme,

d'une dépigmentation en raison de la baisse de mélanocytes ou encore d'une altération du derme par la diminution de la synthèse de collagène et d'élastine par les fibroblastes.

- Immunosuppressive : Les dermocorticoïdes diminuent le nombre et l'activité de présentation de l'antigène des cellules de Langerhans ainsi que la prolifération des lymphocytes T. Cette immunosuppression locale peut se révéler utile pour traiter des maladies immunitaires comme la DA mais peut également être responsable d'un risque infectieux.

2. Classification des dermocorticoïdes

Il existe une centaine de spécialités contenant des dermocorticoïdes en France, qui diffèrent selon la molécule, la forme galénique, les concentrations et les associations proposées (*cf figure 11*). L'activité anti-inflammatoire d'un corticoïde topique dépend de la structure chimique de la molécule, de son affinité pour les récepteurs, de sa concentration dans le véhicule et de la nature du véhicule. [48]

La classification des dermocorticoïdes est établie sur leur puissance d'action. Celle-ci est mesurée par le degré de vasoconstriction provoqué. Même si elle reste indicative, cette classification est importante en pratique quotidienne car elle permet de choisir la formulation la plus appropriée pour le patient, en fonction du rapport bénéfice/risque. [48] En France, la classification des dermocorticoïdes est faite sur quatre niveaux d'activité anti-inflammatoire (ou puissance):

- activité anti-inflammatoire très forte : classe I
- activité anti-inflammatoire forte : classe II
- activité anti-inflammatoire modérée : classe III
- activité anti-inflammatoire faible : classe IV

Il convient de noter, pour éviter toute confusion, que la classification internationale se fait en sens inverse, c'est-à-dire que les dermocorticoïdes de classe I ont une activité faible tandis que ceux de classe IV ont une activité très forte. [27 ; 46]

Classification internationale	DCI	Nom commercial (forme galénique)
Classe IV (très forte)	Bétaméthasone dipropionate (propylène-glycol) Clobétasol propionate	Diprolène (C, P) Dermoval (C, G) Clarelux (C, M)
Classe III (forte)	Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone valérate Désonide Diflucortolone valérate Fluticasone propionate Hydrocortisone butyrate Hydrocortisone acéponate	Diprosone (C, P, L) Betneval (C, P, L) Locatop (C) Nérisonne (C, P) Flixovate (C, P) Locoïd (C, É, P, L) Efficort (C)
Classe II (modérée)	Désonide	Locapred (C) Tridésone (C)
Classe I (faible)	Hydrocortisone	Hydracort (C)

C : crème ; E : émulsion ; G : gel ; L : lotion ; M : mousse ; P : pommade.

Figure 11. Tableau de classification internationale de certains dermocorticoïdes selon leur puissance [43]

3. Indications et choix du niveau d'activité

Le choix du niveau d'activité du dermocorticoïde repose sur le rapport bénéfice/risque du traitement, pour un malade donné. Celui-ci dépend du type de l'affection et donc de l'état de la peau, de la surface et du siège des lésions à traiter, ou encore de l'âge du patient. [48]

Les dermocorticoïdes à activité très forte (classe I) sont indiqués chez l'adulte en cure courte pendant les périodes de poussées sur les lésions très inflammatoires. Chez l'enfant – encore plus que chez l'adulte - les dermocorticoïdes d'activité très forte doivent être réservés à un usage spécialisé, pendant une durée limitée et sous surveillance adaptée. [48]

Les dermocorticoïdes d'activité forte (classe II) peuvent être prescrits chez l'enfant et chez l'adulte en cure courte pendant les périodes de poussées sur les lésions très inflammatoires ou en cure plus prolongée dans l'entretien des lésions lichénifiées. L'indication doit être justifiée et la durée du traitement ainsi que la quantité totale de produit doivent être limitées et contrôlées. [46]

Les dermocorticoïdes d'activité faible (classe IV) à modérée (classe III) peuvent être prescrits chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte. Ils peuvent se révéler utiles pour les zones de peau très fragiles comme les paupières ou le visage. [47]

4. Wet Wrapping

La technique de l'occlusion ou « wet wrapping » a été développée dans le cadre des poussées de DA modérée à sévère et peut être réalisée pour augmenter l'efficacité des dermocorticoïdes. Elle consiste à recouvrir les lésions très épaisses, résistantes et de surface limitée, au moyen de pansements et de bandages humides. Cette technique est de prescription spécialisée et est le plus souvent utilisée sur les atteintes des paumes, des plantes et du cuir chevelu. L'occlusion augmente la durée de contact des dermocorticoïdes avec la peau et multiplie d'un facteur 10 leur pénétration cutanée, ce qui permet une meilleure hydratation de la couche cornée. [48]

Quelques études montrent une efficacité des pansements humides tubulés «wet wrapping». [27] Cependant les difficultés de réalisation de la technique et ses effets indésirables en limitent son utilisation. En effet, en renforçant l'action des dermocorticoïdes, l'occlusion peut entraîner l'apparition d'effets indésirables locaux et systémiques. Certains auteurs proposent une dilution des dermocorticoïdes afin d'en limiter les effets indésirables.

5. Effets indésirables

Les effets indésirables apparaissent d'autant plus vite et sont d'autant plus marqués que le dermocorticoïde est puissant, surtout en cas d'utilisation prolongée et/ou sous occlusion.

Effets indésirables locaux : Lorsqu'ils sont utilisés pendant des périodes courtes et sans occlusion, les dermocorticoïdes sont sans effet secondaire important. Après traitement prolongé, une atrophie cutanée au site d'application est souvent observée. Entre la première et la troisième semaine de traitement, un amincissement de l'épiderme mesuré par échographie s'observe chez les patients recevant des applications quotidiennes de dermocorticoïdes d'activité forte ou très forte. Celui-ci est réversible dans les quatre semaines après l'arrêt. L'atrophie du derme est quant à elle irréversible et ne se voit que dans de rares cas d'utilisation prolongée de dermocorticoïdes puissants. [48] En raison de l'atrophie cutanée, leur utilisation doit être prudente sur les paupières puisque cela peut entraîner un risque potentiel de cataracte ou de glaucome.

Les autres effets indésirables cités, comme l'apparition de télangiectasies, de vergetures, d'un hirsutisme ou encore d'allergies de contact aux dermocorticoïdes, sont en pratique rarement observés. [27]

Effets indésirables systémiques : Les enfants sont plus à risque d'effets indésirables systémiques que les adultes en raison d'un rapport surface/poids plus élevé. Les effets systémiques potentiels sont une freination de l'axe corticosurrénalien et un ralentissement de la croissance.

En ce qui concerne la freination de l'axe corticosurrénalien, celle-ci se manifeste par un syndrome de Cushing iatrogène. On observe une baisse du cortisol plasmatique le matin à 8 heures, une baisse du cortisol urinaire et une perturbation du test au Synacthène®. Ces anomalies biologiques sont dépendantes de la quantité absolue de dermocorticoïdes appliquée, mais leur normalisation est constante une à deux semaines après l'arrêt du traitement. Cependant, les effets systémiques ne se manifestent que très rarement, après utilisation prolongée – souvent abusive – de dermocorticoïdes puissants sur de grandes surfaces et sur des épidermes altérés, ou sous occlusion. En l'absence de traduction clinique de cette freination biologique, la réalisation systématique d'explorations endocriniennes n'est pas justifiée. [27]

En ce qui concerne les effets sur la croissance, une corticothérapie locale d'activité forte et prolongée semble susceptible d'induire un retard de croissance. Néanmoins, il semble que cela soit temporaire et réversible après arrêt du traitement, sans incidence sur la taille à l'âge adulte. [48]

6. Contre-indications

Les dermocorticoïdes sont contre-indiqués dans toutes les dermatoses infectieuses, en particulier au cours des dermatoses virales (herpès ou varicelle) en raison du risque d'aggravation de la pathologie infectieuse. Ils sont également contre-indiqués sur des lésions d'acné, de rosacée et d'érythème fessier, qu'ils entretiennent et/ou aggravent. [48]

B. Tacrolimus topique : inhibiteur de la calcineurine

Le tacrolimus topique est un inhibiteur de la calcineurine. Il s'agit d'un immunosuppresseur local, non stéroïdien, appartenant à la famille des macrolides. [46] L'utilisation par voie topique de cette molécule a ouvert une alternative aux dermocorticoïdes dans le traitement des maladies inflammatoires cutanées. Il est utilisé de manière sécuritaire et efficace comme traitement anti-inflammatoire de deuxième intention des poussées aiguës de DA, en cas d'échec ou d'intolérance aux dermocorticoïdes. [41] Dans certains cas bien précis, il peut être utilisé en première intention notamment pour le traitement de zones sensibles aux effets indésirables des dermocorticoïdes, comme les paupières. [41]

Il peut aussi être utilisé comme traitement de fond en prévention des rechutes, deux ou trois fois par semaine dans des régions sujettes aux poussées. L'utilisation proactive intermittente d'un inhibiteur topique de la calcineurine s'est d'ailleurs révélée plus efficace que l'utilisation d'émollients seuls. [41]

1. Indications

Le tacrolimus topique est un médicament d'exception qui ne peut être prescrit que par un dermatologue ou un pédiatre dans le cas d'un enfant. [46]

Il dispose d'une AMM chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 2 ans :

- d'une part dans le traitement des poussées de la DA modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes.
- d'autre part en traitement d'entretien en cas d'exacerbations fréquentes (plus de 4 par an).

Son utilisation chez l'enfant reste controversée. La Haute Autorité de Santé (HAS) a en effet conclu après réévaluation que le tacrolimus topique n'avait pas sa place dans la prise en charge de la DA de l'enfant, quelle que soit la gravité des lésions. Elle a d'ailleurs émis un avis défavorable à son remboursement chez l'enfant de moins de 16 ans. [47]

2. Mécanisme d'action

Le tacrolimus, en se liant à une immunophiline (protéine de liaison des immunosupresseurs) cytoplasmique spécifique (FKBP12), entraîne la formation d'un complexe tacrolimus-FK. Ce dernier inhibe la calcineurine, une phosphatase dépendante de la calmoduline et de l'ion calcium, normalement responsable de l'activation des signaux de transduction calcium-dépendants des lymphocytes T. [49] La transcription et la synthèse de cytokines pro-inflammatoires sont alors bloquées, les lymphocytes T ne sont pas stimulés et l'activation de la réponse immunitaire est inhibée.

D'autres effets pharmacologiques ont été établis sur différentes cibles de l'inflammation comme par exemple l'inhibition du relargage de l'histamine par les mastocytes ou encore l'inhibition de la synthèse *de novo* de prostaglandine D2. [49]

3. Mode d'administration et posologie

Le tacrolimus topique se présente sous forme de pommade, disponible à deux concentrations : 0,03% pour l'adulte et l'enfant, et 0,1% pour l'adulte. [46 ;47]

Le tacrolimus peut aussi bien être utilisé dans le traitement des poussées sur des cycles courts que dans le traitement d'entretien chez certains patients. Il s'applique directement sur les zones affectées par la DA.

La posologie en cas de poussées est de 2 applications par jour et doit être poursuivie jusqu'à disparition des lésions. Dès les premiers signes de réapparition des symptômes de la maladie, le traitement doit être redémarré.

Par la suite, un traitement d'entretien peut être envisagé si besoin pour la prévention des poussées et la prolongation des périodes de rémission. En revanche, si aucune amélioration n'est observée après 2 semaines, un autre traitement doit être envisagé. [46]

4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents observés avec le tacrolimus sont une possible sensation modérée et transitoire de brûlure, de prurit et de picotements. Il faut informer les patients que cet effet indésirable est presque toujours passager et s'atténue avec l'utilisation continue du produit. [41] Contrairement aux dermocorticoïdes, le tacrolimus n'induit pas d'atrophie cutanée. [46]

Sur le long terme, les effets indésirables redoutés sont ceux d'une administration générale, c'est-à-dire des effets carcinogènes liés à l'immunosuppression. Des tumeurs malignes, dont lymphomes et cancers cutanés, ont été rapportées chez des patients traités par le tacrolimus pommade. Des études épidémiologiques suggèrent d'ailleurs une augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par les inhibiteurs de la calcineurine topiques. [46] Le risque de cancer à long terme est encore hypothétique et les données publiées à ce jour ne permettent pas de le confirmer. [41] Néanmoins, pour prévenir ce risque, l'utilisation prolongée de tacrolimus topique doit être évitée. Il ne doit pas non plus être utilisé en cas de déficit immunitaire ni chez des patients traités par d'autres médicaments entraînant une immunosuppression. De plus, l'exposition solaire et aux rayonnements UV (photothérapie) est déconseillée. [46]

IV. Traitements médicamenteux – DA sévères et réfractaires

A. Définition d'une DA sévère et réfractaire

Il n'existe pas de définition univoque de la sévérité de la DA. [27] En effet, celle-ci dépend d'un ensemble de paramètres qui sont :

- Objectifs (estimés par le médecin) : nombre et gravité des poussées, fréquence des insomnies, cassure de la courbe staturo-pondérale dans le cas de la croissance d'un enfant.
- et subjectifs (estimés par le patient) : impact de la maladie sur la qualité de vie du patient et de sa famille, retentissement psychologique.

Aujourd'hui, il n'existe pas encore de score validé prenant en compte tous ces éléments et qui permettrait de fixer une valeur seuil pour diagnostiquer une DA sévère avec fiabilité. [27]

La première chose à faire avant de conclure au diagnostic d'une DA sévère est de s'assurer que la prise en charge de la maladie est optimale. Quels sont les traitements prescrits ? Ont-ils été appliqués ? Si oui, correctement ? L'enquête allergologique a-t-elle été menée ? Les mesures d'éviction ont-elles été prises ?

Si la prise en charge n'est pas adaptée, un réapprentissage des soins ou une séance d'éducation thérapeutique peuvent être proposés. Une aide psychologique peut aussi être apportée.

En revanche, si les symptômes persistent ou s'aggravent, malgré une bonne prise en charge, une bonne observance et l'application des mesures précédentes, alors on peut considérer la DA comme sévère. [27] Un spécialiste instaurera alors des mesures thérapeutiques difficiles, souvent hors AMM, mais justifiées par la gravité de ces cas rares d'échec des soins locaux, pourtant suffisants chez la plupart des patients. Environ 10% auront besoin de traitements à action systémique pour maîtriser leur DA. [41]

B. Immunosuppresseurs

La ciclosporine, l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate sont des immunosuppresseurs systémiques utilisés contre la DA par les dermatologues, souvent en dehors de leurs indications. Ces traitements peuvent conduire à une atténuation des symptômes et à une amélioration de la qualité de vie, permettant de soulager les patients concernés. [41] En revanche, le mode d'action de ces médicaments n'est pas spécifique de la pathologie et ils peuvent entraîner d'importants effets indésirables. [50] Ils doivent être

utilisés avec précaution et après avoir discuté des risques potentiels avec les patients et leurs proches.

1. Ciclosporine

La ciclosporine est le médicament immunosuppresseur le plus étudié et le plus utilisé dans la DA de l'adulte. [27] Elle est le seul immunosuppresseur à disposer d'une AMM dans le traitement de la DA. [46]

Chez l'adulte, on retrouve plusieurs études contrôlées, randomisées, en double aveugle évaluant l'efficacité de la ciclosporine *versus* placebo dans les DA sévères [51]. Dans ces études de fort niveau de preuve scientifique, on notait une amélioration significative et rapide de la surface atteinte, de la sévérité de l'eczéma, du prurit, du sommeil et de la qualité de vie. Chez l'enfant atteint de DA, les études sont peu nombreuses. [51]. Du fait de sa tolérance, la durée maximale du traitement est souvent de 1 an. [27] L'arrêt du traitement est le plus souvent suivi d'une rechute précoce. [51]

a. Indications

La ciclosporine (Neoral®) possède une AMM dans les formes sévères de DA de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication des traitements classiques. [46] Elle peut être prescrite en hors AMM chez l'enfant et l'adolescent en cas de DA réfractaire aux traitements conventionnels. [47]. La prescription initiale est hospitalière, d'une durée de 6 mois.

b. Mécanisme d'action [51]

En se fixant sur la cyclophiline, un récepteur intra-cytoplasmique, la ciclosporine bloque la voie d'activation calcineurine-dépendante. Cela entraîne l'inhibition de la transcription et de l'expression génique de cytokines pro-inflammatoires nécessaires à la réponse immune, en particulier l'IL-2 et l'INF-gamma, ainsi que l'inhibition de l'expression des récepteurs à l'IL-2. Tout cela aboutit à l'inhibition de l'activation T lymphocytaire, ce qui conduit à la suppression des réactions immunitaires à médiation cellulaire et humorale T dépendantes.

La ciclosporine possède donc un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire T dépendante, supprimant ainsi la réponse cellulaire primaire à l'antigène.

c. Mode d'administration et posologie

La ciclosporine se présente sous la forme de capsules molles ou en solution buvable. Sa dose cible est de 2,5 à 5 mg/kg par jour per os. [46]

d. Effets indésirables

La surveillance du traitement par ciclosporine se concentre sur sa néphrotoxicité et le risque de survenue d'hypertension artérielle. [46]

e. Conseils

Il est important de préciser au patient que ce traitement n'entraîne pas de guérison, mais permet de passer un cap difficile. Sa durée d'utilisation est souvent de 6 mois, au maximum 1 an, en raison notamment des risques rénaux et d'hypertension artérielle. [27] Le patient doit donc étroitement faire surveiller sa fonction rénale et sa tension.

2. Azathioprine

a. Indications

L'azathioprine est un autre immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques. [51] Elle peut être utilisée hors AMM dans les DA résistantes aux autres thérapeutiques. Du fait de son risque de myélosuppression, elle a cependant été peu utilisée en France dans la DA de l'adulte. [27] De plus, dans la littérature scientifique, il y a une absence de preuve d'efficacité du médicament dans la DA. [46]

b. Mode d'action

L'azathioprine est un analogue structural des bases puriques (dérivé nitro-imidazolé de la mercaptopurine). Elle inhibe la synthèse de l'ADN, principalement la prolifération lymphocytaire. [51]

c. Mode d'administration et posologie

Le médicament est commercialisé sous la forme de comprimés sécables ou de poudre pour solution injectable. Sa dose cible de 1 à 3 mg/kg/jour peut être prédéfinie par l'évaluation de l'activité de la thiopurine méthyl transférase (enzyme métabolisant l'azathioprine). [46]

d. Effets indésirables

L'azathioprine peut induire une myélotoxicité, une hépatotoxicité et des troubles gastro-intestinaux. Par conséquent, une surveillance régulière de la NFS (Numération Formule Sanguine) et des enzymes hépatiques est nécessaire. De plus, lorsqu'elle est prise au long cours, elle favorise l'apparition de cancers cutanés. [46]

3. Mycophenolate

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur inhibant la prolifération des lymphocytes B et T en interférant avec la synthèse *de novo* des nucléotides à base de guanine. [51] Il peut parfois être utilisé, hors AMM, dans les DA résistantes aux autres thérapeutiques. [46]

Dans la littérature, on ne retrouve que très peu d'études portant sur l'utilisation du mycophénolate dans les DA modérées à sévères. Lorsqu'on les analyse, son utilisation peut sembler intéressante avec un bon rapport bénéfice/risque. Cependant, il s'agit d'études pilotes ouvertes concernant des petites séries de patients adultes, de faible niveau de preuve scientifique (niveau 4). [51]

4. Methotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite analogue de l'acide folique. Il a une action antinéoplasique et immunosuppressive. [51]

Il est régulièrement utilisé en dermatologie, en particulier dans le psoriasis. Il peut aussi être parfois utilisé hors AMM dans les DA résistantes aux autres thérapeutiques de l'enfant ou de l'adulte. [46]

C. Photothérapie

Les rayons solaires sont utilisés de façon empirique depuis la nuit des temps pour traiter certaines maladies de peau. En effet, le soleil et ses rayons ultraviolets (UV) à petite dose auraient une action immunosuppressive permettant d'empêcher le déclenchement de réactions immunitaires. Aujourd'hui, les rayons solaires ont été reproduits artificiellement et sont devenus une arme thérapeutique pour de nombreuses maladies cutanées mettant en jeu des phénomènes immunologiques, dont la DA. [52]

Le principe de la photothérapie est de reproduire artificiellement le rayonnement solaire. Généralement, cela est rendu possible grâce à des tubes fluorescents qui ressemblent à de

« faux tubes néon ». Ils émettent soit des UVA, soit des UVB. Grâce aux progrès réalisés, les rayonnements les plus efficaces et les moins délétères pour la peau ont pu être sélectionnés.

Ainsi, on utilise aujourd'hui des tubes fluorescents qui émettent dans l' UVA et des tubes TL01 qui émettent une bande étroite dans l' UVB (entre 311 et 313 nm). Ces derniers ont tendance à progressivement remplacer les tubes à UVB traditionnels qui émettaient à plus large spectre, car ils présentent l' intérêt d' être à la fois plus efficaces et mieux tolérés, c' est-à-dire qu' ils n' induisent pas de « coup de soleil ». [52]

La grande majorité des cabines de photothérapie sont ainsi des cabines mixtes à UVA et UVB. Il suffit alors de programmer le fonctionnement de l' un et/ou l' autre type de tubes selon les besoins. [52]

1. Indications

La photothérapie est indiquée dans les formes de DA ayant résisté aux thérapeutiques locales et en alternative aux traitements immunosuppresseurs systémiques. [46 ;47]

Chez l'adulte, le choix premier se fait vers la photothérapie UVA-UVB ou UVB (TL01). La PUVAthérapie ou photochimiothérapie peut être utilisée en cas de résistance ou en tant qu'alternative. Avec cette technique, la séance est précédée d'une prise orale ou d'un bain de psoralène, substance photosensibilisante. Le psoralène est utilisé pour augmenter la sensibilité de la peau aux UV. Cette technique est moins bien tolérée et présente un plus grand risque cancérigène et mutagène. [52]

Chez l'enfant, les photothérapies recommandées sont les UVA-UVB, les UVB à spectre étroit (UVB TL01) et les UVA.

2. Quels sont les résultats ?

Les résultats de la photothérapie sont variables, allant de la disparition totale des lésions – on parle de « blanchiment » – jusqu' à une simple atténuation des plaques d'eczéma.

Les photothérapies sont considérées comme un traitement efficace de la DA de l'adulte. Il faut compter en moyenne une trentaine de séances en cabine mixte associant les deux types de rayonnements (UVA et TL01) pour obtenir des résultats satisfaisants. [52]

Chez l'enfant les études concernant l'utilisation de la photothérapie sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve scientifique. [27]

3. Effets indésirables et limites d'utilisation

Le principal effet secondaire à long terme dû à la répétition des séances est l'augmentation du risque de cancer cutané quelle que soit la technique de photothérapie utilisée. On note toutefois que cette majoration concerne essentiellement les carcinomes, qui sont d'une gravité bien moindre que les mélanomes.

En l'absence de protection oculaire, les risques de cataracte augmentent. [52]

Le psoralène, substance photosensibilisante, pris par voie orale peut être mal toléré sur le plan digestif, induisant des nausées. De plus, il reste présent dans la peau et au niveau de la rétine pendant 8 heures, ce qui impose le port de lunettes de protection solaire et de vêtements appropriés pendant les 8 heures qui suivent la séance. Il faut évidemment éviter toute exposition au soleil à la suite des séances.

La principale limite de ce traitement est son accès. En effet, la photothérapie nécessite 2 ou 3 séances par semaine pendant au moins 6 à 12 semaines. Il faut ajouter à cela la faible densité de cabines équipées en lampes UVB ou UVB spectre étroit, leur répartition inégale sur le territoire, et leur éloignement du domicile. De plus, la technique ne traite pas efficacement les régions velues comme le cuir chevelu ni celles difficiles à exposer comme les plis cutanés. [41]

Les indications de la photothérapie sont donc très sélectionnées et toujours mises en balance par rapport au choix thérapeutique éventuellement disponible à chaque moment de l'évolution de l'affection. Ainsi, les indications de photothérapie chez l'enfant sont tout particulièrement pesées et relèvent d'avis hautement spécialisés. [52]

D. Antihistaminiques H1

Les antihistaminiques H1 n'ont officiellement pas d'AMM dans la DA mais peuvent être utilisés comme traitement d'appoint, lorsque le prurit devient trop important et entraîne des insomnies. [41 ;46]. En effet, à la différence des antihistaminiques H2, les antihistaminiques H1 comme l'hydroxyzine et la diphenhydramine possèdent des effets sédatifs. Ils sont donc majoritairement utilisés par les patients au coucher lorsque la maladie interfère significativement avec leur sommeil. Il faut donc pour cette même raison veiller à ne pas les utiliser pendant la journée.

E. Corticostéroïdes à action générale

Dans la prise en charge de la DA, l'utilisation de corticostéroïdes à action générale comme la prednisone n'est pas recommandée. [41]. Certes, ils atténuent rapidement les symptômes liés à la DA, notamment lors des phases de poussées, mais les études rapportent que les rechutes après l'arrêt d'une corticothérapie générale sont quasi constantes.

De plus, de nombreux effets indésirables sont couramment rapportés suite à leur utilisation prolongée, on peut citer : retard de croissance, prise de poids, hypertension artérielle, diabète, ostéoporose, myopathie, cataracte, dépression de l'axe hypothalamo-hypophysaire. [51] En considérant ces effets indésirables mais aussi les difficultés de sevrage, ils doivent donc être évités dans la mesure du possible. [27 ;41]

Chapitre 12. Les biothérapies : nouveaux traitements de la DA

Depuis l'arrivée sur le marché du tacrolimus topique en 2001, aucune innovation thérapeutique n'avait eu lieu dans la DA. Depuis quelques années, plusieurs biomédicaments sont en cours de développement dans la DA et pourraient révolutionner l'approche thérapeutique vis-à-vis de la maladie (*cf figure 14*). [50] Le dupilumab, un anticorps monoclonal, est ainsi devenu la première biothérapie à obtenir une AMM en 2017 en France dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, qui nécessitent un traitement systémique. [45].

I. Généralités sur les biothérapies

A. Définition

Les biothérapies, ou traitements biologiques, sont des médicaments issus des biotechnologies et sont obtenus soit par extraction, soit par production, à partir d'une substance biologique qui peut être de nature humaine, animale ou micro-organique. [53] On retrouve parmi elles les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de protéines kinases, les protéines recombinantes (comme l'insuline, les hormones de croissance ou les facteurs de la coagulation) et les vaccins. Les champs principaux d'application des biothérapies sont entre autre l'oncologie, la diabétologie et les maladies immunitaires et inflammatoires. [54]

B. Propriétés et mode de production

Les médicaments biologiques sont produits à partir d'une source biologique (protéines, cellules...) grâce à des procédés biotechnologiques. Ces méthodes sont bien plus évoluées, perfectionnées et coûteuses que celles utilisées pour produire les médicaments chimiques. [55] Chaque étape de leur processus de production détermine les caractéristiques du produit final, ce qui rend leur structure très complexe. [54] Ainsi, les anticorps monoclonaux peuvent atteindre une masse moléculaire de 150 000 Da, contre 180 Da pour l'Aspirine (*cf figure 12*). [56] Enfin, les médicaments biologiques sont en général des thérapies ciblées, leur action est sélective sur une cible donnée. [53]

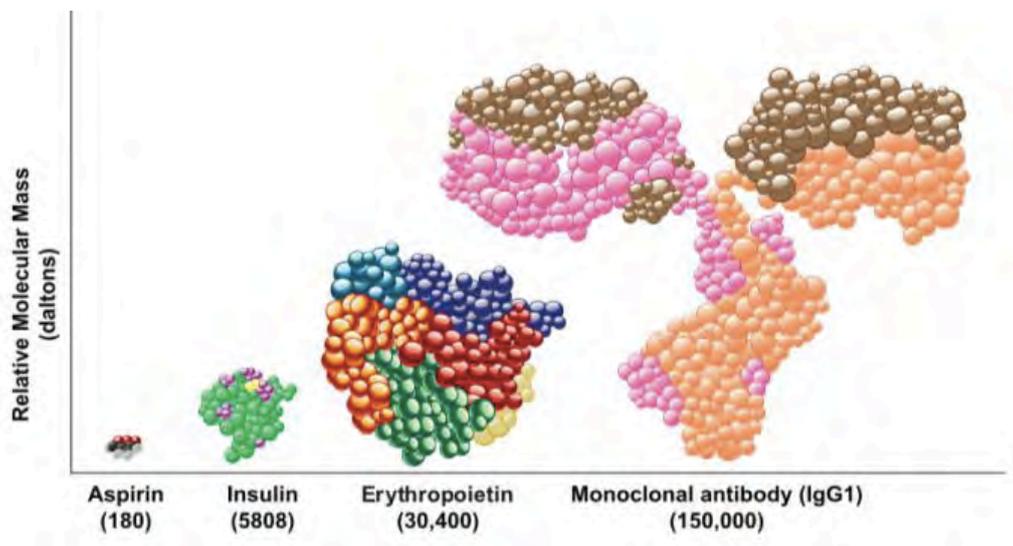


Figure 12. Structure et masse moléculaire des agents biologiques versus médicaments chimiques [56]

La première étape dans la production d'un médicament biologique est d'insérer la séquence génétique codant pour la protéine d'intérêt dans le génome des cellules hôtes, par l'intermédiaire d'un vecteur. Ces dernières commencent alors à sécréter la protéine d'intérêt. Il s'agit de l'étape de fermentation, qui se déroule dans des conditions de culture précises et contrôlées. En effet, la fermentation peut être influencée par de nombreux facteurs comme la température, le pH ou encore les niveaux d'oxygène, qui peuvent avoir un retentissement sur les propriétés du produit final. Vient ensuite l'étape de purification, très longue et complexe. Elle permet d'éliminer l'ADN et les protéines des cellules hôtes, ainsi que les fragments et les agrégats, afin de concentrer la molécule d'intérêt et d'en obtenir une quantité suffisante pour l'injection. [53]

En moyenne, 250 tests de contrôle d'assurance qualité sont réalisés tout au long du processus de fabrication d'un biomédicament, contre 50 en moyenne pour les médicaments chimiques. Les produits biologiques sont sensibles au changement d'environnement et de température, ce qui les rend moins stables que les médicaments chimiques. [57]

Enfin, à la différence des médicaments chimiques, la production des médicaments biologiques ne permet pas d'en obtenir des copies exactes. [53]

C. Les biosimilaires

A l'instar des médicaments chimiques, les médicaments biologiques peuvent être copiés à l'expiration de leur brevet de protection : ces copies sont appelées médicaments biosimilaires. On ne peut pas employer le terme de générique, car si les réactions chimiques sont reproductibles et prévisibles, les réactions biologiques aboutissent quant

à elles à des produits qui doivent être étroitement contrôlés afin de garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence. [55]

La production d'un biosimilaire est élaborée par ingénierie reverse, c'est-à-dire que pour établir son processus de fabrication, il faut partir du produit biologique de référence sous sa forme finale. [53] Or, les processus de production d'un bio-original sont protégés et il est impossible de caractériser entièrement sa composition moléculaire. De ce fait, les médicaments biologiques de référence ne peuvent pas être copiés et la production de leurs biosimilaires est soumise à un niveau d'incertitude. [54] En effet, hormis l'utilisation d'une séquence génétique commune, les autres paramètres du processus de fabrication, tels que ceux de la fermentation ou de la purification, sont propres à chaque producteur. Par exemple, tout changement de méthode entre les producteurs peut conduire à la création d'une grande variété d'isoformes de protéines, qui se distinguent par leur structure tridimensionnelle, leur profil de glycosylation ou encore leur quantité d'acides et de bases. [54]

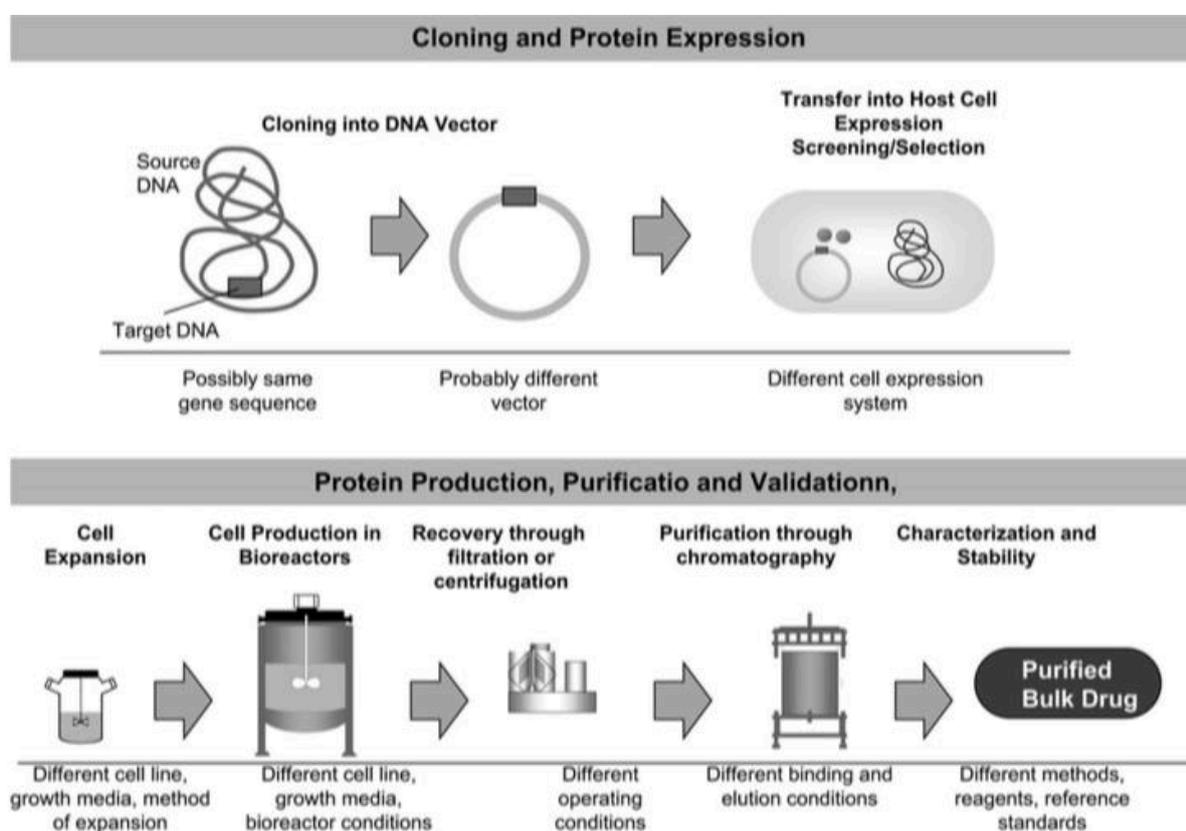


Figure 13. Mode de production et sources de variabilités des traitements biologiques [54]

Pour obtenir l'AMM, un générique doit démontrer une composition qualitative et quantitative en principe actif équivalente au princeps. Il doit aussi se présenter sous la même forme pharmaceutique et démontrer sa bioéquivalence par des études pharmacocinétiques appropriées. [54]

Le processus d'approbation pour un biosimilaire est lui aussi spécifique. Le dossier d'AMM est allégé et doit suivre les guidelines rédigées par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Le biosimilaire doit d'une part démontrer sur le plan clinique une efficacité et une sécurité comparable au médicament biologique de référence. Celles-ci ne doivent être étudiées que pour une ou deux indications du bio-original et pourront ensuite être extrapolées à ses autres indications si cela est justifié. D'autre part au niveau biochimique, le producteur doit prouver une similarité de structure, d'activité biologique et de qualité. [53]

Ce processus accéléré permet une mise sur le marché plus rapide : là où le développement d'un bio-original prend 20 à 25 ans, celui d'un biosimilaire peut être réduit à 5 ans. [53]

D. Substitution des biothérapies

Il est important que les professionnels de santé, notamment les pharmaciens, soient conscients des différences entre le concept d'équivalence thérapeutique et celui de comparabilité thérapeutique. L'équivalence thérapeutique est un terme utilisé en référence aux médicaments génériques. Ces derniers ont une composition chimique identique au médicament princeps et sont aussi bioéquivalents, c'est-à-dire qu'ils ont des profils pharmacocinétiques similaires à ceux du princeps. Cela facilite alors la substitution du princeps par son générique. Dans le contexte des biosimilaires, la comparabilité thérapeutique est utilisée pour traduire le fait que les biosimilaires et leur produit de référence ne sont pas identiques mais ont une efficacité et une innocuité comparables. Les études établissant la comparabilité thérapeutique ne garantissent donc pas l'équivalence thérapeutique. [54]

Du fait de l'équivalence thérapeutique entre un médicament princeps et son générique, les pharmaciens ont le droit de substitution en France. Cela leur permet de délivrer une spécialité différente de celle prescrite, à condition qu'elles soient inscrites dans le même groupe générique. Ils peuvent le faire sans avoir à contacter le prescripteur, si l'ordonnance ne comporte pas la mention « non substituable » et après avoir obtenu l'accord du patient.

En revanche, la substitution entre un biomédicament et son biosimilaire n'est pas automatique, notamment en raison de leur production complexe soumise à variabilité qui n'entraîne qu'une simple comparabilité thérapeutique entre les spécialités. La substitution n'est alors possible qu'en initiation de traitement, sauf si l'ordonnance porte la mention « non substituable ». En cas de substitution, le pharmacien doit inscrire le nom du biomédicament délivré sur l'ordonnance et en informer le prescripteur. Lors du renouvellement et sauf dans l'intérêt du patient, la poursuite du traitement doit se faire avec le même biomédicament.

E. Pharmacovigilance

Les biomédicaments sont rarement associés à des effets indésirables graves, qui sont pour la plupart d'entre eux immunologiques. A l'heure actuelle, les données de sécurité à long terme en ce qui concerne les biosimilaires sont faibles, ce qui pousse les autorités européennes à insister sur l'importance de la pharmacovigilance. En effet, avant commercialisation, la sécurité d'un biosimilaire par rapport à celle de son produit biologique de référence n'est évaluée que sur un nombre limité de patients et sur une courte période. Des effets indésirables nouveaux et non détectés peuvent alors se manifester après commercialisation, c'est-à-dire lors de l'utilisation du biosimilaire en vie réelle sur une population plus large. [53]

Afin de garantir une bonne surveillance de la sécurité d'utilisation des biomédicaments, il est primordial d'assurer la traçabilité de leur prescription et de leur délivrance, et de limiter leur substitution. Dans le cas contraire, cela perturberait la collecte des données de pharmacovigilance et des effets indésirables pourraient être attribués à tort au mauvais produit.

Compte tenu de l'apparition récente des médicaments biosimilaires sur le marché, l'ANSM recommande, par sécurité et dans la mesure du possible, de traiter un même patient avec la même spécialité afin de limiter le risque d'immunisation et d'assurer un suivi des effets secondaires de chaque produit sur le long terme. [55]

F. Marché des biothérapies et biosimilaires

Les biothérapies ont connu un véritable essor avec l'avènement des biotechnologies. Aujourd'hui, elles représentent un segment à croissance rapide du marché pharmaceutique mondial, avec une croissance estimée à plus de 20% par an. [56] Tout cela est soutenu par une utilisation accrue de ces médicaments dans de nouvelles indications et pathologies plus courantes, ainsi que par un solide pipeline en développement. [56] Selon le cabinet de recherche Evaluate Pharma, les ventes de biothérapies se sont envolées de 78 milliards de dollars en 2006 à 179 milliards en 2014, et devraient atteindre les 300 milliards en 2020. [57] Cela représenterait un tiers du marché pharmaceutique mondial. Leur croissance est deux fois plus rapide que celle de ce dernier. La plupart des médicaments qui génèrent les plus gros chiffres d'affaires sont des biothérapies et au sein de celles-ci, ce sont les anticorps monoclonaux qui prennent la plus grande part de marché. [57] Les biothérapies se distinguent des médicaments traditionnels par des prix très élevés, on estime que le coût annuel d'un traitement par biothérapie varie entre 5 000 et 50 000 €.

En ce qui concerne les biosimilaires en France, un rapport de l'ANSM en 2013 a montré que leurs ventes ont été multipliées par onze entre 2008 et 2012. Cependant, ils représentaient moins de 10% des prescriptions en 2013. [55]

Un autre rapport publié en mai 2016 par l'ANSM recensait vingt-et-une spécialités biosimilaires autorisées et/ou commercialisées en Europe, dont 3 anticorps monoclonaux. Le profil de qualité, de sécurité et d'efficacité a été considéré pour chacun d'eux comme comparable à celui des spécialités de référence. Il a d'ailleurs été conclu que le rapport bénéfice/risque de ces spécialités biosimilaires était favorable. Elles sont en moyenne 20 à 30 % moins chères que les produits de référence mais ne représentent encore à l'heure actuelle qu'une minorité des prescriptions. [58]

En Europe, le marché des produits biosimilaires n'est pas comparable à celui des médicaments génériques car contrairement à ces derniers, les produits biosimilaires ne sont pas substituables. En revanche, de la même façon que pour les médicaments génériques, la commercialisation des biosimilaires et l'arrivée prochaine de nouveaux produits devrait conduire à une augmentation de leur utilisation et à une baisse du prix des médicaments biologiques de référence. [58]

II. Biothérapies utilisées dans la dermatite atopique

Les nouvelles biothérapies utilisées dans le traitement de la DA comprennent principalement des anticorps et des inhibiteurs enzymatiques.

A. Le dupilumab : anticorps anti IL-4 et anti IL-13

Le dupilumab est un anticorps monoclonal ciblant la voie de signalisation de l'interleukine 4 et de l'interleukine 13, cytokines de profil TH2 produites de façon excessive dans la DA. Elles favorisent la production d'IgE et entretiennent l'altération de la barrière cutanée. [50]. Le dupilumab est devenu la première biothérapie à obtenir une AMM dans le traitement de la DA modérée ou sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus nécessitant un traitement systémique. [45] Des essais sont en cours chez les enfants de moins de 12 ans puisque son usage n'est actuellement pas approuvé pour ces derniers. Dans les essais cliniques, le dupilumab a entraîné une réduction significative de la gravité et des symptômes de la DA. Il a aussi été associé à une amélioration de la qualité de vie des patients. [50] Le dupilumab est globalement bien toléré, les effets indésirables les plus fréquents incluent la conjonctivite et les réactions au point d'injection. [41] Il sera abordé plus largement dans la troisième partie de cette thèse.

B. Anticorps anti-IL13

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL-13, cytokine impliquée dans la physiopathologie de la DA sévère. En se liant directement à l'IL-13, il bloque l'interaction de cette dernière avec ses récepteurs. [42]

Le tralokinumab a déjà fait la preuve de son efficacité dans l'asthme. De plus, son efficacité et sa bonne tolérance ont aussi été démontrées au cours d'un essai clinique de phase II, dans la DA modérée à sévère de l'adulte résistante aux traitements locaux. Dans cet essai, les patients recevaient un dermocorticoïde de façon concomitante au tralokinumab (45 ou 150 ou 300 mg toutes les 2 semaines en sous-cutané) ou au placebo. À 12 semaines, le pourcentage de patients ayant obtenu l'EASI-50 (c'est-à-dire une amélioration de 50% du score EASI) s'élevait respectivement à 54,1 % ; 67 % et 73,1 % pour les trois différentes posologies *versus* 51,7 % dans le groupe contrôle. L'efficacité du tralokinumab était alors considérée comme significativement supérieure à celle du placebo. [50]

Un essai international de phase III est actuellement en cours de réalisation pour confirmer l'efficacité de la molécule dans la DA. [50]

C. Anticorps anti-IL-31R

La production d'IL-31 contribue au prurit en activant des récepteurs exprimés par les fibres nerveuses sensibles cutanées. Le nemolizumab, anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL-31 (IL-31R), est en cours de développement. [50]

Dans une étude de phase II, des patients adultes atteints de DA modérée à sévère réfractaire aux traitements topiques recevaient pendant 12 semaines un traitement par voie sous-cutanée. Il s'agissait soit d'un placebo (n = 53) soit du nemolizumab pour lequel quatre posologies étaient comparées : 0,1 mg/kg (n = 53), 0,5 mg/kg (n = 54) et 2 mg/kg (n = 52) toutes les 4 semaines ; ou bien 2 mg/kg toutes les 8 semaines. A l'issue des 12 premières semaines de l'étude, tous les critères d'évaluation (score prurit, EASI) étaient significativement réduits dans le groupe nemolizumab avec un effet dose pour les posologies toutes les 4 semaines. Le profil de tolérance était quant à lui rassurant. [50]

Une étude d'extension a ensuite été réalisée en double aveugle pendant 52 semaines de manière à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme du nemolizumab lorsqu'il était injecté toutes les 4 semaines ou toutes les 8 semaines. Finalement, le nemolizumab, utilisé jusqu'à 64 semaines, s'est révélé efficace et globalement bien toléré chez les patients atteints de DA modérée à sévère. [42]

Un essai international de phase III a également été débuté. Le prurit étant un symptôme frustrant et difficile à contrôler, il est espéré que cette nouvelle thérapie améliorera cette morbidité. [42]

D. Anticorps monoclonaux anti-IgE

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE qui s'est avéré décevant dans la DA. En revanche, il dispose d'une AMM en France dans le traitement de l'asthme sévère.

D'autres anticorps monoclonaux présentant une affinité supérieure pour l'IgE sont en cours d'évaluation dans la DA. [50]

E. Inhibiteur de phosphodiesterase 4 (PDE4) topique : le crisaborole

Depuis 2016, le crisaborole a obtenu un accord de commercialisation aux États-Unis mais il n'est cependant pas encore commercialisé en France. Il s'agit d'une petite molécule exerçant une activité anti-inflammatoire au niveau de la peau. [42] Il est indiqué dans le traitement de la DA légère à modérée de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adulte. Il se présente sous forme topique (pommade à 2 %).

Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), une enzyme qui participe à la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Le crisaborole a fait la preuve de son efficacité dans deux essais cliniques de phase III qui comptabilisaient un total de 1522 patients âgés de 2 à 79 ans. Dans le bras traité par crisaborole topique, les scores IGA de 0 (blanchi) ou 1 (léger) obtenus étaient respectivement 32,8% des patients dans le premier essai et 31,4% dans le deuxième *versus* 25,4% et 18% dans les groupes placebo. Les différences étaient considérées comme significatives ($p = 0,038$ et $p < 0,001$). [50]

F. Anti-JAK

Les Janus kinases (JAK-1, JAK-2, JAK-3) sont des protéines de type tyrosine kinase. Elles sont impliquées dans les voies de signalisation de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, en particulier IL-4, IL-5, IL-13 et IL-31, associées à la physiopathologie de la DA [42 ;50]. Les anti-JAK sont des inhibiteurs de tyrosine kinases, qui, en inhibant l'activité des Janus kinases, jouent un rôle anti-inflammatoire. Dans les études sur les modèles de souris atteintes de DA, les anti-JAK ont conduit à une diminution de ces cytokines pro-inflammatoires et à une amélioration de la barrière cutanée. [42]

Certaines de ces molécules sont en développement plus ou moins avancé dans la DA mais aussi dans le psoriasis. Dans une étude ouverte non contrôlée, le tofacitinib a été testé avec succès par voie orale (5 mg deux fois par jour) chez 6 patients présentant une DA modérée à sévère et en échec des traitements systémiques. Une autre étude de phase II, contrôlée *versus* placebo, s'est intéressée au traitement de 69 adultes porteurs d'une DA légère à modérée par une forme topique du tofacitinib (à 2 %). Au bout de 4 semaines, 81,7 % d'entre eux présentaient une réduction significative du score EASI de départ, contre 29,9 % dans le groupe placebo. [50] Des essais cliniques de plus longue durée sont cependant nécessaires, en particulier à cause du potentiel effet immunosuppresseur des anti-JAK. [42]

Enfin, deux autres anti-JAK sont en cours d'essai dans la DA : le baricitinib, un anti-JAK-1 et 2 ainsi que l'upadacitinib, un anti-JAK-1 sélectif. [50]

III. Conclusion sur les biothérapies

L'arrivée sur le marché des biothérapies et thérapies ciblées pour traiter la DA est très attendue depuis de nombreuses années. En effet, cette maladie à forte prévalence entraîne un retentissement important sur la qualité de vie et des difficultés thérapeutiques dans les cas les plus sévères. Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la DA permettront d'affiner le développement des biomédicaments. Leur action ciblée renforcera l'arsenal thérapeutique encore bien insuffisant dans cette pathologie. [50]

L'enjeu pour le futur sera de bien identifier les patients éligibles à ces nouveaux traitements. Il faudra mieux définir les critères de sévérité de la DA et également considérer la place de ces nouveaux traitements chez l'enfant. A l'aide de biomarqueurs et si c'est possible, il sera intéressant de prédire la réponse au traitement. Enfin, il faudra positionner la place de ces traitements par rapport aux autres moyens thérapeutiques disponibles, prendre en compte leurs effets indésirables et leur impact médico-économique *à priori* coûteux.

D'autres approches comme l'immunothérapie par les vaccins, l'injection de cellules souches mésenchymateuses autologues ou encore la transplantation de microbiome autologue sont envisagées mais à un stade encore plus précoce d'évaluation. [50]

Table 2 New investigational agents for treatment of moderate to severe atopic dermatitis ²⁵		
Target	Compound	Trial Phase, Clinicaltrials.gov Identifier
Topical Agents		
AhR	Tapinarof/Benvitimod	2a, NCT02466152/NCT02564055
PDE4	Roflumilast	2a
JAK1, JAK3	Tofacitinib	2a, stopped
JAK1, JAK3	LEO 124249/JTE-052	2a
<i>S aureus</i>	<i>Roseomonas mucosa</i> bacteria	1/2 antecubital AD
<i>S aureus</i>	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	1/2 ventral arm AD
PDE4	Crisaborole	Clinical use
Biologics		
IL-4	Pitrakinra	2a
IL-5	Mepolizumab	2a
IL-12/23P40	Ustekinumab	2a, NCT01806662
IL-13	Tralokinumab	2 completed, NCT02347176
IL-13	Lebrikizumab	2 completed, NCT02340234
IL-4/1L-13R	Dupilumab	Approved for clinical use 2017
IL-17	Secukinumab	2, NCT02594098
IL-22	Fezakinumab (IV)	2, NCT01941537
IL-31R	Nemolizumab	2 complete, NCT01986933
IL-31	BMS-981164	1, NCT01614756
TSLP	Tezepelumab	1 complete, NCT00757042
TSLP-R	MK-8226	1, NCT01732510
IgE	QGE031/Igelizumab	2 complete, NCT01552629

Abbreviations: AhR, aryl hydrocarbon receptor; IV, intravenous; JAK, Janus kinase; PDE, phosphodiesterase; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; TSLP-R, thymic stromal lymphopoietin receptor.

Figure 14. Nouvelles biothérapies en phase de test dans les essais cliniques dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère [42]

Chapitre 13. Éducation thérapeutique des patients et rôles du pharmacien d'officine

I. Éducation thérapeutique

Chez les patients atteints de DA, on observe souvent une mauvaise observance et un traitement non-optimal. Ainsi, un nombre important d'échecs thérapeutiques est constaté en raison notamment d'une mauvaise information fournie par les professionnels de santé aux patients, entraînant une insuffisance d'informations ou bien au contraire une surinformation basée sur des données contradictoires. On peut aussi évoquer d'autres causes qui expliqueraient cette mauvaise observance, comme par exemple la perte de motivation des patients face à la chronicité des poussées, la complexité du traitement, la corticophobie, les effets indésirables ou encore le coût lié à la prise en charge. [59]

Pour faire face à cela et pour une prise en charge optimale de la maladie, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) et du soignant représente un aspect essentiel. Elle apporte un bénéfice significatif chez les patients souffrant de DA en termes de qualité de vie et d'observance. [60] L'éducation thérapeutique peut s'adresser à tous les patients atteints de DA et à leur entourage. Elle ne doit donc pas être seulement réservée aux formes sévères. Ainsi, elle peut être proposée aux patients ayant une qualité de vie altérée, non observants, en échec thérapeutique ou acceptant mal leur maladie. Dans tous les cas, le libre choix d'intégrer ou non un programme d'ETP revient au patient car la motivation est un critère essentiel à sa réussite.

A. Définition

L'éducation thérapeutique est définie par l'OMS comme un processus intégré aux soins qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients en les aidant à s'autonomiser, à acquérir et à conserver des compétences afin de les aider à vivre de manière optimale leur maladie. [59]

B. Objectifs

Les objectifs d'un programme d'ETP sont multiples. [61] Ils concernent les patients, leur famille mais aussi les soignants et permettent :

- D'aider le patient à acquérir un savoir-faire afin d'améliorer son état de santé et sa qualité de vie puisque le traitement repose essentiellement sur des soins locaux qui nécessitent une bonne utilisation.
- D'améliorer l'observance du traitement. En effet, comme nous l'avons vu, certaines craintes ou préjugés comme la corticophobie sont à l'origine d'un grand nombre d'échecs thérapeutiques. L'éducation thérapeutique apporte des réponses à toutes

les interrogations portant sur les traitements, leur utilisation et leurs possibles effets indésirables.

- D'améliorer la relation entre le soignant et le patient puisque la mise en place d'un programme permet d'installer une relation de confiance partagée.
- D'écouter autrement le patient et de le prendre en compte dans sa globalité. En effet, le patient et sa famille ont besoin, au-delà d'une information brute, d'un temps pour exprimer leurs difficultés, leurs connaissances et leurs craintes.
- Enfin, pour les soignants, l'éducation thérapeutique est une opportunité de sortir d'une logique d'échec thérapeutique souvent associée à la prise en charge des maladies chroniques dermatologiques comme la DA.

C. Les 4 étapes de mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient ou ETP est un processus en 4 étapes. [59]

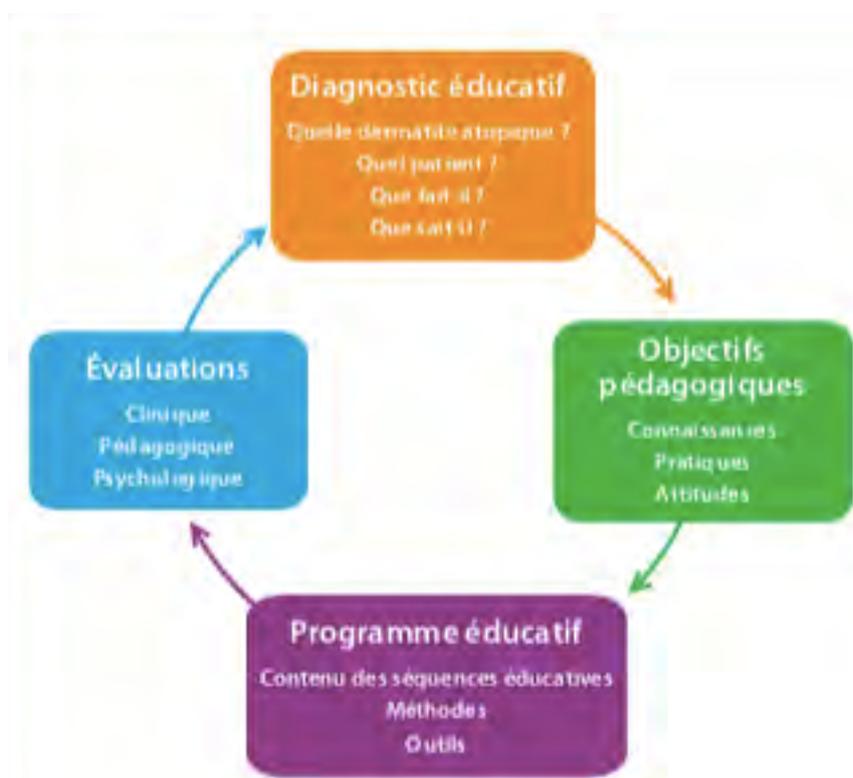


Figure 15. Étapes de la mise en place d'un programme d'ETP [59]

1. Le diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif est un temps de bilan partagé avec le patient. Il consiste à instaurer une relation de confiance partagée entre le patient et le médecin. Il se fait généralement sous la forme d'un entretien d'une heure et avec des questions ouvertes pour que le patient s'exprime le plus possible. Il ne s'agit pas de se concentrer uniquement sur les

symptômes du patient mais plutôt de le faire s'exprimer sur la façon dont il vit la maladie et les traitements qu'il utilise, ses difficultés, son environnement, ses projets et ce qu'il attend du programme. Cet état des lieux permet de noter les points forts et les points faibles de la prise en charge du patient et d'apprécier sa motivation. [61]

Au terme de l'entretien, en fonction des priorités retenues et de l'adhésion du patient, des objectifs seront définis afin de construire un programme personnalisé.

2. Définir un programme d'éducation thérapeutique personnalisé

Le programme personnalisé se construit en fonction des besoins mis en avant lors du diagnostic éducatif. Ensemble, le patient et le médecin définissent des objectifs à atteindre, qui sont appelés objectifs d'apprentissage. Cette personnalisation du programme permet de responsabiliser le patient, de le motiver afin qu'il s'engage à réaliser les objectifs fixés. Ce programme personnalisé vise à rendre le patient plus autonome et l'aide à acquérir un savoir-faire et des connaissances afin qu'il vive au mieux sa maladie. [61]

Pour un enfant, les compétences à acquérir peuvent être de savoir reconnaître les zones rouges à traiter, d'appliquer son émollient seul sans l'aide de ses parents ou encore de connaître des astuces pour éviter de se gratter.

Pour un adulte, les compétences à acquérir peuvent être d'appliquer la bonne dose de dermocorticoïde au bon endroit et à la fréquence indiquée, de savoir à quels moments arrêter son traitement, le continuer ou le reprendre, et de gérer sa douleur sans l'aide d'un soignant.

Une fois que le programme est défini, des séances individuelles et/ou collectives sont proposées au patient pour l'aider à le mettre en pratique.

3. Planifier et mettre en œuvre les séances

La participation du patient aux séances d'éducation thérapeutique est le meilleur moyen pour qu'il puisse acquérir de nouvelles compétences et qu'il atteigne les objectifs fixés. Les séances, qu'elles soient théoriques, informatives ou pratiques, impliquent toujours la participation du patient qui doit être acteur pour accepter et intégrer le changement. [61]

Deux types de séances existent, individuelles ou collectives. [43] La durée des ateliers et la variété des outils et techniques utilisés dépendent des besoins éducatifs du patient et des ressources de la structure qui les accueille.

4. Évaluer les compétences acquises

L'évaluation permet de vérifier si le patient a atteint les objectifs d'apprentissage prévus et acquis les compétences demandées. Elle peut intervenir à toutes les étapes du programme, que ce soit au début, au cours ou à la fin de la démarche afin de détecter les éventuelles difficultés rencontrées et de réajuster les objectifs si besoin. L'évaluation est capitale car elle permet de faire le point sur le vécu et l'adaptation du patient à sa maladie chronique. Elle se fait notamment grâce l'utilisation de techniques et d'outils d'éducation thérapeutique spécialisés. [61]

D. Les écoles de l'atopie

Les écoles de l'atopie sont des centres spécialisés dédiés à l'éducation thérapeutique des patients et de leur entourage. [61] Elles sont des lieux d'écoute et d'échanges et sont essentiellement retrouvées à l'hôpital où des équipes pluridisciplinaires dédiées mettent en place des ateliers animés. En France, on compte actuellement 19 écoles de l'atopie, dont celle du CHU de Nantes, la première à avoir été créée en 2000 par le Professeur Jean-François Stalder. [43]

II. Rôle du pharmacien et conseils à l'officine

Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié auprès des patients et des familles confrontés à la DA. En plus de la délivrance de dermocorticoïdes, il intervient à plusieurs niveaux : explication du mode d'application, évaluation de la compréhension du malade vis-à-vis de son traitement, détection des effets indésirables ou encore conseils d'hygiène. Il peut également répondre aux questions que les patients n'osent pas ou ont oublié de poser à leur dermatologue. [62]

A. Observance et lutte contre la corticophobie

Le pharmacien intervient sur le point essentiel que représente l'observance thérapeutique. Celle-ci est indispensable au long cours pour limiter les périodes de poussées et éviter la progression de la maladie. La DA étant une affection chronique, sa guérison ne peut pas être envisagée comme un objectif proche. L'adhérence et l'observance du traitement par le patient sont donc primordiales. Cette dernière est globalement faible au cours des maladies chroniques (50%) et diminue à 30% si l'utilisation de traitements locaux est nécessaire, comme c'est le cas pour la DA. [62] En effet, l'usage de soins locaux, comme les dermocorticoïdes, est incontournable mais conduit bien souvent à une réticence des patients - avouée ou non - qui n'a pas lieu d'être puisque leur utilisation bien conduite est efficace et non dangereuse. [48]

Ce phénomène historique, appelé corticophobie, vient de leur utilisation abusive dans les années 1950-1960, qui a entraîné l'apparition d'effets indésirables sévères. La corticophobie est aujourd'hui encore responsable d'échecs thérapeutiques qui sont liés à une mauvaise observance du traitement. Une étude française récente a établi une corticophobie chez 80,7% des patients atteints de DA ou de leurs parents, et une non-observance thérapeutique dans 36% des cas. [62] Au cours de leur exercice professionnel, les pharmaciens sont confrontés quotidiennement aux questions et aux craintes des patients vis-à-vis de l'utilisation de leurs dermocorticoïdes. La disparité et les contradictions dans le discours des professionnels de santé constituent le principal facteur de crainte exprimé par les patients.

Le pharmacien de par sa proximité et sa disponibilité, joue alors un rôle clé dans la délivrance d'informations valides et cohérentes. L'importance de son discours est primordiale et il doit avoir un niveau de connaissances suffisant sur la maladie comme sur les dermocorticoïdes. Un manque de clarté est susceptible d'être anxiogène et d'accroître la corticophobie. Des actions de formation auprès des pharmaciens d'officine, en collaboration avec les dermatologues, doivent être mises en place, tout cela afin de limiter la méfiance des familles, réduire les erreurs d'utilisation et améliorer l'observance thérapeutique. [62]

B. Conseils aux patients

Outre son rôle dans la lutte contre la corticophobie et le maintien d'une bonne observance, le pharmacien d'officine doit aussi apporter aux patients des conseils simples, que ce soit en matière de traitement ou d'hygiène, à suivre et à réaliser quotidiennement pour améliorer leur maladie et leur qualité de vie.

1. Conseils pour le traitement

Le pharmacien doit expliquer aux patients le bon maniement des dermocorticoïdes et leurs effets indésirables, dont la crainte ne doit pas en limiter l'usage. Par exemple, ceux-ci ne doivent pas être appliqués en quantité excessive, ni sur la peau saine. [46]

L'utilisation des émoullients doit quant à elle être la plus large possible. L'application doit être généreuse, de préférence deux fois par jour, afin d'aider à réduire la sécheresse cutanée. [47] Il est fortement recommandé d'appliquer l'hydratant immédiatement à la sortie du bain ou de la douche et après tout contact avec de l'eau afin de préserver l'hydratation de la peau. [41] Il est également recommandé d'augmenter les applications d'émoullients par temps froid et sec. [30]

2. Mesures d'hygiène

Le bain doit être pris de façon quotidienne à température tiède (27 à 30 °C) et de façon courte (5 à 10 minutes). La douche doit être privilégiée car elle est plus rapide, exception faite des enfants en bas-âge. Les patients doivent utiliser des pains ou des gels sans savon et doivent s'essuyer en tamponnant avec leur serviette pour éviter les irritations de la peau. [47]

Il faut conseiller aux patients de préférer le port de vêtements en coton ou en soie et d'éviter les textiles irritants comme la laine et les tissus synthétiques. Les vêtements trop chauds qui favorisent la sudation sont aussi à proscrire.

D'ailleurs, dans la chambre, la température doit être maintenue fraîche et il n'est pas recommandé de trop se couvrir la nuit. [30]

Les patients doivent aussi éviter toute exposition avec le tabac.

Le calendrier vaccinal doit être respecté chez les enfants atteints de DA, sauf en période de forte poussée. [47]

Une personne ayant une poussée d'herpès doit absolument éviter d'entrer en contact étroit avec un patient atteint de DA du fait du risque d'infection herpétique grave chez celui-ci, surtout en période de poussée. [46]

3. Mesures vis-à-vis des allergènes

Pour se prévenir de l'exposition aux allergènes, le pharmacien peut recommander aux patients d'éviter le contact avec des animaux domestiques (en particulier les chats).

Un dépoussiérage fréquent de la maison est nécessaire afin d'éviter les nids à poussière que l'on retrouve souvent sur les tapis par exemple. De plus, il est conseillé de bien aérer la chambre tous les jours, notamment pour en contrôler son humidité. [30]

Chez l'adulte, les régimes d'éviction alimentaire n'ont pas d'intérêt. En ce qui concerne les enfants, il n'est pas recommandé d'initier un régime d'éviction alimentaire sans bilan allergologique préalable, particulièrement pour les protéines du lait de vache chez le nourrisson. Sans amélioration à 1 mois, le régime ne doit pas être poursuivi. Enfin, le rôle bénéfique ou non de l'allaitement n'a jamais été démontré. [47]

TROISIEME PARTIE : LE DUPILUMAB, PREMIERE BIOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Chapitre 1. Présentation générale du dupilumab

A. Dénomination et forme pharmaceutique

Le dupilumab est un anticorps monoclonal commercialisé sous le nom de Dupixent[®]. Il se présente sous la forme d'une solution injectable en sous-cutané, dans une seringue préremplie. [63] Il s'agit de l'unique façon d'administrer le médicament. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle et exempte de particules visibles.

B. Production et composition

1. Production

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

2. Composition

Le principe actif du Dupixent[®] est le dupilumab, dosé à 300 mg. Chaque seringue préremplie est à usage unique et contient 300 mg de dupilumab dans 2 mL de solution (soit 150 mg/mL).

Les excipients retrouvés dans la composition du médicament sont l'arginine chlorhydrate, l'histidine, le polysorbate 80 (E433), l'acétate de sodium trihydraté, l'acide acétique glacial (E260), le saccharose et l'eau ppi. [45]

C. Indications thérapeutiques

1. Dermatite atopique

Dupixent[®] est indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. [63]

2. Asthme

Dupixent[®] est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

3. Polypose naso-sinusienne

Dupixent[®] est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie.

Nous allons ici nous intéresser à l'utilisation du Dupixent[®] dans l'indication de la DA.

D. Posologie et mode d'administration

1. Posologie

a. Chez l'adulte atteint de DA

Le schéma posologique recommandé du dupilumab est une dose initiale de charge de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie d'une dose d'entretien de 300 mg à administrer toutes les deux semaines. [45]

b. Chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA

Pour un poids corporel de moins de 60 kg, la dose initiale recommandée est de 400 mg (deux injections de 200 mg), suivie de 200 mg administrés toutes les deux semaines. Cependant, à la date du 14/02/2020, la spécialité Dupixent à 200 mg n'est pas encore commercialisée en France. [45]

Pour un poids corporel de plus 60 kg, la dose initiale recommandée est de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines.

c. Chez les patients âgés de moins de 12 ans atteints de DA

La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies et actuellement aucune donnée n'est disponible.

Le dupilumab peut être utilisé avec une corticothérapie locale concomitante. Il est aussi possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses ou les parties génitales. [63]

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement. Les patients qui présentent initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris.

2. Mode d'administration

L'administration du médicament se fait par des injections sous-cutanées.

Le patient peut s'auto-injecter le dupilumab si le professionnel de santé juge cela approprié. Sinon un soignant peut le lui administrer. Une formation préalable adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab doit être assurée. [63]

Les injections se font dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm qui entoure le nombril. Si elles sont réalisées par une tierce personne, elles peuvent aussi être faites dans la partie supérieure du bras. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. [45]

En ce qui concerne la dose initiale de 600 mg, il faut administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents.

E. Prescription, délivrance et prise en charge

Le dupilumab (Dupixent®) est un médicament d'exception inscrit sur liste I. Il est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. De plus, sa prescription et son

renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en oto-rhino-laryngologie. [45]

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

Le prix de deux seringues préremplies à 300 mg est de 1435,65 euros. [64]

Dans sa seule indication « traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique », le dupilumab est inscrit sur la liste des spécialités remboursables et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Il est remboursé à 65% par la sécurité sociale.

En revanche à la date du 14/02/2020, pour ses autres indications, notamment la DA de l'adolescent âgé de 12 ans et plus, il n'est pas remboursable ni agréé aux collectivités. La demande est à l'étude. [45]

F. Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13. Ces interleukines sont des cytokines produites en quantité excessive dans certaines pathologies inflammatoires de type 2 telles que la DA. Elles entretiennent alors l'inflammation chronique, altèrent la barrière cutanée et favorisent la production d'IgE. [50] Le dupilumab, en inhibant la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4R α), et la signalisation à la fois de l'IL-4 et l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α), permet de diminuer les concentrations de ces médiateurs de l'inflammation. [45]

Au cours des essais cliniques conduits dans la DA, le traitement par le dupilumab a été associé à des diminutions des concentrations de biomarqueurs immunologiques de type 2 (chimiockine thymique, IgE sériques totales, IgE sériques spécifiques d'un allergène). De plus, une diminution du taux de lactate déshydrogénase, un biomarqueur associé à l'activité et à la gravité de la DA, a également été observée. [63]

G. Effets indésirables et contre-indications

1. Effets indésirables

a. Chez les adultes atteints de DA

La sécurité du dupilumab chez les adultes a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de DA. [63]

Au total, les effets indésirables observés pendant les essais cliniques ont été, selon la fréquence :

- très fréquent ($\geq 1/10$) : réaction au site d'injection.
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) : conjonctivite, herpès oral, hyperéosinophilie, céphalées, conjonctivite allergique, prurit oculaire, blépharite.
- très rare ($< 1/10\ 000$) : maladie sérique/réaction de type maladie sérique.

b. Chez les adolescents atteints de DA

La sécurité du dupilumab chez les adolescents a été évaluée dans une étude réalisée sur 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez les adultes atteints de DA. [45]

Une étude d'extension en ouvert chez des patients adolescents atteints de DA (AD-1434) a évalué la sécurité à plus long terme du dupilumab. Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526 et en accord avec celui observé chez les adultes. [63]

2. Contre-indications

Le dupilumab est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

H. Mises en garde et précautions d'emploi

1. Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être consignés de manière claire par le pharmacien.

2. Hypersensibilité

En cas de survenue d'une réaction systémique d'hypersensibilité (immédiate ou retardée), l'administration du dupilumab doit être interrompue immédiatement et un traitement adapté doit être instauré. De très rares cas de maladie sérique ou de réactions anaphylactiques ont été signalés après l'administration du dupilumab. [45]

3. Corticoïdes

Les corticostéroïdes systémiques, topiques ou inhalés ne doivent pas être interrompus brutalement après l'instauration du traitement par le dupilumab. Les réductions de la dose de corticostéroïdes, le cas échéant, doivent être progressives et effectuées sous le contrôle direct d'un médecin. Une réduction de la dose de corticostéroïdes peut être associée à des symptômes systémiques de sevrage et/ou révéler des affections précédemment disparues avec la corticothérapie systémique.

4. Infection par des helminthes

Le dupilumab, en inhibant les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, peut altérer la réponse immunitaire, notamment contre les infections par des helminthes. Les patients qui ont présenté des infections par des helminthes au cours des essais cliniques en ont été exclus. Si un patient présente une infection par les helminthes, il doit être traité avant de commencer un traitement par dupilumab. Si un patient est infecté au cours d'un traitement par dupilumab et ne répond pas au traitement anti-helminthique, alors le traitement par dupilumab doit être interrompu jusqu'à la guérison de l'infection. [63]

5. Événements apparentés à une conjonctivite

Les patients traités par dupilumab présentant une conjonctivite qui ne guérit pas après un traitement standard doivent passer un examen ophtalmologique.

6. Patients atteints de DA présentant un asthme associé

Les patients traités par le dupilumab pour une DA modérée à sévère et qui ont également un asthme associé ne doivent pas modifier ou arrêter leur traitement antiasthmatique sans avoir consulté leur médecin. Après l'arrêt du dupilumab, ces patients doivent être étroitement surveillés.

7. Vaccination

Les vaccins vivants et les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le dupilumab. Avant d'initier un traitement par dupilumab, il est recommandé de vérifier que les patients sont à jour dans leur vaccination par les vaccins vivants et atténués, selon le calendrier vaccinal en vigueur. En revanche, aucune interaction néfaste entre les vaccins non vivants et le dupilumab n'a été observée. Par conséquent, les patients traités par dupilumab peuvent recevoir des vaccins inactivés ou non vivants. [63]

I. Fertilité, grossesse et allaitement

1. Fertilité

Les études précliniques effectuées chez l'animal n'ont montré aucune altération de la fertilité. [63]

2. Grossesse

Les données sur l'utilisation du dupilumab chez la femme enceinte sont limitées. Les études précliniques chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction. Le dupilumab ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

3. Allaitement

On ne sait pas si le dupilumab est excrété dans le lait maternel ou absorbé par voie systémique après ingestion. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par dupilumab en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

J. Surdosage

En cas de surdosage par le dupilumab, il n'y a pas de traitement spécifique. Le patient doit être surveillé afin de déceler des signes et symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

K. Interactions et pharmacocinétique

1. Interactions

Il n'est pas attendu d'interaction pharmacocinétique avec le dupilumab.

Les analyses de population n'ont pas mis en évidence un effet du dupilumab sur la pharmacocinétique (PK) chez les patients présentant un asthme modéré à sévère.

De plus, les effets du dupilumab sur la PK des substrats du cytochrome (CYP) ont été évalués au cours d'une étude clinique de patients atteints de DA. Les données recueillies lors de cette étude ont montré que le dupilumab n'entraînait aucun effet cliniquement significatif sur l'activité de CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, ou CYP2C9, principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments. [45]

2. Pharmacocinétique

a. Absorption

Pour atteindre la concentration sérique maximale (C_{max}) après l'injection sous-cutanée d'une dose unique de 75 à 600 mg de dupilumab, les temps médians écoulés (t_{max}) étaient de 3 à 7 jours.

La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration sous-cutanée d'une dose a été évaluée grâce à une analyse PK de population. Elle est similaire entre les patients, variant de 61 % à 64 %.

Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes à la semaine 16, que ce soit après l'administration d'une première dose de charge de 600 mg puis de doses de 300 mg une semaine sur deux ou alors après l'administration d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines sans dose de charge. Dans les essais cliniques, la moyenne (\pm écart type) des concentrations résiduelles à l'état d'équilibre variait de $69,2 \pm 36,9$ $\mu\text{g/ml}$ à $80,2 \pm 35,3$ $\mu\text{g/ml}$ pour une dose de 300 mg. [45]

b. Distribution

Lors de l'analyse PK de population, le volume de distribution du dupilumab a été estimé à 4,6 litres. Cela indique que le médicament se distribue principalement dans le système vasculaire.

c. Métabolisme

Le dupilumab étant une protéine, il est anticipé qu'il est métabolisé et dégradé en petits peptides et acides aminés. Aucune étude spécifique du métabolisme n'a donc été menée lors des études précliniques. [45]

d. Élimination

L'élimination du dupilumab se fait par l'intermédiaire de voies parallèles linéaires et non linéaires en fonction de sa concentration. A faibles concentrations, l'élimination du dupilumab se fait surtout par liaison non linéaire saturable à la cible qui est le récepteur IL-4R α . A hautes concentrations, son élimination se fait principalement par le biais d'une voie protéolytique non saturable.

L'analyse PK de population a déterminé le délai médian pour que les concentrations du dupilumab diminuent en dessous de la limite inférieure de détection après la dernière dose à l'état d'équilibre. Ce délai était alors de 9 semaines pour le schéma thérapeutique 200 mg 1 fois toutes les 2 semaines, de 10 à 11 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 13 semaines pour le schéma thérapeutique 300 mg 1 fois par semaine. [63]

e. Linéarité/non-linéarité

En raison d'une clairance non-linéaire, l'exposition au dupilumab, mesurée par l'aire sous la courbe de la concentration (AUC) en fonction du temps, augmente avec la dose d'une façon plus que proportionnelle suite à des injections sous-cutanées uniques comprises entre 75 et 600 mg.

f. Populations spéciales

1) Sexe

Au cours de l'analyse de PK de population, aucune corrélation entre le sexe et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée.

2) Population pédiatrique et sujets âgés

La PK du dupilumab n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans atteints de DA.

Chez les sujets âgés, aucune corrélation entre l'âge et un impact cliniquement significatif sur l'exposition systémique du dupilumab n'a été observée au cours de l'analyse de PK de population.

3) Insuffisance hépatique

Le dupilumab étant un anticorps monoclonal, il ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie hépatique. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance hépatique sur la PK du dupilumab.

4) Insuffisance rénale

Étant un anticorps monoclonal, le dupilumab ne devrait pas être éliminé de manière importante par voie rénale. Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une insuffisance rénale sur la PK du dupilumab. De plus, l'analyse PK de population n'a pas mis en évidence un impact cliniquement significatif d'une insuffisance rénale légère ou modérée sur l'exposition systémique au dupilumab. Enfin, très peu de données sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

5) Poids corporel

Les concentrations résiduelles de dupilumab étaient inférieures chez les sujets dont le poids corporel était élevé, sans que cela n'ait de conséquence sur l'efficacité.

Chapitre 2. Études précliniques

I. Reproduction, fertilité, développement pré et post-natal

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée (comprenant notamment la pharmacologie de sécurité) et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. [63]

Des études sur la fertilité réalisées chez des souris mâles et femelles en utilisant un anticorps de substitution dirigé contre le récepteur IL-4R α n'ont montré aucune altération de la fertilité.

Au cours d'une étude sur la reproduction chez le singe et en utilisant un anticorps de substitution spécifique du récepteur IL-4R α à des concentrations de saturation, aucune malformation fœtale n'a été observée.

Une étude élargie du développement pré et post-natal a montré que le médicament ne produisait pas d'effet indésirable sur les femelles gravides ou leurs progénitures jusqu'à 6 mois après la naissance. [63]

II. Mutagénicité

Le potentiel mutagène du dupilumab n'a pas été étudié. Cependant, on ne s'attend pas à ce que des anticorps monoclonaux altèrent l'ADN ou les chromosomes et soient de ce fait mutagènes. [45]

III. Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogenèse n'a été réalisée avec le dupilumab. Cependant, l'évaluation des informations disponibles en ce qui concerne l'inhibition des récepteurs IL-4R α et les données de toxicologie chez l'animal avec des anticorps de substitution n'indique pas un risque accru de cancer pour le dupilumab. [63]

Chapitre 3. Essais cliniques ayant démontré l'efficacité et la tolérance du dupilumab dans la DA de l'adulte

I. Données disponibles

Préalablement à la mise sur le marché du médicament, cinq essais cliniques de phase III, comparatifs *versus* placebo, randomisés en double aveugle, ont évalué l'efficacité et la tolérance du dupilumab dans le traitement de la DA chez l'adulte.

Parmi eux, quatre études ont été menées chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique, dont :

- L'étude CHRONOS, qui a comparé l'utilisation du dupilumab en association à un dermocorticoïde *versus* l'utilisation d'un placebo en association à un dermocorticoïde. [65]
- Les études SOLO 1 et SOLO 2, de même méthodologie, qui ont comparé le dupilumab en monothérapie *versus* un placebo. [66]
- L'étude SOLO CONTINUE, qui était l'étude d'extension des études SOLO 1 et 2. [67]

La cinquième étude est l'étude CAFE. [68] Celle-ci a comparé le dupilumab associé aux dermocorticoïdes *versus* un placebo associé aux dermocorticoïdes chez des patients atteints de DA sévère, nécessitant un traitement systémique et pour lesquels la ciclosporine n'était pas appropriée pour cause d'échec, d'intolérance, de contre-indication ou d'utilisation déconseillée.

Tous ces essais cliniques ont évalué plusieurs schémas d'administration du dupilumab. Seuls les résultats du schéma d'injection Q2W (1 injection toutes les 2 semaines), qui a été retenu dans l'AMM, sont présentés dans cette thèse. Exception faite de l'étude SOLO CONTINUE durant laquelle les patients ont reçu le dupilumab selon le schéma Q1W (1 injection par semaine) ou Q2W. Ces derniers ont été rassemblés dans un même groupe pour l'analyse prévue du protocole.

II. Présentation et résultats des essais cliniques

A. Étude CHRONOS

1. Présentation de l'étude CHRONOS

L'étude CHRONOS a été menée pour démontrer l'efficacité et la sécurité du dupilumab en association avec des dermocorticoïdes dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. [65]

	Étude CHRONOS
Objectif principal	Évaluer l'efficacité à S16 (semaine 16) de l'association dupilumab + dermocorticoïdes (DC) selon deux schémas posologiques (Q1W et Q2W) <i>versus</i> placebo + DC ; chez des adultes atteints de DA modérée à sévère en échec ou intolérants aux traitements topiques d'activité modérée à forte (éligibles à un traitement systémique).
Type d'étude	Étude de phase III <i>versus</i> placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle.
Traitements et schéma de l'étude	<p>Injections sous-cutanées de dupilumab ou de placebo</p> <p>3 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg Q1W + DC* (effectif n = 319) - Dupilumab 300 mg Q2W + DC (effectif n = 106) - Placebo + DC (effectif n = 315) <p>Dose de charge à J1 de 600 mg de dupilumab ou de placebo</p> <p>Puis doses d'entretien de 300 mg pendant 52 semaines</p> <p>*DC d'activité modérée ou faible à appliquer 1 fois par jour</p> <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude</p>
Durée de l'étude	52 semaines de traitement puis 12 semaines de suivi
Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - DA chronique depuis au moins 3 ans - Intolérance ou échec d'un traitement topique ou d'un traitement systémique 6 mois avant l'inclusion - Score IGA \geq 3 - Atteinte cutanée \geq 10 % de la surface corporelle - Score EASI \geq 16 - Score NRS moyen d'intensité du prurit \geq 3 - N'ayant pas reçu un traitement topique dans les 7 jours - N'ayant pas reçu de traitement systémique (corticoïdes, ciclosporine, méthotrexate (MTX), interféron gamma (IFN-γ), inhibiteurs de JAK, azathioprine (AZA), mycophénolate mofétil (MMF)) ou photothérapie dans les 4 semaines
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 - Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration du score EASI \geq 75 %) entre l'inclusion et S16

Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 - Pourcentage de patients atteignant IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S52 - Pourcentage de patients atteignant EASI-75 à S52 - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S52 - Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du SCORAD - Variation entre l'inclusion et S16 du score DLQI - Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS (anxiété, dépression)
--	---

2. Résultats de l'étude

a. Co-critères de jugement principaux

1) Score IGA

Le pourcentage de patients ayant un IGA = 0 ou IGA = 1 à S16 était significativement supérieur dans le groupe sous dupilumab (38,7%) par rapport au groupe placebo (12,4%) avec $p < 0,001$.

2) Score EASI

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI-75, c'est-à-dire une diminution de 75 % du score EASI, entre l'inclusion et S16 a été significativement plus important dans le groupe sous dupilumab (68,9% vs 23,2%) avec $p < 0,001$.

L'analyse des résultats des co-critères de jugement principaux dans l'étude CHRONOS démontre l'efficacité supérieure du dupilumab par rapport au placebo.

b. Principaux critères de jugement secondaires

Mis à part l'amélioration du score HADS qui n'était pas significativement différente entre les groupes dupilumab et placebo, tous les autres critères de jugement secondaires (présentés dans le tableau de l'étude CHRONOS) étaient significativement améliorés ou plus importants dans les groupes traités avec le dupilumab ($p < 0,001$).

c. Tolérance

39,1% des patients sous dupilumab ont terminé l'étude, contre 34% des patients sous placebo. Dans le groupe du dupilumab, 1,8% des patients ont arrêté leur traitement suite à un évènement indésirable (vs 7,6% groupe placebo).

Par ailleurs, 3,6% des patients sous dupilumab ont présenté au moins un évènement indésirable grave (vs 5,1% groupe placebo). Un seul de ces évènements indésirables graves était dû au dupilumab, il s'agissait d'une exacerbation de la DA.

Enfin, 33,6% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable lié au traitement (vs 28,6% groupe placebo). Ces derniers étaient, par ordre de fréquence d'apparition, des réactions au site d'injection, des conjonctivites allergiques, des céphalées, des blépharites, de la fièvre, un œil sec, une hyperémie oculaire ou une pharyngite.

B. Études SOLO 1 et SOLO 2

Les études SOLO 1 et SOLO 2 ont été réalisées pour démontrer l'efficacité et la sécurité du dupilumab en monothérapie dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. [66]

1. Présentation des études SOLO 1 et SOLO 2

	Études SOLO 1 et SOLO 2
Objectif principal	Évaluer l'efficacité à S16 du dupilumab en monothérapie selon deux schémas posologiques (Q1W et Q2W) <i>versus</i> placebo ; chez des adultes atteints de DA modérée à sévère en échec ou intolérants aux traitements topiques d'activité modérée à forte (éligibles à un traitement systémique).
Type d'étude	Études de phase III, de schémas similaires, comparant le dupilumab <i>versus</i> placebo, multicentriques, randomisées, en double aveugle.

<p>Traitements et schéma de l'étude</p>	<p>Administration par injections sous-cutanées</p> <p>3 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg Q1W - Dupilumab 300 mg Q2W (avec n = 224 pour SOLO 1 et n = 233 pour SOLO 2) - Placebo (avec n = 224 pour SOLO 1 et n = 236 pour SOLO 2) <p>Dose de charge à J1 de 600 mg de dupilumab ou de placebo</p> <p>Puis doses d'entretien de 300 mg pendant 16 semaines</p> <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude</p>
<p>Durée de l'étude</p>	<p>16 semaines de traitement puis 12 semaines de suivi, et extension vers SOLO CONTINUE</p>
<p>Principaux critères d'inclusion et de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Age \geq 18 ans - DA chronique depuis au moins 3 ans - Intolérance ou échec d'un traitement topique ou d'un traitement systémique 6 mois avant l'inclusion - Score IGA \geq 3 - Atteinte cutanée \geq 10 % de la surface corporelle - Score EASI \geq 16 - Score NRS moyen d'intensité du prurit \geq 3 - N'ayant pas reçu un traitement topique dans les 7 jours - N'ayant pas reçu de traitement systémique (corticoïdes, ciclosporine, MTX, IFN-γ, inhibiteurs de JAK, AZA, MMF) ou photothérapie dans les 4 semaines
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients atteignant un score IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 - Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration du score EASI \geq 75 %) entre l'inclusion et S16
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction \geq 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre l'inclusion et S16 - Variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI - Pourcentage de patients atteignant EASI-50 à S16 - Pourcentage de patients atteignant EASI-90 à S16 - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du SCORAD - Variation entre l'inclusion et S16 du score DLQI

	- Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS (anxiété, dépression)
--	--

2. Résultats des études

a. Co-critères de jugement principaux

1) Score IGA

Dans les études SOLO 1 et SOLO 2, le pourcentage de patients ayant un IGA = 0 ou IGA = 1 à S16 était significativement supérieur dans les groupes sous dupilumab (respectivement de 37,9% et de 36,1%) par rapport aux groupes placebo (respectivement de 10,3% et de 8,5%) avec $p < 0,001$.

2) Score EASI

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI-75, entre l'inclusion et S16 a été significativement plus important dans les groupes sous dupilumab (respectivement de 51,3% et de 44,2%) par rapport aux groupes placebo (respectivement de 14,7% et de 11,9%) avec $p < 0,001$.

L'analyse des résultats des co-critères de jugement principaux des études SOLO 1 et SOLO 2 démontre l'efficacité supérieure du dupilumab par rapport au placebo.

b. Principaux critères de jugement secondaires

Tous les critères de jugement secondaires (présentés dans le tableau ci-dessus) ont été significativement améliorés ou plus importants dans les groupes traités avec le dupilumab ($p < 0,001$).

c. Tolérance

1) Étude SOLO 1

81,2% des patients sous dupilumab ont terminé l'étude, contre 73,4% des patients sous placebo. Dans le groupe du dupilumab, 1,7% des patients ont arrêté leur traitement suite à un événement indésirable (vs 0,9% groupe placebo).

Par ailleurs, 3,1% des patients sous dupilumab ont présenté un événement indésirable grave (vs 5% groupe placebo). Un seul de ces événements indésirables graves était dû au dupilumab, il s'agissait d'un infarctus du myocarde.

Enfin, 28,8% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable lié au traitement (vs 18% groupe placebo). Ces derniers étaient, par ordre de fréquence d'apparition, des réactions au site d'injection, des céphalées, des infections respiratoires hautes, des conjonctivites ou de la fièvre.

2) Étude SOLO 2

84,3% des patients sous dupilumab ont terminé l'étude, contre 69,2% des patients sous placebo. Dans le groupe du dupilumab, 0,8 % des patients ont arrêté leur traitement suite à un évènement indésirable (vs 2,1% groupe placebo).

Par ailleurs, 1,7% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable grave (vs 5,6% groupe placebo). Aucun évènement indésirable grave n'était lié au dupilumab.

Enfin, 27,1% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable lié au traitement (vs 20,9% groupe placebo). Ces derniers étaient, par ordre de fréquence d'apparition, des réactions au site d'injection, des conjonctivites, une asthénie ou une éosinophilie.

C. Étude SOLO CONTINUE : extension de SOLO 1 et SOLO 2

1. Présentation de l'étude SOLO CONTINUE

L'étude SOLO CONTINUE a été menée pour démontrer le maintien et la durabilité de la réponse thérapeutique sous dupilumab en monothérapie. Pour cela, les patients des études SOLO 1 et SOLO 2, traités par dupilumab pendant 16 semaines et qui avaient obtenu un score IGA = 0 ou 1 et/ou un EASI-75, ont à nouveau été randomisés dans l'étude SOLO CONTINUE. Ils ont reçu le dupilumab ou le placebo pendant 36 semaines supplémentaires, conduisant à une durée cumulée totale de 52 semaines de traitement. [67]

	Étude SOLO CONTINUE
Objectif principal	Évaluer l'efficacité de différents schémas posologiques du dupilumab en monothérapie pour maintenir la réponse obtenue après 16 semaines de traitement initial dans les études SOLO 1 et SOLO 2.
Type d'étude	Étude d'entretien de phase III versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle.
	Injections sous-cutanées de dupilumab ou de placebo 5 bras : - Dupilumab 300 mg Q1W - Dupilumab 300 mg Q2W

Traitements et schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Dupilumab 300 mg Q4W (1 injection toutes les 4 semaines) - Dupilumab 300 mg Q8W (1 injection toutes les 8 semaines) - Placebo Q1W <p>Avec n = 169 pour le groupe dupilumab QW/Q2W et n = 83 pour le groupe placebo</p> <p>Doses d'entretien pendant 36 semaines.</p> <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude.</p>
Durée de l'étude	36 semaines de traitement supplémentaires + 12 semaines de suivi
Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant terminé l'étude SOLO 1 ou SOLO 2 - Ayant eu une bonne réponse au traitement (EASI-75 et/ou IGA 0-1 atteint à S16) - N'ayant pas reçu de traitement de secours durant l'étude SOLO 1 ou SOLO 2 - N'ayant pas arrêté définitivement le traitement lors d'une des deux études initiales
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Différence entre les pourcentages de variation du score EASI de J0 (SOLO 1 ou 2) à S36 (SOLO CONTINUE) et de J0 (SOLO 1 ou 2) à J0 (SOLO CONTINUE). - Pourcentage de patients atteignant un score EASI-75 entre l'inclusion et S36.
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients maintenant un score IGA \leq 1 point de la valeur à l'inclusion à S36 (pour les patients ayant un score IGA de 0 ou 1 à l'inclusion) - Pourcentage de patients avec un score IGA 0 ou 1 à S36 - Pourcentage de patients avec une augmentation du score NRS de prurit \geq 3 entre l'inclusion et S36 (pour les patients ayant un score NRS \leq 7 à l'inclusion)

2. Résultats de l'étude

Seuls les résultats groupés pour les patients ayant reçu le dupilumab selon les schémas posologiques Q1W ou Q2W sont présentés.

a. Co-critères de jugement principaux

1) Score EASI

La différence entre les pourcentages de variation du score EASI de J0 (SOLO 1 ou 2) à S36 (SOLO CONTINUE) et de J0 (SOLO 1 ou 2) à J0 (SOLO CONTINUE) était significativement inférieure dans le groupe traité par dupilumab (0,06) par rapport au groupe placebo (21,67) avec $p < 0,001$. Le maintien et la durabilité de la réponse thérapeutique étaient donc supérieurs sous dupilumab.

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI-75, entre l'inclusion et S36, a été significativement plus important dans le groupe dupilumab (71,6%) que dans le groupe placebo (30,4%) avec $p < 0,001$. L'efficacité du dupilumab était bien supérieure à celle du placebo.

b. Principaux critères de jugement secondaires

Tous les critères de jugement secondaires (présentés dans le tableau de l'étude SOLO CONTINUE) ont été significativement améliorés ou plus importants dans les groupes traités avec le dupilumab ($p < 0,001$).

c. Tolérance

52,1% des patients sous dupilumab ont terminé l'étude, contre 41,5% des patients sous placebo. Dans le groupe du dupilumab, aucun patient n'a arrêté son traitement suite à un évènement indésirable (vs 3,7% groupe placebo).

Par ailleurs, 3,6% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable grave (vs 1,2% groupe placebo). Aucun évènement indésirable grave n'était lié au dupilumab.

Enfin, 19,2% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable lié au traitement (vs 26,8% groupe placebo). Ces derniers étaient, par ordre de fréquence d'apparition, des rhinopharyngites, des réactions, des érythèmes et des œdèmes au site d'injection.

D. Étude CAFE

1. Présentation de l'étude CAFE

Pendant 16 semaines, l'étude CAFE a évalué l'efficacité clinique et la sécurité du dupilumab en association avec des dermocorticoïdes par rapport au placebo, chez les patients dont la maladie était inadéquatement contrôlée par la ciclosporine, intolérants à la ciclosporine, ou chez qui le traitement par la ciclosporine était déconseillé ou contre-indiqué. [68]

	Étude CAFE
Objectif principal	Évaluer l'efficacité du dupilumab en association aux DC en comparaison au placebo en association aux DC, après 16 semaines de traitement, chez des patients adultes atteints de DA sévère en échec ou intolérants à la ciclosporine (CsA) ou pour lesquels la CsA est inappropriée (contre-indication ou médicalement déconseillée).
Type d'étude	Étude multicentrique de phase III <i>versus</i> placebo, randomisée, en double aveugle.
Traitements et schéma de l'étude	<p>Injections sous-cutanées de dupilumab ou de placebo</p> <p>3 bras :</p> <ul style="list-style-type: none">- Dupilumab 300 mg Q1W + DC*- Dupilumab 300 mg Q2W + DC (avec n= 107)- Placebo Q1W + DC (avec n = 108) <p>Dose de charge à J1 de 600 mg de dupilumab ou de placebo</p> <p>Puis doses d'entretien pendant 16 semaines</p> <p>*Utilisation autorisée de DC d'activité modérée ou faible à appliquer 1 fois par jour à partir de J14</p> <p>Utilisation d'émollients cutanés tout au long de l'étude</p>
Durée de l'étude	Durée totale de 32 semaines dont 2 semaines de sélection des patients, 2 semaines de titration des DC, 16 semaines de traitement et 12 semaines de suivi.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Hommes et femmes de 18 ans et plus- DA chronique sévère selon les critères de consensus de l'Académie Américaine de Dermatologie- Score EASI \geq 20- Score IGA \geq 3

	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte cutanée ≥ 10 % de la surface corporelle - Réponse inadéquate (au moins 28 jours de traitement) à un traitement topique (DC d'activité modérée ou forte \pm inhibiteurs de la calcineurine) dans les 6 mois avant l'inclusion - Utilisation d'une dose stable d'émollient cutané deux fois par jour depuis au moins 7 jours avant l'inclusion - Avec un antécédent de traitement suivant : <ul style="list-style-type: none"> • Patient jamais exposé à la CsA avec une contre-indication à la CsA ou nécessité d'utilisation de médicaments concomitants contre indiqués avec la CsA ou patients avec risque infectieux, rénal ou hépatique important pour lesquels l'utilisation de la CsA est déconseillée. • Patient ayant reçu précédemment de la CsA et en échec ou intolérant ou nécessité de dose > 5 mg/kg/jour ou d'un traitement > 1 an par CsA.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par dupilumab dans une précédente étude clinique - Traitement expérimental 8 semaines avant l'inclusion (ou 5 demi-vies) - Hypersensibilité ou intolérance aux DC - Traitement par CsA ou corticoïdes systémiques ou photothérapie dans les 4 semaines avant l'inclusion ou par MTX, JAK, AZA ou MMF dans les 8 semaines avant l'inclusion - Traitement topique par inhibiteur de la calcineurine 7 jours précédant l'inclusion - Traitement biologique 16 semaines avant l'inclusion (ou 5 demi-vies) ou 6 mois pour un traitement cyto-réducteur (ex : rituximab)
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients répondeurs EASI-75 (amélioration de l'EASI ≥ 75 %) entre l'inclusion et S16
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score EASI - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du score NRS de prurit moyen hebdomadaire - Pourcentage de variation entre l'inclusion et S16 du SCORAD - Pourcentage de patients avec une amélioration (réduction ≥ 4 points) du score NRS de prurit moyen hebdomadaire entre

	<p>l'inclusion et S16</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients atteignant IGA 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points entre l'inclusion et S16 - Variation entre l'inclusion et S16 du score DLQI - Pourcentage de patients (prétraités par CsA) répondeurs EASI-75 (amélioration de l'EASI \geq 75 %) entre l'inclusion et S16 - Variation entre l'inclusion et S16 du score HADS
--	---

2. Résultats de l'étude

a. Critère de jugement principal

1) Score EASI

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI-75, entre l'inclusion et S16 a été significativement plus important dans le groupe dupilumab (62,6%) que dans le groupe placebo (29,6%) avec $p < 0,0001$. L'efficacité du dupilumab était bien supérieure à celle du placebo.

b. Principaux critères de jugement secondaires

Tous les critères de jugement secondaires (présentés dans le tableau de l'étude CAFE) ont été significativement améliorés ou plus importants dans les groupes traités avec le dupilumab ($p < 0,001$).

c. Tolérance

90,7% des patients sous dupilumab ont terminé l'étude, contre 88% des patients sous placebo. Dans le groupe du dupilumab, aucun patient n'a arrêté son traitement suite à un évènement indésirable (vs 0,9% groupe placebo).

Par ailleurs, 1,9 % des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable grave (vs 1,9% groupe placebo). Aucun évènement indésirable grave n'était lié au dupilumab.

Enfin, 33,6% des patients sous dupilumab ont présenté un évènement indésirable lié au traitement (vs 18,5% groupe placebo). Ces derniers étaient, par ordre de fréquence

d'apparition, des conjonctivites, des herpès oraux, des conjonctivites allergiques, de la toux ou une douleur oropharyngée.

III. Conclusion et conséquences de ces essais cliniques

Au cours de ces cinq essais cliniques, la très grande majorité des critères de jugement principaux et secondaires ont démontré la supériorité du dupilumab par rapport au placebo en termes d'efficacité et d'amélioration de la qualité de vie.

De plus, la tolérance globale du dupilumab s'est avérée très bonne. Ces cinq études ont permis de rassembler 1689 patients traités par injections sous cutanées de dupilumab, avec ou sans association à des dermocorticoïdes. Au total, 305 patients ont été traités pendant au moins 1 an. Toutes ces données ont permis de définir le tableau des effets indésirables du médicament, que l'on retrouve dans son RCP. Les effets indésirables sont classés selon la fréquence d'apparition :

- très fréquent ($\geq 1/10$) : réaction au site d'injection
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$): conjonctivite, herpès oral, hyperéosinophilie, céphalées, conjonctivite allergique, prurit oculaire, blépharite
- très rare ($< 1/10\ 000$) : maladie sérique/réaction de type maladie sérique

A la suite de ces essais cliniques, le laboratoire Sanofi a fait une demande d'AMM européenne pour le Dupixent® 300 mg en seringue préremplie dans l'indication du traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique.

En France, après décision de l'ANSM, le Dupixent® a d'abord été disponible en mars 2017 dans le cadre d'ATU nominatives. Ce dispositif a ensuite été relayé par une ATU de cohorte octroyée en juillet 2017. [68]

Finalement, le 26 septembre 2017, l'AMM européenne a été accordée au dupilumab pour le traitement des patients adultes atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. [68] Le médicament a été commercialisé le 22 janvier 2018. [64]

Chapitre 4. Essais cliniques ayant démontré l'efficacité et la tolérance du dupilumab dans la DA de l'adolescent

I. Présentation et résultats des études disponibles

A. Étude AD-1526

1. Présentation de l'étude

Chez les patients adolescents, l'efficacité et la sécurité du dupilumab en monothérapie dans la DA ont été évaluées dans l'étude clinique de phase III AD-1526.[69] Celle-ci était multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. 251 patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère ont été inclus dans l'étude.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge compris entre 12 et 17 ans
- DA modérée à sévère définie par :
 - un score IGA ≥ 3
 - un score EASI ≥ 16
 - une surface corporelle atteinte minimale (BSA) ≥ 10 %
 - une réponse préalable insuffisante aux traitements topiques

Dans le schéma de l'étude et après randomisation, trois bras de patients ont été constitués. Ces derniers ont reçu des injections sous-cutanées soit de dupilumab soit de placebo pendant 16 semaines.

- Les patients du premier bras ont reçu une dose initiale de 400 mg de dupilumab (deux injections de 200 mg) le jour 1, suivie par 200 mg une fois toutes les deux semaines s'ils avaient un poids corporel initial inférieur à 60 kg. En revanche, si les patients avaient un poids corporel initial supérieur à 60 kg, ils ont reçu une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg une fois toutes les deux semaines.
- Les patients du second bras ont reçu une dose initiale de 600 mg de dupilumab (deux injections de 300 mg) le jour 1, suivie par 300 mg une fois toutes les quatre semaines quel que soit le poids corporel initial.
- Et enfin les patients du troisième bras ont reçu un placebo.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients avec un score IGA égal à 0 ou 1 («blanchi» ou «presque blanchi» avec une amélioration d'au moins 2 points), et également la proportion de patients avec un EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI), entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 16.

Les critères d'évaluation secondaires correspondaient à la proportion de sujets avec un EASI-50 ou EASI-90 (amélioration du score EASI d'au moins 50% et 90%), à la réduction du prurit (mesurée par le score de prurit maximal NRS), au pourcentage de variation du score de l'échelle SCORAD, au pourcentage de variation de la surface corporelle atteinte (BSA) ou encore à la variation moyenne des scores DLQI entre l'inclusion et la semaine 16.

2. Résultats

Les résultats rassemblent les patients traités par une injection toutes les deux semaines de 200 ou 300 mg de dupilumab (n=82) et les comparent aux patients du groupe placebo (n=85).

a. Co-critères de jugement principaux

1) Score IGA

Le pourcentage de patients ayant un IGA = 0 ou IGA = 1 à S16 était significativement supérieur dans les groupes sous dupilumab (24,4%) par rapport au groupe placebo (2,4%) avec $p < 0,0001$.

2) Score EASI

Le pourcentage de patients ayant atteint une réponse EASI-75 entre l'inclusion et S16 a été significativement plus important dans les groupes sous dupilumab (41,5%) que dans le groupe placebo (8,2%) avec $p < 0,0001$.

L'analyse des résultats des co-critères de jugement principaux de l'étude AD-1526 démontre l'efficacité supérieure du dupilumab par rapport au placebo.

b. Critères de jugement secondaires

Tous les critères de jugement secondaires présentés ont été significativement améliorés ou significativement plus importants dans les groupes traités avec le dupilumab ($p < 0,0001$).

c. Tolérance

En cas de symptômes intolérables, les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours et ont ensuite été considérés comme patients non-répondeurs pour l'analyse des résultats. Une proportion significativement plus importante des patients du groupe

placebo (58,8%) a eu besoin d'un traitement de secours (dermocorticoïdes topiques, corticostéroïdes systémiques ou immunosuppresseurs systémiques) en comparaison aux groupes traités par le dupilumab (20,7 %) avec $p < 0,0001$.

De plus, le dupilumab s'est révélé bien toléré chez les adolescents de l'étude jusqu'à la semaine 16. En effet, son profil de sécurité était similaire au profil de sécurité obtenu lors des études réalisées chez des adultes atteints de DA.

B. Étude AD-1434

L'efficacité à long terme du dupilumab chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA modérée à sévère et qui avaient participé à des essais cliniques antérieurs portant sur le dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert (AD-1434). [63] Les données d'efficacité issues de cette étude suggèrent que le bénéfice clinique obtenu à la semaine 16 a été maintenu jusqu'à la semaine 52.

L'étude AD-1434 a également évalué la sécurité à long terme du dupilumab. Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité observé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526, et il était aussi en accord avec celui observé chez les adultes atteints de DA. [63]

II. Conséquences de ces essais cliniques

Sur la base des résultats de ces études, le laboratoire Sanofi a déposé le 16 octobre 2018 une demande d'extension d'indication du Dupixent® chez les patients âgés de 12 à 17 ans auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) via une procédure centralisée. [70]

En 2019, l'ANSM a d'abord accordé une ATU de cohorte pour le Dupixent® 200 mg et le Dupixent® 300 mg dans l'indication du traitement de la DA modérée à sévère de l'adolescent (12 à 17 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

Finalement, le 6 août 2019, la Commission européenne a accordé l'extension d'indication dans l'AMM du Dupixent® pour les adolescents. [71] Cependant, à la date du 14/02/2020, la spécialité Dupixent® 200 mg n'est pas encore commercialisée en France. [45]

Chapitre 5. Études cliniques en vie réelle

Dans leur méthodologie, les essais cliniques présentent certaines limites. En effet, les patients qui participent à un essai clinique sont rigoureusement sélectionnés par des critères d'inclusion et d'exclusion, ce qui ne les rend pas représentatifs des populations réellement soignées. De plus, le contexte expérimental très encadré d'un essai clinique est différent du contexte de soins en vie réelle, ce qui peut par exemple avoir une influence sur l'observance des patients et les résultats obtenus. Enfin, un essai clinique est généralement réalisé sur une durée limitée, avec un effectif trop faible de patients.

Les études en vie réelle sont donc très importantes, puisqu'elles permettent de confirmer les résultats des essais cliniques et d'apporter de nouvelles informations et données sur le traitement à l'étude. Le dupilumab a récemment fait l'objet d'études en vie réelle pour confirmer son efficacité et sa sécurité, notamment en France et au CHU de Toulouse.

I. Présentation et résultats des études disponibles

A. Étude monocentrique française au CHU de Toulouse

1. Présentation de l'étude et de ses objectifs

En 2019, une étude prospective observationnelle monocentrique réalisée au CHU de Toulouse s'est intéressée au dupilumab et à son utilisation en pratique clinique réelle chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère pendant 16 semaines. [72] Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'efficacité du médicament mais aussi l'évolution des comorbidités atopiques et des niveaux d'IgE spécifiques pendant le traitement.

La sévérité de la DA et les comorbidités atopiques ont été évaluées grâce au SCORAD, à l'IGA, aux échelles visuelles analogiques du prurit et du sommeil, à la quantité de traitements topiques utilisée pendant le mois, au DLQI ou encore grâce à un examen ophtalmologique complet. De plus, les concentrations d'IgE totales et d'IgE spécifiques dirigées contre des extraits d'allergènes d'espèces de *Mallasezia* ou d'entérotoxines de staphylocoque doré ont été mesurées en utilisant la technique ImmunoCAP.

Au total, 19 patients ont été inclus, dont 15 hommes (79%) avec un âge médian de 38 ans. Le SCORAD médian à l'inclusion était de 49. Les scores médians de prurit et de sommeil sur les échelles visuelles analogiques étaient respectivement de 5 et de 3. De plus, 11 patients avaient un score DLQI ≥ 10 . L'examen ophtalmologique était anormal pour 10 patients à l'inclusion, avec cinq cas de conjonctivites papillaires, un cas de conjonctivite allergique, six cas de syndromes d'œil sec et deux cas de blépharites. Enfin, les taux d'IgE sériques totaux étaient supérieurs à la norme chez tous les patients sauf un.

Les données de suivi d'efficacité, disponibles pour 18 patients, ont été rapportées telles qu'observées.

2. Résultats

A la 16^{ème} semaine, le SCORAD médian a diminué de 55% (avec $p < 0,001$). De plus, 22% des patients ont eu une diminution du SCORAD $\geq 75\%$ et 14 patients ont eu une amélioration d'au moins 8,7 points de leur SCORAD. Tous ces résultats indiquent une amélioration cliniquement pertinente avec le dupilumab (cf figure 16).

Le pourcentage de patients ayant un score IGA compris entre 0 et 1 est passé de 5% au moment de l'inclusion à 61% à la 16^{ème} semaine (avec $p < 0,01$). Des diminutions significatives des scores DLQI ($p < 0,01$) et des échelles visuelles analogiques de prurit ($p < 0,01$) et de sommeil ($p < 0,05$) ont été observées. Les patients ont également réduit significativement la quantité de topiques qu'ils utilisaient (dermocorticoïdes puissants et tacrolimus).

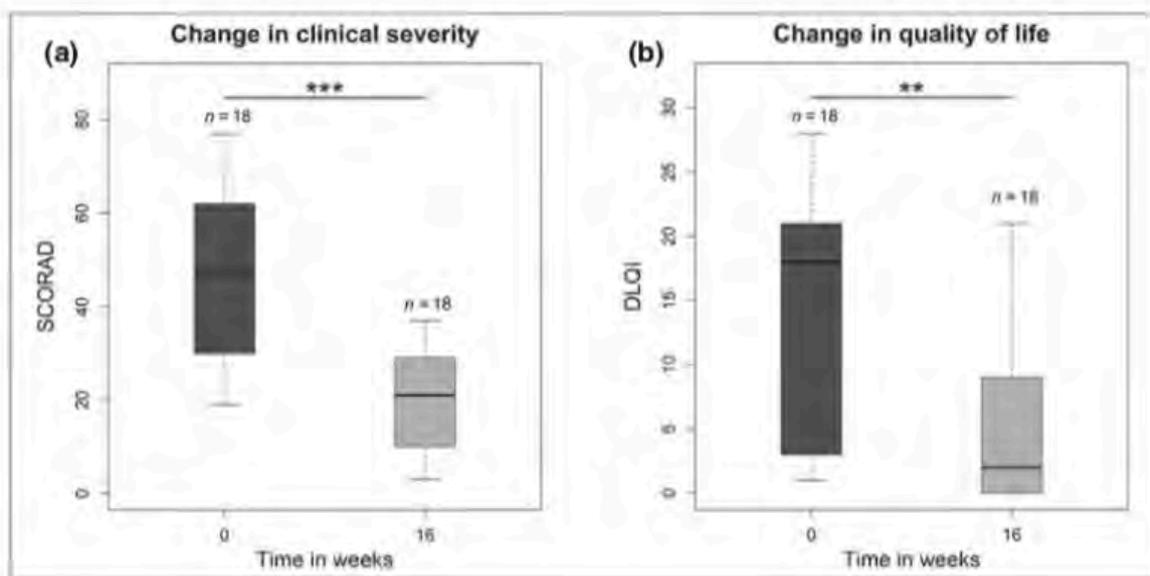


Figure 16. Boxplot à l'inclusion et à la 16^{ème} semaine de la sévérité clinique de la DA mesurée par le SCORAD (a) et de la qualité de vie mesurée par le DLQI (b). *** $p < 0,001$ et ** $p < 0,01$

L'examen ophtalmologique à la 16^{ème} semaine a montré une aggravation des anomalies oculaires chez cinq des dix patients concernés lors de l'inclusion, tandis qu'une stabilisation a été observée chez quatre d'entre eux. Un seul patient a présenté une amélioration. Trois patients ont développé une nouvelle conjonctivite et un autre a présenté une kératoconjonctivite bilatérale sévère. Cependant, aucun patient n'a dû arrêter le dupilumab.

Les taux médians d'IgE totaux dans le plasma ont aussi diminué significativement ($p < 0,001$), passant de 5157 kU.L⁻¹ avant l'initiation du dupilumab à 2447 kU.L⁻¹ à la 16^{ème} semaine de traitement. De plus, les taux d'IgE spécifiques dirigées contre le staphylocoque doré et les espèces de *Malassezia* ont significativement diminué chez respectivement 88% et 71% des patients.

3. Conclusion

A l'issue de cette étude en pratique clinique réelle, les auteurs ont conclu que le dupilumab réduisait la sévérité globale de la maladie ainsi que le prurit et la perte de sommeil, et qu'il améliorait aussi la qualité de vie des patients.

De plus, le dupilumab est globalement bien toléré malgré certains effets indésirables oculaires, notamment des conjonctivites. Celles-ci pourraient être dues au blocage de la voie IL-4/IL-13 qui augmenterait l'activité du ligand OX40 impliqué dans les mécanismes de la kératoconjonctivite atopique. Mais le mécanisme précis d'apparition de la conjonctivite demeure encore aujourd'hui indéterminé. Son traitement nécessite la collaboration d'un ophtalmologiste expérimenté. Les auteurs recommandent une approche et une prescription graduelles, avec d'abord l'utilisation de larmes artificielles suivies de collyres antiallergiques ou corticoïdes, voire des gouttes de ciclosporine pour les cas les plus résistants.

Enfin, aucune corrélation significative n'a été observée entre la réduction des IgE et la gravité de la DA.

Les limites de cette étude comprennent le petit nombre de patients, la nature monocentrique et observationnelle et la courte période de suivi. Des études observationnelles à plus long terme devraient confirmer que le dupilumab améliore les comorbidités atopiques dans la pratique en vie réelle.

B. Étude multicentrique française

1. Présentation de l'étude et de ses objectifs

Une deuxième étude française, cette fois-ci multicentrique et rétrospective, s'est intéressée à l'efficacité et à la sécurité du dupilumab dans la pratique clinique réelle à partir d'une cohorte d'adultes atteints de DA. [73]

Pour évaluer l'efficacité du dupilumab, le critère de jugement principal était défini comme la comparaison entre le SCORAD à l'inclusion et le SCORAD à 3 mois de suivi.

Les critères de jugement secondaires étaient, entre autres, la comparaison des scores EASI et DLQI entre l'inclusion et après 3 mois de suivi.

Pour évaluer la tolérance, les événements indésirables apparus pendant la période de traitement ont été relevés. Ils étaient définis comme toute manifestation indésirable survenue au cours du traitement. Un taux sanguin d'éosinophiles > 500 mm³ était considéré comme un événement indésirable. Les pourcentages de patients présentant un

taux d'éosinophiles > 500 mm³ entre l'inclusion et jusqu'au 6^{ème} mois de suivi ont été comparés. Enfin, les causes d'arrêt du traitement ont aussi été décrites et étudiées.

Dans cette étude, les données ont été collectées par le Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT) grâce à un questionnaire complété par les médecins de 29 centres hospitaliers français. Ainsi, une cohorte rétrospective multicentrique française a pu être constituée. Pour en faire partie, les patients devaient être adultes (> 18 ans) et avoir reçu le dupilumab pour le traitement d'une DA modérée à sévère entre mars 2017 et avril 2018.

Au total, la cohorte comprenait 241 patients. Les scores SCORAD à l'inclusion et après 3 mois de suivi ont pu être obtenus chez 163 patients (67,6%) tandis que les scores EASI et DLQI à l'inclusion et après 3 mois de suivi ont pu être obtenus chez respectivement 82 (34%) et 85 (35,3%) patients de la cohorte. Chez ces patients, les scores médians (\pm l'écart interquartile) à l'inclusion étaient de 56 (\pm 27,4) pour le SCORAD, de 17,9 (\pm 15,4) pour l'EASI et de 13 (\pm 11) pour le DLQI.

2. Résultats

a. Efficacité du dupilumab

Le SCORAD médian après 3 mois était significativement diminué par rapport à l'inclusion (25 ± 21 versus $56 \pm 27,4$ avec $p < 10^{-9}$).

De la même façon, les scores médians EASI et DLQI étaient significativement diminués par rapport à l'inclusion (respectivement $4,1 \pm 6,8$ versus $17,9 \pm 15,4$; et 4 ± 8 versus 13 ± 11 avec $p < 10^{-9}$).

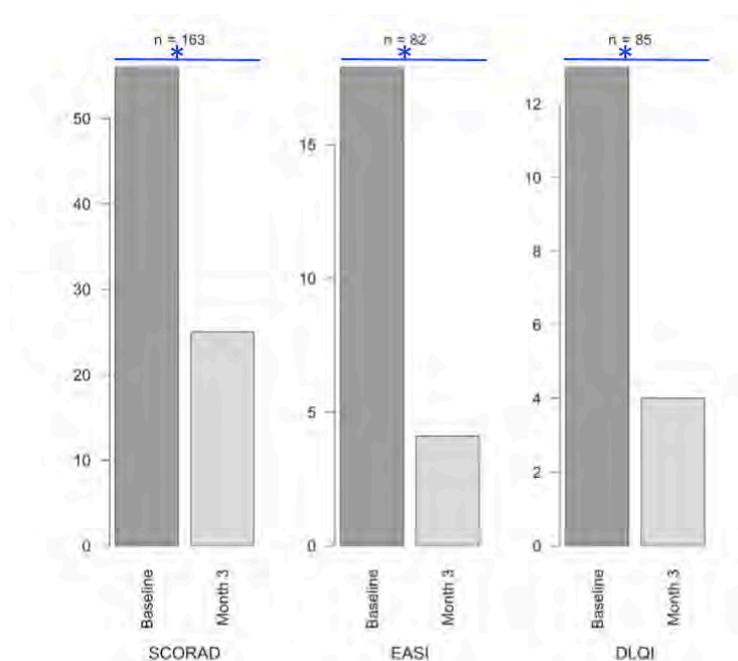


Figure 17. Scores SCORAD, EASI et DLQI à l'inclusion et après 3 mois de traitement. * $p < 10^{-9}$

b. Sécurité du dupilumab et causes d'arrêt

Parmi les 241 patients de la cohorte, 171 (71%) ont présenté au moins 1 évènement indésirable.

Sur 220 patients, 107 patients (48,6%) ont présenté des évènements indésirables de type ophtalmologique non infectieux. Pour 84 d'entre eux (38,2%), il s'agissait d'une conjonctivite.

De plus, parmi les 241 patients de la cohorte, 177 avaient réalisé au moins une numération des éosinophiles sanguins pendant la période de suivi. 100 d'entre eux (56,5%) présentaient une éosinophilie sanguine $> 500 \text{ mm}^3$. Cette proportion de patients était significativement supérieure à celle retrouvée à l'inclusion (33,7% avec $p < 10^{-6}$). Cela suggère que le dupilumab entraîne une augmentation des éosinophiles.

Enfin, au bout de trois et six mois, respectivement 95,6% et 79,7% des patients étaient encore traités par dupilumab. 27 patients ont arrêté le traitement suite à un évènement indésirable, 10 en raison d'une atteinte ophtalmologique et 5 en raison d'une hyperéosinophilie persistante ($> 1500 \text{ mm}^3$). 12 autres patients ont arrêté le traitement notamment en raison d'une inefficacité ou par simple volonté.

3. Conclusion

Les auteurs ont conclu que cette étude observationnelle démontrait l'efficacité du dupilumab en conditions de vie réelle et fournissait également des données de sécurité sur les six premiers mois après l'exposition au traitement.

Les résultats d'efficacité du dupilumab dans cette étude confirment ceux obtenus dans les essais cliniques de phase III précédemment présentés. En effet, lorsque l'on compare les changements des scores médians de SCORAD et d'EASI entre l'inclusion et après 3 mois (dans l'étude) ou après 16 semaines (dans les études cliniques de phase III), on s'aperçoit qu'ils sont similaires.

En ce qui concerne la tolérance du dupilumab dans cette étude, un taux particulièrement élevé de conjonctivites a été observé par rapport aux résultats des essais cliniques (38,2% *versus* 8%). Cependant, lorsque le patient a été examiné par un ophtalmologiste, le diagnostic de conjonctivite a été confirmé dans 80% des cas, suggérant une légère surestimation de cette proportion. Aucune complication grave n'a été signalée mais les évènements indésirables ophtalmologiques ont souvent un effet sur la qualité de vie et peuvent conduire à l'arrêt du traitement.

La conjonctivite semble être spécifique à la DA, étant donné qu'elle n'a pas été observée dans les essais évaluant le dupilumab dans l'asthme et la polypose nasale.

L'autre évènement indésirable d'intérêt dans l'étude était une éosinophilie > 500 mm³, qui concernait une proportion plus élevée de patients pendant le suivi par rapport à l'inclusion. De plus, cet évènement indésirable est apparu plus fréquemment dans cette étude que dans les essais cliniques. En effet, les essais cliniques avaient montré une éosinophilie transitoire chez moins de 2% des patients. Les mécanismes qui conduisent à l'apparition d'une hyperéosinophilie sous dupilumab demeurent encore inconnus et nécessitent des recherches supplémentaires afin d'évaluer si elle peut avoir un impact clinique.

Au final, cette étude en conditions de vie réelle du dupilumab dans le traitement de la DA chez l'adulte a montré une efficacité similaire à celle des essais cliniques, mais elle a également montré une fréquence plus élevée de conjonctivites et une augmentation de l'éosinophilie qui pourraient menacer la poursuite du traitement. La grande force de cette étude était qu'elle représentait un grand échantillon de la population traitée par dupilumab en France, estimée à environ 530 patients en avril 2018. Une de ses principales limites était qu'elle se basait sur un recueil de données rétrospectif, qui a entraîné une quantité substantielle de données manquantes.

C. Étude italienne

1. Présentation de l'étude et de ses objectifs

Une étude italienne, multicentrique et rétrospective, a aussi évalué l'efficacité et la sécurité du dupilumab en vie réelle dans une cohorte de patients adultes atteints de DA. [74] Les données des patients ayant reçu le dupilumab pendant au moins 16 semaines entre juin 2018 et février 2019 ont été collectées dans 39 centres italiens.

L'évaluation de la sévérité de la maladie et de l'efficacité du traitement ont été réalisées à l'inclusion, à la semaine 4 et à la semaine 16, par l'intermédiaire des scores EASI, des scores NRS de prurit et de sommeil et des scores DLQI. Les moyennes des scores obtenues aux semaines 4 et 16 ont été comparées à celles obtenues à l'inclusion.

2. Résultats

Un total de 109 patients a été étudié. Dès la semaine 4, une diminution significative des moyennes des scores EASI, des scores NRS de prurit et de sommeil et des scores DLQI par rapport à l'inclusion a été observée. Cette diminution était encore plus importante et significative à la semaine 16 (avec $p < 0,001$ pour toutes les comparaisons).

De plus, les pourcentages de patients ayant atteint un EASI-50, EASI-75 et EASI-90 étaient respectivement de 59,6%, 28,4% et 9,3% à la semaine 4 et de 87,2%, 60,6% et 32,4% à la semaine 16.

Des événements indésirables ont été observés chez 21 patients (soit 19,2%). Ils étaient tous d'intensité légère, la conjonctivite étant l'effet secondaire le plus fréquent.

3. Conclusion

Les auteurs ont conclu que le dupilumab améliorait significativement la sévérité de la maladie, le prurit, la perte de sommeil et la qualité de vie, tout en ayant un profil de sécurité acceptable.

D. Étude japonaise

1. Présentation de l'étude et de ses objectifs

Une quatrième étude, japonaise, monocentrique et rétrospective, a évalué l'efficacité et la sécurité du dupilumab en vie réelle dans une cohorte de patients adultes atteints de DA. [75] Les données des patients ayant reçu une première injection de dupilumab entre juin et décembre 2018 ont été collectées.

L'évaluation de la sévérité de la maladie et de l'efficacité du traitement ont été faites en mesurant les scores EASI, IGA, DLQI et de prurit (échelle visuelle) à l'inclusion, mais aussi après 1 et 3 mois de traitement. Les moyennes des scores obtenues après 1 et 3 mois de traitement ont été comparées à celles obtenues à l'inclusion.

2. Résultats

Un total de 22 patients a pu être étudié. Dès le premier mois de traitement, une diminution significative des moyennes des scores EASI, IGA, DLQI et de prurit a été observée par rapport à l'inclusion (avec $p < 0,05$).

La conjonctivite était l'effet indésirable le plus fréquent, elle a été observée chez 8 patients (36%). Cet effet indésirable est survenu plus fréquemment que dans les essais cliniques et a été bien contrôlé chez la plupart des patients. Au 1^{er} mars 2019, aucun patient n'avait arrêté son traitement.

3. Conclusion

Les auteurs ont conclu que le dupilumab était efficace et bien toléré chez les patients atteints de DA et que leurs résultats étaient similaires à ceux observés dans les essais cliniques.

II. Conclusion sur ces études

Ces quatre études sur l'utilisation du dupilumab en vie réelle confirment son efficacité et sa sécurité dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte. En effet, l'efficacité du dupilumab dans la pratique courante est similaire, voire supérieure, à celle observée dans les essais cliniques. De plus, il semble être bien toléré et l'effet indésirable le plus fréquemment observé est la conjonctivite. D'autres études menées à l'international, par exemple en Espagne, aux Pays-Bas ou au Canada, viennent appuyer ces résultats et ces conclusions. [76 ; 77 ; 78]

Au vu du nombre important de patients répondeurs avec les doses usuelles recommandées par l'AMM, un espacement de doses chez ces derniers pourrait être une solution intéressante. En effet, cela permettrait de diminuer la fréquence des injections, de limiter les effets indésirables, notamment oculaires, et de permettre une économie dans les dépenses de santé.

QUATRIEME PARTIE : ÉTUDE DE L'ESPACEMENT DE DOSE DE DUPILUMAB CHEZ LES PATIENTS REPONDEURS

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose du dupilumab chez les patients atteints de DA modérée à sévère répondeurs, le GREAT de la SFD mène actuellement une étude rétrospective multicentrique dans différents centres hospitaliers français. Ainsi, par le biais d'un questionnaire (cf annexe 1), les centres participants à l'étude peuvent renseigner de manière anonyme les informations médicales et l'évolution clinique des patients qui bénéficient d'un espacement de dose de dupilumab dans leur établissement. Cela permettra à terme de récolter suffisamment de données afin d'évaluer si cette pratique assure le maintien de la réponse clinique et réduit l'intensité des effets indésirables (EI), notamment oculaires, chez les patients concernés.

Durant mon stage dans le service de dermatologie du CHU de Toulouse, j'ai pu participer à l'élaboration de cette étude, tout d'abord en identifiant dans une base de données les patients qui bénéficiaient d'un espacement de dose, puis en recueillant les données qui décrivaient leur évolution médicale et en élaborant le questionnaire utilisé dans cette étude. Dans cette thèse, nous allons donc analyser les données cliniques des patients atteints de DA modérée à sévère répondeurs au dupilumab, chez lesquels un espacement de doses a été tenté, afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de cette stratégie en vie réelle au CHU de Toulouse. Cette étude est rétrospective monocentrique.

Chapitre 1. Présentation de l'étude

I) Contexte

Chez certains patients bien contrôlés par le dupilumab, des espacements de doses sont réalisés en vie réelle. Par ailleurs chez certains patients présentant des effets indésirables oculaires (EIO), un espacement de dose est proposé pour réduire l'intensité des événements indésirables. L'étude rétrospective de l'espacement de dose du dupilumab chez les patients adultes répondeurs traités pour une DA modérée à sévère pourrait apporter des données intéressantes sur l'efficacité et la tolérance de cette stratégie thérapeutique en vie réelle et permettre d'identifier les caractéristiques des patients pour lesquels cette stratégie est possible.

II) Objectifs de l'étude

A. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose du dupilumab en vie réelle chez les patients adultes répondeurs atteints de DA modérée à sévère.

B. Objectif secondaire

L'objectif secondaire de l'étude est de confirmer l'efficacité et la tolérance du dupilumab avant l'espacement de dose, c'est-à-dire aux doses prévues par l'AMM.

III) Critères de jugement

A. Co-critères de jugement principaux

Pour juger l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose de dupilumab :

- Comparaison des moyennes des scores SCORAD entre la visite d'espacement et les différentes visites de suivi.
- Comparaison des effets indésirables et de leur intensité, notamment en ce qui concerne les EIO, entre la visite d'espacement et les différentes visites de suivi.

B. Critères de jugement secondaires

Pour juger l'efficacité de l'espacement de dose de dupilumab :

- Comparaison des moyennes des scores IGA, EVA prurit, EVA sommeil et DLQI entre la visite d'espacement et les différentes visites de suivi.
- Comparaison de la consommation moyenne de dermocorticoïdes et de tacrolimus en nombre de tubes par mois entre la visite d'espacement et les différentes visites de suivi.

Pour juger l'efficacité et la tolérance du dupilumab avant l'espacement de dose :

- Comparaison des moyennes des scores SCORAD, IGA, EVA prurit, EVA sommeil et DLQI entre la visite d'initiation et la visite d'espacement.
- Comparaison de la consommation moyenne de dermocorticoïdes et de tacrolimus topique en nombre de tubes par mois entre la visite d'initiation et la visite d'espacement.
- Analyse des effets indésirables et de leur intensité entre la visite d'initiation et la visite d'espacement.

IV) Méthodologie

Cette étude monocentrique et rétrospective se concentre uniquement sur les patients qui bénéficient d'un espacement de dose de dupilumab au CHU de Toulouse. Les informations utilisées ont été récupérées à partir de la base de données Orbis, logiciel qui recense les données médicales des patients de l'hôpital.

A. Source de données

Orbis est un système informatique de la société Agfa Healthcare, installé sur une quarantaine d'hôpitaux publics en France, notamment au CHU de Toulouse.

Le logiciel ORBIS est un outil de prise en charge complet du patient, composé de 22 modules (dossier médical, dossier de soins, dossier social...) permettant de suivre le parcours de chaque patient dans les hôpitaux. Ce logiciel vise à coordonner la prise en charge du patient et à faciliter un partage de son dossier entre tous les acteurs médicaux et de soins impliqués.

Le déploiement de ce système d'information patient vise à faciliter le quotidien des professionnels tout en contribuant à l'efficacité hospitalière et au développement des projets de recherche.

B. Période étudiée

La période étudiée commence à l'obtention de l'ATU du dupilumab en mars 2017, date à partir de laquelle certains patients ont commencé à être traités. La période étudiée se termine le 15 juin 2020, date qui correspond à la fin du recueil des données dans le logiciel Orbis.

C. Population étudiée

Les patients inclus dans cette étude étaient tous majeurs, atteints de DA modérées à sévères et traités par dupilumab. Ils devaient être considérés comme répondeurs au traitement (SCORAD-50 atteint c'est-à-dire amélioration du SCORAD initial de 50% ou à défaut EASI-50 atteint si SCORAD non mesuré) et avoir bénéficié d'un espacement de dose au-delà de deux semaines.

D. Données analysées

Les données recueillies dans la base de données et qui ont été analysées sont des données démographiques (âge, sexe) et médicales (antécédents médicaux, caractéristiques de la DA, traitements reçus, scores et échelles de gravité de la maladie). Toutes les données récupérées étaient issues de comptes rendus médicaux de consultation ou d'hospitalisation.

E. Méthode d'analyse

Au total, au 15 juin 2020, 25 patients avaient bénéficié d'un espacement de dose de dupilumab au CHU de Toulouse. 14 d'entre eux avaient eu une première visite de suivi après l'espacement, 6 une deuxième et 2 une troisième.

En raison de la quantité relativement faible de données disponibles, dont certaines parfois manquantes, l'analyse comparative réalisée est essentiellement descriptive. Cependant, en ce qui concerne la comparaison des moyennes des scores SCORAD entre la visite d'initiation et la visite d'espacement (critère de jugement secondaire) et entre la visite d'espacement et la première visite de suivi (co-critère de jugement principal), une analyse statistique a été réalisée, afin de mettre en évidence ou non une différence significative. Pour se faire, un test de Student (test de comparaison de moyennes pour échantillons appariés) a été utilisé.

V) Retombées attendues

Le maintien d'efficacité du dupilumab après espacement de dose permettrait :

- 1) de diminuer la contrainte de fréquence des injections pour les patients
- 2) de diminuer le coût annuel par patient
- 3) d'atténuer la sévérité des EIO le cas échéant.

Chapitre 2. Résultats de l'étude

I) Caractéristiques de la population à la visite d'initiation

A. Caractéristiques générales

Entre mars 2017 (date d'obtention de l'ATU) et le 15 juin 2020, nous avons pu identifier 125 patients traités par le dupilumab pour une DA au CHU de Toulouse. Parmi eux, 25 avaient bénéficié d'un espacement de dose et ont donc été inclus dans l'étude. Dix-neuf patients étaient des hommes (76%) et 6 étaient des femmes (24%). La moyenne d'âge était de 47,5 ans.

B. Consommation de toxiques

En ce qui concerne la consommation tabagique, 6 patients étaient non-fumeurs (24%), 12 étaient fumeurs (48%) et 7 étaient sevrés (28%).

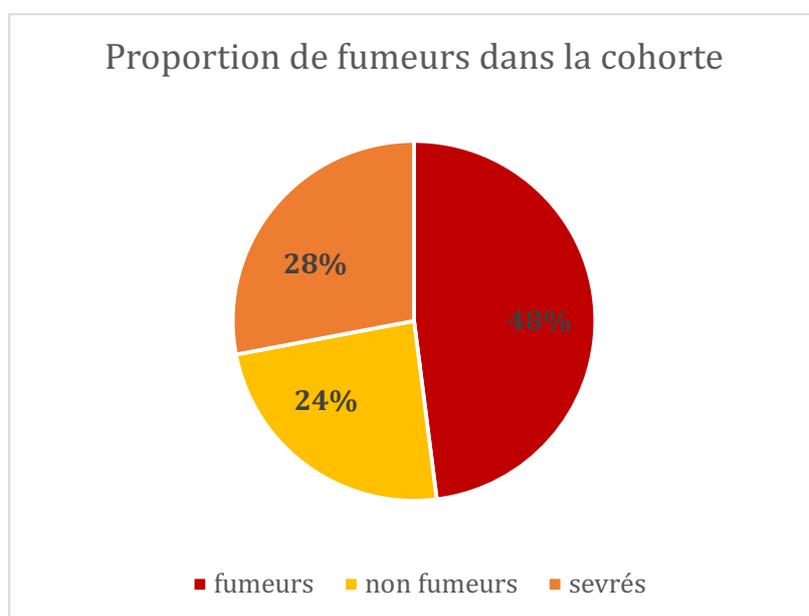


Figure 18. Proportion de fumeurs dans la cohorte de l'étude

De plus, 2 patients consommaient de l'alcool régulièrement (8%) et 5 du cannabis de façon fréquente et/ou occasionnelle (20%).

C. Comorbidités allergiques

Dans la cohorte, 1 seul patient ne déclarait aucune comorbidité allergique associée à sa DA. 21 patients déclaraient être atteints de rhinite allergique (84%), 17 d'asthme allergique (68%), 10 de conjonctivite allergique (40%) et 14 avaient au moins un antécédent familial d'atopie (56%). De plus, 9 avaient au moins une allergie alimentaire identifiée (36%) et 11 présentaient une allergie de contact qui avait été mise en évidence par un test épicutané (44%).

D. Caractéristiques de la DA

Parmi les 25 patients de la cohorte, 13 ont vu leur DA apparaître durant la petite enfance entre 0 et 3 ans (52%), 4 pendant l'enfance entre 4 et 11 ans (16%), 2 à l'adolescence entre 12 et 17 ans (8%) et 6 à l'âge adulte (24%).

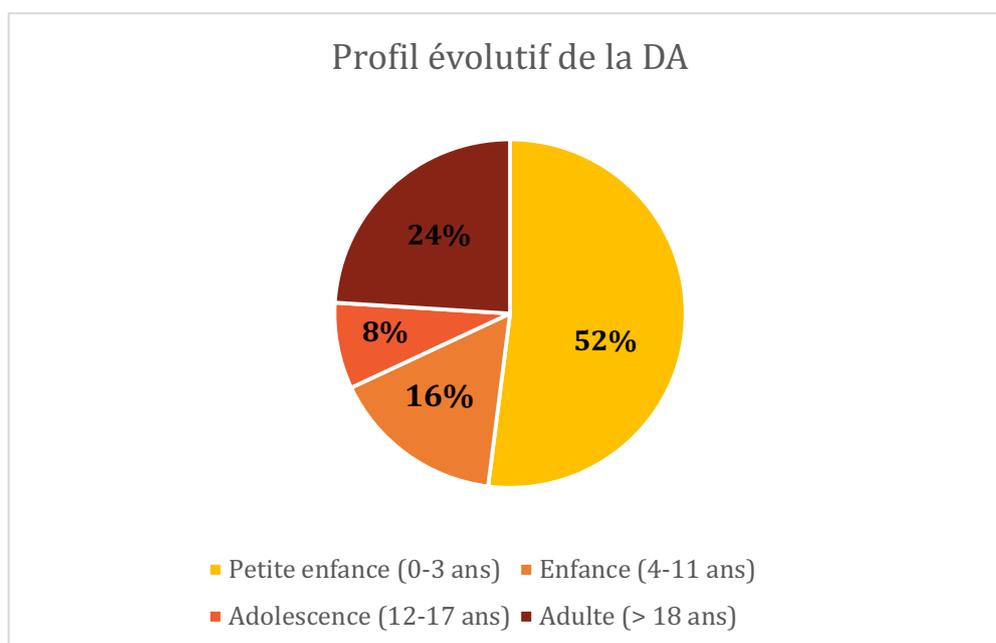


Figure 19. Profil évolutif des DA

Concernant le phénotype de DA des patients, 11 ne présentaient pas de forme particulière, 5 une forme prédominante au niveau de la tête et du cou, 4 au niveau des mains et 5 présentaient une forme à type de prurigo.

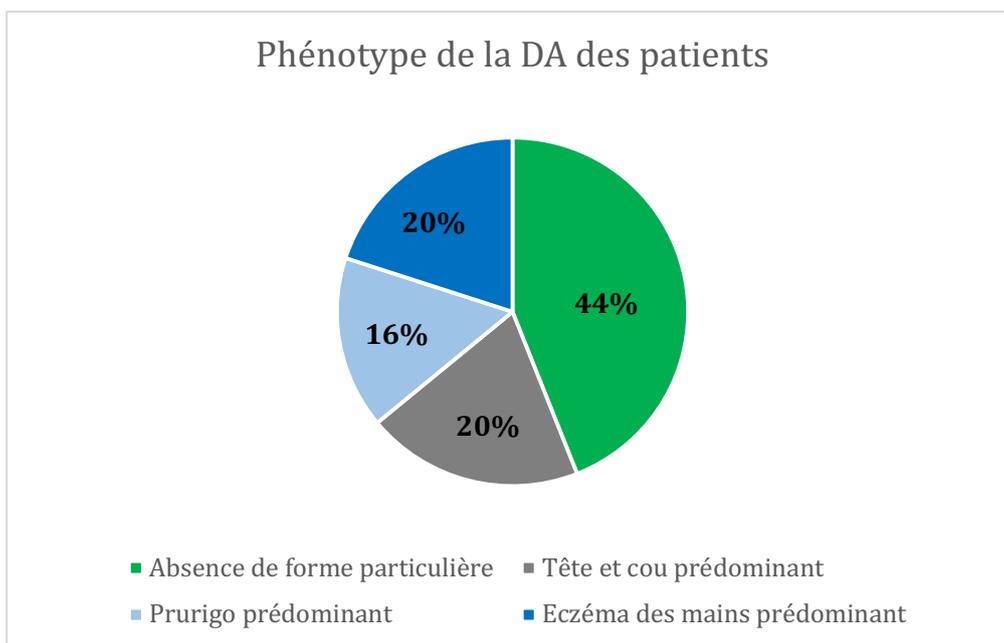


Figure 20. Phénotype de la DA des patients

E. Description des traitements antérieurs reçus

1. Traitements topiques antérieurs

Avant l'initiation du traitement par le dupilumab, tous les patients avaient déjà reçu au moins un dermocorticoïde (DC) fort pour traiter la DA et 13 d'entre eux avaient déjà eu recours à un DC très fort (52%).

Par ailleurs, 18 patients de l'étude avaient déjà reçu antérieurement du tacrolimus topique (72%).

2. Traitements systémiques antérieurs

Dans la cohorte, 1 seul patient n'avait jamais reçu une thérapie systémique pour traiter sa DA avant d'initier le dupilumab. Il s'agissait du patient qui n'avait aucune comorbidité allergique. Pour les autres, 17 avaient déjà réalisé des séances de photothérapie (68%), 19 avaient déjà reçu de la ciclosporine (76%), 9 du méthotrexate (36%), 3 du mycophénolate mofétil (12%) et 1 seul de l'azathioprine (4%).

Tableau 3. Caractéristiques des patients à l'initiation du dupilumab	
<u>Caractéristiques de la population étudiée</u>	
Sexe, n (%)	
Hommes	19 (76%)
Femmes	6 (24%)

Âge	47,48
Tabac	
Non-fumeurs	6 (24%)
Fumeurs	12 (48%)
Anciens fumeurs (sevrés)	7 (28%)
Alcool	2 (8%)
Cannabis	5 (20%)
<u>Comorbidités allergiques</u>	
Rhinite allergique	21 (84%)
Asthme	17 (68%)
Conjonctivite allergique	10 (40%)
Allergies alimentaires	9 (36%)
Allergie de contact observée par test épicutané	11 (44%)
Antécédents familiaux d'atopie	14 (56%)
<u>Caractéristiques de la maladie</u>	
Profil évolutif de la DA	
Apparition dans la petite enfance (0 à 3ans)	12 (48%)
Apparition dans l'enfance (4 à 11 ans)	4 (16%)
Apparition à l'adolescence (12 à 17 ans)	2 (8%)
Apparition à l'âge adulte (18 ans ou plus)	6 (24%)
Phénotype de la DA	
Absence de forme particulière	11 (44%)
Tête et cou prédominante	5 (20%)
Prurigo prédominant	4 (16%)
Eczéma des mains prédominant	5 (20%)
Eczéma nummulaire	0
<u>Traitements topiques antérieurs reçus</u>	
DC forts	25 (100%)
DC très forts	13 (52%)
Moyenne du nombre de tubes utilisés au cours du mois précédent l'initiation	3,7
Tacrolimus topique	18 (72%)
Moyenne du nombre de tubes utilisés au cours du mois précédent l'initiation	1,14
<u>Traitements systémiques antérieurs reçus</u>	
Photothérapie	17 (68%)
Ciclosporine	19 (76%)
Méthotrexate	9 (36%)
Azathioprine	1 (4%)
Mycophénolate mofétil	3 (12%)

II) Caractéristiques aux visites d'espacement de dose et de suivi

A. Visite d'espacement de dose

L'amélioration clinique apportée par le dupilumab a été la raison principale pour laquelle les patients ont bénéficié d'un espacement de dose. En effet, tous étaient considérés comme répondeurs au traitement avec une amélioration clinique (100%).

La seconde raison pour laquelle l'espacement de dose a été proposé était les effets indésirables liés au traitement. En effet, 16 patients étaient concernés (64%), 14 d'entre eux en raison d'EIO devenant trop gênants (56%) et 2 en raison d'une aggravation localisée de la DA, l'une sur le visage et l'autre sur les mains. Les EIO pourraient être limités et résolus en espaçant les doses.

En moyenne, l'espacement de dose a été proposé aux patients 17 mois après l'initiation du traitement. L'espacement le plus rapide a été proposé à un patient au bout de 3 mois de traitement, tandis que l'espacement le plus tardif a été proposé au bout de 37 mois.

A l'issue de la visite d'espacement, les nouvelles posologies proposées étaient une dose de 300 mg toutes les 3 semaines pour 19 patients (76%), toutes les 4 semaines pour 5 patients (20%) et toutes les 2,5 semaines pour le dernier patient.

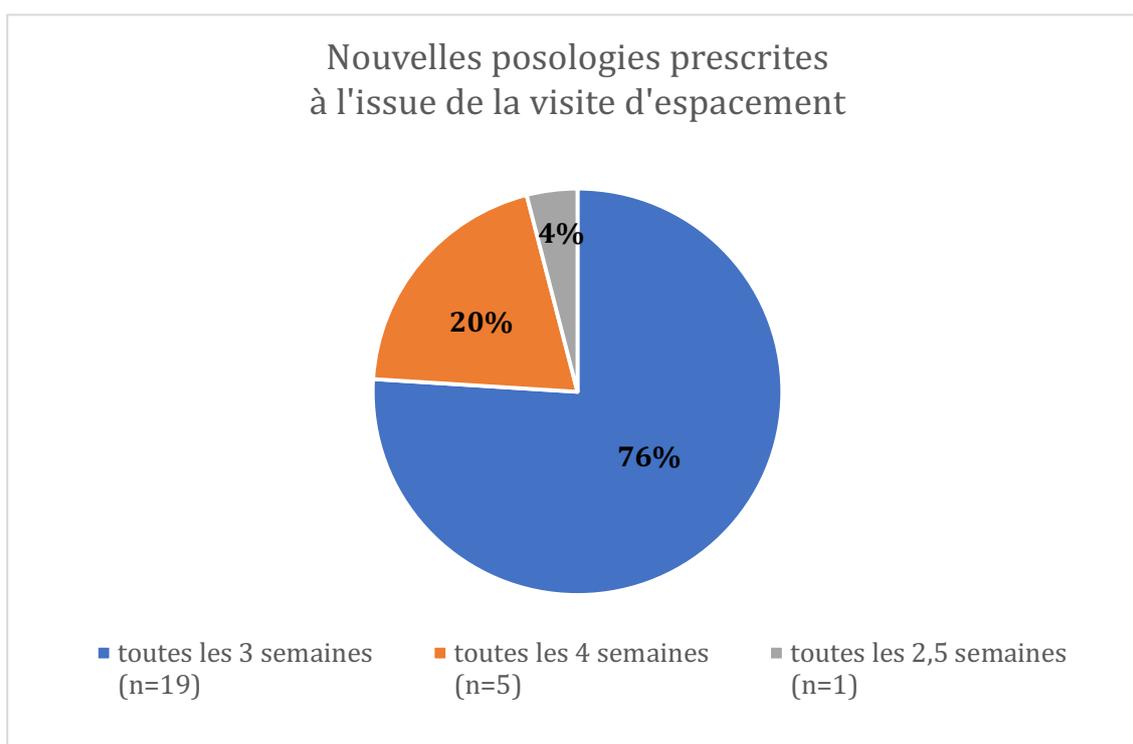


Figure 21. Nouvelles posologies prescrites à l'issue de la visite d'espacement

B. Visite de suivi n°1

Lors de l'analyse des données, 14 patients avaient réalisé une première visite de suivi après l'espacement de dose au CHU de Toulouse (56%). Celle-ci avait été effectuée en moyenne 6 mois après l'espacement de dose.

A l'issue de cette visite, 4 patients n'ont pas eu de modification de posologie puisque l'efficacité clinique et la tolérance étaient maintenues (28%). Trois d'entre eux restaient donc à une dose de 300 mg espacée toutes les 3 semaines et le dernier à une dose de 300 mg toutes les 4 semaines.

De plus, au cours de la première visite de suivi, 4 patients ont eu un nouvel espacement de dose. La dose de 300 mg toutes les 3 semaines qu'ils recevaient avant la visite est passée à une dose toutes les 4 semaines. Deux d'entre eux ont eu cet espacement en raison du maintien d'efficacité du médicament et les 2 autres pour limiter les EIO devenus trop gênants.

Par ailleurs, 1 patient a arrêté complètement le traitement puisque sa DA était blanchie. Son souhait de bénéficier d'une fenêtre thérapeutique a été accepté par le médecin.

Enfin, 5 patients ont dû faire un retour au palier antérieur en raison d'une rechute de la DA (36%). Quatre d'entre eux recevaient avant la visite une dose toutes les 3 semaines et sont repassés à une dose toutes les 2 semaines, ils n'étaient donc plus espacés. Le dernier était en revanche toujours espacé puisqu'il recevait une dose toutes les 4 semaines et revenait à une dose toutes les 3 semaines.

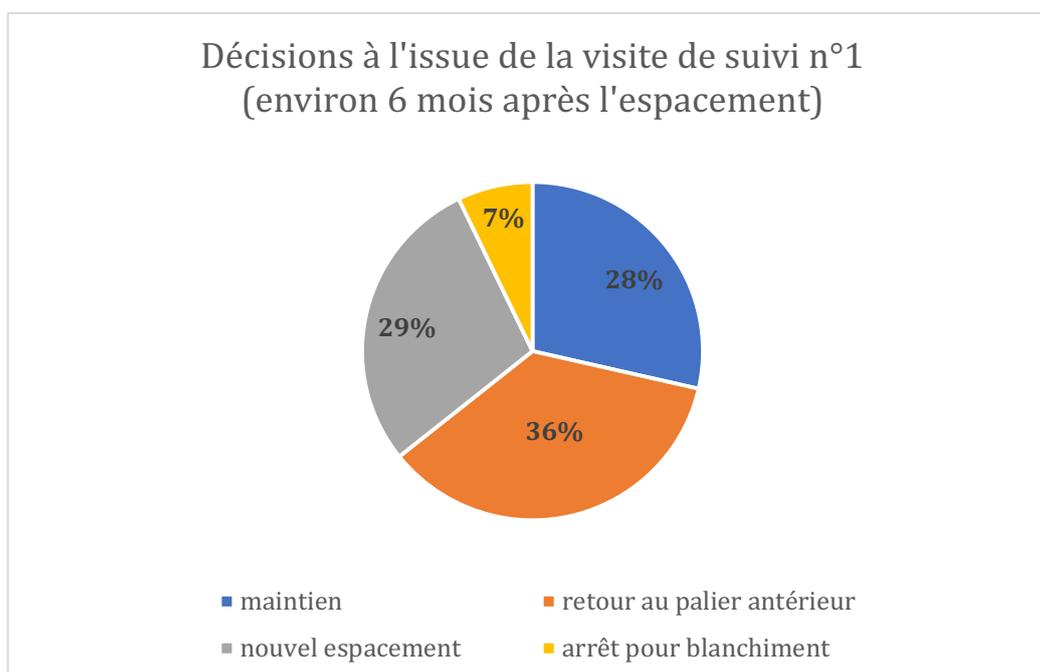


Figure 22. Décisions prises à l'issue de la visite de suivi n°1 (environ 6 mois après l'espacement)

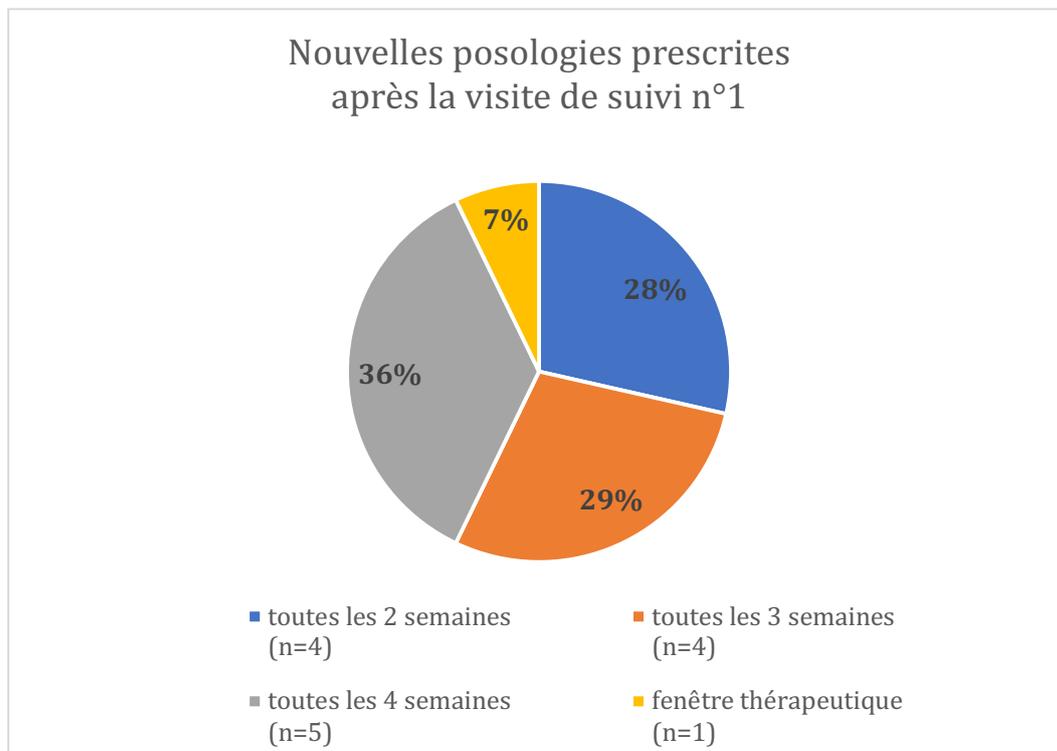


Figure 23. Nouvelles posologies prescrites après la visite de suivi n°1

Pour conclure, environ 6 mois après l'espacement, 5 patients ont dû revenir au palier antérieur en raison de la rechute de leur maladie (36%).

On peut donc considérer que l'espacement a fonctionné chez les 9 autres patients concernés (64%) qui ont soit maintenu soit augmenté leur espacement. L'un d'entre eux a même pu arrêter son traitement.

Au final, sur les 14 patients qui étaient espacés de dose à la visite de suivi n°1, 4 sont revenus au schéma d'injection habituel, c'est-à-dire une dose de 300 mg toutes les 2 semaines (28%) alors que les autres conservaient un espacement de dose (72%).

C. Visite de suivi n°2

Lors de l'analyse des données, 6 patients avaient réalisé une deuxième visite de suivi. En moyenne, celle-ci avait été effectuée 1 an (12 mois) après l'espacement.

Parmi eux, 4 patients n'ont pas eu de modification de posologie puisque l'efficacité clinique et la tolérance étaient satisfaisantes (67%). 2 d'entre eux restaient donc à une dose de 300 mg toutes les 4 semaines, 1 à une dose de 300 mg toutes les 3 semaines et le dernier à une dose de 300 mg toutes les 2 semaines (soit 3 patients espacés sur 4).

De plus, 1 patient a eu un nouvel espacement de dose en raison de la bonne efficacité du traitement. Il recevait avant la visite une dose de 300 mg toutes les 4 semaines et est passé à une dose toutes les 5 semaines.

Enfin, le patient qui avait arrêté le traitement pour une fenêtre thérapeutique a présenté une rechute importante de sa DA et s'est vu proposer une injection de dupilumab toutes les 4 semaines.

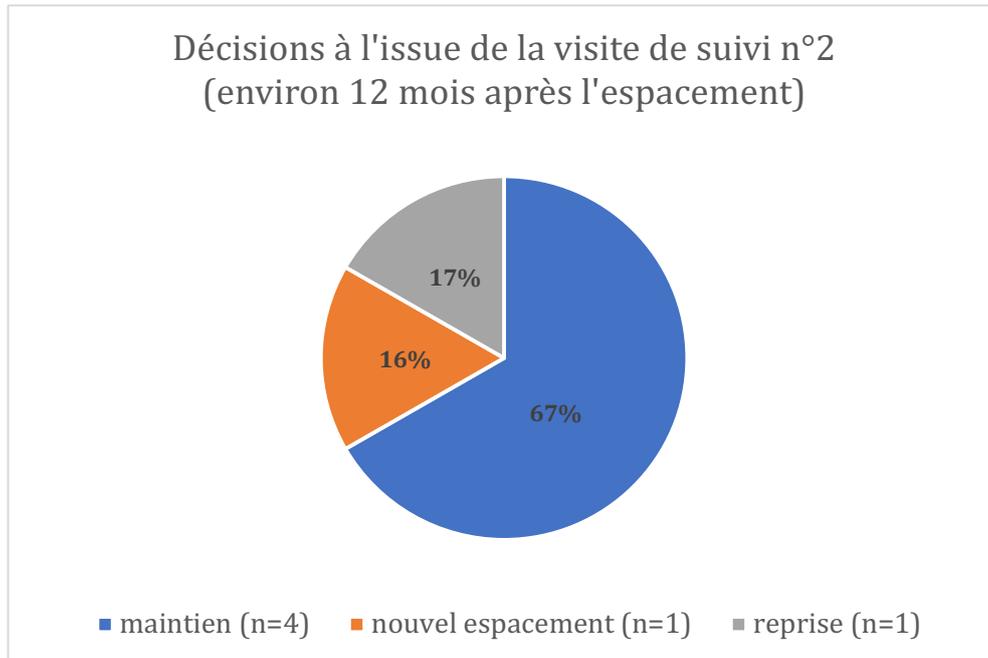


Figure 24. Décisions prises à l'issue de la visite de suivi n°2 (environ 1 an après l'espacement)

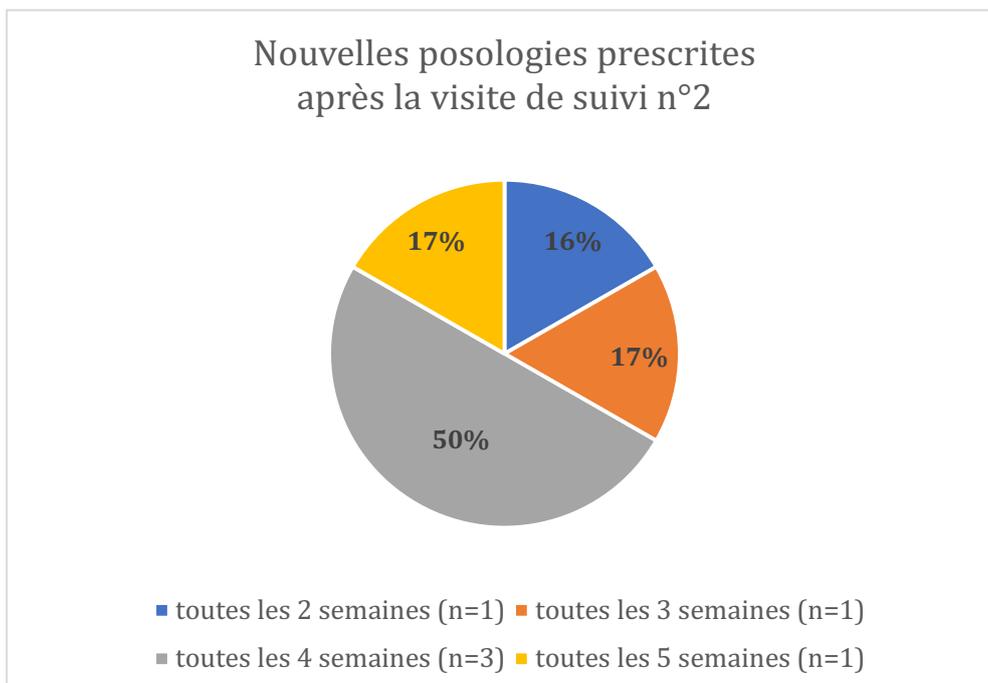


Figure 25. Nouvelles posologies prescrites après la visite de suivi n°2

Pour conclure, environ 1 an après l'espacement de dose, on peut considérer que ce dernier a fonctionné chez tous les patients qui avaient maintenu une réponse thérapeutique à 6 mois du premier espacement de dose. Cependant, le patient qui avait arrêté le traitement a dû le reprendre à cause de sa rechute.

Au total, 5 patients sur 6 étaient toujours espacés à l'issue de la visite n°2 (84%).

D. Visite de suivi n°3

Les données concernant la troisième visite de suivi des patients étaient très limitées puisque seulement 2 patients l'avaient effectuée. Celle-ci avait été réalisée en moyenne 1 an et demi (18 mois) après l'espacement.

L'un des patients s'est vu proposer un nouvel espacement de dose puisque les EIO étaient devenus trop importants. Il recevait avant la visite une dose de 300 mg toutes les 4 semaines et est passé à une dose toutes les 5 semaines.

L'autre patient devait quant à lui retourner au palier antérieur en raison de la rechute de sa maladie. Il passait donc d'une injection toutes les 4 semaines à une injection toutes les 2 semaines.

Au final après un an et demi de suivi, 1 seul des 2 patients bénéficiait donc toujours d'un espacement de dose.

III) Évaluation de l'efficacité du dupilumab avant et après l'espacement de dose

A la date de fin de recueil, les données de l'étude étaient limitées. Par conséquent, l'analyse des critères de jugement se fera principalement de manière descriptive.

Cependant, en ce qui concerne la comparaison des moyennes des SCORAD entre la visite d'initiation et la visite d'espacement (critère de jugement secondaire) et entre la visite d'espacement et la visite de suivi n°1 (co-critère de jugement principal), une analyse statistique a été réalisée.

Enfin pour rappel, 14 patients avaient effectué une première visite de suivi lors de l'analyse des données et 6 patients une deuxième. Au moment de la première visite, tous étaient espacés. Par conséquent toutes leurs données seront analysées. En revanche lors de la seconde visite, 4 patients sur 6 étaient espacés, nous n'analyserons donc que les données de ces 4 patients pour cette visite.

A. Comparaison statistique des moyennes des SCORAD en fonction des visites

Pour comparer de façon statistique les moyennes des scores SCORAD en fonction des différentes visites, un test de Student pour échantillons appariés a été appliqué. Au préalable, un test de Shapiro-Wilk nous a permis de nous assurer que l'unique condition d'application du test de Student était respectée, c'est-à-dire que la distribution des différences d_i suivait une loi normale.

1. Comparaison des SCORAD entre l'initiation et l'espacement (critère de jugement secondaire)

Aux visites d'initiation et d'espacement, les données des SCORAD étaient disponibles pour 23 des 25 patients de l'étude (92%) et les moyennes des SCORAD étaient respectivement de 44,6 et de 15,7.

Comme dit précédemment, avant de comparer ces deux moyennes grâce à un test de Student pour échantillons appariés, nous avons réalisé un test de Shapiro-Wilk à l'aide du logiciel R pour vérifier que la distribution des différences d_i suivait une loi normale. Les différentes étapes de réalisation de ces deux tests sont détaillées ci-dessous.

L'hypothèse nulle H_0 du test de Shapiro-Wilk est la suivante : la distribution des différences d_i suit une loi normale. L'hypothèse alternative H_1 du test est la suivante : la distribution des différences d_i ne suit pas une loi normale.

La statistique de test W obtenue est égale à 0,945 et la p-value à 0,2279. La p-value étant supérieure à 0,05, on ne peut donc pas rejeter H_0 . La distribution des différences d_i suit bien une loi normale et le test de Student est donc bien applicable pour comparer les moyennes.

Ainsi, l'hypothèse nulle H_0 du test de Student est la suivante : Les moyennes des SCORAD entre la visite d'initiation et la visite d'espacement sont égales, c'est-à-dire $\mu_{\text{initiation}} = \mu_{\text{espacement}}$, soit $\mu_d = 0$.

L'hypothèse alternative unilatérale H_1 est la suivante : La moyenne des SCORAD de la visite d'initiation est supérieure à celle de la visite d'espacement, c'est-à-dire $\mu_{\text{initiation}} > \mu_{\text{espacement}}$, soit $\mu_d > 0$.

SCORAD initiation (n=23)	SCORAD espacement (n=23)	Différence des SCORAD d_i
38	22	16

45	29	16
49	20	29
42	21	21
65	17	48
28	1	27
25	23	2
34	26	8
59	13	46
48	44	4
43	12	31
73	5	68
35	7	28
20	0	20
53	0	53
67	21	46
55	0	55
31	20	11
65	40	25
18	0	18
51	21	30
54	0	54
28	20	8
Moyenne μ initiation	Moyenne μ espacement	Moyenne différences μ_d
44,609	15,739	28,87
		Variance différences sd^2
		342,119

La statistique de test t_0 est égale à : $t_0 = \frac{\mu_d}{\sqrt{\frac{sd^2}{n}}} = 7,485$.

La valeur seuil de la loi de Student à $(n-1)$ ddl est $t_{(n-1); \alpha} = t_{22; 0,05} = 1,717$ (cf annexe 2).

On a donc $\mu_d > 0$ et $t_0 > t_{(n-1); \alpha}$; la différence est significative et on peut donc rejeter l'hypothèse nulle. La moyenne des SCORAD à la visite d'initiation est bien supérieure à celle de la visite d'espacement ($p < 0,05$).

On peut donc conclure que le dupilumab a amélioré de façon significative le SCORAD des patients de l'étude jusqu'à la visite d'espacement.

2. Comparaison des SCORAD entre l'espacement et la première visite de suivi (critère de jugement principal)

Les données des SCORAD étaient disponibles chez 12 des 14 patients ayant réalisé une première visite de suivi (environ 6 mois après l'espacement). Les moyennes des SCORAD

à l'espacement et à la première visite de suivi ont donc été comparées pour ces 12 patients. Elles étaient respectivement égales à 18,75 et à 15,67.

Pour comparer ces moyennes, un test de Student a de nouveau été appliqué, en vérifiant là aussi au préalable sur le logiciel R que la distribution des différences d_i suivait bien une loi normale grâce à un test de Shapiro-Wilk. Les différentes étapes de réalisation de ces deux tests sont détaillées ci-dessous.

L'hypothèse nulle H_0 du test de Shapiro-Wilk est la suivante : la distribution des différences d_i suit une loi normale. L'hypothèse alternative H_1 du test est la suivante : la distribution des différences d_i ne suit pas une loi normale.

La statistique de test W obtenue est égale à 0,953 et la p -value à 0,6823. La p -value étant supérieure à 0,05, on ne peut donc pas rejeter H_0 . La distribution des différences d_i suit bien une loi normale et le test de Student est donc bien applicable pour comparer les moyennes.

Ainsi, l'hypothèse nulle H_0 du test de Student est la suivante : Les moyennes des SCORAD entre la visite d'espacement et la première visite de suivi sont égales, c'est-à-dire $\mu_{\text{espacement}} = \mu_{\text{visite de suivi n°1}}$, soit $\mu_d = 0$.

L'hypothèse alternative bilatérale H_1 est la suivante : La moyenne des SCORAD de la visite d'espacement est différente de celle de la première visite de suivi, c'est-à-dire $\mu_{\text{espacement}} \neq \mu_{\text{visite de suivi n°1}}$, soit $\mu_d \neq 0$.

SCORAD espacement (n=12)	SCORAD visite de suivi n°1 (n=12)	Différence des SCORAD d_i
22	0	22
29	23	6
20	13	7
17	14	3
23	20	3
26	25	1
44	28	16
12	10	2
5	0	5
7	15	-8
0	7	-7
20	33	-13
Moyenne $\mu_{\text{espacement}}$	Moyenne $\mu_{\text{visite de suivi n°1}}$	Moyenne différences μ_d
18,75	15,67	3,083
		Variance différences sd^2
		94,629

La statistique de test est égale à : $t_0 = \frac{\mu_d}{\sqrt{\frac{sd^2}{n}}} = 1,098$.

La valeur seuil de la loi de Student à (n-1) ddl est $t_{(n-1); \alpha/2} = t_{11; 0,025} = 2,201$ (cf annexe2).

On a donc $t_0 < t_{(n-1); \alpha/2}$; la différence n'est donc pas significative, on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle ($p > 0,05$). La moyenne des SCORAD à la visite d'espacement est égale à celle de la première visite de suivi.

On peut donc conclure que l'espacement de dose de dupilumab pendant 6 mois a permis de maintenir la réponse clinique des patients en terme de SCORAD.

B. Comparaison descriptive des moyennes des SCORAD en fonction des visites

1. Comparaison des SCORAD entre l'initiation et l'espacement (critère de jugement secondaire)

A la visite d'initiation du dupilumab, les scores SCORAD étaient disponibles pour tous les patients (n=25). Le SCORAD moyen était égal à 45,2.

A la visite d'espacement de dose, les SCORAD étaient disponibles pour 23 des 25 patients. Le SCORAD moyen était égal à 15,7.

Le SCORAD a donc presque été divisé par 3 entre la visite d'initiation et la visite d'espacement de dose.

2. Comparaison des SCORAD entre l'espacement et les visites de suivi (co-critère de jugement principal)

Pour rappel, 14 patients avaient réalisé une première visite de suivi lors de l'analyse des données. Tous étaient espacés au moment de la visite et les SCORAD étaient disponibles pour 12 d'entre eux. Le SCORAD moyen était alors égal à 15,7.

En ce qui concerne la seconde visite de suivi, celle-ci avait été réalisée pour 6 patients au moment de l'analyse. Parmi eux, 4 étaient toujours espacés et les SCORAD étaient disponibles pour 3 d'entre eux. Le SCORAD moyen était alors égal à 16,3.

On remarque donc qu'après 6 mois et 1 an d'espacement, le SCORAD semble se maintenir chez les patients.

3. Conclusion

Sur le graphique ci-dessous, on peut voir que le SCORAD a très nettement diminué (presque divisé par 3) entre la visite d'initiation et la visite d'espacement, ce qui montre que le dupilumab aux doses habituelles était efficace sur les patients de l'étude. Ils ont donc atteint le SCORAD-50 et répondaient bien aux critères d'inclusion de l'étude.

Par ailleurs, 6 mois et 1 an après l'espacement de dose, le SCORAD moyen semblait bien se maintenir. Ces données suggèrent donc que l'espacement de dose permet de maintenir l'efficacité du dupilumab chez certains patients pendant 6 mois, voire même pendant 1 an.

Cependant, il est à noter que 5 des 14 patients qui ont réalisé leur première visite de suivi 6 mois après l'espacement ont connu une rechute de leur DA, ce qui a nécessité un retour au palier antérieur (36%). Il faut également prendre en compte que des données sont manquantes, ce qui induit certainement un biais dans l'analyse.

Il ressort de cette étude que l'espacement de dose semble maintenir en moyenne une bonne efficacité thérapeutique chez environ 2/3 des patients. A noter que le recul de 6 - 12 mois disponible et le faible échantillon de patients ne permettent pas de formuler de conclusions solides à ce stade.

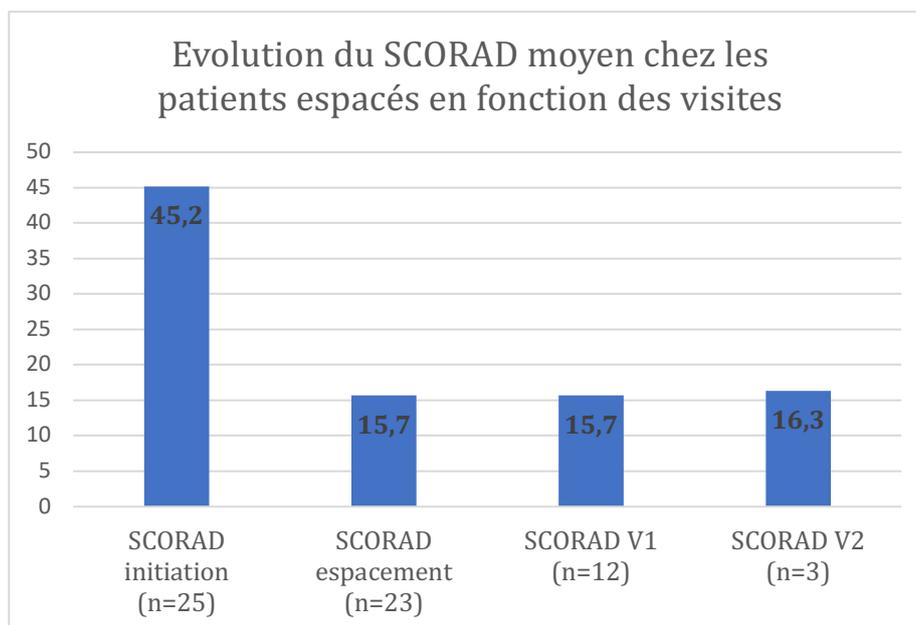


Figure 26. Évolution du SCORAD moyen chez les patients espacés en fonction des visites

C. Comparaison descriptive des autres scores de gravité et de qualité de vie en fonction des visites

1. Comparaison des scores de gravité et de qualité de vie entre l'initiation et l'espacement (critère de jugement secondaire)

a. Score IGA

A la visite d'initiation, l'IGA moyen était de 2,8 tandis qu'à la visite d'espacement il était de 1.

b. EVA prurit et EVA sommeil

A la visite d'initiation, l'EVA prurit moyen était de 5,8 et l'EVA sommeil moyen de 4,2. A la visite d'espacement, ils étaient respectivement de 2 et de 0,6.

c. DLQI

A la visite d'initiation, le DLQI moyen était de 13,2 tandis qu'à la visite d'espacement il était de 2,2.

d. Conclusion

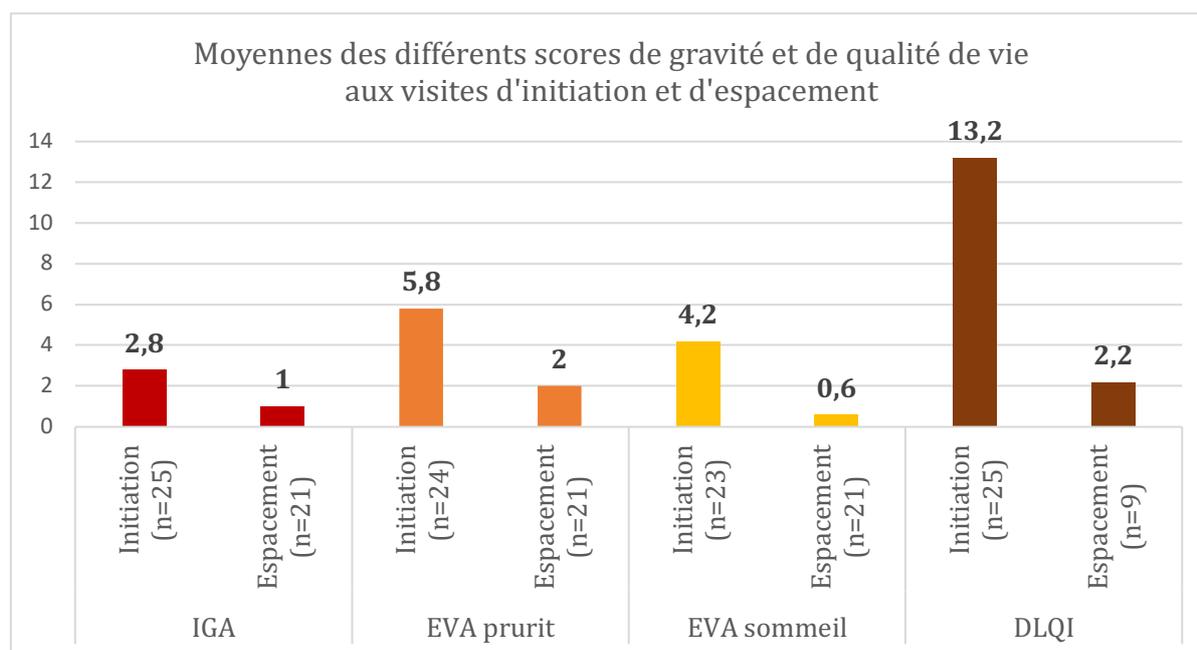


Figure 27. Moyennes des différents scores de gravité et de qualité de vie aux visites d'initiation et d'espacement

D'après les résultats de l'étude (Fig. 27) on observe que l'ensemble des scores de gravité et de qualité de vie de la DA entre la visite d'initiation et la visite d'espacement de dose sont améliorés. Cela est en faveur de la bonne efficacité du dupilumab aux doses habituelles sur les patients de l'étude.

2. Comparaison des scores de gravité et de qualité de vie entre l'espacement et les visites de suivi (critère de jugement secondaire)

a. Score IGA

A la première visite et à la deuxième visite de suivi, l'IGA moyen était respectivement de 0,9 et de 1.

b. EVA prurit et EVA sommeil

A la première visite et à la deuxième visite de suivi, l'EVA prurit moyen était respectivement de 2 et de 2,5.

A la première visite et à la deuxième visite de suivi, l'EVA sommeil moyen était respectivement de 0,4 et de 2.

c. DLQI

A la première visite de suivi, le DLQI moyen était de 0 et n'était disponible pour aucun patient concerné par la deuxième visite de suivi.

d. Conclusion

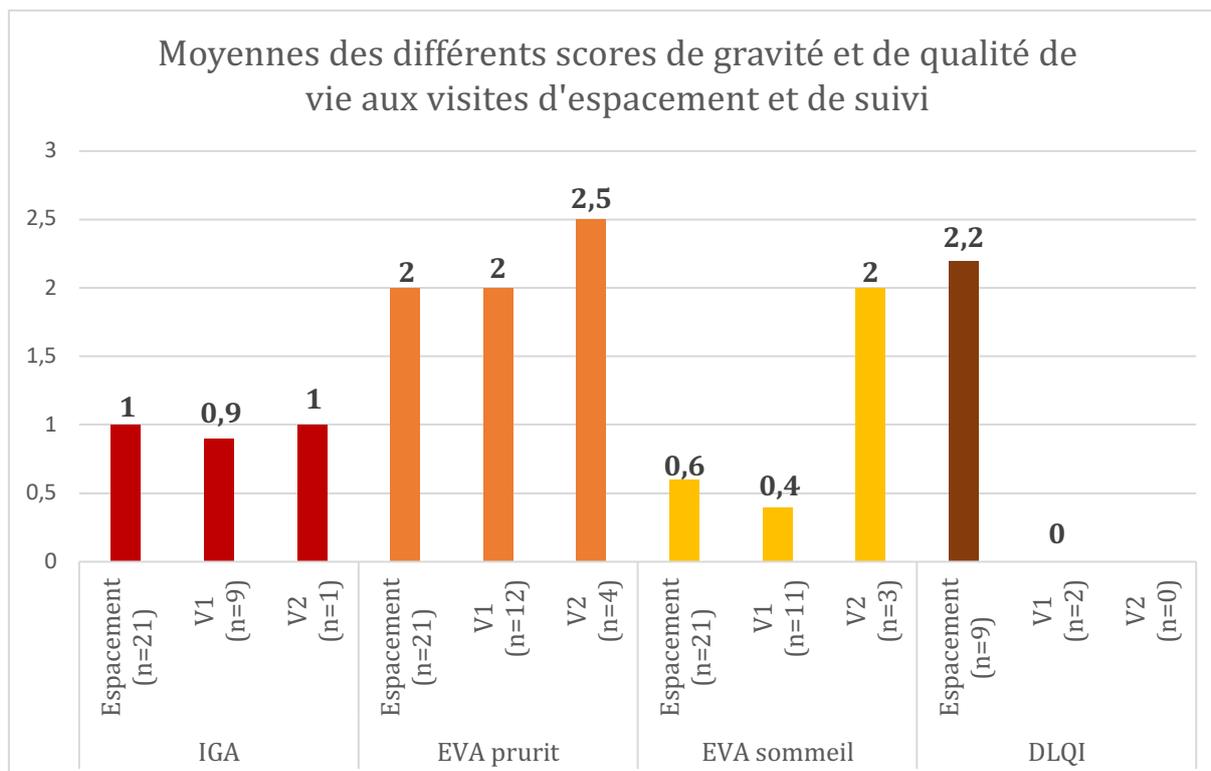


Figure 28. Moyennes des différents scores de gravité et de qualité de vie aux visites d'espacement et de suivi

Après 6 mois d'espacement, les différents scores de gravité et de qualité de vie de la DA semblent se maintenir, voire même s'améliorer lorsque l'on considère l'EVA sommeil et le DLQI (Fig 28). Cela semble être en faveur d'une efficacité de l'espacement de dose de dupilumab à 6 mois chez les patients de l'étude.

Cependant, là aussi il ne faut pas oublier que sur les 14 patients suivis à 6 mois, 5 ont dû retourner vers un palier de dose antérieur en raison de rechutes (36%). Il faut également prendre en compte que des données sont manquantes, ce qui induit un biais dans l'analyse.

De ces analyses, il ressort également que l'espacement de dose semble maintenir en moyenne une bonne efficacité thérapeutique chez environ 2/3 des patients. A noter que le recul de 6-12 mois disponible et le faible échantillon de patients ne permettent pas de formuler de conclusions solides à ce stade.

D. Comparaison descriptive de la consommation moyenne de DC (en nombre de tubes par mois) selon les visites

1. Comparaison de la consommation moyenne de DC entre l'initiation et l'espacement (critère de jugement secondaire)

Au moment de l'initiation de dupilumab, 4 patients n'appliquaient plus de DC depuis au moins 1 mois (16%). 19 patients appliquaient des DC forts (76%) et 2 patients des DC très forts (8%). La consommation moyenne en nombre de tubes de DC sur le dernier mois avant l'initiation du dupilumab était de 3,7 tubes.

A l'espacement de dose, 10 patients ne consommaient plus aucun DC (40%), 13 utilisaient encore des DC forts (52%) et 2 continuaient à appliquer des DC très forts (8%). La consommation moyenne en nombre de tubes était de 0,8 tubes par mois.

On remarque donc que la proportion de patients qui ont eu recours à des DC forts a diminué entre la visite d'initiation et la visite d'espacement tandis que la proportion de patients qui ne consommaient aucun DC a augmenté témoignant d'une amélioration des symptômes suite à la prise de dupilumab. Ainsi, la consommation de DC en nombre de tubes par mois entre les deux visites a quasiment été divisée par 5.

2. Comparaison de la consommation moyenne de DC entre l'espacement et les visites de suivi (critère de jugement secondaire)

Lors de la première visite de suivi (6 mois après l'espacement), les données de consommation de DC étaient disponibles pour 12 des 14 patients. Parmi eux, 9 ne consommaient plus aucun DC (75%), 2 patients utilisaient des DC forts (17%) et 1 seul des DC très forts (8%). La consommation moyenne en nombre de tubes était de 0,8 tubes par mois soit la même quantité qu'entre l'initiation et l'espacement.

Lors de la deuxième visite de suivi (12 mois après l'espacement), les données étaient disponibles pour 3 des 4 patients qui étaient encore espacés. Ces derniers n'appliquaient plus de DC (100%). La consommation moyenne en nombre de tubes était donc nulle si l'on ne prend pas en compte la donnée manquante.

On remarque donc que la proportion de patients consommatrice de DC diminue à 6 et 12 mois après l'espacement de dose. La consommation moyenne de DC en nombre de tubes par mois a également diminué après l'espacement.

3. Conclusion sur la consommation de DC

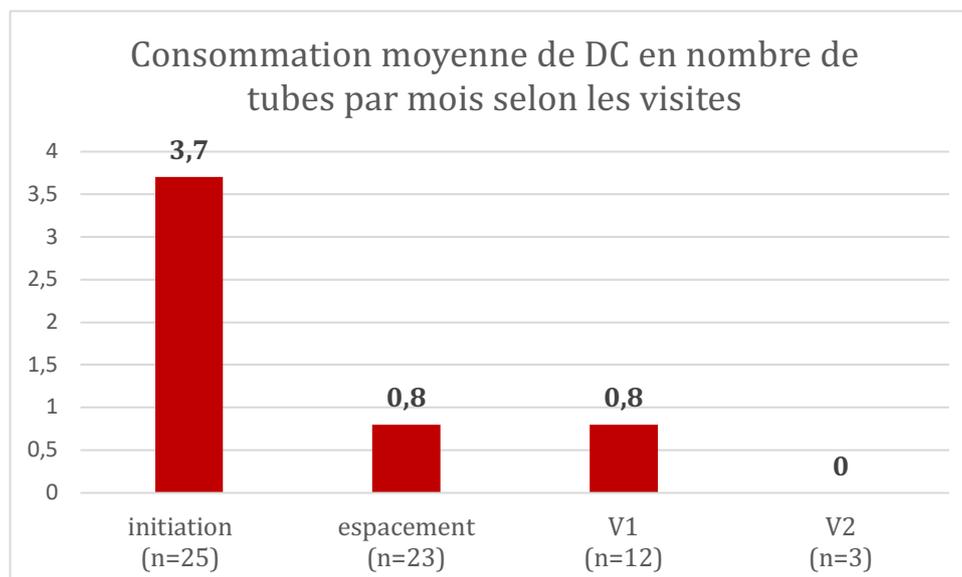


Figure 29. Consommation moyenne de DC en nombre de tubes par mois selon les visites

Grâce à l'analyse des données présentées dans le graphique (Fig. 29), on constate que l'initiation d'un traitement par le dupilumab aux doses habituelles a entraîné une diminution de la consommation de DC chez les patients de l'étude, confirmant son efficacité.

De plus, la consommation de DC 6 mois après l'espacement de dose s'est maintenue, ce qui semble en faveur de l'efficacité de l'espacement jusqu'à 6 mois.

Enfin, 1 an après le début de l'espacement, les 3 patients qui étaient toujours espacés n'utilisaient plus aucun DC, ce qui semble également en faveur du maintien de l'efficacité du dupilumab jusqu'à 12 mois après l'espacement. Cependant, le nombre peu important de données ne permet pas de conclure de façon formelle pour l'instant.

E. Comparaison descriptive de la consommation moyenne de tacrolimus topique (en nombre de tubes par mois) selon les visites

1. Comparaison de la consommation moyenne de tacrolimus topique entre l'initiation et l'espacement (critère de jugement secondaire)

En ce qui concerne le tacrolimus topique, 7 patients en consommaient à l'initiation du traitement (28%) tandis que 18 patients n'en appliquaient pas depuis au moins 1 mois (72%). La consommation moyenne en nombre de tubes sur le dernier mois était de 1,1 tubes.

A l'espacement, 7 patients en consommaient encore (28%) et la consommation moyenne en nombre de tubes était de 0,4 tubes par mois.

On peut ici remarquer que le nombre de patients ayant eu recours au tacrolimus topique est resté le même entre l'initiation et l'espacement de doses. La consommation moyenne en nombre de tubes par mois a diminué puisqu'elle a presque été divisée par 3 entre les deux visites.

2. Comparaison de la consommation moyenne de tacrolimus topique entre l'espacement et les visites de suivi (critère de jugement secondaire)

Lors de la première visite de suivi (6 mois après l'espacement), les données de consommation étaient disponibles pour 12 des 14 patients ayant réalisé la visite. Parmi eux, 4 patients consommaient du tacrolimus topique (33%) et 8 n'en consommaient plus (67%). La consommation moyenne était de 0,3 tubes par mois.

Lors de la deuxième visite de suivi (12 mois après l'espacement), les données étaient disponibles pour 3 des 4 patients qui étaient encore espacés. Parmi eux, 1 seul ne consommait plus de tacrolimus (33%). La consommation moyenne en nombre de tubes n'était en revanche pas disponible et exploitable.

3. Conclusion sur la consommation de tacrolimus

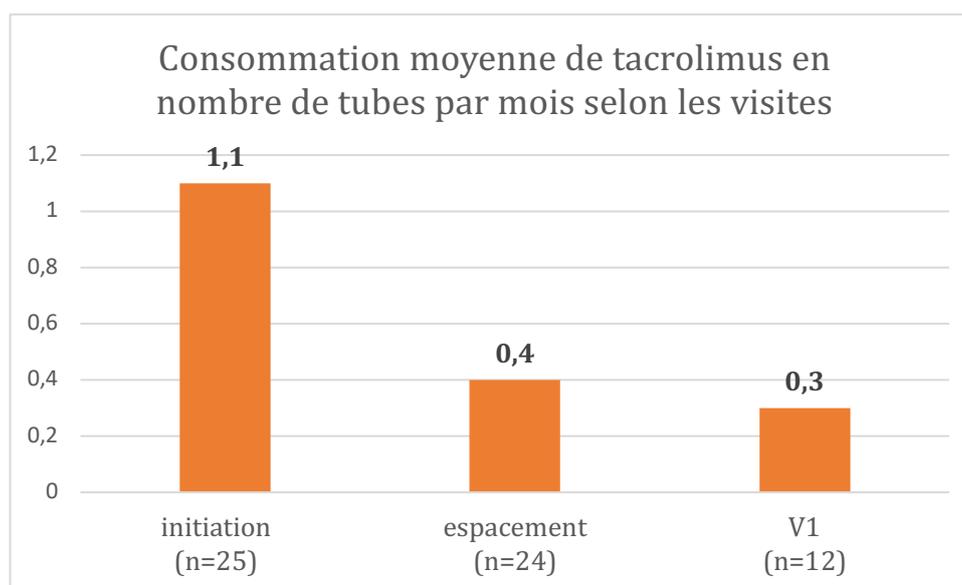


Figure 30. Consommation moyenne de tacrolimus en nombre de tubes par mois selon les visites

Grâce à l'analyse des données et du graphique, on constate que le dupilumab aux doses habituelles a entraîné une diminution de la consommation de tacrolimus chez les patients de l'étude. Cela confirme donc son efficacité jusqu'à l'espacement.

De plus, la consommation de tacrolimus 6 mois après l'espacement s'est maintenue, ce qui semble en faveur de l'efficacité de l'espacement et d'un maintien de la réponse clinique.

Il n'est en revanche pas possible de dire si ces effets sont retrouvés 1 an après l'espacement, en raison d'un manque de données disponibles et exploitables.

IV) Évaluation de la tolérance du dupilumab avant et après l'espacement de dose

1. Analyse des EI rapportés entre la visite d'initiation et la visite d'espacement (critère de jugement secondaire)

a. EIO

Entre la visite d'initiation et la visite d'espacement, 20 patients ont eu au moins un effet indésirable oculaire (80%).

Parmi ces 20 patients, tous ont rapporté une conjonctivite (80%), 11 une blépharite (44%) et 1 patient une kératite (4%). Comme dit précédemment, 14 patients ont rapporté un EIO ayant nécessité un espacement de dose pour en limiter la sévérité (56%).

b. Autres EI

Entre la visite d'initiation et l'espacement, 23 des 25 patients (92%) ont présenté au moins un effet indésirable et 2 patients n'en n'ont rapporté aucun (8%).

Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a cependant été signalé.

Après les injections, 4 patients ont signalé ressentir une asthénie, 3 des céphalées et 3 des réactions au point d'injection.

Concernant la DA, 5 ont constaté une aggravation cervico-faciale de cette dernière, 2 une aggravation diffuse et 8 ont présenté une sécheresse cutanée et des rougeurs.

Enfin, on peut signaler que 5 patients ont présenté une hyperéosinophilie durant le traitement (20%), 4 ont présenté des symptômes de rhinite chronique et 2 des bronchites.

Tableau 4. Effets indésirables apparus avant la visite d'espacement

Nombre de patients ayant eu au moins 1 EI = 23	92%
EIO	20 (80%)
EIO ayant nécessité un espacement de dose	14 (56%)
Conjonctivite	20 (80%)
Blépharite	11 (44%)
Kératite	1 (4%)
Symblépharon/ectropion	0
Asthénie	4 (16%)
Céphalées	3 (12%)
Réactions au point d'injection	3 (12%)
Aggravation cervico-faciale de la DA	5 (20%)
Aggravation diffuse de la DA	2 (8%)
Sécheresse cutanée et rougeurs	8 (32%)
Psoriasis induit	1 (4%)
Pelade	1 (4%)
Dermite séborrhéique	2 (8%)
Ichtyose vulgaire	3 (12%)
Kératose actinique	2 (8%)
Pneumopathie	1 (4%)
Bronchite	2 (8%)
Exacerbation d'asthme	1 (4%)
Rhinite chronique	4 (16%)
Éosinophilie (>500 mm ³)	5 (20%)
Infection herpétique	1 (4%)
Chéilite	1 (4%)
Diarrhées	1 (4%)
Prise de poids	1 (4%)

2. Analyse des EI rapportés entre la visite d'espacement et la première visite de suivi (co-critère de jugement principal)

a. EIO

Entre la visite d'espacement et la visite de suivi n°1, c'est-à-dire après 6 mois d'espacement en moyenne, 6 patients ont rapporté un EIO (42,9% *versus* 80% aux doses habituelles). Ces derniers correspondaient à 6 conjonctivites, 1 blépharite et 1 ectropion.

Parmi les 14 patients qui avaient signalé un EIO ayant nécessité un espacement de dose, 9 avaient effectué une première visite de suivi. L'espacement a permis à 7 de ces 9 patients

de réduire considérablement la sévérité de ces EIO (77,8%), mais les 2 autres ont en revanche dû tenter un nouvel espacement puisqu'ils étaient encore trop gênés par leur EIO.

b. Autres EI

Entre la visite d'espacement et la première visite de suivi, 11 des 14 patients ont présenté au moins un effet indésirable (78,6%) et 3 patients n'en n'ont rapporté aucun (21,4%).

Par ailleurs, on remarque que 5 aggravations diffuses de la DA ont été rapportées et qu'elles ont toutes entraîné un retour au palier de dose antérieur chez les patients concernés (35,7%).

Enfin, on peut remarquer qu'un patient a présenté une hyperéosinophilie (7,1%).

Aucun EI grave lié au traitement n'a été rapporté au cours de l'espacement de dose.

Tableau 5. Effets indésirables apparus entre l'espacement et la visite de suivi n°1

Nombre de patients n = 14	
Nombre de patients ayant eu au moins un EI = 11	78,6%
EIO	6 (42,9%)
EIO ayant entraîné un espacement de dose	2 (14,3%)
Conjonctivite	6 (42,9%)
Blépharite	1 (7,1%)
Ectropion	1 (7,1%)
Kératite	0
Asthénie	1 (7,1%)
Céphalées	0
Réactions au point d'injection	0
Aggravation cervico-faciale de la DA	0
Aggravation diffuse de la DA	5 (35,7%)
Sécheresse cutanée et rougeurs	1 (7,1%)
Psoriasis induit	0
Pelade	0
Dermite séborrhéique	0
Ichtyose vulgaire	0
Kératose actinique	0
Pneumopathie	0
Bronchite	1 (7,1%)
Exacerbation d'asthme	0
Rhinite chronique	0
Éosinophilie (>500 mm ³)	1 (7,1%)
Infection herpétique	0

Chéilite	1 (7,1%)
Diarrhées	0
Prise de poids	0

3. Analyse des EI rapportés entre la première et la deuxième visite de suivi (co-critère de jugement principal)

a. EIO

Entre la première et la deuxième visite de suivi (1 an après l'espacement), les 4 patients qui étaient encore espacés n'ont signalé aucun EIO.

De plus, il est important de remarquer que le nouvel espacement proposé aux 2 patients qui étaient très gênés par leur EIO à la visite de suivi n°1 a fonctionné. En effet, ils n'ont signalé aucune gêne oculaire lors de la visite de suivi n°2.

b. Autres EI

Un seul des 4 patients espacés lors de la visite de suivi n°2 a signalé un EI (25%). Il s'agissait d'une sécheresse cutanée et de rougeurs.

4. Conclusion sur les EI

Lorsque l'on s'intéresse à la tolérance du dupilumab aux doses habituelles avant l'espacement, on s'aperçoit qu'il a été globalement bien toléré par les patients. En effet, aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été rapporté. Par ailleurs, 23 des 25 patients ont présenté au moins un effet indésirable (92%).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les EIO, puisque 20 patients en avaient présenté au moins un à la visite d'espacement (80%). La conjonctivite est l'EIO le plus fréquent puisqu'elle a été retrouvée chez 20 patients de l'étude (80%).

En ce qui concerne la tolérance du dupilumab lorsque les doses sont espacées, celle-ci a également été très bonne. 78,6% des patients ont présenté au moins un effet indésirable après 6 mois d'espacement et 25% après 1 an. L'espacement de dose semble donc réduire la fréquence des effets indésirables.

Les EIO représentent les effets indésirables les plus fréquents puisqu'ils ont été rapportés chez 6 patients après 6 mois de suivi, c'est-à-dire chez 42,9% versus 80% avant l'espacement. En revanche, ils n'ont été rapportés chez aucun patient après 1 an de suivi.

L'espacement de dose de dupilumab semble donc diminuer efficacement la fréquence des EIO, même si cela reste à confirmer notamment en raison du faible effectif étudié.

Concernant les EIO qui apparaissent suite à un traitement par le dupilumab, certains se sont avérés être très invalidants pour les patients (larmoiements, brûlures oculaires, flou visuel...) et ont nécessité la mise en place d'un espacement de dose. Dans l'étude, 14 patients (56%) ont bénéficié d'un espacement de dose pour tenter de limiter la sévérité de leurs EIO et 9 d'entre eux avaient réalisé une première visite de suivi lors de l'analyse des données. L'espacement a permis à 7 de ces patients (77,8%) de réduire significativement l'intensité des EIO après 6 mois de suivi. Les 2 autres patients étaient encore gênés après 6 mois et ont donc bénéficié d'un nouvel espacement de dose, qui a permis de totalement supprimer leurs EIO après 1 an de suivi. L'espacement de dose de dupilumab semble donc également réduire l'intensité des EIO, même lorsqu'ils sont très gênants au départ.

Enfin, il est important de noter que l'espacement de dose après 6 mois de suivi n'a pas fonctionné chez 5 patients puisqu'il a engendré une rechute de la DA (35,7%).

L'espacement de dose permet donc de réduire efficacement la fréquence et l'intensité des effets indésirables et des EIO mais peut occasionner des rechutes de la DA.

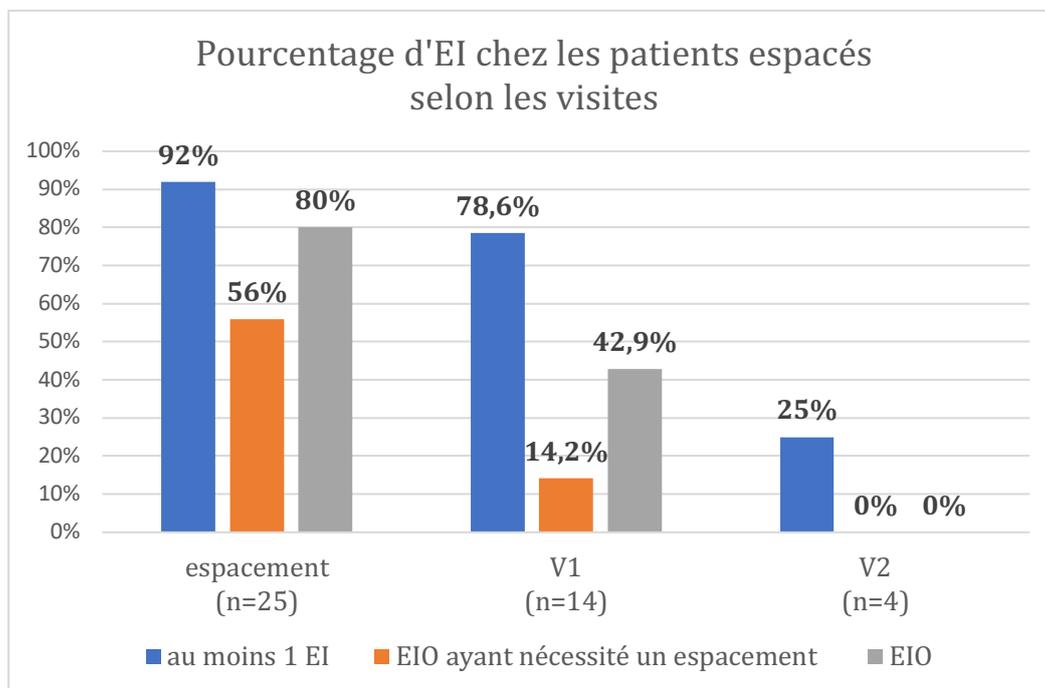


Figure 31. Pourcentage d'EI chez les patients espacés selon les visites

Chapitre 3. Conclusion de l'étude

L'espacement de dose de dupilumab mis en place chez les patients suivis au CHU de Toulouse semble avoir été efficace pour environ deux tiers d'entre eux. En effet, il a permis de maintenir significativement le SCORAD moyen et donc la réponse clinique chez ces patients entre la visite d'espacement et la visite de suivi n°1, qui a eu lieu après 6 mois d'espacement. De plus après 1 an de suivi, le SCORAD moyen semblait également se maintenir chez les patients espacés (co-critère de jugement principal).

Lorsque l'on s'intéresse aux autres scores de gravité (IGA, EVA prurit et EVA sommeil) et de qualité de vie (DLQI), on remarque que ces derniers semblent se maintenir entre la visite d'espacement et les visites de suivi jusqu'à 1 an. De plus, la consommation moyenne (en nombre de tubes) de dermocorticoïdes et de tacrolimus topique semble également se maintenir entre la visite d'espacement et les visites de suivi.

Ces données sont en faveur de l'efficacité de l'espacement de dose de dupilumab chez un sous-groupe de patients. Cependant il est important de souligner qu'il n'a pas été efficace chez tous les patients puisque 36% d'entre eux ont eu une rechute de la maladie qui a nécessité un retour à un palier de dose antérieur.

Par ailleurs, l'espacement de dose semble avoir été très bien toléré par les patients et semble avoir permis de diminuer la fréquence des EI ainsi que la fréquence et l'intensité des EIO (co-critère de jugement principal). Ces derniers, notamment la conjonctivite, sont très fréquents chez les patients traités par dupilumab et semblent s'atténuer voire disparaître après l'espacement de dose.

L'espacement de dose semble donc efficace en permettant le maintien de la réponse clinique. De plus, il présente l'avantage de réduire la fréquence des injections, des EI et des EIO ainsi que l'intensité de ces derniers. En revanche, cette pratique n'est pas efficace chez tous les patients puisque certains peuvent voir leur maladie rechuter. Le suivi régulier des patients est donc particulièrement important puisqu'il permet d'adapter individuellement les posologies en fonction de leur réponse clinique et de leur symptomatologie.

Chapitre 4. Discussion et limites de l'étude

Dans cette étude, il aurait été intéressant de comparer l'évolution du groupe de patients espacés à un groupe de patients traités aux doses habituelles de dupilumab. Cela aurait permis de comparer notamment l'efficacité du médicament, sa tolérance et également la proportion de patients qui présentent une rechute de la maladie en fonction des doses administrées. Par manque de temps, l'analyse s'est uniquement focalisée sur le groupe des patients espacés.

Par ailleurs, l'étude menée dans cette thèse devait être multicentrique. En effet, il était initialement prévu d'avoir accès aux données de patients qui bénéficiaient d'un espacement de dose de dupilumab dans les autres centres hospitaliers français participant à l'étude du GREAT. Cependant, cela n'a pas été possible notamment en raison de la pandémie de coronavirus et de la crise sanitaire qu'a engendré la COVID-19.

L'étude présentée dans cette thèse a donc été modifiée en étude monocentrique et a été réalisée sur une période très limitée, ce qui a eu pour conséquence d'avoir un faible effectif de patients ainsi qu'une faible quantité de données disponibles. En effet au moment de l'analyse, seulement 25 patients bénéficiaient d'un espacement de dose et leur suivi évolutif dans le temps était très réduit. De plus, le recueil rétrospectif des données dans les comptes rendus médicaux a entraîné un nombre important de données manquantes. Toutes ces raisons ont pu induire un biais au moment de l'analyse.

L'étude multicentrique que mène le GREAT de la SFD sur l'espacement de dose de dupilumab chez les patients répondeurs atteints de DA modérée à sévère permettra sans aucun doute de suivre un plus grand nombre de patients et sur un intervalle de temps plus grand. Cela pourra permettre à terme d'avoir une vision plus claire de l'efficacité et de la tolérance de cette stratégie thérapeutique en vie réelle. Cela pourra également permettre d'identifier les caractéristiques des patients pour lesquels cette stratégie est possible.

CONCLUSION

La dermatite atopique (DA) est la maladie dermatologique la plus fréquente chez les enfants et les nouveau-nés, elle touche également 7% des adultes en France et sa prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays en développement et les pays industrialisés. Sa physiopathologie est multifactorielle et complexe, si bien qu'elle demeure encore aujourd'hui mal comprise. Son traitement, qui reste symptomatique, a bénéficié au cours de ces dernières années des progrès scientifiques. Ces derniers ont en effet permis de développer de nombreuses biothérapies à l'action ciblée tels que des anticorps et des inhibiteurs enzymatiques. Ces nouveaux traitements, pour la plupart encore en phase de développement, pourraient venir renforcer et révolutionner l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour traiter la maladie.

Le dupilumab en est le meilleur exemple puisqu'il est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en France dans le traitement de la DA. Comme nous avons pu le voir, de nombreuses études cliniques et en vie réelle confirment son efficacité et sa tolérance dans les formes modérées à sévères de DA chez l'adulte et l'adolescent. L'espacement de dose proposé aux patients qui sont répondeurs aurait l'avantage de diminuer la fréquence des injections ainsi que la fréquence et l'intensité des EIO tout en maintenant l'efficacité du traitement.

Les premiers résultats de notre étude rétrospective monocentrique menée au CHU de Toulouse montrent que l'espacement de dose de dupilumab semble être efficace puisqu'il permet de maintenir de façon significative le SCORAD des patients après 6 mois de suivi. De plus, lorsque l'on compare l'évolution de l'ensemble des scores de gravité et de qualité de vie ainsi que l'évolution de la consommation de dermocorticoïdes et de tacrolimus topique, la stratégie semble toujours fonctionner jusqu'à 1 an de suivi dans un sous-groupe de patients. Par ailleurs, l'espacement de dose a été très bien toléré puisqu'il a permis de diminuer la fréquence et l'intensité des EIO, effets indésirables les plus fréquemment retrouvés. En revanche, il est important de noter que l'espacement de dose ne fonctionne pas chez tous les patients puisque certains ont eu une rechute de leur DA, ce qui a nécessité un retour au palier de dose antérieur.

Les résultats de notre étude sont donc en faveur de l'efficacité et de la tolérance de l'espacement de dose de dupilumab chez les patients répondeurs atteints de DA modérée à sévère. Cependant, le faible effectif de patients étudié et la courte période de suivi limitent les conclusions que l'on peut tirer de cette étude. L'étude du GREAT qui sera multicentrique et qui se déroulera sur une période de suivi beaucoup plus longue pourra permettre de mieux juger l'efficacité et la tolérance de cette stratégie thérapeutique, et permettra sans doute de pouvoir identifier les caractéristiques des patients chez qui elle sera susceptible de fonctionner.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **DRENO, B.** Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 136, p. S247-S251, oct. 2009.
- [2] **Annales de dermatologie et de vénéréologie.** Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol. Venereol*, 132:8S5-48, 2005.
- [3] **CEDEF.** Cours sémiologie. Histologie de la peau et de ses annexes, 2011.
- [4] **microbiologiemedicale.fr** . Anatomie fonctionnelle de la peau. Consulté le 18/03/2020. Disponible sur : <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie>
- [5] **Annales de dermatologie et de vénéréologie.** Les grandes fonctions de la peau. *Ann. Dermatol. Venereol*, 2005 ;132 :8S49-68.
- [6] **Dunyach-Remy, C., Sotto, A., & Lavigne, J.-P.** Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2015(469), 51–58.
- [7] **Professeur Alice Roberts.** Le système tégumentaire. *Le grand guide visuel du corps humain*, 2^{ème} édition enrichie et mise à jour, éditions Pearson, 2016, 290-295.
- [8] **Leung, D. Y. M.** Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2000, 105(5), 860–876.
- [9] **Staumont, D.** La dermatite atopique. Consulté le 21/03/2020. Disponible sur : https://dermato-info.fr/fr/la-peau-de-l'enfant/la-dermatite-atopique#dermatite-atopique_description
- [10] **Bieber, T.** (2010). Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*, 22(2), 125.
- [11] **Hello, M., Aubert, H., Bernier, C., Néel, A., & Barbarot, S.** (2016). Dermatite atopique de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*, 37(2), 91–99.
- [12] **INSERM.** La dermatite atopique. Consulté le 21/03/2020. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dermatite-atopique-eczema-atopique>
- [13] **Cohen, S., Dworetzky, M., & Frick, O. L.** (2003). The Allergy Archives: Pioneers and Milestones. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(1), 205–210.
- [14] **Taïeb, A.** (2005). Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 132, 35–43.
- [15] **Fondation dermatite atopique.** Définition de l'eczéma atopique. Consulté le 21/03/2020. Disponible sur : <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/definition-de-leczema-atopique>

- [16] **Fondation dermatite atopique.** Marche atopique. Consulté le 21/03/2020. Disponible sur : <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-patients-parents-famille/actualites/marche-atopique-de-la-theorie-la-pratique>
- [17] **Weidinger, S., & Novak, N.** (2016). Atopic dermatitis. *The Lancet*, 387(10023), 1109–1122.
- [18] **Leung, D. Y., & Bieber, T.** (2003). Atopic dermatitis. *The Lancet*, 361(9352), 151–160.
- [19] **Bonamonte, D., Filoni, A., Vestita, M., Romita, P., Foti, C., & Angelini, G.** (2019). The Role of the Environmental Risk Factors in the Pathogenesis and Clinical Outcome of Atopic Dermatitis. *BioMed Research International*, 2019, 1–11
- [20] **Williams, H., Stewart, A., von Mutius, E., Cookson, W., & Anderson, H. R.** (2008). Is eczema really on the increase worldwide? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(4), 947–954.e15.
- [21] **Flohr, C., & Mann, J.** (2013). New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 69(1), 3–16.
- [22] **Babarot, S.** Physiopathologie de la dermatite atopique et perspectives de thérapies systémiques. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* #256, Novembre 2016
- [23] **Patrizi, A., Pileri, A., Bellini, F., Raone, B., Neri, I., & Ricci, G.** (2011). Atopic Dermatitis and the Atopic March: What Is New? *Journal of Allergy*, 2011, 1–5.
- [24] **Sugarman, J. L.** (2008). The Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 27(2), 108–114
- [25] **Cork, M. J., Robinson, D. A., Vasilopoulos, Y., Ferguson, A., Moustafa, M., MacGowan, A., ... Tazi-Ahnini, R.** (2006). New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene–environment interactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 118(1), 3–21
- [26] **Buchner, S.A.** Dermatite atopique. *Forum médical Suisse* n°19, 9 mai 2001
- [27] **Société Française de Dermatologie.** Conférence de consensus – Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2005. 132(1) : S19-33.
- [28] **Spergel, J.** (2003). Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(6), S118–S127
- [29] **Donald Y.M. Leung, Mark Boguniewicz, Michael D. Howell, Ichiro Nomura, and Qutayba A. Hamid.** New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*, 2004, 113(5):651-657
- [30] **Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de la Langue Française.** Item 114 : Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement. *Université Médicale Virtuelle Francophone*, 18p - 2010-2011

[31] **Examen National Classant.** Item n°114 : Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte. Urticaire, dermatites atopiques et de contact. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:3S87-3S92

[32] **Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., ... Sidbury, R.** (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338–351

[33] **Hanifin, J., Rajka, G.** Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm), Suppl.* 92:44-47, 1980

[34] **Williams, H.C., Burney, P.G.J., Pembroke, A.C., Hay, R.J.** The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 1994, 131, 406-416

[35] **Gooderham, M. J., Bissonnette, R., Grewal, P., Lansang, P., Papp, K. A., & Hong, C.** (2018). Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document. Section II: Tools for Assessing the Severity of Atopic Dermatitis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 22(1_suppl), 10S–16S

[36] **Wolkerstorfer, F. B. De Waard van d, A.** (1999). Scoring the Severity of Atopic Dermatitis: Three Item Severity Score as a Rough System for Daily Practice and as a Pre-screening Tool for Studies. *Acta Dermato-Venereologica*, 79(5), 356–359

[37] **European Task Force on Atopic Dermatitis.** (1993). Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology*, 186(1), 23–31.

[38] **Silverberg, J. I., Simpson, E. L., Thaçi, D., Barbarot, S., Bagel, J., Chao, J., ... Korotzer, A.** (2018). Sensibilité de l'évaluation globale par l'investigateur pour la détection des bénéfices cliniques associés au traitement de la dermatite atopique : analyse post-hoc des études LIBERTY AD SOLO. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 145(12), S357–S358

[39] **Société française de dermatologie.** Scores et échelles, scores de qualité de vie, DLQI. Consulté le 24/03/2020. Disponible sur : <https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/scorad3b22aebdbbf650c338531006542f5838.pdf>

[40] **Moniteur des Pharmaciens.** La dermatite atopique. 12 nov 2016; 2(3150)

[41] **Weinstein, M. Société canadienne de l'eczéma.** Guide pratique sur la prise en charge de la dermatite atopique. *Septembre 2018*

[42] **Saini, S., & Pansare, M.** (2019). New Insights and Treatments in Atopic Dermatitis. *Pediatric Clinics of North America*, 66(5), 1021–1033

[43] **Stalder, J.F., Chavigny, J.M.** Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant. *Le concours médical*, tome 138, n°3, mars 2016

- [44] **Aubert, H., Stalder, J.-F., Moret, L., & Barbarot, S.** (2016). Corticophobie dans la dermatite atopique : étude internationale de validation du score TOPICOP. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 143(12), S140–S141
- [45] **Vidal Médicaments.** Dupixent 300 mg sol inj en solution préremplie. Consulté le 26/03/2020. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/Medicament/dupixent-185576.htm>
- [46] **Vidal Recos.** Dermatite atopique de l'adulte. Consulté le 24/03/2020. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/2731/dermatite_atopique_de_l_adulte/prise_en_charge/
- [47] **Vidal Recos.** Dermatite atopique de l'enfant. Consulté le 24/03/2020. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1712/dermatite_atopique_de_l_enfant/prise_en_charge/#d2375e171
- [48] **Lebrun-Vignes B., Chosidow O.** Dermocorticoïdes. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie,98-900-A-10, 2011*
- [49] **Taieb, A., Boralevi,F.** New treatments of atopic dermatitis. *Archives de pédiatrie 12 (2005) 491-497*
- [50] **Staumont-Salle,D.** Nouveautés thérapeutiques dans la dermatite atopique. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie n° 267_Décembre 2017 – Cahier 1*
- [51] **Bernier, C.** Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères et chroniques de l'enfant ? *Conférence de consensus. Ann Dermatol Venereol, 2005 ;132 :1S267-81*
- [52] **Amici, J.M.** Photothérapie, les traitements par la lumière. Consulté le 24/03/2020. Disponible sur : https://dermato-info.fr/fr/les-traitements-en-dermatologie/phototherapie_les-traitements-par-la-lumiere
- [53] **Colmant, C. Ghislain, P. Baeck,M. De Montjoye,L.** Les traitements biologiques en dermatologie. *Louvain Med 2018 ;137(1) :209-218*
- [54] **Mellstedt, H., Niederwieser, D., & Ludwig, H.** (2007). The challenge of biosimilars. *Annals of Oncology, 19(3), 411–419*
- [55] **ANSM.** Les médicaments biosimilaires. *Rapport état des lieux. Septembre 2013*
- [56] **Mellstedt, H.** Clinical considerations for biosimilar antibodies. *EJC supplements 11, no. 3 (2013) 1–11*
- [57] **Investir – Le journal des finances.** En plein boom, le marché des biothérapies dessine l'avenir de la pharmacie. *N°2195, 30 janvier 2016*
- [58] **ANSM.** État des lieux sur les médicaments biosimilaires. *Rapport. Mai 2016*

[59] **Launay, F., Stalder, J.-F., & Derbré, S. (2014).** Dermatite atopique et éducation thérapeutique. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(534), 16–20

[60] **Barbarot, S., & Stalder, J. F. (2014).** Therapeutic patient education in atopic eczema. *British Journal of Dermatology*, 170, 44–48

[61] **Fondation dermatite atopique.** Définition et objectifs de l'éducation thérapeutique. Consulté le 24/03/2020. Disponible sur : <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-professionnels/definitions-et-objectifs-de-leducation-therapeutique/>

[62] **Halioua, B., Pascale, M., Aubert, H., Stalder, JF.** Le rôle important des pharmaciens d'officine dans le parcours de soins des enfants souffrant de dermatite atopique. *Nouv Dermatol* 2013 ;32 : 460-462

[63] **Résumé des caractéristiques du produit du dupilumab.** Consulté le 24/06/2020. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_fr.pdf

[64] **Base de Données Publique des Médicaments.** Fiche info Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie. Consulté le 24/06/2020. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64627916>

[65] **Blauvelt, A., de Bruin-Weller, M., Gooderham, M., Cather, J., Weisman, J., Pariser, D., et al. (2017).** Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, Volume 389, ISSUE 10086, P2287-2303

[66] **Simpson, E., et al.** Two Phase 3 Trials of Dupilumab Versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016 Dec 15;375(24):2335-2348.

[67] **Worm, M., et al.** Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019 Dec 26;156(2):131-143.

[68] **Commission de la Transparence, avis du 11 juillet 2018.** Consulté le 24/06/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16605_DUPIXENT_PIC_INS_avis3_CT16605.pdf

[69] **Simpson, E., et al.** Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019 Nov 6;156(1):44-56.

[70] **ANSM.** Protocole d'utilisation thérapeutique, ATU de cohorte Dupixent, juillet 2019. Consulté le 25/06/2020. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c861d3611265f1229c5971afa0870778.pdf

[71] **Sanofi, communiqué de presse du 6 août 2019.** Sanofi : Dupixent (dupilumab) approuvé par la Commission européenne pour traiter la dermatite modérée à sévère

chez les adolescents. Consulté le 25/06/2020. Disponible sur :
<https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2019/2019-08-06-07-00-00>

[72] Tauber, M., Paul, C., et al. Effect of Dupilumab on Atopic Manifestations in Patients Treated for Atopic Dermatitis in Real-Life Practice. *British Journal of Dermatology*, 2019 Jun;180(6):1551-1552.

[73] Faiz, S., et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019 Jul;81(1):143-151.

[74] Fargnoli, M, C., et al. Real-life Experience on Effectiveness and Safety of Dupilumab in Adult Patients With Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis. *J Dermatolog Treat*, 2019 Oct 28;1-7.

[75] Uchida, H., et al. Real-world Effectiveness and Safety of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Japanese Patients: A Single-Centre Retrospective Study. *Br J Dermatol*, 2019 Nov;181(5):1083-1085.

[76] Armario-Hita, J, C., et al. Treatment of Moderate-To-Severe Atopic Dermatitis With Dupilumab in Real Clinical Practice: A Multicentre, Retrospective Case Series. *Br J Dermatol* 2019 Nov;181(5):1072-1074.

[77] de Wijs, L, E, M., et al. Effectiveness of Dupilumab Treatment in 95 Patients With Atopic Dermatitis: Daily Practice Data. *Br J Dermatol*, 2020 Feb;182(2):418-426.

[78] Jo, CE., Georgakopoulos, JR., Ladda, M., Ighani, A., Mufti, A., Drucker, AM., Piguët, V., Yeung, J. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2020).

ANNEXES

Annexe 1. Questionnaire envoyé aux centres hospitaliers français

Etude d'espacement de dose du dupilumab en vie réelle chez les patients répondeurs

Service de Dermatologie du CHU de Toulouse (Dr Giordano-Labadie, Dr Tauber, C Paul)
Contact : Marie Tauber
tauber.ma@chu-toulouse.fr
24 chemin de Pouvoirville 31000 Toulouse
06.18.56.92.03

Questionnaire ou tableau Excel complété (au choix) à renvoyer par email

Bonjour et merci de participer à cette étude du Groupe de recherche sur l'eczéma atopique (GREAT) de la SFD.

Contexte: Chez certains patients bien contrôlés par dupilumab, des espacements de doses sont réalisés en vie réelle. Par ailleurs chez certains patients présentant des effets indésirables oculaires (EIO), un espacement de dose est proposé pour réduire l'intensité des événements indésirables. L'étude rétrospective de l'espacement de dose du dupilumab chez les patients adultes répondeurs traités pour une dermatite atopique (DA) modérée à sévère pourrait permettre d'étudier l'efficacité et la tolérance de cette stratégie thérapeutique en vie réelle et d'identifier les caractéristiques des patients pour lesquels cette stratégie est possible.

Objectif principal: Étudier l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose du dupilumab en vie réelle chez les patients adultes répondeurs atteints de DA modérée à sévère.

Méthodologie: Étude **multicentrique rétrospective** du GREAT de la SFD

Critères d'inclusion:

- Patients **majeurs**
- Patients atteints de DA traités par dupilumab et ayant bénéficié d'un espacement de dose au-delà de 2 semaines
- Répondeur au traitement par dupilumab : **SCORAD50 atteint** ou à défaut si SCORAD non mesuré EASI50 atteint

Période:

- Depuis le début de la période d'**ATU** (mars 2017) jusqu'à la date d'inclusion

Critères de non inclusion:

- Patients mineurs
- Sous régime de protection juridique

Durée de la recherche: 12 mois

Critères de jugement

Efficacité : maintien de la réponse clinique (SCORAD, IGA, DLQI, Prurit)

Tolérance : intensité des EIO

Retombées attendues: Le maintien d'efficacité du dupilumab après espacement de dose permettrait de diminuer 1) la contrainte de fréquence des injections pour les patients, 2) de diminuer le coût annuel par patient et 3) d'atténuer la sévérité des EIO le cas échéant.

QUESTIONNAIRE / patient

Visite d'initiation du dupilumab :

INITIALES __ __

Sexe : féminin masculin

Date de naissance : __/__/__

Date de la visite : __/__/__

Poids (kg) : ne sait pas

Taille (cm) : ne sait pas

Tabagisme : Oui (1) Non (0), Paquet/années :

Consommation alcool: Oui (1) Non (0), unités/ jour :

Cannabis: Oui (1) Non (0), nombre de joint/ jour :

Profil évolutif de la DA :

- Apparition petite enfance (0-3 ans) puis persistante
- Apparition dans l'enfance (4-11 ans) puis persistante
- Apparition ado (12-17) puis persistante
- Apparition adulte puis persistante
- Biphasique (apparition enfance puis rémission puis réapparition)
- Ne sait pas
- Autre :

Phénotype DA :

- Tête et cou prédominante
- Prurigo prédominant
- Eczéma nummulaire prédominant
- Erythrodermie
- Eczéma chronique des mains prédominant
- Absence de forme clinique particulière
- Ne sait pas

Comorbidités allergiques (auto-déclarées) :

- Rhinite
- Asthme
- Conjonctivite
- Allergie alimentaire
- Allergie de contact objectivée par test épicutané
- Autre
- Ne sait pas

Traitements systémiques antérieurs :

- Photothérapie
- Ciclosporine
- Méthotrexate
- Azathioprine
- Mycophénolate Mofétil
- Aucun

Ne sait pas

SCORAD* avant dupilumab :

ne sait pas

DLQI* avant dupilumab :

ne sait pas

IGA* avant dupilumab :

ne sait pas

EASI* avant dupilumab :

ne sait pas

Échelle numérique de prurit de 0 à 10 :

ne sait pas

**Score en annexe*

Date de début du dupilumab : / /

Schéma thérapeutique selon l'AMM : Oui (1) Non (0)

Si non, préciser :

Traitements topiques :

Oui (1) Non (0)

Dermocorticoïdes modérés , puissants , très puissants

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Tacrolimus topique : Oui (1) Non (0)

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Visite d'espacement de dose

Date d'espacement de dose du dupilumab : __/__/__

Nouvelle posologie : 300 mg toutes les semaines ou tous les jours

Ou arrêt du traitement : pour rémission autre (préciser) :

SCORAD* au moment de l'espacement :

ne sait pas

DLQI* au moment de l'espacement :

ne sait pas

IGA* au moment de l'espacement :

ne sait pas

EASI* au moment de l'espacement :

ne sait pas

Échelle numérique de prurit de 0 à 10 :

ne sait pas

**Score en annexe*

Traitements topiques :

Oui (1) Non (0)

Dermocorticoïdes modérés , puissants , très puissants

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Tacrolimus topique : Oui (1) Non (0)

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Effets indésirable apparus sous traitement (avant l'espacement de dose):

Conjonctivite Blépharite Kératite Symblépharon/ectropion

Infection herpétique

Céphalées

Réaction au point d'injection

Éosinophilie (>500/mm³)

Infection VZV

Aggravation cervicofaciale de la DA

Aggravation diffuse de la DA

Psoriasis induit

Pelade

Aucun

Ne sait pas

Visite de suivi 1

Date : _/_/___

- SCORAD* à la visite de suivi 1 : ne sait pas
DLQI* à la visite de suivi 1 : ne sait pas
IGA* à la visite de suivi 1 : ne sait pas
EASI* à la visite de suivi 1 : ne sait pas
Échelle numérique de prurit de 0 à 10 : ne sait pas
**Score en annexe*

Modification de la posologie en cours : Oui (1) Non (0)

Si oui :

Nouvel espacement

Retour au palier de dose antérieur

Reprise du traitement si le traitement avait été arrêté

Arrêt du traitement : pour rémission autre (préciser) :

Nouvelle posologie : 300 mg toutes les semaines ou tous les jours

Cause :

- Maintien de l'efficacité thérapeutique
 Perte d'efficacité du traitement, apparition d'un effet fin de dose
 Effets secondaires
 Autre :

Traitements topiques :

Oui (1) Non (0)

Dermocorticoïdes modérés , puissants , très puissants

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Tacrolimus topique : Oui (1) Non (0)

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Effets secondaires apparus sous traitement (durant la période d'espacement de dose):

- Conjonctivite Blépharite Kératite Symblépharon/ectropion
 Infection herpétique
 Céphalées
 Réaction au point d'injection
 Éosinophilie (>500/mm³)
 Infection VZV
 Aggravation cervicofaciale de la DA
 Aggravation diffuse de la DA
 Psoriasis induit
 Pelade
 Aucun
 Ne sait pas

Visite de suivi 2

Date: _/_/___

- SCORAD* à la visite de suivi 2 : ne sait pas
DLQI* à la visite de suivi 2 : ne sait pas
IGA* à la visite de suivi 2 : ne sait pas
EASI* à la visite de suivi 2 : ne sait pas
Échelle numérique de prurit de 0 à 10 : ne sait pas

**Score en annexe*

Modification de la posologie en cours : Oui (1) Non (0)

Si oui :

Nouvel espacement

Retour au palier de dose antérieur

Reprise du traitement si le traitement avait été arrêté

Arrêt du traitement : pour rémission autre (préciser) :

Nouvelle posologie : 300 mg toutes les semaines ou tous les jours

Cause :

- Maintien de l'efficacité thérapeutique
 Perte d'efficacité du traitement, apparition d'un effet fin de dose
 Effets secondaires
 Autre :

Traitements topiques :

Oui (1) Non (0)

Dermocorticoïdes modérés , puissants , très puissants

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

Tacrolimus topique : Oui (1) Non (0)

Quantité appliquée sur le dernier mois :grammes

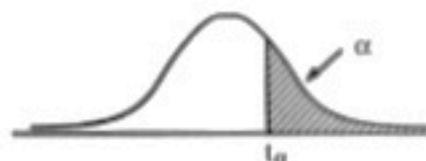
Effets secondaires apparus sous traitement (durant la période d'espacement de dose):

- Conjonctivite Blépharite Kératite Symblépharon/ectropion
 Infection herpétique
 Céphalées
 Réaction au point d'injection
 Éosinophilie (>500/mm³)
 Infection VZV
 Aggravation cervicofaciale de la DA
 Aggravation diffuse de la DA
 Psoriasis induit
 Pelade
 Aucun
 Ne sait pas

Annexe 2. Table de la loi de Student

Table 3 : Loi de Student (t)

La table donne la valeur t_{α} telle que $\alpha = P(t > t_{\alpha})$



d.d.l.	α								
	0,30	0,20	0,10	0,05	0,025	0,01	0,005	0,001	0,0005
1	0,727	1,376	3,078	6,314	12,706	31,821	63,657	318,31	636,62
2	0,617	1,061	1,886	2,920	4,303	6,965	9,925	22,327	31,598
3	0,584	0,978	1,638	2,353	3,182	4,541	5,841	10,215	12,924
4	0,569	0,941	1,533	2,132	2,776	3,747	4,604	7,173	8,610
5	0,559	0,920	1,476	2,015	2,571	3,365	4,032	5,893	6,869
6	0,553	0,906	1,440	1,943	2,447	3,143	3,707	5,208	5,959
7	0,549	0,896	1,415	1,895	2,365	2,998	3,499	4,785	5,408
8	0,546	0,889	1,397	1,860	2,306	2,896	3,355	4,501	5,041
9	0,543	0,883	1,383	1,833	2,262	2,821	3,250	4,297	4,781
10	0,542	0,879	1,372	1,812	2,228	2,764	3,169	4,144	4,587
11	0,540	0,876	1,363	1,796	2,201	2,718	3,106	4,025	4,437
12	0,539	0,873	1,356	1,782	2,179	2,681	3,055	3,930	4,318
13	0,538	0,870	1,350	1,771	2,160	2,650	3,012	3,852	4,221
14	0,537	0,868	1,345	1,761	2,145	2,624	2,977	3,787	4,140
15	0,536	0,866	1,341	1,753	2,131	2,602	2,947	3,733	4,073
16	0,535	0,865	1,337	1,746	2,120	2,583	2,921	3,686	4,015
17	0,534	0,863	1,333	1,740	2,110	2,567	2,989	3,646	3,965
18	0,534	0,862	1,330	1,734	2,101	2,552	2,878	3,611	3,922
19	0,533	0,861	1,328	1,729	2,093	2,539	2,861	3,579	3,883
20	0,533	0,860	1,325	1,725	2,086	2,528	2,845	3,552	3,850
21	0,532	0,859	1,323	1,721	2,080	2,518	2,831	3,527	3,819
22	0,532	0,859	1,321	1,717	2,074	2,508	2,819	3,505	3,792
23	0,532	0,858	1,319	1,714	2,069	2,500	2,807	3,485	3,767
24	0,531	0,857	1,318	1,711	2,064	2,492	2,797	3,467	3,745
25	0,531	0,856	1,316	1,708	2,060	2,485	2,787	3,450	3,725
26	0,531	0,856	1,315	1,706	2,056	2,479	2,779	3,435	3,707
27	0,531	0,855	1,314	1,703	2,052	2,473	2,771	3,421	3,690
28	0,530	0,855	1,313	1,701	2,048	2,467	2,763	3,408	3,674
29	0,530	0,854	1,311	1,699	2,045	2,462	2,756	3,396	3,659
30	0,530	0,854	1,310	1,697	2,042	2,457	2,750	3,385	3,646
40	0,529	0,851	1,303	1,684	2,021	2,423	2,704	3,307	3,551
60	0,527	0,848	1,296	1,671	2,000	2,390	2,660	3,232	3,460
100	0,526	0,845	1,290	1,660	1,984	2,364	2,625	3,174	3,391
∞	0,524	0,842	1,282	1,645	1,960	2,326	2,576	3,09	3,291

Quand le nombre de degrés de liberté est élevé, t suit approximativement une loi normale de moyenne 0 et de variance 1

Auteur : Thomas CASTELLARIN

Titre : Le dupilumab, première biothérapie utilisée dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère : étude en vie réelle de l'espacement de dose chez les patients répondeurs.

Directrice de thèse : Madame le Docteur Frédérique FALLONE

Lieu et date de la soutenance : Toulouse, le 24 septembre 2020

Résumé : La dermatite atopique (DA) est la maladie dermatologique la plus fréquente chez l'enfant et le nouveau-né. Elle associe prurit intense et inflammation chronique, et évolue par poussées. La DA est une maladie multifactorielle encore aujourd'hui mal comprise et son traitement reste symptomatique. Depuis quelques années, de nombreuses biothérapies sont en développement et pourraient venir renforcer l'arsenal thérapeutique actuellement disponible. Le dupilumab est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu une AMM en France dans le traitement de la DA. Dans la pratique, un espacement de dose peut être proposé aux patients répondeurs, notamment pour réduire l'intensité des effets indésirables oculaires. Cette thèse a pour objectif, grâce à l'analyse de données provenant d'une étude rétrospective monocentrique conduite au CHU de Toulouse, d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'espacement de dose de dupilumab chez les patients répondeurs atteints de DA modérée à sévère.

Title : Dupilumab, the first biotherapy used in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: real-life study of dose spacing in responder patients.

Summary : Atopic dermatitis (AD) is the most common dermatological disease in children and newborns. Symptoms are a combination of intense pruritus and chronic inflammation that evolve in flare-ups. AD is a multifactorial disease that is still poorly understood today and its treatment remains symptomatic. In recent years, many biotherapies that could strengthen the therapeutic arsenal currently available, have been in development. Dupilumab is the first monoclonal antibody to have obtained Marketing Authorization in France for the treatment of AD. In practice, dose spacing may be offered to responder patients, in particular to reduce the intensity of ocular side effects. Thanks to the analysis of data from a single-center retrospective study conducted at the Toulouse University Hospital, this thesis aims to assess the efficacy and tolerance of the dose spacing of dupilumab in responder patients with moderate to severe AD.

Mots-clés : Dermatite atopique – dupilumab – anticorps monoclonal – biothérapie – espacement de dose – étude rétrospective - base de données

Discipline : Pharmacologie et dermatologie
