

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2022

THÈSE 2022 / TOU3 / 2031

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

LAFON CASSANDRA

**ÉVOLUTION DE LA COMMUNICATION MARKETING DES LABORATOIRES
PHARMACEUTIQUES AUPRÈS DES MÉDECINS ET PATIENTS : LE CAS DE LA
DERMATITE ATOPIQUE EN FRANCE.**

Date de soutenance : 17 juin 2022

Directeur de thèse : Prof. Jean-Marc DÉCAUDIN

JURY

Président : Elisa BOUTET
1^{er} assesseur : Jean-Marc DÉCAUDIN
2^{ème} assesseur : Antoine CARTIER



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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 BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	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. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JULLIARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAEEVE 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 GADEA A.	Pharmacognosie
		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. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		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		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er octobre 2020)

“La sérénité réside toujours à fleur de peau.”

Opération New York (1991), Marc Gendron

Table des matières

TABLE DES FIGURES	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
REMERCIEMENTS	11
INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1 : LA DERMATITE ATOPIQUE	15
I) Définition et environnement épidémiologique	15
II) Aspect clinique et localisation de la dermatite atopique	17
III) Facteurs de risque	20
- Facteurs héréditaires	20
- Facteurs environnementaux	20
- Facteurs immunologiques	22
- Facteurs génétiques	23
IV) Physiologie de la peau	24
V) Physiopathologie de la dermatite atopique	27
VI) Évolution de la dermatite atopique	34
a. Phase de poussée	34
b. Phase de rémission	35
c. Complications liées à la DA	35
d. Impact sur la qualité de vie : la DA modérée à sévère, un fardeau multidimensionnel	36
VII) Évaluation de la DA : diagnostic, sévérité et qualité de vie	37
a. Diagnostic de la DA	37
- Les critères de Hanifin et Rajka (Annexe 1)	38
- Les critères de l' <i>United Kingdom Working Party</i> (Annexe 2)	39
b. Évaluation de la sévérité de la DA	40
- IGA (Annexe 3)	40
- SCORAD (Annexe 4)	40
- EASI (Annexe 5)	42
- PO-SCORAD	43
- POEM (Annexe 6)	44
c. Évaluation de l'impact sur la qualité de vie des patients	45
VIII) Prise en charge de la dermatite atopique : prévention et traitements	45
a. Prévention primaire	47
b. Prévention secondaire	48
c. Programmes d'éducation thérapeutique	48
d. Traitements	49
- Les émoullients	49
- Corticostéroïdes topiques	50
- Inhibiteurs topiques de la calcineurine	51
- Autres traitements topiques	53
- Photothérapie	54
- Immunosuppresseurs systémiques	54

IX) Innovations thérapeutiques : biothérapies, candidats médicaments et autres thérapies	55
a. Biothérapies	55
b. Candidats médicaments en cours de développement dans la DA	57
c. Vers d'autres thérapeutiques : microbiote cutané	59
CHAPITRE 2 : ÉVOLUTION DE LA COMMUNICATION MARKETING DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN FRANCE DANS LE CAS DE LA DERMATITE ATOPIQUE	61
I) Le Marketing au cœur du secteur de la santé.....	61
a. Le marché mondial des médicaments : tension entre objectifs de santé publique et objectifs commerciaux	61
b. Le Marketing pharmaceutique : une influence à ne pas négliger	62
II) Réglementation de la promotion des médicaments en France	64
a. Une réglementation commune à tous les produits de santé en France ...	64
b. Réglementation de la promotion à destination des Professionnels de Santé	65
c. Réglementation de la promotion à destination du Grand Public.....	67
d. Les obligations réglementaires des laboratoires pharmaceutiques.....	67
III) Les moyens déployés par les laboratoires pharmaceutiques en France : les cas Takrozem® et Dupixent®	68
a. Takrozem® - Laboratoire PIERRE FABRE	69
b. Dupixent® - Laboratoire SANOFI.....	77
IV) Le digital et la santé en France	80
a. Définitions : e-santé et m-santé.....	80
b. État des lieux de la digitalisation du secteur de la santé en France	81
c. Analyse des cas d'étude : Takrozem® et Dupixent®	83
CONCLUSION.....	86
ANNEXES	88
BIBLIOGRAPHIE	98

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Manifestation de l'atopie en fonction de sa localisation

Figure 2 : Incidences des pathologies atopiques en fonction de l'âge

Figure 3 : Schéma d'une coupe de peau

Figure 4 : Schéma de l'épiderme

Figure 5 : Les mécanismes physiopathologiques de la DA et les nouveaux savoirs émergents

Figure 6 : Métabolisme de la filaggrine lors de la différenciation terminale de l'épiderme

Figure 7 : La défaillance de la barrière cutanée conduisant au déséquilibre du système immunitaire adaptif chez les sujets atteints de dermatite atopique

Figure 8 : Évolution de la DA en fonction du temps

Figure 9 : Cercle vicieux lié à la maladie

Figure 10 : Echelle de sévérité du score EASI

Figure 11 : Recommandations Européennes pour la DA chez l'adulte

Figure 12 : Représentation du mécanisme d'action du tacrolimus

Figure 13 : Mécanisme d'action du dupilumab

Illustration 1 : DA sur les joues d'un bébé

Illustration 2 : DA dans les plis du coude chez un enfant

Illustration 3 : DA sur les genoux d'un enfant

Tableau 1 : Critères de Hanifin et Rajka

Tableau 2 : Corticostéroïdes topiques

Tableau 3 : Tacrolimus versus pimécrolimus

Tableau 4 : Focus sur le dupilumab

Tableau 5 : Candidats médicaments en cours de développement

Tableau 6 : Liste des outils de communication disponibles sur le site de la Fondation Eczéma (Pierre Fabre)

Tableau 7 : Liste des outils de communication disponibles sur le site de la Dermatite Atopique (Sanofi)

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- DA : Dermatite Atopique
- CD : Cellule Dendritique
- IL : Interleukine
- IgE : Immunoglobuline E
- TEWL : TransEpidermal Water Loss
- FNH : Facteur Naturel d'Hydratation
- PCDS : Primary Care Dermatology Society
- IGA : Investigator Global Assessment
- SCORAD : SCORing Atopic Dermatitis
- EASI : Eczema Area and Severity Index
- PO-SCORAD : Patient-Oriented scORing atopic dermatitis
- POEM : Patient-Oriented Eczema Measure
- DLQI : Dermatology Life Quality Index
- CDLQI : Children's Dermatology Life Quality Index
- NK : Natural Killer
- Th1 : T helper 1 cells
- Th2 : T helper 2 cells
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- CSP : Code de la Santé Publique
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ADV : Aide De Visite
- FT : Fiche Technique
- Q&R : Questions & Réponses

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé lors de la rédaction de cette thèse d'exercice en pharmacie.

Je voudrais dans un premier temps remercier mon directeur de thèse Monsieur Jean-Marc DÉCAUDIN, professeur de Marketing à la Toulouse School of Management, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils qui ont guidé ma réflexion tout le long de la réalisation de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Madame Elisa BOUTET, Professeur en sémiologie et toxicologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse, pour avoir accepté de présider le jury de ma thèse.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers l'équipe pédagogique de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse qui m'a formé et donné tous les bagages nécessaires à la réussite de mes études universitaires.

Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance aux personnes suivantes :

Monsieur Antoine CARTIER, Directeur Développement International - Pierre Fabre Dermatologie, pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon stage de fin d'études chez Pierre Fabre en tant que Chef de Produit, mais aussi pour m'avoir aidé sur la recherche de mon sujet de thèse et l'élaboration du plan. Je tiens à te remercier d'avoir partagé tes connaissances et ton expérience tout en m'accordant ta confiance.

La Grande Pharmacie Soupetard à Toulouse, même si mon choix d'orientation s'est tourné vers l'industrie, je tiens à remercier toute l'équipe de m'avoir tant appris, que ce soit sur le plan professionnel ou personnel.

Mes ami(e)s Maxime, Céline, Moé, JC, Lorris, Lucille, Lola, Sébastien, Florian, Laura, Carole... Merci pour votre soutien et surtout merci de me remplir le cœur de joie.

Je remercie tout particulièrement Laurencie, mon amie dévouée, celle qui a toujours été présente à mes côtés, dans les bons comme les mauvais moments. Merci pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien, même à des milliers de kilomètres.

Et enfin, à vous mes parents, mes sœurs et mes nièces. Merci pour votre soutien sans faille et vos encouragements qui m'ont porté jusqu'à la fin. Merci de m'avoir accompagné tout le long de mes études et surtout d'avoir toujours cru en moi. C'est pourquoi je vous dédie le fruit de ces nombreuses années d'études.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) et l'eczéma sont des termes souvent utilisés comme synonymes, alors que « eczéma » devrait plutôt être réservé pour les manifestations aiguës de la maladie (du grec « *ekzema* », « à ébullition »). Au fil des années, de nombreux noms ont été proposés pour la pathologie, par exemple « prurigo Besnier » (*Besnier's itch - démangeaison de Besnier*), provenant du nom du dermatologue français Ernest Besnier (1831-1909) ⁷. De plus, on sait aujourd'hui que le terme « dermatite atopique » n'est pas définitif car la sensibilisation allergique et le taux élevé d'immunoglobulines E (IgE) sont uniquement présents chez la moitié des patients atteints de la maladie ⁷.

La dermatite atopique est à l'heure actuelle un important **problème de Santé Publique** dans les pays industrialisés car le nombre de cas ne cesse d'augmenter et le coût global de la prise en charge est devenu conséquent ⁶. Il y a 30 ans, il y avait deux à trois fois moins de cas de dermatite atopique ⁶. En effet, dans les pays industrialisés, la prévalence a considérablement augmenté entre 1950 et 2000, à tel point que beaucoup parlent d'« **épidémie allergique** » ⁷. La maladie touche de plus en plus de personnes et particulièrement dans les zones urbaines, 10,2% vs 4,6% en zone rurale ⁶. La DA est, aujourd'hui, le principal fardeau non mortel attribuable aux maladies de la peau. En effet, la DA inflige un impact psychosocial important aux patients et à leurs proches, elle augmente le risque d'allergie alimentaire, d'asthme, de rhinite allergique et d'autres maladies inflammatoires à médiation immunitaire ainsi que certains troubles de santé mentale ¹. Chez certains patients, cette situation est préoccupante car elle peut influencer sur leur choix de carrière ou d'emploi et dans certains cas elle peut même mener à une sortie anticipée du marché du travail ⁷.

La dermatite atopique est une **maladie chronique** dont la prise en charge repose essentiellement sur la prévention et le traitement de la poussée lorsqu'elle apparaît. Or ces dernières années, la recherche scientifique et la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la DA ont permis de développer un nouveau traitement fondé sur les principes immunologiques : Dupixent® (dupilumab), on parle alors de **biothérapie**.

Dupixent® est une innovation thérapeutique qui bouleverse la prise en charge de la dermatite atopique. D'un point de vue Marketing qu'en est-il ? La problématique à laquelle nous allons essayer de répondre dans cette thèse est la suivante : **L'innovation thérapeutique permet-elle de faire évoluer la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques en France ?**

Pour répondre à cette problématique, nous allons dans un premier temps voir ce qu'est la dermatite atopique avec sa définition, son environnement épidémiologique, ses signes cliniques, son mécanisme physiopathologique, son diagnostic et sa prise en charge globale. Puis dans le second chapitre, nous verrons la place du Marketing dans le monde pharmaceutique, la réglementation en France concernant la publicité des médicaments et enfin les moyens déployés par les laboratoires pharmaceutiques grâce à l'analyse de deux cas sélectionnés : Takrozem® du laboratoire Pierre Fabre et Dupixent® du laboratoire Sanofi.

CHAPITRE 1 : LA DERMATITE ATOPIQUE

Dans ce premier chapitre, nous allons tout d'abord effectuer un état des lieux des connaissances actuelles sur la dermatite atopique. Nous rappellerons la définition de la DA, les données épidémiologiques, les signes cliniques de la pathologie, la physiopathologie, le diagnostic, l'évaluation de la sévérité et enfin la prise en charge de la maladie (prévention et traitements).

I) Définition et environnement épidémiologique

La **dermatite atopique (DA)**, autrement appelée **eczéma atopique** (ou neurodermatite dans les pays germanophones) est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui se manifeste par un prurit intense et des lésions eczémateuses récurrentes ^{1,6}. Elle est souvent associée à d'autres manifestations atopiques telles que l'asthme ou la rhinite allergique ⁶. La « dermatite » provient du mot grecque « *derma* » qui signifie « peau » et de « *itis* » qui signifie « inflammation ». Et l'**atopie** est définie comme une prédisposition héréditaire à produire des immunoglobulines E (IgE) en réponse à des **protéines environnementales** (antigènes) comme le pollen, les acariens et les allergènes alimentaires ⁷.

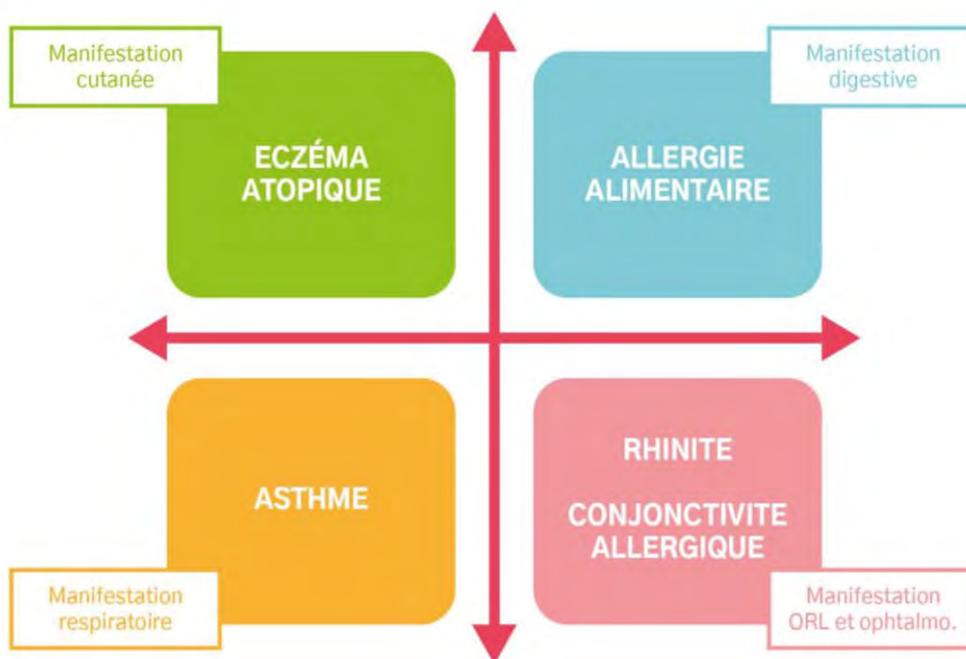


Figure 1 : Manifestation de l'atopie en fonction de sa localisation ²⁶
<https://www.fondationeczema.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique>
Consulté le 02/2022

L'atopie se manifeste en fonction de sa localisation (figure 1) :

- Manifestation digestive : allergie alimentaire
- Manifestation respiratoire : asthme
- Manifestation ORL et ophtalmologique : rhinite, conjonctivite allergique
- **Manifestation cutanée : dermatite atopique**

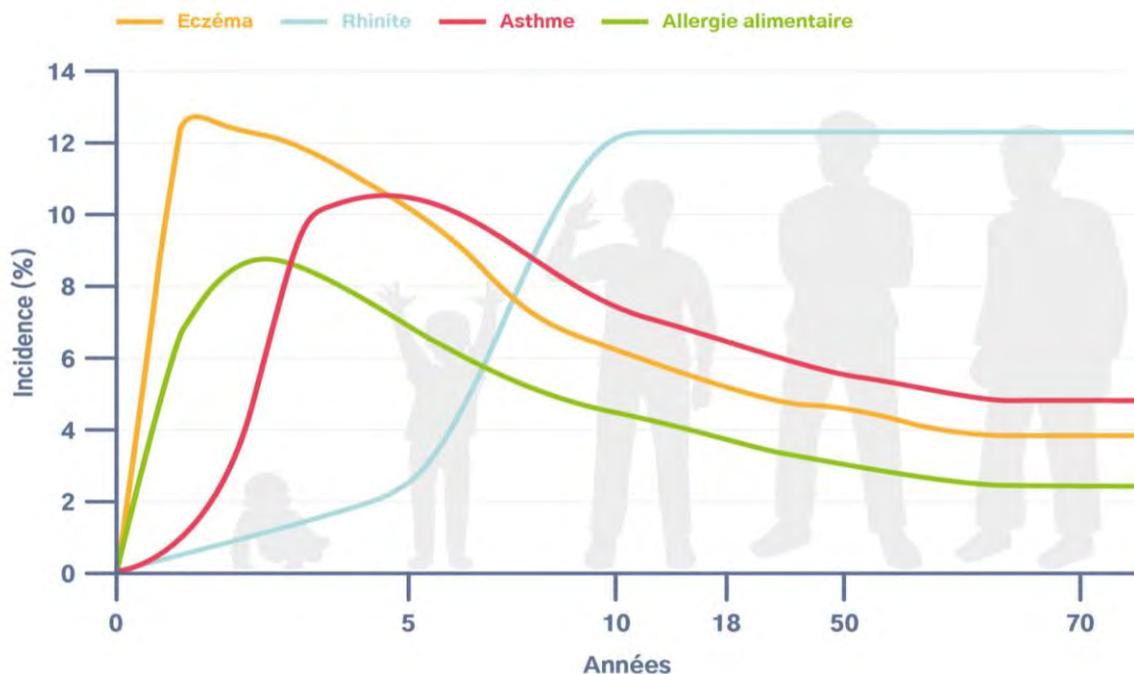


Figure 2 : Incidences des pathologies atopiques en fonction de l'âge ²⁶
<https://www.fondationeczema.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique>
Consulté le 02/2022

La maladie débute généralement très tôt, avant l'âge de 3 mois en moyenne ²⁶ et s'améliore après 3 ans (figure 2) ¹⁰. Dans environ 60% des cas, la maladie se manifeste au cours de la première année de vie mais il est important de préciser qu'elle peut commencer à tout âge ¹. Les enfants sont les plus touchés, en effet, on estime qu'**un cinquième des enfants de moins de 7 ans sont touchés**. De plus, il existe une prédisposition génétique, c'est pourquoi certains enfants sont plus susceptibles de développer la DA que d'autres ²⁶. L'eczéma régresse habituellement après 7 ans, mais peut persister avec l'apparition d'autres pathologies atopiques comme la rhinite allergique, l'asthme etc. qui sont d'autres manifestations de cette hypersensibilité qu'on appelle l'atopie : on parle alors de « **marche atopique** » ²⁶. On estime qu'**environ 75% des enfants atteints de DA présentent une rémission spontanée avant l'adolescence**, tandis que les **25% restants continueront de souffrir de DA**

à l'âge adulte ou de rechute après quelques années sans symptômes ⁷. La DA chez l'adulte reste donc rare, on estime que 20% des DA de l'enfance persistent après 20 ans ¹¹ et la DA d'apparition tardive correspond seulement à 6% des DA ⁶.

La dermatite atopique dans le monde :

La dermatite atopique est l'une des maladies chroniques **les plus courantes**, elle **affecte jusqu'à 20% de la population dans les pays développés** ¹ avec une prévalence de 10,2% en milieu urbain vs 4,6% en milieu rural ⁶. De plus, Il est important de souligner que la prévalence de la DA a plus que doublé voir triplé ces 30 dernières années ^{6, 42}. La DA se manifeste en général au cours de la petite enfance ² avec une prévalence chez les enfants de 10 à 20% dans les pays industrialisés ⁵. Chez les adultes, la prévalence mondiale est de 2,1 à 4,9% ¹¹. Elle est d'ailleurs de plus en plus considérée comme une maladie qui persiste ou débute à l'âge adulte ².

La dermatite atopique en France :

- 2 millions d'adultes en France souffrent de DA, **soit 4% de la prévalence dans la population adulte** ^{11, 42}
- 2 millions d'enfants en France souffrent de DA, **soit 10-20% de prévalence chez les enfants** ⁴²
- Dans plus de 40% des cas, la DA persiste à l'âge adulte ⁴²
- La DA se déclare chez 20% des patients après l'âge de 20 ans ⁴²
- Parmi les patients atteints de DA, 65% sont des femmes ⁴²
- Entre 90 000 et 100 000 patients adultes souffrent de la forme sévère de DA en France ¹¹

II) Aspect clinique et localisation de la dermatite atopique

L'apparence des lésions cutanées dans la dermatite atopique ne diffère pas des autres eczémas (eczéma de contact par exemple). Cependant, de nombreux patients atteints de dermatite atopique ont tendance à présenter une **peau sèche (xérose)** en raison d'une perte d'eau transépidermique. La **peau est pâle** du fait de la tension accrue dans les capillaires dermiques et la capacité de suer est réduite ⁷.

L'eczéma atopique touche préférentiellement certaines parties du corps plus que d'autres en fonction de l'âge :

- Cliniquement, la dermatite atopique chez le **bébé** est en général aiguë. Les lésions sont principalement localisées sur la surface étendue du **visage, du cuir chevelu** et des **membres** mais il peut aussi être étendu à d'autres zones ⁷. Parfois, le torse est affecté, mais la zone couverte par le bavoir n'est généralement pas affectée ^{1,26}. À partir de 1 à 2 ans, on observe des manifestations polymorphes avec différents types de lésions, en particulier au niveau des plis de flexion ¹. Les lésions se caractérisent par des érythèmes, papules, vésicules, excoriations, suintement et des formations de croûtes ⁷.



Illustration 1 : DA sur les joues d'un bébé
<https://dermnetnz.org/topics/atopic-dermatitis>

- Chez **l'enfant** les lésions ont tendance à se déplacer, elles sont souvent localisées dans les **plis (coudes et genoux), aux poignets et chevilles** ⁷ mais d'autres zones peuvent être touchées comme le visage, le ventre ²⁶. En général, l'eczéma devient plus sec et lichénifié avec excoriations, papules et nodules ⁷. La DA chez l'enfant a tendance à disparaître à l'adolescence ²⁶. Cependant, lorsque la dermatite atopique est considérée comme sévère chez l'enfant, cela annonce d'autres maladies atopiques. Un enfant présentant une dermatite atopique modérée à sévère peut présenter jusqu'à 50% de risque de développer de l'asthme et 75% de risque de contracter le rhume des foies ⁷.



Illustration 2 : DA dans les plis du coude chez un enfant
<https://dermnetnz.org/topics/atopic-dermatitis>



Illustration 3 : DA sur les genoux d'un enfant
<https://dermnetnz.org/cme/dermatitis/atopic-dermatitis>

- Chez **les adolescents et les adultes**, les lésions sont surtout présentes sur le **visage, le cou et les plis de flexion** (genoux et coudes) ⁶. Lorsque l'atteinte clinique associe une localisation à la fois sur le visage et le cou, elle est alors appelée « *head and neck dermatitis* » soit la **dermatite tête et cou** ^{6,7}. Si c'est le cas, d'autres zones peuvent être également touchées comme le haut du tronc, les épaules et le cuir chevelu. Ces patients présentent souvent des plaques lichénifiées et des excoriations au niveau des plis de flexion, des poignets, des chevilles et des paupières. Parfois, les adultes présentent uniquement un eczéma chronique au niveau des **mains** (30% des patients ⁷) ou des lésions pruritiques ¹.

III) Facteurs de risque

La DA est une pathologie **multifactorielle** ⁹, on retrouve des facteurs de risque héréditaires, environnementaux, immunologiques et génétiques. Bien que cette question ne soit pas encore complètement élucidée, on sait d'ores et déjà que c'est **l'intrication de tous ces facteurs de risque qui conduisent au développement de la DA** ⁷.

- **Facteurs héréditaires**

Les antécédents familiaux de maladies atopiques représentent le facteur de risque le plus important ¹. Des études sur les jumeaux ont suggéré une héritabilité de plus de 80% ¹. En effet, les facteurs héréditaires jouent un rôle dans la prédisposition à la DA et elle est d'autant plus importante que l'on retrouve des antécédents de DA chez les parents, c'est le « **terrain atopique** » ^{3,7}.

Il est important de noter que pour un enfant le risque d'allergie est de 40% si un seul de ses parents souffre d'atopie ⁷. Lorsque la mère souffre d'atopie, le risque d'allergie peut augmenter de 75% à 80%. De plus, le taux de concordance de la dermatite atopique chez les jumeaux monozygotes est d'environ 75%, ce qui signifie que si l'un des jumeaux est atteint, le risque que l'autre soit affecté est de 75% ⁷. En revanche, ce risque n'est que de 30% chez les jumeaux dizygotes ⁷. Jusqu'à présent, 32 loci de susceptibilité ont été identifiés par des études de cartographie génétique mais ils expliquent moins de 20% de l'hérédité estimée ¹. Les facteurs héréditaires jouent donc un rôle clé dans l'apparition de la DA mais expliquent seulement une partie du mécanisme physiopathologique.

- **Facteurs environnementaux**

Les facteurs environnementaux et de développement jouent également un rôle ⁷ : l'alimentation (blanc d'œuf, lait de vache, blé, oranges, cacahuètes...), les éléments inhalés (poil d'animaux, plumes, acariens, pollution), la sensibilisation par le contact (vêtements synthétique, laine, lessive, savon, polluants, produits irritants...), l'allaitement (la DA serait corrélée à la durée de l'allaitement) et l'hygiène (l'appartenance des parents à une classe sociale plus élevée est liée à une augmentation de la DA chez l'enfant) sont des facteurs de risque de la DA.

Bien que de nombreux facteurs de risques environnementaux différents aient été considérés comme potentiellement responsables de la dermatite atopique, seuls quelques-uns sont acceptés de manière systématique. De nombreuses personnes expliquent l'augmentation rapide de la prévalence de l'eczéma par **l'hygiène** ⁷. Selon cette hypothèse, la diminution de l'exposition et de la sollicitation du système immunitaire des jeunes enfants à combattre des infections typiques, telles que l'hépatite A et la tuberculose, aurait entraîné une augmentation de la prédisposition aux maladies atopiques ⁷.

De plus, il semblerait que les **microbiotes cutanés et digestifs** jouent également un rôle dans le développement de la DA. En effet, il existerait une différence entre le **microbiote cutané** des enfants atopiques et des enfants non atopiques. Dans la DA on observe une décroissance de la diversité des bactéries commensales à la surface de la peau lors des poussées au profit des souches staphylocoques ⁶. Les enfants qui grandissent dans un environnement rural traditionnel, où ils sont exposés à une plus grande biodiversité animale et végétale (avec par exemple, le lait de vache non pasteurisé, le bétail et les bâtiments d'élevage de bétail) sont protégés, dans une certaine mesure, contre la dermatite atopique et contre d'autres maladies allergiques en général ⁷. Cette biodiversité environnementale serait associée de façon significative à une plus grande diversité des bactéries commensales de la peau ⁶. La relation temporelle entre un déséquilibre du microbiote cutané (dysbiose) et le développement d'une dermatite atopique n'est pas claire, mais des études suggèrent que la colonisation au début de la vie par des bactéries commensales non staphylococciques réduiraient le risque de développer la dermatite atopique, alors que la colonisation précoce par *S. aureus* précéderait le développement de la dermatite atopique plus tard dans la vie. *S. aureus* contribuerait ainsi à la pathogénie de la dermatite atopique et de différentes façons : perturbation de la barrière cutanée et effets pro-inflammatoires directs tels que l'activation immunitaire de type 2 ⁵⁵.

Quant au **microbiote digestif**, de nombreuses études montrent qu'il existe des différences entre le microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une maladie atopique et des nouveau-nés non à risque : diversité du microbiote intestinal moins importante chez les nouveau-nés à risque. Bien qu'une relation de causalité n'ait pas été clairement démontrée, plusieurs études longitudinales montrent que la

dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques, suggérant un rôle causal potentiel ⁶.

- **Facteurs immunologiques**

Il faut tout d'abord rappeler que l'immunité est composée de deux types de réponse : la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative.

- La **réponse innée** est une réponse de première ligne, elle est **non spécifique** des allergènes et pathogènes et est médiée par les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules NK (*natural killer*), les polynucléaires (neutrophiles, basophiles, éosinophiles) et les mastocytes.
- La **réponse adaptative** (acquise) est une réponse de seconde ligne, elle est **spécifique** et est médiée par les lymphocytes T (réponse cellulaire) et les lymphocytes B (réponse humorale).

La théorie sur l'immunité repose sur une réponse immunitaire inadaptée avec un déséquilibre des lymphocytes T et plus particulièrement des lymphocytes T auxiliaires de type 1, 2, 17, 22 ainsi que des lymphocytes T régulateurs. Chez les personnes allergiques et notamment dans la DA, **la différenciation Th2 des cellules T CD4+ naïves prédomine** (production d'interleukines 4, 5, 9, 13 et 31) et est associée plus ou moins à un profil de type **Th22** (production d'IL-22). L'augmentation de la production d'interleukines, principalement **IL-4, IL-5 et IL-13**, entraîne une augmentation du **niveau d'IgE** (classe d'anticorps produits par les lymphocytes B qui se fixent sur les cellules immunitaires innées de type basophiles, mastocytes et provoquent leur dégranulation avec la libération d'histamine qui est le **médiateur de la réaction allergique**) et enfin **une inhibition de la différenciation des lymphocytes T vers le phénotype Th1** ^{6, 7}. A la phase chronique de la maladie, l'activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'interféron γ , de GM-CSF et d'interleukine 12) s'associe à la réponse Th2 ⁶.

De plus, il est important de préciser que chez 80% des patients atteints de DA, le taux d'IgE n'est pas élevé dès le début de la maladie, il augmente par la suite et c'est à ce moment-là que les patients développent une « véritable » DA. Alors que les 20% de patients restants ne développeront jamais de taux d'IgE élevé. Ces résultats mettent

en évidence l'implication d'un **évènement causal non lié au système immunitaire au début du développement de la DA tel qu'une barrière cutanée défectueuse** ⁹.

- **Facteurs génétiques**

De nombreux gènes sont associés à la dermatite atopique, en particulier les **gènes codants pour les protéines structurales de l'épiderme** et ceux **codants pour les éléments essentiels du système immunitaire** ⁷.

On sait aujourd'hui qu'il existe un lien fort entre la dermatite atopique et les mutations du gène codant pour la filaggrine (protéine produite par les kératinocytes). Ce gène est le facteur de risque génétique connu le plus important dans la dermatite atopique ¹. En effet, environ 30% des patients souffrant de dermatite atopique sont porteurs de ces mutations sur le gène de la filaggrine ⁸. Ce gène code les protéines structurales de la couche cornée et de la couche granuleuse et aident à lier les kératinocytes entre eux. Cela maintient la barrière cutanée intacte et la couche cornée hydratée ⁷. En raison de ces mutations génétiques, la filaggrine est produite en quantité moindre, ce qui entraîne un **dysfonctionnement de la barrière cutanée** et une perte d'eau transépidermique ^{7,40}. Des éléments indiquent que l'altération de la barrière cutanée provoque une pénétration plus importante des allergènes ou micro-organismes dans la peau qui se trouvent ainsi directement en contact avec les cellules locales présentant l'antigène et les cellules immuno-effectrices ⁹, causant une sensibilisation allergique ^{7,40}. Tous les patients souffrant de dermatite atopique ne présentent pas ces mutations, d'autres variations génétiques ont aussi été incriminées. Et il est important de noter, une fois de plus, que ces anomalies de la filaggrine n'expliquent pas l'ensemble des mécanismes physiopathologiques de la DA car elles n'existent que chez 1/3 des sujets atteints et sont fréquentes chez les sujets sains (10%) ⁶.

C'est l'action combinée de ces variations héréditaires, génétiques et des facteurs de risque liés à l'immunité et à l'environnement qui serait responsable de la dermatite atopique ⁷.

IV) Physiologie de la peau

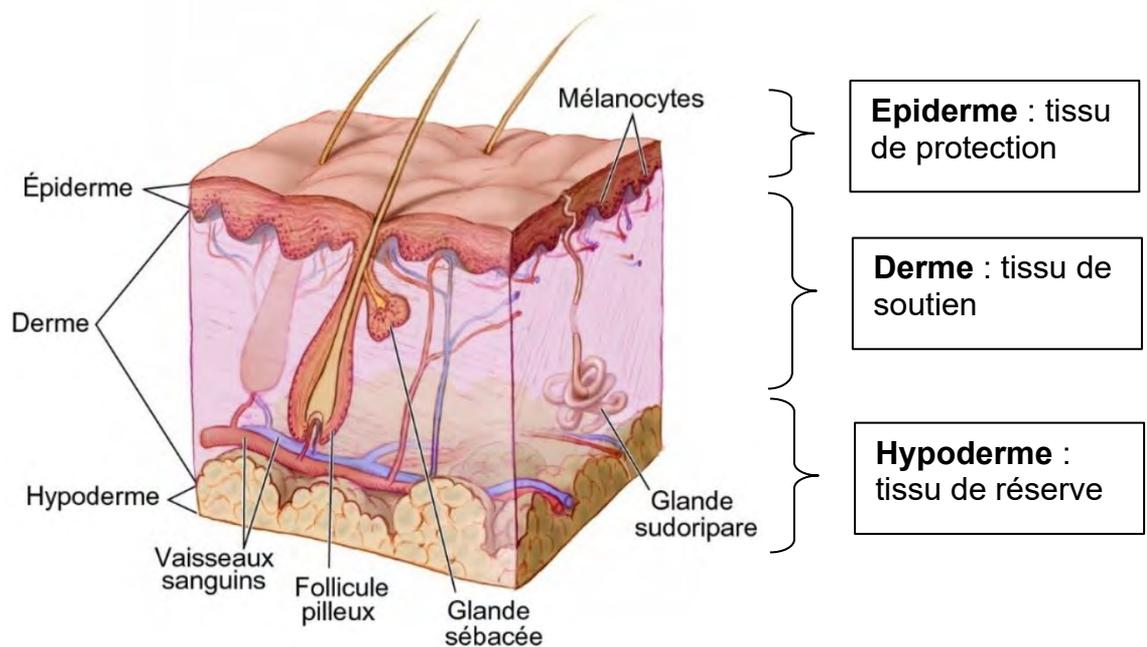


Figure 3 : Schéma d'une coupe de peau
<https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
Consulté le 02/2022

La peau est un organe qui se renouvelle continuellement et sépare le corps du monde extérieur ³⁹. **Elle a plusieurs rôles fondamentaux dont le principal est la protection.** Elle agit comme une **barrière protectrice** entre l'organisme et son environnement externe, elle offre ainsi une protection contre les agents externes tels que les agents physico-chimiques, la chaleur, les pathogènes, les allergènes, les radiations électromagnétiques etc. Elle a aussi pour rôles de minimiser les pertes d'eau transépidermique, réguler la température corporelle et synthétiser la vitamine D ³⁹.

Structurellement, elle est divisée en deux compartiments principaux (figure 3) :

- **L'épiderme** : sa fonction principale est de **protéger** la peau contre les menaces environnementales potentiellement dangereuses. Le type cellulaire prédominant de l'épiderme est le kératinocyte ³⁹.
- **Le derme** : sa fonction principale est d'assurer la **nutrition** de l'épiderme par diffusion grâce à sa haute vascularisation. C'est une couche de tissu conjonctif qui contient du collagène, des fibres élastiques, des glandes sébacées, des follicules pileux, des fibroblastes (responsables de la synthèse et du

renouvellement de la matrice extracellulaire) et des macrophages (contribuent à éliminer les corps étrangers et les parties de tissus endommagés). Le derme est également doté d'un bon réseau de vaisseaux lymphatiques ³⁹.

Ces deux compartiments forment une structure matricielle hautement spécialisée. La membrane basale qui sépare les deux compartiments assure une stabilité mais aussi une interface dynamique ³⁹.

Dans la partie la plus profonde de la peau humaine, on retrouve un 3^{ème} compartiment : **l'hypoderme**. Cette couche de tissus offre une protection contre les chocs mécaniques, isole le corps contre la chaleur et le froid extérieurs et est actif dans le métabolisme et le stockage de l'énergie en général ³⁹.

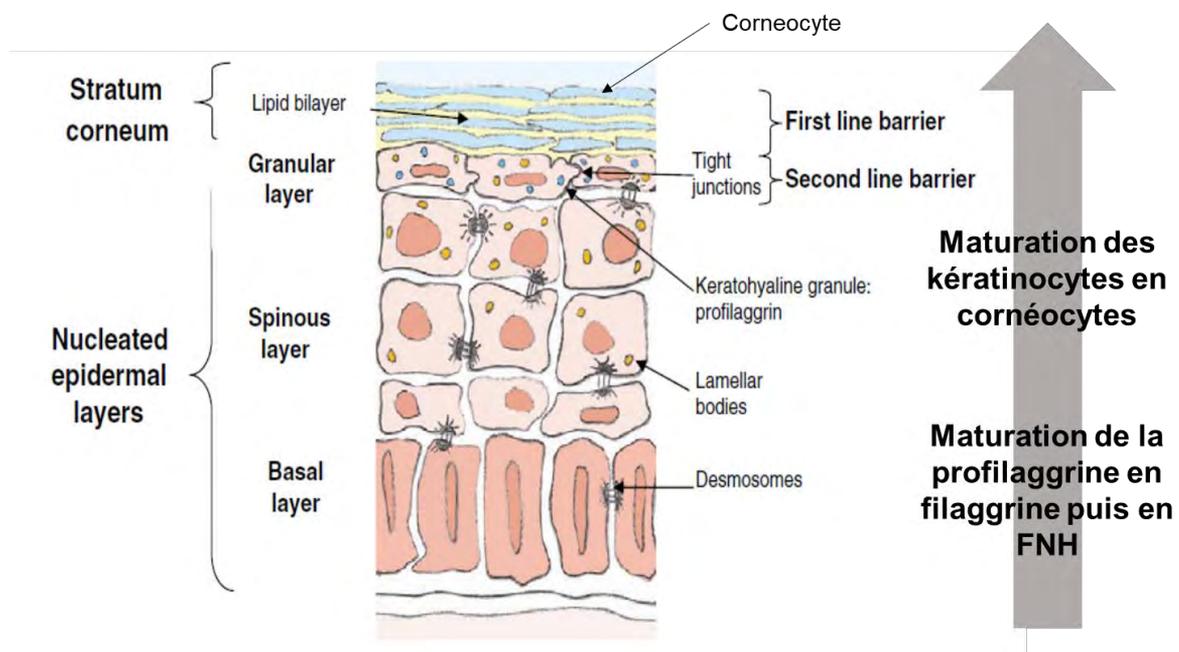


Figure 4 : Schéma de l'épiderme ³⁹

L'épiderme est subdivisé en plusieurs couches ou strates ³⁹ (figure 4) :

- la couche cornée (*stratum corneum*) ou la **barrière de première ligne** : partie la plus superficielle de l'épiderme.
- la couche granuleuse (*stratum granulosum*) ou la **barrière de seconde ligne**.
- la couche épineuse (*stratum spinosum*) : on va retrouver les cellules présentatrices de l'antigène ou cellules de Langerhans entre les kératinocytes.

-la couche basale (*stratum basale*) : partie la plus profonde de l'épiderme qui permet la régénération des cellules dans laquelle nous retrouvons également les cellules présentatrices de l'antigène ou cellules de Langerhans entre les kératinocytes.

La **fonction de barrière cutanée est assurée par la couche cornée**, ou *stratum corneum*, qui est la couche cellulaire la plus superficielle de l'épiderme. Elle est connue comme possédant une structure « brique et mortier »^{39,41} et sa fonction principale est de protéger la peau contre les menaces environnementales³⁹. En effet, elle joue à la fois le rôle de **barrière physique** (jonctions serrées), **chimique**, **biochimique** (production de peptides anti-microbiens par les kératinocytes, cellules de l'immunité innée avec la présence de macrophages, bicouche lipidique) et **immunologique** (immunité adaptative)³⁹. Le type cellulaire prédominant de l'épiderme est le **kératinocyte** (cellule nucléée et viable). Les kératinocytes sont reliés entre eux par des jonctions serrées que l'on appelle les cornéodesmosomes et progressent de la couche basale vers la couche cornée par différenciation cellulaire où ils vont former une couche de cellules mortes, aplaties et totalement kératinisées, les **cornéocytes**³⁹. Pendant leur maturation, les kératinocytes synthétisent et expriment diverses protéines structurales comme la **kératine**, la **filaggrine** ainsi que des **lipides**. Cela entraîne l'apparition d'une matrice lipido-protéique dense et fortement réticulée et forme ainsi cette barrière impénétrable : la couche cornée. Les kératinocytes produisent également des peptides anti-microbiens pour lutter contre les agents externes³⁹. Cette barrière cutanée, assurée par la couche cornée, rend la peau imperméable et la protège contre la déshydratation et les agressions extérieures (figure 4).

La couche cornée est constituée de différentes parties³⁹ :

- **Une partie composée de substances lipophiles** disposées en bicouche lipidique dont les principaux lipides sont les céramides, le cholestérol et les acides gras libres. Ces lipides sont produits par les kératinocytes et forment le ciment lipidique (matrice extracellulaire) de la couche cornée qui entoure et assure la cohésion des cornéocytes entre eux. En surface, la bicouche lipidique

forme ce qu'on appelle un film protecteur (film hydrolipidique) qui est produit en continue et assure un rôle de barrière étanche.

- **Une partie composée de substances hydrophiles**, appelées les cornéocytes (cellules mortes, anucléées et aplaties), qui résultent du processus de différenciation terminale des kératinocytes. Ces cellules sont reliées entre elles par les cornéodesmosomes (jonctions serrées) et sont entourées par cette matrice riche en lipides qui permet leur cohésion.

Les lipides et les cornéocytes de la couche cornée forment donc, ensemble, une barrière étanche qui protège la peau et empêche la perte d'eau transépidermique.

La couche granuleuse ou *stratum granulosum* est constituée de **kératinocytes** qui déversent leur contenu lipidique dans la zone intercellulaire pour le développement du ciment lipidique de la couche cornée ³⁹.

Et enfin la couche épineuse ou *stratum spinosum*, dans laquelle on retrouve également des **kératinocytes** ³⁹.

V) Physiopathologie de la dermatite atopique

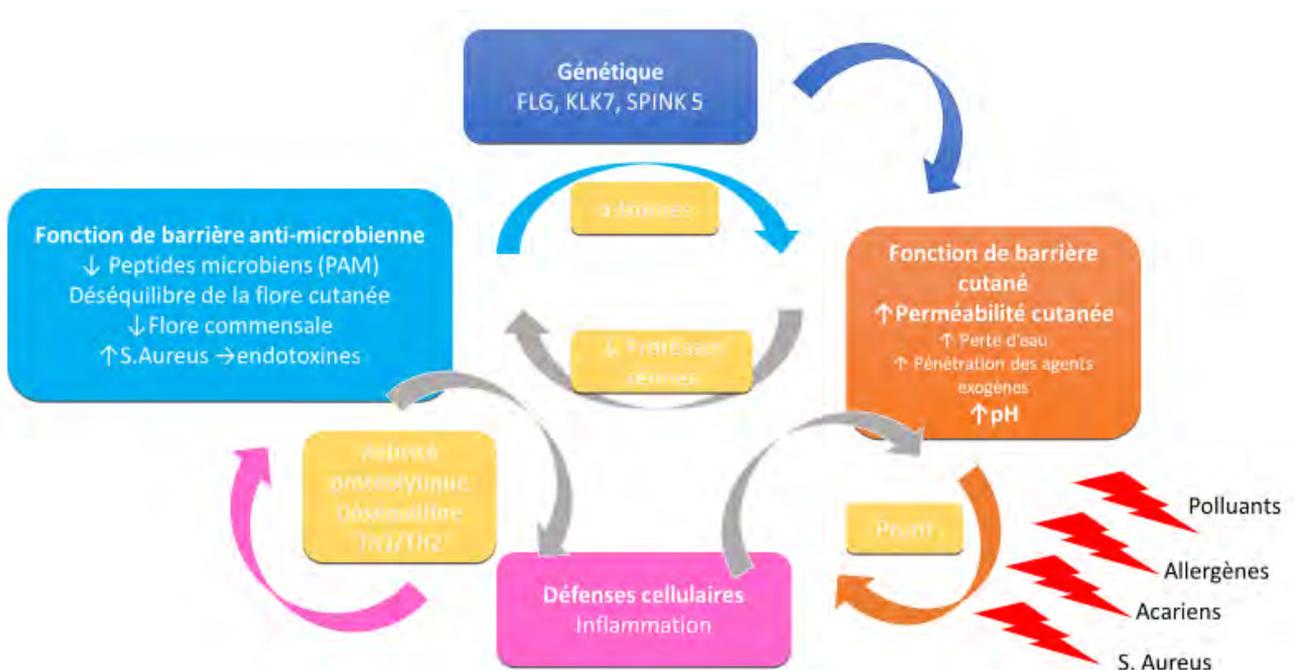


Figure 5 : Les mécanismes physiopathologiques de la DA et les nouveaux savoirs émergents ⁹

Bien qu'il reste encore des points à élucider, la recherche s'est considérablement améliorée depuis les années 60. En effet, on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une pathologie **multifactorielle** liée à l'intrication de **facteurs environnementaux** (anomalies de diversité du microbiote...), **facteurs immunologiques** (développement d'une inflammation cutanée faisant intervenir l'immunité innée et adaptative), **facteurs héréditaires** (prédisposition génétique) et de **facteurs génétiques** (altération fonctionnelle de la barrière cutanée liée en particulier au gène de la filaggrine) ^{1,6,7} dont la plupart des altérations proviennent de la couche cornée ⁴¹ (figure 5).

Deux principales hypothèses pouvant expliquer les lésions inflammatoires de la dermatite atopique ont été identifiées : **un défaut de la barrière cutanée** et **un déséquilibre du système immunitaire adaptatif** ⁷.

1- Hypothèse relative au défaut de la barrière cutanée :

La théorie du défaut de la barrière cutanée est assez récente et on sait aujourd'hui que **toute modification de la différenciation épidermique ou de la composition lipidique peut entraîner une altération de la fonction de barrière cutanée** ³⁹. Selon des observations, ce sont les individus porteurs de la mutation du gène de la filaggrine qui présenteraient un risque plus important de développer la dermatite atopique ⁷. En effet, il est important de souligner le rôle et l'importance des facteurs génétiques dans la défaillance de la barrière cutanée avec la **mutation du gène FLG (mutation nulle 1)**. Ce gène code pour la filaggrine qui est une protéine structurale de la couche cornée et de la couche granuleuse produite par les kératinocytes. Il est à noter que la plupart des patients atteints de dermatite atopique n'ont pas de mutation du gène FLG et que jusqu'à 60% des porteurs ne développeront pas de maladie atopique. Les mutations du gène FLG ne sont donc ni nécessaires ni suffisantes pour causer la dermatite atopique ¹. Il existe bien évidemment d'autres mutations impliquées dans la physiopathologie de la DA comme SPINK5 (inhibiteur de protéases à sérine), KLK7 ou celles impliquées dans les protéines des jonctions serrées ⁹ ou des protéines de l'inflammation (interleukines, protéases...) mais c'est la mutation du gène FLG qui est la plus importante dans la DA ⁷, elle multiplierait par 3 le risque de développer la dermatite atopique ⁶.

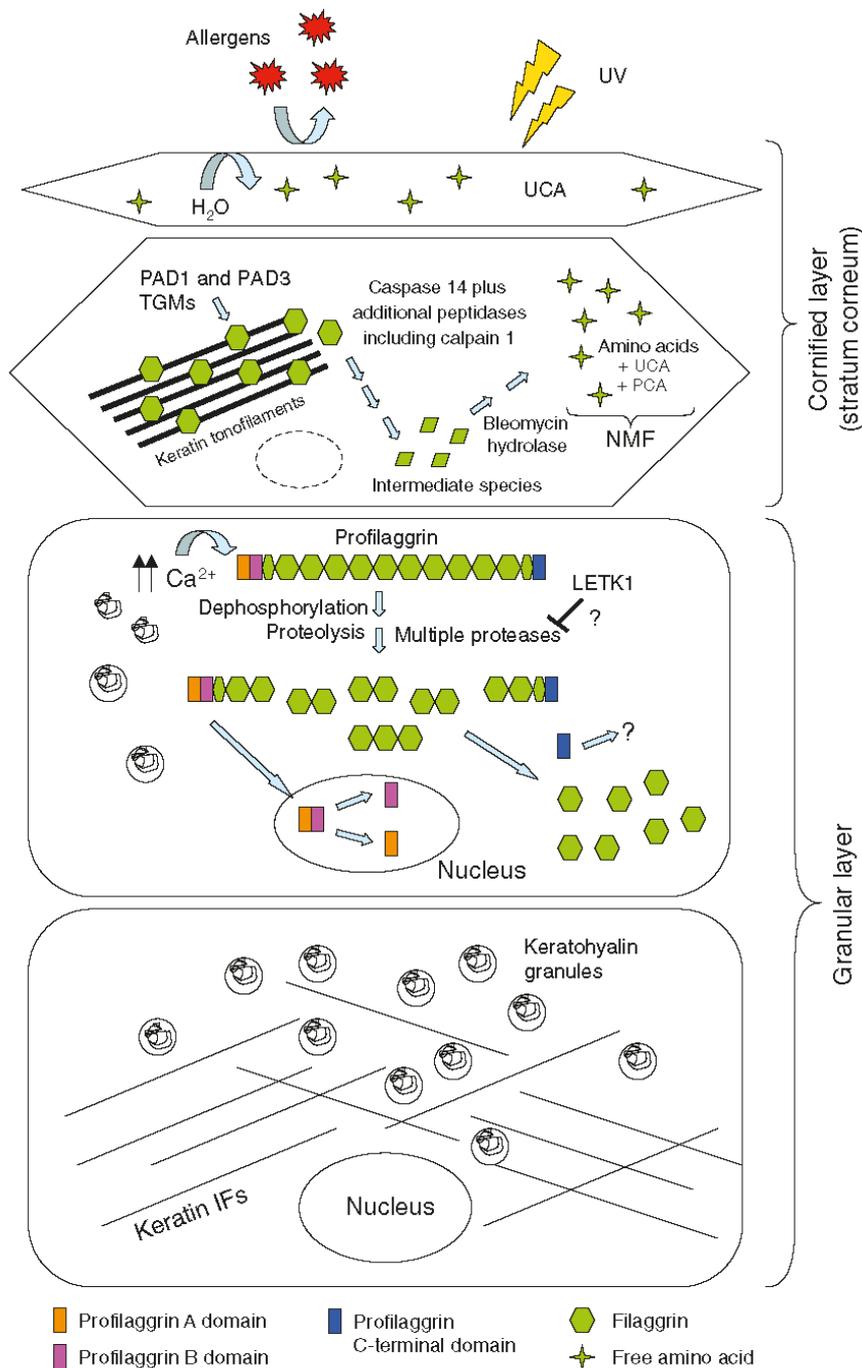


Figure 6 : Métabolisme de la filaggrine lors de la différenciation terminale de l'épiderme ⁴⁰

C'est en 2006 qu'il a été démontré que la filaggrine jouait un rôle central dans la fonction de barrière cutanée et que les mutations dans le gène FLG situé sur le chromosome 1q21 prédisposaient fortement les individus à la DA, mais aussi aux pathologies atopiques secondaires associées telles que l'asthme etc ⁴⁰.

La filaggrine est tout d'abord synthétisée en tant que protéine précurseur géante, la profilaggrine, qui est à la fois fortement phosphorylée et insoluble et stockée dans le

cytoplasme des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme (sous forme de grains de kératohyaline). Au cours des dernières étapes de la différenciation terminale épidermique, le contenu des grains de kératohyaline est dispersé dans le cytoplasme, la profilaggrine est alors déphosphorylée et protéolysée en plusieurs monomères de filaggrine. La filaggrine libre se lie aux filaments intermédiaires de kératine, provoquant leur agrégation en macrofibrilles. Ce processus contribue au compactage cellulaire (d'où la forme aplatie des cornéocytes) et permet une réticulation étendue des filaments intermédiaires de kératine par les transglutaminases pour former une **matrice de kératine hautement insoluble** ⁴⁰. Cette matrice sert ensuite d'échafaudage pour la fixation des protéines et lipides de l'enveloppe cornifiée qui forment ensemble la couche cornée ^{9, 40}. Cette dernière va agir comme une barrière et empêcher la perte d'eau transépidermique ainsi que l'entrée non désirée de molécules telles que les allergènes ⁴⁰. Au niveau des strates cellulaires profondes de la couche cornée, la filaggrine subit ensuite une modification post-traductionnelle appelée la **citrullination** : la filaggrine devient acide et perd son affinité pour les filaments intermédiaires de kératine et est ensuite dégradée en **acides aminés hygroscopiques** qui constituent en partie le **facteur naturel d'hydratation** (FNH ou NMF sur la figure 6 en anglais pour *Natural Moisturizing Factors*) capable de capter et retenir l'eau au sein de la matrice intra-cornéocytaire ⁴⁰ (figure 6). La filaggrine, après hydrolyse, est donc responsable du maintien du pH, de l'hydratation et de la protection de la peau contre les agents microbiens ⁴⁰.

En résumé, un défaut dans le gène qui code la filaggrine va entraîner une diminution de sa production, un développement des espaces inter-cornéocytaires, une **diminution de la capacité des cornéocytes à retenir l'eau**, une augmentation du TEWL, un pH plus élevé et *in fine* un dysfonctionnement de la barrière cutanée ⁷. **Un tel défaut de la barrière cutanée augmente le risque de pénétration des allergènes, micro-organismes etc.** ⁹. Du point de vue clinique, cela se manifeste par une sécheresse cutanée, des fissures et un risque d'eczéma plus élevé ⁷.

Le rôle du microbiote cutané :

Comme nous l'avons vu, la **barrière cutanée** joue le rôle de **barrière physique** (jonctions serrées pour contrôler la perméabilité sélective de l'épiderme), **barrière**

chimique et biochimique (lipides à la surface de la peau qui constitue un film protecteur étanche, acides, enzyme hydrolytiques, peptides anti-microbiens et macrophages), et de **barrière immunologique** (constituants humoraux et cellulaires du système immunitaire) ³⁹. On retrouve également une 5^{ème} barrière, la **barrière biologique**, constituée par le microbiote cutané. Cependant, la déficience de la barrière cutanée affecte la défense contre l'action d'agents physico-chimiques externes, des allergènes, des micro-organismes et favorisent leur pénétration dans la peau. Par exemple, *Staphylococcus aureus* est un agent microbien et pathogène qui est présent naturellement à la surface de la peau. Du fait de la déficience de la barrière, *S. aureus*, lorsqu'il pénètre dans la peau va sécréter des toxines aux propriétés antigéniques, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes T et autres cellules immunitaires (basophiles, mastocytes...) ^{1,41}. Cette suractivation est à l'origine de l'inflammation qui se caractérise par un érythème (rougeur) et un œdème (vasodilatation et extravasation de l'eau des vaisseaux sanguins vers la peau).

2- Hypothèse relative au déséquilibre du système immunitaire adaptatif :

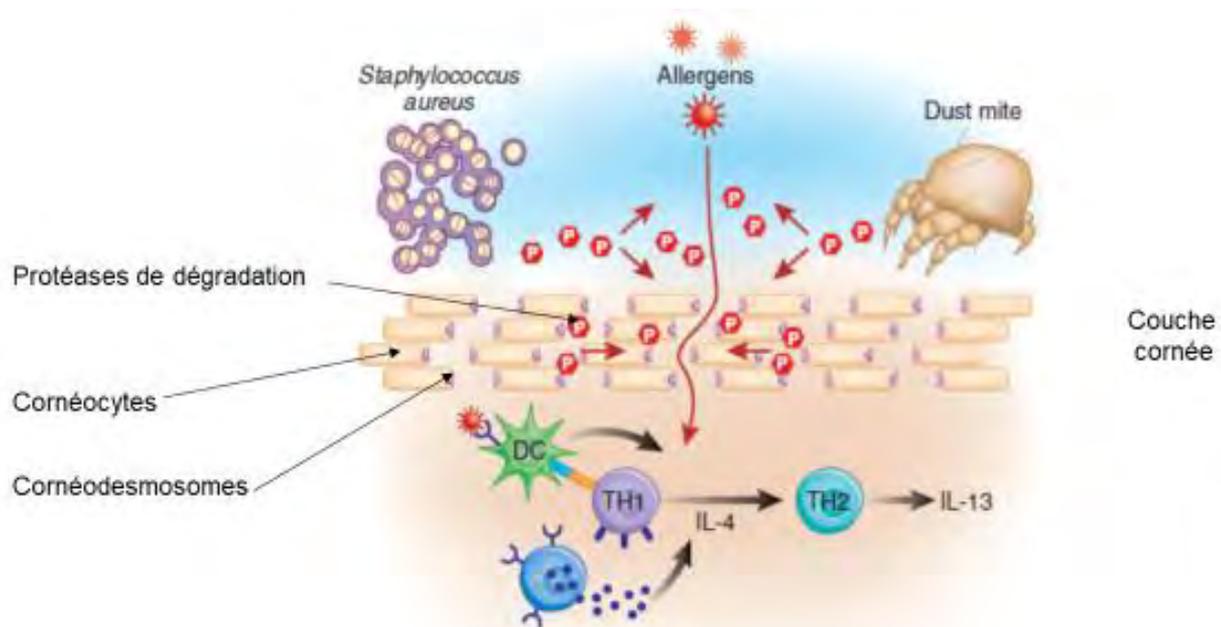


Figure 7 : La défaillance de la barrière cutanée conduisant au déséquilibre du système immunitaire adaptatif chez les sujets atteints de dermatite atopique ⁹

Hexagone rouge : protéases – rectangle beige : cornéocytes – triangle violet : cornéodesmosomes – étoile verte : cellule dendritique – rond bleu : lymphocyte T CD4+ naïf – étoile rouge : allergène

Il semblerait que le **mécanisme inflammatoire soit induit par une barrière cutanée défectueuse** ⁶. En effet, les personnes souffrant de dermatite atopique ont une barrière épidermique défaillante. Comme nous l'avons vu précédemment, elle est

composée de kératinocytes différenciés, appelés cornéocytes (rectangles beiges), unis pas des cornéodesmosomes (sphères violettes) qui permettent de maintenir l'intégrité des cornéocytes en les liant ensemble. L'hyperactivité des protéases de dégradation (hexagones rouges) présentes dans l'épiderme, aidées par les protéases exogènes (aussi représentées par les hexagones rouges), venant par exemple des acariens et du staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*), facilite la rupture des jonctions des cornéodesmosomes (jonctions serrées). Un seul phénomène de rupture de la barrière épidermique permet la pénétration des allergènes. Les cellules dendritiques (vertes) ou cellules de Langerhans prennent le relai et présentent ces allergènes (étoiles rouges) aux lymphocytes T auxiliaires (TH) et recrutent des lymphocytes T CD4+ (bleus). **Les CD activées et l'IL-4, exprimé par les lymphocytes T CD4+, favorisent le passage Th1 vers Th2**, ce qui entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-13 et l'augmentation des niveaux d'IgE⁹ (figure 7).

Ces protéines majeures, l'IL-4 et l'IL-13, vont ensuite jouer un rôle clef dans le mécanisme physiopathologique de la DA. **Récemment, une étude a suggéré que la cytokine clé conduisant à l'inflammation en périphérie serait l'IL-13, tandis que l'IL-4 aurait simplement un effet central**⁴⁴.

L'IL-13 va notamment avoir un impact au niveau de la barrière cutanée avec⁴⁴ :

- **L'inhibition de l'expression des protéines** (filaggrine, kératine...) et des **lipides de la barrière cutanée** qui sont importants dans le rôle de la fonction de barrière d'où une pénétration accrue des micro-organismes et allergènes.
- **L'inhibition de l'expression des peptides antimicrobiens par les kératinocytes** ce qui entraîne un déséquilibre de la flore (modification du microbiote cutané). En effet, la flore commensale diminue et les agents pathogènes augmentent, comme *S. aureus*, qui produisent des toxines et perturbent la réponse immunitaire. En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie au profit des souches de staphylocoques⁶.

Mais aussi au niveau du système immunitaire avec ⁴⁴ :

- L'augmentation de la production d'IgE.
- Le recrutement des éosinophiles, basophiles, dans les tissus sièges de l'inflammation grâce à l'expression de molécules d'adhésion endothéliales qui permettent leur migration tissulaire.
- **La prolifération et différenciation des lymphocytes Th2.**

Ainsi, là où est surexprimé l'IL-13, on retrouve un impact significatif sur la biologie de la peau, y compris le recrutement des cellules inflammatoires, l'altération du microbiote cutané et la diminution de la fonction de barrière ⁴⁴.

Nous avons donc *in fine* une barrière cutanée altérée qui laisse passer les agents externes et stimule l'inflammation de type 2 mais également une réponse de type 2 qui est exagérée et exacerbée. **C'est l'implication de ces deux phénomènes qui conduirait à la DA** ⁹. Cette inflammation excessive va perdurer dans le temps, s'auto-entretenir et affecter la structure et la fonction de l'épiderme et augmenter les sensations de démangeaisons : un cercle vicieux vient donc entretenir le cycle démangeaisons/grattages ¹. Si rien n'indique que les deux principales hypothèses identifiées (défaut de la barrière cutanée et déséquilibre du système immunitaire adaptatif) seraient mutuellement exclusives, elles pourraient être **complémentaires** ⁷.

Focus sur le stress chronique :

Il existe une composante non négligeable qui prendra probablement une part plus importante dans la physiopathologie de la DA dans les années à venir : le **stress chronique**. En effet, c'est l'une des préoccupations les plus importantes de notre époque et est responsable d'importantes dépenses en termes de soins de santé. D'après plusieurs études, le stress entraînerait des répercussions sur de nombreux organes et systèmes et en particulier sur le système immunitaire. Il existerait notamment des liens entre le système nerveux central et le système immunitaire. Le stress pourrait altérer la fonction de barrière cutanée en favorisant une commutation du système immunitaire vers une réponse lymphocytaire de type Th2. En outre, le stress chronique est aussi capable de réduire l'activité des cellules NK ce qui

provoquerait une vulnérabilité à l'infection et par conséquent une aggravation des lésions de la peau ⁴¹.

VI) Évolution de la dermatite atopique

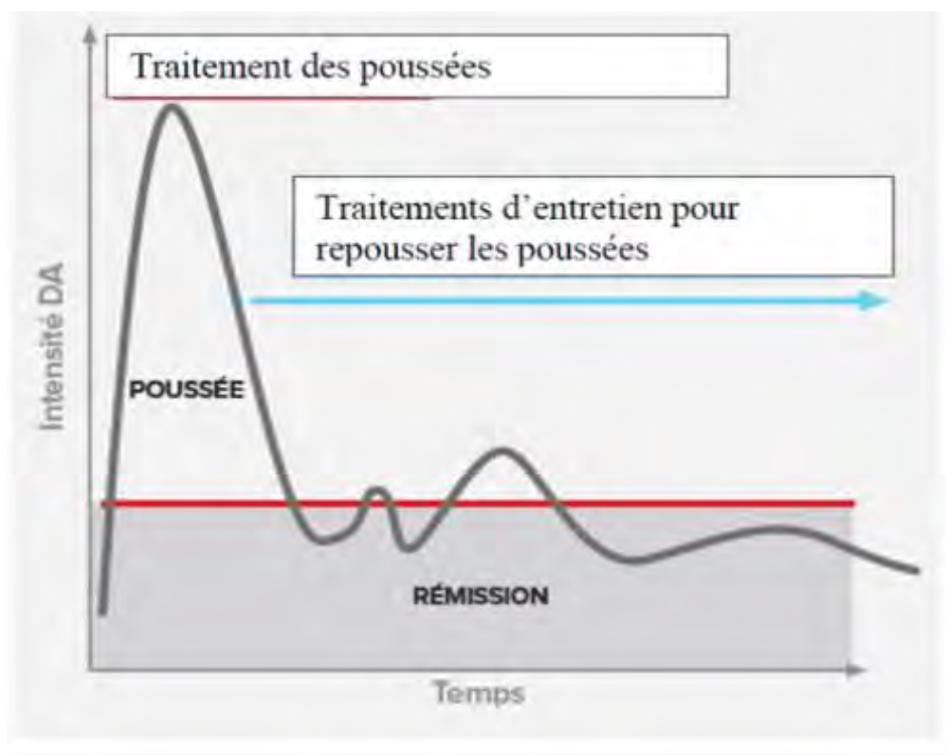


Figure 8 : Évolution de la DA en fonction du temps (Sanofi)

<https://www.dermatite-atopique.fr/article/eczema-atopique-que-faire-pendant-les-poussees/>
Consulté le 02/2022

La dermatite atopique est une maladie chronique avec des **profils évolutifs hétérogènes** : forme récidivante (12,2% des patients), forme chronique persistante (1/3 des patients) et forme tardive (18,5% des cas) ⁶.

Elle progresse par **alternance de phases de poussée et de rémission** (figure 8). Selon l'intensité, les poussées peuvent altérer la qualité de vie (stress, troubles du sommeil...).

a. Phase de poussée

Une poussée se définit par une augmentation de l'étendue et de l'intensité des lésions et sa durée moyenne est d'environ 7 jours. On a tout d'abord un élément déclencheur (surinfection, vaccination, éruption dentaire, stress, changements de température ou

de lieu, transpiration et occlusion...) qui va chronologiquement entraîner sur les sites de lésion un érythème, prurit intense, œdème et la formation de vésicules. Ensuite, la rupture des vésicules engendre un suintement spontané ou dû au grattage. Et enfin s'ensuit la dessiccation avec l'apparition de croûtes et la guérison totale ²⁶.

b. Phase de rémission

La durée de la phase de rémission varie car elle dépend de la prise en charge et de l'éviction de l'allergène. En phase de rémission on retrouve une xérose importante (sécheresse cutanée) et un prurit modéré. Avec le temps, le traitement permet de plus longues phases de rémission et moins de poussées ²⁶.

c. Complications liées à la DA

Il arrive parfois que la DA évolue vers des complications :

- La peau des patients souffrant de dermatite atopique est souvent sujette aux **infections secondaires** suite aux grattages des lésions avec une tendance à la généralisation. Le staphylocoque doré est l'une des principales causes d'infection de la peau et des tissus mous et contribue à l'exacerbation de la DA ainsi qu'à son évolution en maladie chronique. Il est présent de manière temporaire sur la peau saine, mais peut coloniser de manière permanente la peau des patients et souvent provoquer une impétiginisation des lésions ¹.
- **L'eczéma herpeticum** est une infection cutanée généralisée sévère causée par le virus de l'*Herpes Simplex*. Elle touche jusqu'à 3% des patients, en particulier ceux sévèrement affectés par la DA ¹.
- Les enfants et les adolescents souffrant de dermatite atopique sont également plus susceptibles d'être infectés par le **virus *Molluscum Contagiosum*** ¹.
- On retrouve aussi des **infections fongiques** ¹.
- Un retentissement important sur la **qualité de vie** ²⁰
- **L'impact psychologique** est une autre complication de la DA très importante mais souvent sous-estimée ²⁰.

d. Impact sur la qualité de vie : la DA modérée à sévère, un fardeau multidimensionnel

La **DA modérée à sévère** a un impact sur la qualité de vie des patients. En effet, les adultes souffrant d'une DA modérée à sévère indiquent avoir à supporter une charge psychologique multidimensionnelle, notamment due à l'activité de la maladie, aux symptômes signalés, aux comorbidités (40,3% d'asthme / 60,5% autres maladies allergiques) et à l'impact sur la qualité de vie (prurit, sommeil perturbé, troubles de l'humeur) ²⁰. Les vies socio-professionnelle et personnelle sont ainsi fortement impactées par la DA. En 2010, une étude épidémiologique évaluait l'impact de 291 maladies sur la qualité de vie de populations dans 187 pays. Cette étude a montré que **la DA était la 22^{ème} maladie chronique invalidante la plus fréquente sur 25** (devant la maladie d'Alzheimer). La DA était par ailleurs la dermatose inflammatoire chronique qui avait l'impact le plus lourd sur la qualité de vie pour la population parmi 14 autres pathologies dermatologiques ⁶.

Les patients qui souffrent de DA modéré à sévère sont emprisonnés dans un cercle vicieux lié à la maladie ²⁰ :

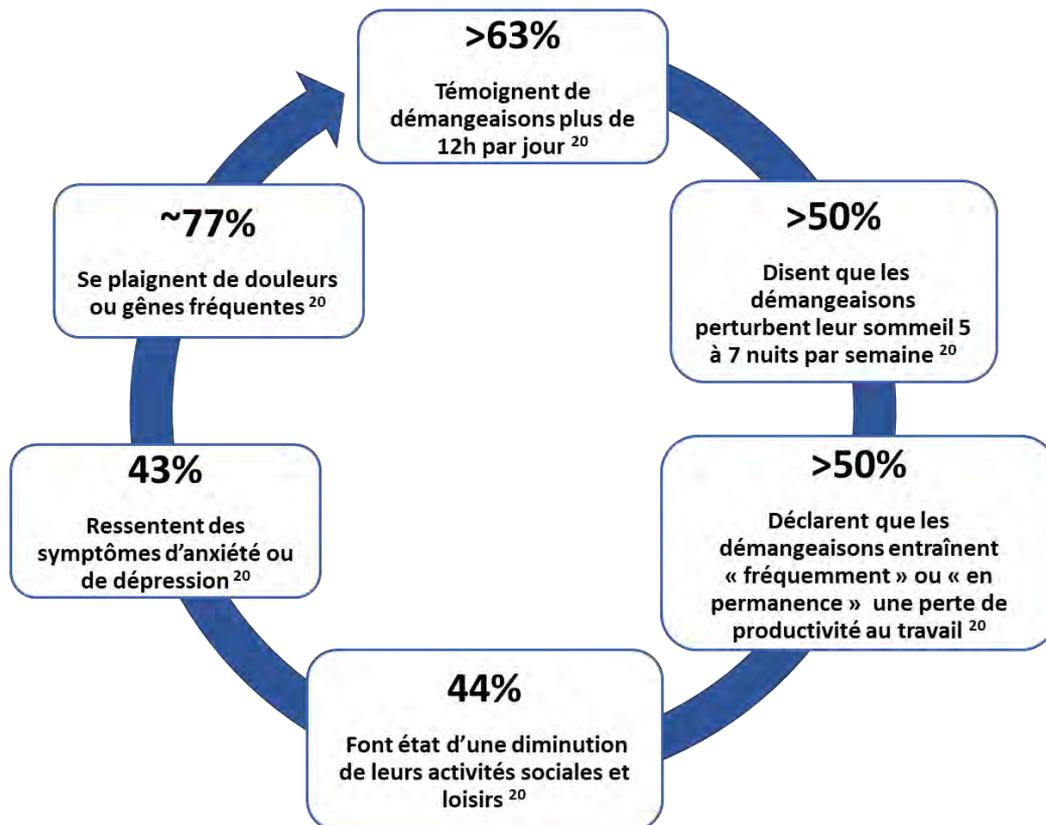


Figure 9 : Cercle vicieux lié à la maladie ²⁰

- Près de 9 patients sur 10 souffrent de prurit quotidiennement ²⁰ (86% des patients).
- Près de 2 adultes sur 3 ont des démangeaisons plus de 12h/jour (63% des patients) ²⁰.
- Plus d'1 patient sur 2 a un sommeil perturbé plus de 5 nuits/semaine (55% des patients) ²⁰.
- Plus de 4 patients sur 6 ont un retard d'endormissement et des réveils nocturnes occasionnels (68,20% des patients) ²⁰.
- Près d'1 patient adulte sur 2 rapporte un impact important de la maladie sur ses loisirs et ses activités sociales (43,9% des patients) ²⁰.
- Près d'1 patient adulte sur 2 souffre de l'impact de sa maladie sur sa vie professionnelle ou ses études (42% des patients) ²⁰.
- Près d'1 patient adulte sur 2 souffrant de DA modérée à sévère présente des symptômes d'anxiété et/ou de dépression (43% des patients) ²⁰.
- Près d'1 relation sur 4 se dit fortement ou très fortement impactée par la DA ²⁰.

Il est donc évident qu'il est important et primordial d'évaluer l'impact sur la qualité de vie des patients et de prendre en charge ce fardeau multidimensionnel de la maladie.

VII) Évaluation de la DA : diagnostic, sévérité et qualité de vie

a. Diagnostic de la DA

Le diagnostic de la DA est réalisé **cliniquement** et repose sur les antécédents historiques, la morphologie et la répartition des lésions cutanées, ainsi que les signes cliniques associés. En effet, il n'existe aucun biomarqueur prédictif de la sévérité ou de l'évolution de la maladie ⁶. Il existe de nombreux diagnostics différentiels, c'est pourquoi il est très important de recueillir au mieux toutes les informations pour éviter de poser un mauvais diagnostic. Ces diagnostics différentiels sont : la gale, le psoriasis, une toxidermie, un eczéma de contact, un lymphome cutané T épidermotrope, un déficit immunitaire primitif et un syndrome de Netherton ⁶.

Un ensemble de critères de diagnostic ont été développés et les plus reconnus sont **les critères de Hanifin et Rajka** et **les critères de l'United Kingdom Working Party**.

- **Les critères de Hanifin et Rajka (Annexe 1)**

Les critères de diagnostic de la dermatite atopique les plus largement utilisés ont été mis au point par Hanifin et Rajka en 1980. Ils ont par la suite été révisés par l'Académie américaine de dermatologie ⁷.

Trois critères majeurs et trois critères mineurs au moins sont nécessaires au diagnostic de dermatite atopique (tableau 1) :

Tableau 1 : Critères de Hanifin et Rajka

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> -Prurit -Morphologie et distribution typiques : <ul style="list-style-type: none"> o Atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons o Lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte -Dermatose chronique ou récidivante -Histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique) 	<ul style="list-style-type: none"> -Xérose -Ichtyose / hyper-linéarité palmaire / kératose pilaire -Réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1) -Elévation des IgE sériques -Début à un âge précoce -Tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylocoque doré ou à Herpès simplex) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire -Eczéma des mamelons -Chéilites -Conjonctivite récidivante -Repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan) -Kératocônes -Cataracte sous-capsulaire antérieure -Pigmentation sous-orbitaire -Pâleur faciale/érythème facial -Pityriasis alba -Plis à la partie antérieure du cou

	-Prurit à la transpiration -Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques -Aggravation périfolliculaire -Intolérance alimentaire -Evolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels -Dermographisme blanc
--	--

L'apparence des lésions cutanées en cas de dermatite atopique ne diffère pas de celle d'autres formes d'eczéma comme l'eczéma de contact.

Parmi la liste établie par Hanifin et Rajka, nous retrouvons les principaux critères de diagnostic de la DA :

- Dans sa **forme aiguë**, l'eczéma se caractérise par un infiltrat rouge vif accompagné d'œdème, de vésicules, de suintement et de croûtes.
- Dans **les formes subaiguë et chronique**, une lichénification, des excoriations, des papules et des nodules sont plus fréquents. Par conséquent, le diagnostic repose sur d'autres caractéristiques, telles que la localisation de l'eczéma et les signes associés chez le patient ⁷.

- **Les critères de l'United Kingdom Working Party (Annexe 2)**

Selon l'*United Kingdom Working Party*, les critères suivants sont indispensables pour le **diagnostic** de la DA :

- Les démangeaisons cutanées (ou signalement par les parents de grattage ou de frottement).

Plus, au minimum 3 des affections suivantes :

- Antécédents d'atteinte des plis cutanés tels que les plis des coudes, l'arrière des genoux, l'avant des chevilles et le pourtour du cou (y compris les joues chez les enfants de moins de 10 ans).

- Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou de maladie atopique chez un parent au premier degré chez les enfants de moins de 4 ans).
- Antécédents de sécheresse cutanée généralisée au cours de l'année précédente.
- Eczéma visible aux plis de flexion (ou eczéma touchant les joues/le front et les membres chez les enfants de moins de 4 ans).
- Apparition avant l'âge de 2 ans (ce critère n'est pas utilisé si l'enfant a moins de 4 ans).

b. Évaluation de la sévérité de la DA

La **sévérité** de l'eczéma peut être évaluée selon différentes échelles (scores) ⁷ qui permettent de déterminer plusieurs grades de gravité de la maladie.

Citons pour commencer les évaluations par les investigateurs, telles que l'IGA, le score SCORAD et l'EASI :

- IGA (Annexe 3)

IGA signifie *Investigator Global Assessment*, soit l'évaluation globale par l'investigateur.

0 = absence (pas de signe inflammatoire de la DA)

1 = absence presque totale (érythème à peine perceptible et papules/infiltration à peine perceptibles)

2 = maladie légère (érythème léger, papules/infiltration légères)

3 = maladie modérée (érythème modéré, papules/infiltrations modérées)

4 = maladie sévère (érythème sévère, papules/infiltrations sévères)

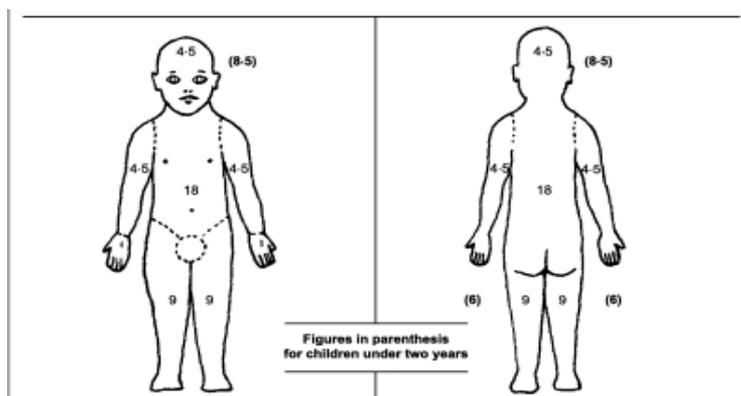
5 = maladie très sévère (érythème sévère, papules/infiltrations sévères avec suintement/croûtes)

- SCORAD (Annexe 4)

Le groupe de travail européen sur la dermatite atopique (ETFAD) a mis au point le score **SCORAD** (*SCORing AD*) pour créer un consensus sur les méthodes d'évaluation de la DA en 1993 ¹².

Le SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) prend en compte des signes objectifs et subjectifs pour évaluer la sévérité de la DA. Cette formule standardisée a été développée par un groupement d'experts européens. Elle permet de définir un index de sévérité, de permettre un suivi individuel et de faire une évaluation clinique des traitements. 3 critères sont pris en compte :

A : le score d'étendue des lésions (% de la surface corporelle affectée)



B : le score d'intensité des lésions, selon 6 signes cliniques notés de 0 à 3 : érythème, œdème/papule, croûtes/ suintement, excoriations, lichénification, sécheresse cutanée.

B: INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	
Oedema/Papulation	
Oozing/crust	
Excoriation	
Lichenification	
Dryness*	

MEANS OF CALCULATION
INTENSITY ITEMS (average representative area)
0 = absence
1 = mild
2 = moderate
3 = severe

C : Score d'intensité du prurit et d'insomnie

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS + SLEEP LOSS**

Le SCORAD est ensuite calculé grâce à la formule suivante :

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

Si le SCORAD est inférieur à 25, on considère que la DA est légère.

Si le SCORAD est compris entre 25 et 50, la DA est modérée.

Si le SCORAD est supérieur à 50, on considère que la DA est sévère.

- EASI (Annexe 5)

EASI signifie *Eczema Area and Severity Index* (Indice de surface et de sévérité de l'eczéma).

Le système d'évaluation EASI utilise un processus défini pour évaluer la sévérité des signes de l'eczéma et son étendue. Voici les 3 étapes du calcul ¹⁷ :

1. Quatre zones corporelles sont évaluées séparément : tête et cou, tronc (y compris les parties génitales), membres supérieurs et membres inférieurs (y compris les fesses).
2. Évaluation de l'étendue de l'eczéma sur chaque partie du corps. Chaque partie du corps peut être touchée à 100 %. À l'aide du tableau ci-dessus, un score compris entre 0 et 6 est attribué à chaque partie du corps en fonction du pourcentage de peau touchée. Des mesures précises ne sont pas nécessaires.
3. Évaluation de la sévérité de chacun des quatre signes sur cette partie du corps : érythème, œdème/papulation, excoriation, lichénification. La sévérité de chaque signe est notée sur une échelle allant de 0 (aucun) à 3 (sévère).

Les paramètres évalués sont reportés dans un tableau. Le score EASI final est compris entre 0 et 72 ¹⁸ (figure 10).

- 0 = aucun ;
- 0,1-1,0 = presque aucun ;
- 1,1-7,0 = léger ;
- 7,1-21,0 = modéré ;
- 21,1-50,0 = sévère ;

- 50,1-72,0 = très sévère.

La simplicité d'utilisation du score EASI a été considérée comme acceptable par des investigateurs formés et ont estimé qu'il fallait environ 6 minutes pour remplir le questionnaire.

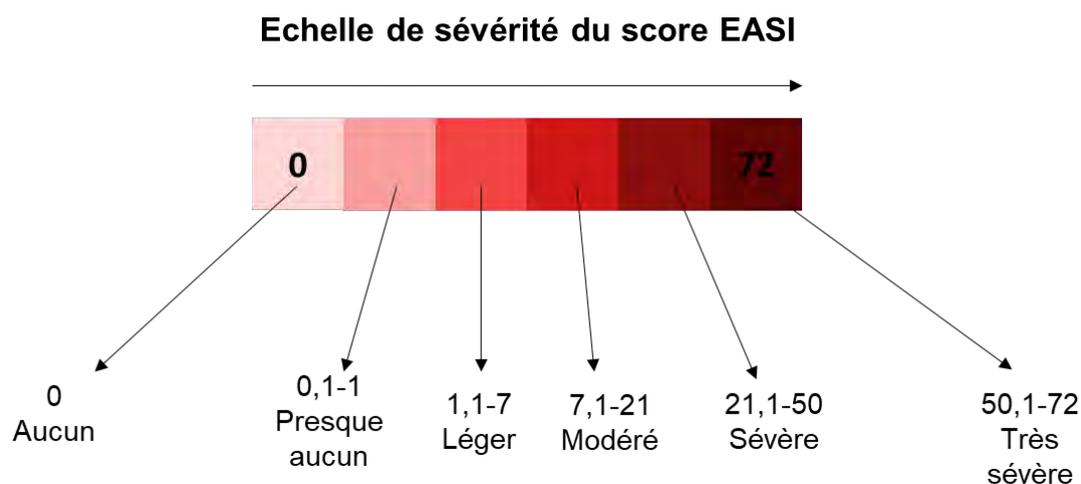


Figure 10 : Echelle de sévérité du score EASI ^{17,18}

Ensuite, viennent les systèmes d'évaluation par le patient lui-même, tels que le PO-SCORAD et le POEM :

- PO-SCORAD

Le score PO-SCORAD ou *Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis* est un score qui permet au patient d'auto-évaluer de manière exhaustive l'évolution actuelle de la dermatite atopique, à l'aide de critères objectifs et subjectifs issus principalement du score SCORAD, un outil validé d'évaluation de la sévérité clinique de la DA ¹².

Le PO-SCORAD se compose de trois critères ¹⁴ :

- L'évaluation de l'**étendue** de la maladie ¹⁴
- Les signes permettant de déterminer sa **sévérité** ¹⁵
- L'**évaluation subjective des symptômes** ^{14,15}

L'étendue de la maladie est évaluée grâce à 2 méthodes : les patients doivent colorier sur un dessin les zones atteintes et décrire la taille de la zone atteinte en fonction de

la taille de leur main (doigts y compris). À partir de ces données, un médecin qui n'a jamais examiné le patient évalue le pourcentage de la surface corporelle atteinte.

L'évaluation de la sévérité repose sur 6 éléments notés de 0 à 3 : sécheresse, rougeur, gonflement, suintement/croûtes, marques de grattage et épaissement de la peau¹⁵. Enfin, les éléments subjectifs (démangeaisons et troubles du sommeil) sont évalués comme pour le score SCORAD, à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10^{14,15}.

L'implication du patient dans le processus de traitement est un élément important. Elle est largement recommandée par les autorités de Santé Publique telles que la Food and Drug Administration américaine et la Haute Autorité de Santé. Les bonnes pratiques cliniques recommandées par ces autorités visent à mettre au point des outils adaptés aux patients. De plus, il est important de préciser qu'il existe une corrélation entre le score obtenu par le médecin (SCORAD) et celui obtenu par le patient (PO-SCORAD)¹⁴.

- **POEM (Annexe 6)**

POEM signifie *Patient Oriented Eczema Measure* (Mesure de l'eczéma par le patient).

Le score POEM contient 7 questions et chacune d'entre elles a le même poids et est notée de 0 à 4 en fonction des réponses suivantes :

- 0 jours = 0
- 1-2 jours = 1
- 3-4 jours = 2
- 5-6 jours = 3
- Chaque jour = 4

Les scores sont ensuite additionnés et donnent un résultat inférieur ou égal à 28.

Afin d'aider les patients et les médecins à comprendre leurs scores POEM, les fourchettes suivantes ont été définies :

- 0 à 2 = absence ou quasi-absence
- 3 à 7 = eczéma léger

- 8 à 16 = eczéma modéré
- 16 à 24 = eczéma sévère
- 25 à 28 = eczéma très sévère

c. Évaluation de l'impact sur la qualité de vie des patients

Les questionnaires sur la qualité de vie sont également très importants pour évaluer l'impact de la DA.

-DLQI (Annexe 7) : *Dermatology Life Quality Index* (Indice de calcul de l'impact sur la qualité de vie)

Questionnaire à 10 entrées portant sur les symptômes cutanés, le sentiment de honte et la manière dont la maladie de peau a affecté les activités quotidiennes, la vie professionnelle et sociale.

-CDLQI (Annexe 8) : *Children's Dermatology Life Quality Index* (ages 4 to 16) (Indice de calcul de l'impact sur la qualité de vie pour les enfants (de 4 à 16 ans))

Complété par l'enfant avec l'aide d'un adulte.

-DFI (Annexe 9) : *Dermatitis Family Impact* (Impact de la dermatite sur la famille)

Impact sur la vie de famille lorsqu'un enfant souffre de DA.

VIII) Prise en charge de la dermatite atopique : prévention et traitements

Les institutions suivantes ont publié des directives pour les enfants et les adultes atteints de DA :

- L'Académie Américaine de Dermatologie (AAD : American Academy of Dermatology), en 2014.
- L'Académie Européenne de Dermatologie et de Vénérologie (EFTAD/EADV), dont les recommandations les plus récentes datent de 2018.

La dermatite atopique est une maladie pour laquelle il n'existe encore traitement curable et de nombreux patients connaîtront cette maladie tout le long de leur vie. En conséquence, le traitement de la dermatite atopique vise à minimiser le nombre d'exacerbations de la maladie (poussées) et réduire la durée et le degré de l'éruption si elle apparaît. Le premier objectif concerne donc principalement la prévention et le deuxième objectif le traitement. La meilleure façon de prévenir est d'essayer de réduire la sécheresse de la peau est d'utiliser quotidiennement des émoullients et d'éviter les facteurs aggravants ⁷.

Les recommandations européennes selon le score SCORAD chez l'adulte ²³ :

- **Traitement réactif** : traitement de la poussée, de l'inflammation.
- **Traitement proactif** : consiste à continuer à être actif mais par anticipation. Le but est de maintenir l'inflammation à un niveau infra-clinique (l'inflammation a été réduite avec le traitement réactif et on souhaite maintenir le patient : c'est un traitement d'entretien).

(a) Treatment recommendation for atopic eczema: adult

- For every phase, *additional* therapeutic options should be considered
- Add antiseptics / antibiotics in cases of superinfection
- Consider compliance and diagnosis, if therapy has insufficient effect
- Refer to guideline text for restrictions, especially for treatment marked with ¹
- Licensed indication are marked with ², off-label treatment options are marked with ³

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ² , short course of oral glucocorticosteroids ² , dupilumab ^{1,2} , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ³ ; PUVA ¹ ; alitretinoin ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Figure 11 : Recommandations Européennes pour la DA chez l'adulte ²³

Le traitement dépend du score SCORAD (figure 11) et à chaque phase on peut envisager des options thérapeutiques additionnelles. En cas de surinfection, il faut traiter avec des antiseptiques ou des antibiotiques.

Si le traitement n'est pas suffisamment efficace, il faut **évaluer le diagnostic et l'observance du patient au traitement**. En effet, la majorité des patients souffrant d'affections dermatologiques ne suivent pas leurs prescriptions médicales ²¹. Une étude japonaise indique qu'il existe plusieurs raisons pour lesquelles les patients décident d'arrêter leur traitement contre la dermatite atopique, les plus fréquentes étant qu'ils sont trop occupés ou qu'ils oublient, qu'ils se sentent mieux ou que le traitement est salissant ²¹. Par ailleurs, lorsque le traitement repose sur les corticoïdes, il existe une autre raison : la **corticophobie**. En effet, on retrouve une sous-utilisation de ces derniers de peur d'une dépendance et de la présence d'effets indésirables chez 60 à 80% des patients souffrant de DA ⁵⁰.

L'observance au traitement est souvent faible, même lorsque les médecins pensent qu'elle est bonne. Une étude sur les essais thérapeutiques avec les principaux stéroïdes topiques, incluant des enfants et des adultes, a montré que les patients surestimaient leur taux d'adhésion. Cette étude a également montré que l'adhésion diminue avec la durée du traitement, passant de 93% pour un traitement de trois jours à 32% après huit semaines de traitement ²¹.

a. Prévention primaire

À ce jour, aucune stratégie de prévention primaire n'a été clairement établie. La plupart des interventions testées jusqu'à présent se concentraient sur la recherche et l'éviction des allergènes et facteurs aggravants ou l'immunomodulation :

- Éviter les produits irritants tels que le savon (utiliser un gel sans savon, doux, non parfumé) ^{6,43}
- Éviter l'exposition au tabac ⁴³
- Réduire la fréquence des lavages de la peau ⁴³
- Éviter les bains chauds prolongés ^{7,43}
- Utiliser un émollient après la toilette ⁴³
- Privilégier les textiles vestimentaires doux (coton, lin...) ^{7,43}
- Éviter la sudation excessive ⁴³
- Augmenter les applications d'émollient lorsque le climat est froid et sec ⁴³
- Éviter le contact avec des personnes ayant une poussée d'herpès (risque d'infection grave chez les patients atteints de DA) ^{6,43}

- Éviter au maximum les facteurs psychologiques tels que le stress qui est un facteur aggravant de la DA ⁶
- Eviction du ou des aliment(s) provoquant de l'allergie si et seulement si elle est documentée et avérée ^{6,7}

L'examen des études systémiques n'a pas démontré de manière claire l'efficacité des mesures telles que la suppression par la mère des allergènes dans son alimentation au cours de la grossesse et de l'allaitement, un allaitement long, des laits infantiles hydrolysés, des laits infantiles à base de soja, une complémentation en acides gras omega-3 et omega-6 ou la prise de prébiotiques ou de probiotiques ²³.

Cependant, une étude pilote et deux essais contrôlés randomisés ont montré que **l'application quotidienne d'un émollient sur tout le corps et dès la naissance** réduirait de 30 à 50% l'incidence cumulative de la dermatite atopique chez les nourrissons à haut risque ¹.

b. Prévention secondaire

Après stabilisation d'une poussée aiguë de DA, le maintien en rémission doit être tenté via un **traitement ininterrompu par émollient**.

Cette approche dite de prévention secondaire et proactive est particulièrement utile chez les patients souffrant de poussées fréquentes sur les mêmes zones du corps et peut être planifiée comme une thérapie courte (réalisée le week-end par exemple) ¹.

c. Programmes d'éducation thérapeutique

Les programmes d'éducation thérapeutique améliorent l'efficacité du traitement conventionnel en particulier pour les enfants atteints de DA. Ces interventions sont axées sur **l'acquisition de nouvelles connaissances ou compétences au moyen d'activités**. Ces programmes permettent de mieux informer les patients sur leur maladie et de leur donner tous les bagages nécessaires pour comprendre les besoins thérapeutiques qu'ils ont et apprendre à mieux gérer leur pathologie. Ces programmes permettent également de rétablir la dynamique familiale et d'améliorer, par conséquent, la qualité de vie. En outre, ces programmes ont pour but de réduire les

visites chez le médecin, faciliter un meilleur partenariat entre le médecin, le patient et les parents s'il s'agit d'un enfant et *in fine* entraîner une diminution des coûts à long terme de la prise en charge ⁴.

Les programmes d'éducation sont déjà établis dans de nombreux pays. Grâce à eux, les symptômes de la peau s'améliorent et le besoin en médicaments diminue. Ces programmes ont de nombreux avantages et sont recommandés comme un complément à la thérapie conventionnelle de la DA ⁴. Les ateliers sur l'eczéma (*workshops*) améliorent la sévérité des scores et les patients deviennent plus observants sur la prise en charge de leur pathologie, avec notamment une meilleure cognition démangeaisons-grattages et des bénéfices psychologiques en plus ⁴.

d. Traitements

- Les émoullients

Les émoullients jouent un **rôle essentiel** dans la prise en charge de la dermatite atopique et constituent le traitement de base de la pathologie. Utilisés de manière adaptée, ils permettent de diminuer le recours aux corticoïdes topiques ²¹.

Ils renforcent la fonction barrière de la peau et réduisent la sensibilité aux irritants en formant une couche protectrice à sa surface. Ainsi, ils réduisent la perte d'eau transépidermique ce qui accroît l'hydratation de la peau : l'eau est comme emprisonnée dans la peau. Cette dernière peut ainsi se réparer tout en maintenant son hydratation ¹⁻²³. De plus, l'utilisation quotidienne d'émoullient dès la naissance peut réduire considérablement l'incidence de la DA dans une population à risque élevé ²³.

Les émoullients sont conseillés pour toutes personnes souffrant de dermatite atopique et doivent être appliqués généreusement et fréquemment ²¹, environ 250g par semaine pour les adultes ²³.

Les agents humectants pouvant être ajoutés, tels que l'urée (ne pas utiliser chez les nourrissons), la glycérine et l'acide lactique peuvent encore accroître la rétention d'eau par la couche cornée. Certains produits récents contiennent d'autres adjuvants tels

que des céramides et des acides gras essentiels. Toutefois, aucun élément n'indique que leur efficacité serait supérieure à celle des émoullients traditionnels ¹.

Le choix des émoullients doit dépendre des besoins de chaque patient, notamment de son âge, de la partie du corps concernée, de la sévérité de l'atteinte, du climat et des préférences individuelles ¹. La PCDS (Société britannique des soins primaires de dermatologie) insiste sur l'importance de trouver un produit que le patient apprécie, il faut donc être prêt à prescrire plusieurs produits avant de trouver celui qui est le plus adapté au patient. Les patients préfèrent généralement les galéniques crèmes et gels. Les pommades, certes moins bien tolérées, sont plus susceptibles d'être dépourvues de conservateurs et présentent ainsi moins de risque de provoquer un eczéma de contact ²¹.

- Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques sont le pilier du traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, tant chez les enfants que chez les adultes ⁷. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antimitotiques et immunosuppressives. Ils sont regroupés hiérarchiquement en différentes classes en fonction de l'intensité de leur activité : la classe I (activité faible) à la classe IV (activité très forte) (tableau 2).

Tableau 2 : Corticostéroïdes topiques ⁷

Classe I (faible)	Hydrocortisone
Classe II (modéré)	Hydrocortison-17-butyrate Clobetason-17-butyrate
Classe III (sévère)	Betamethason-17-valerate Fluticasone propionate Bétamethasone Mometasonfuroate Desoximethasone Fluocinonide Fluocinolonacetonide
Classe IV (très sévère)	Clobetasol propionate

Les corticoïdes topiques suppriment la réaction inflammatoire et sont généralement utilisés pour soulager les symptômes lorsque les émoullients seuls ne sont pas

efficaces. Ils doivent être utilisés rigoureusement de manière à avoir une tolérance optimale et provoquer le moins d'effets indésirables tels que l'atrophie cutanée ou le risque d'absorption systémique ²¹.

Les corticoïdes topiques constituent un traitement anti-inflammatoire de première intention pour contrôler les poussées aiguës ^{1,23}. En effet, ils sont recommandés en tant que **traitement de première intention pour contrôler une DA aiguë** et en tant que **traitement d'entretien « proactif »** (une à deux fois par semaine) sur les zones de poussées fréquentes afin d'éviter les récurrences ²³.

- Inhibiteurs topiques de la calcineurine

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine sont des agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens immunomodulateurs, disponibles sous forme de pommade (tacrolimus 0,03% et 0,1% pour les adultes, 0,03% pour les enfants ≥ 2 ans) et de crème (pimécrolimus 1% pour les patients ≥ 2 ans) ^{1,21}. Ils peuvent réduire l'inflammation mais ne provoquent pas d'atrophie cutanée. Ils constituent donc un **choix de seconde intention lorsqu'un corticoïde est indiqué** mais que le risque d'effet indésirable est inenvisageable ^{21,23}.

Le tacrolimus topique est autorisé pour être utilisé sur les eczémas atopiques sévères et le pimécrolimus sur les eczémas atopiques légers à modérés.

La PCDS conseille d'envisager les inhibiteurs topiques de calcineurine en cas ^{21,23} :

- De traitement au niveau des paupières et de la zone péro-orbitaire.
- Pour les patients qui appliquent régulièrement un corticoïde topique sur leur visage.
- Pour les personnes âgées et les personnes présentant un risque accru d'ulcère de la jambe, pour une utilisation sur les membres inférieurs.
- En cas de signe indiquant une atrophie cutanée.

Les effets indésirables les plus fréquents associés aux inhibiteurs de la calcineurine sont les réactions au niveau des zones d'application (irritation, brûlure, prurit), des rougeurs lors de la consommation d'alcool et des infections locales ^{21,23}. Une étude

exhaustive de la littérature indique que les inhibiteurs topiques de la calcineurine seraient sûrs à long terme ²⁴.

Tableau 3 : Tacrolimus versus pimécrolimus

TACROLIMUS	PIMÉCROLIMUS
<p>Il est indiqué en seconde intention dans le traitement des poussées ou d'entretien des cas de DA modérée à sévère.</p> <p>En cas de non-réponse au traitement après deux semaines de traitement, d'autres traitements devront être envisagés. Les patients qui réagissent après six semaines de traitement peuvent envisager de passer à un traitement d'entretien à une posologie de deux jours par semaine jusqu'à un an, période après laquelle la nécessité de poursuivre le traitement devra être évaluée ²¹.</p>	<p>Sa posologie est de 2 applications par jour pendant un an au maximum. Il doit être arrêté en cas d'absence de réaction après six semaines de traitement ²¹.</p>

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques du tacrolimus :

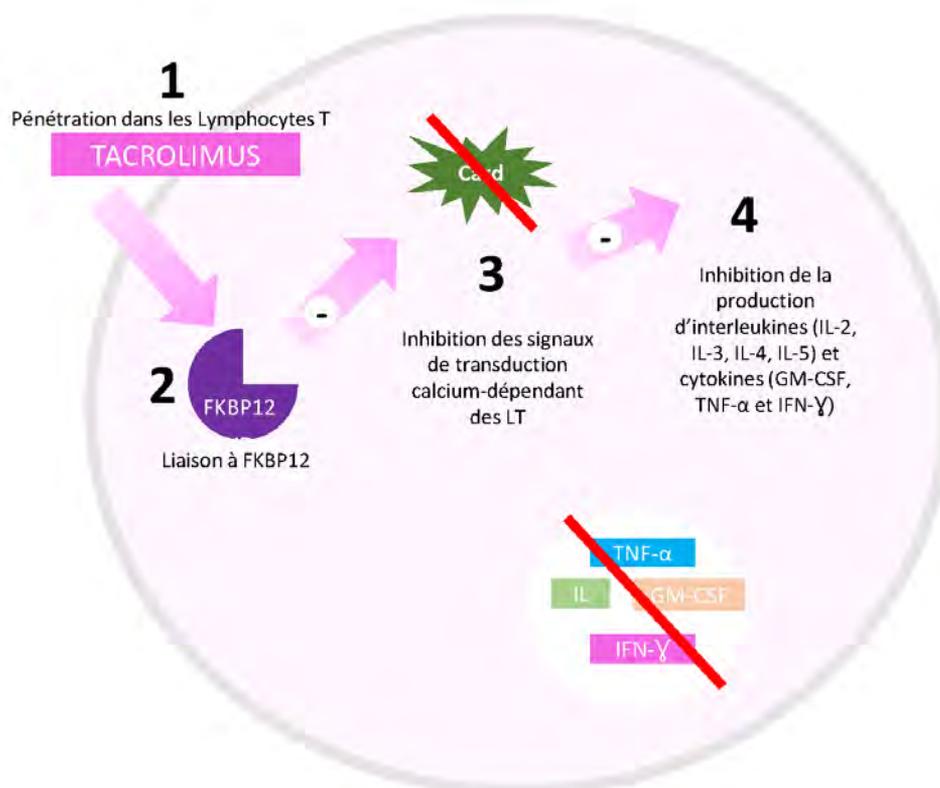


Figure 12 : Représentation du mécanisme d'action du tacrolimus ²⁵

Le mode d'action du tacrolimus dans la dermatite atopique n'est pas encore totalement élucidé. Malgré les observations suivantes, on ne connaît pas l'importance de ces dernières dans la dermatite atopique au niveau clinique.

En se liant à une immunophiline cytoplasmique spécifique (FKBP12), le tacrolimus inhibe les voies de transduction des signaux calcium-dépendants dans les lymphocytes T, empêchant ainsi la transcription et la synthèse d'IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF- α et IFN- γ (figure 12).

In vitro, dans les cellules de Langerhans isolées à partir d'une peau humaine saine, le tacrolimus a réduit l'action stimulatrice sur les lymphocytes T. Il a également été démontré que le tacrolimus inhibe la libération de médiateurs inflammatoires par les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles de la peau. Chez les animaux, le tacrolimus a éliminé les réactions inflammatoires sur des modèles de dermatite expérimentaux et spontanés qui ressemblent à la dermatite atopique humaine. Ce traitement n'a pas diminué l'épaisseur de la peau et n'a pas entraîné d'atrophie cutanée chez les animaux ²⁵.

Chez les patients atteints de dermatite atopique, l'amélioration des lésions cutanées après le traitement par tacrolimus (pommade) a été associée à la réduction de l'expression du récepteur Fc sur les cellules de Langerhans et à une réduction de leur action d'hyperstimulation sur les lymphocytes T. Le tacrolimus n'exerce aucune influence sur la synthèse du collagène chez l'Homme ²⁵.

- **Autres traitements topiques**

Les recommandations citent également deux autres traitements :

- Les bains antimicrobiens avec de l'eau de Javel, en prévention, chez les patients souffrant de DA récurrente ²³.
- Les traitements par enveloppement humide (*Wet wrap therapy*), associée à des corticostéroïdes topiques pour la prise en charge de la DA récalcitrante sur l'ensemble du corps ou sur des zones localisées, en ambulatoire ou en milieu hospitalier ²³.

- L'occlusion par des pansements (hydrocellulaires ou hydrocolloïdes fins) utilisés la nuit peut également améliorer l'efficacité des dermocorticoïdes sur des zones cutanées de petite surface et sur des périodes courtes ²³.

- **Photothérapie**

La photothérapie consiste en une immunomodulation par apoptose des cellules inflammatoires, l'inhibition des cellules de Langerhans et l'altération de la production des cytokines ⁴. Ce traitement est indiqué dans la dermatite atopique résistante aux traitements topiques et serait plus indiquée pour soigner les formes prurigineuses et lichénifiées ⁴.

Si la DA ne peut pas être contrôlée par voie topique, une photothérapie de courte durée, en général 4 à 8 semaines, peut être envisagée ⁴.

En raison de l'augmentation potentielle du risque cumulé de cancer de la peau, la photothérapie ne doit pas être associée à un traitement par inhibiteurs topiques de la calcineurine ou un traitement systémique par ciclosporine et doit être utilisée avec précaution chez les enfants ^{1,4,23}.

- **Immunosuppresseurs systémiques**

En cas d'échec du traitement topique et de la photothérapie, les thérapies systémiques par immunosuppresseurs sont nécessaires ¹.

En plus des corticoïdes par voie orale, limités en raison de leurs effets indésirables et des antihistaminiques pour réduire le prurit, il existe quatre possibilités de traitement principales pour la dermatite atopique sévère chez les adultes ^{1,4,21} :

- **La ciclosporine**
- L'azathioprine,
- Le méthotrexate
- Le mycophénolate.

À l'exception de la ciclosporine, autorisée en tant que traitement de courte durée de la DA résistante sévère dans de nombreux pays européens, ces agents ne possèdent pas d'AMM pour cette indication ¹.

La ciclosporine agit rapidement et peut être utilisée en traitement de courte durée ou pour plusieurs phases de traitement de 12 semaines, avec périodes d'interruption, ou en continu pendant 1 à 2 ans ¹. Elle est habituellement prescrite pour 6 à 9 mois pour réduire le risque d'hypertension, de néphrotoxicité et de cancer de la peau. 80% des patients présentent une récurrence au cours des deux mois suivant l'arrêt du traitement ²¹. Mais des études montrent qu'elle permet une réduction de 50% de la sévérité de la DA et une amélioration de la qualité de vie ⁴.

La découverte des nombreux mécanismes physiopathologiques de la DA a permis de révéler une physiopathologie complexe dont la compréhension a été essentielle pour développer une nouvelle thérapie. Aujourd'hui, la DA dispose d'un nouveau **traitement biologique** (biothérapie) reposant sur les principes immunologiques : le dupilumab (Dupixent®).

IX) Innovations thérapeutiques : biothérapies, candidats médicaments et autres thérapies

a. Biothérapies

Les émoullissants, corticostéroïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine ont une efficacité limitée dans les formes modérées à sévères. Selon les professionnels de santé, on estime qu'1 patient sur 2 (44% des patients) n'obtient pas une réponse satisfaisante de son traitement ⁵⁰. Cela conduit à du nomadisme et à une prise en charge de plus en plus tournée vers la médecine alternative. En effet, les corticoïdes sont de moins en moins utilisés de peur d'une dépendance et de l'apparition de nombreux effets indésirables chez 60 à 80% des patients, on parle de **corticophobie** ⁵⁰. De plus, malgré une efficacité rapide des immunosuppresseurs et de la photothérapie, la tolérance est limitée à long terme ⁵⁰. Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la DA (reconnaissance du rôle du système immunitaire et de la régulation des cytokines) ont permis de bouleverser la prise en charge thérapeutique des patients avec notamment la mise au

point d'une nouvelle thérapie tout en continuant la recherche sur d'autres agents à l'efficacité établie. Les biothérapies présentent un nouveau groupe de traitements qui utilisent les processus biologiques, ceci incluant les protéines recombinantes thérapeutiques telles que les anticorps ou les protéines de fusion ⁴.

La dermatite atopique est cliniquement hétérogène du fait de ses nombreux profils évolutifs (forme récidivante, forme chronique persistante et forme tardive) ⁶ et est très complexe d'un point de vue physiopathologique. Immunologiquement, elle est caractérisée par une réponse Th2 exacerbée avec des taux élevés de cytokines (IL-4 et IL-13). C'est en se basant sur cette observation qu'a été mis au point la première biothérapie de la DA : **Dupilixent® (dupilumab)**.

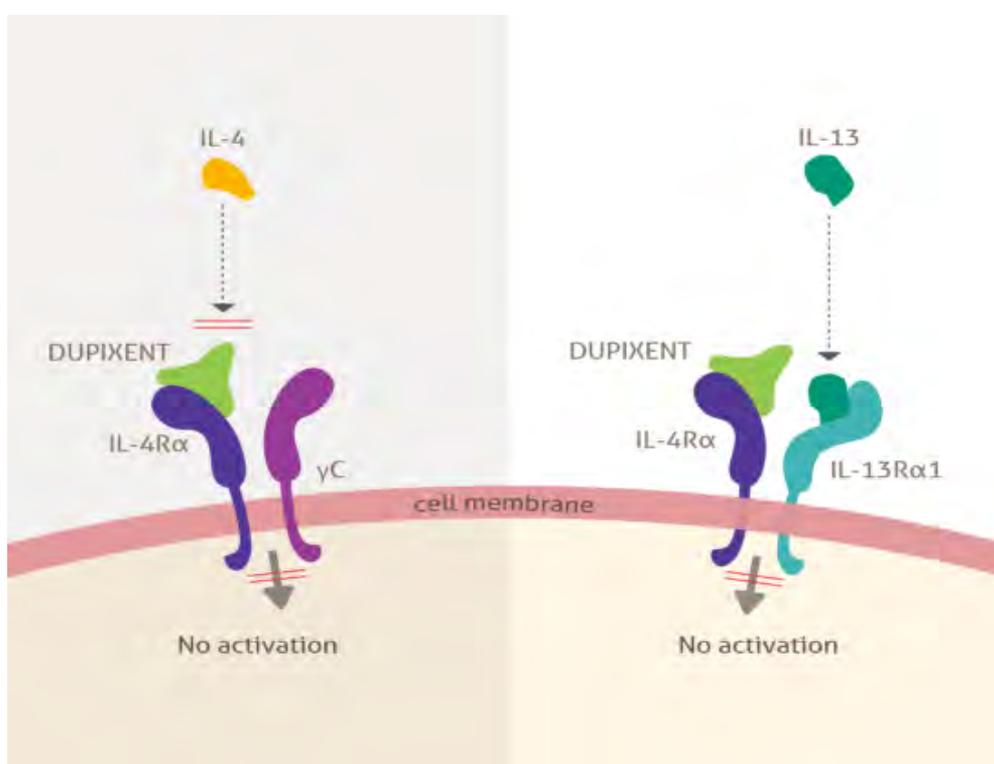


Figure 13 : Mécanisme d'action du dupilumab

<https://www.dupixent.co.uk/1/dupilumab>

Consulté le 03/2022

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humain ciblant les sous unités IL-4Rα des récepteurs de type I (récepteur de l'IL-4) et des récepteurs de type II (récepteur de l'IL-4 et IL-13). Il inhibe donc les actions de l'IL-4 et de l'IL-13 qui sont des cytokines majeures de type 2 impliquées dans la DA ⁴⁴. Cet anticorps a été autorisé aux États-Unis et en Europe en 2017 (figure 13).

Un essai a montré que lorsqu'il était utilisé en association avec des corticostéroïdes topiques, le dupilumab réduisait les démangeaisons 4 fois plus que les corticostéroïdes topiques utilisés seuls chez les enfants. De plus, chez près des 3/4 des enfants, l'étendue et la gravité de la maladie se seraient améliorées de 75%, avec une amélioration moyenne d'environ 80%. Chez environ 80% des enfants, des améliorations cliniquement significatives de divers paramètres de qualité de vie liés à la santé (sommeil, éducation, santé mentale et relations sociales) ont également été observées ²⁷.

Tableau 4 : Focus sur le dupilumab ⁵⁴

Indication	DA modérée à sévère en échec ou contre-indication de la ciclosporine.
Modalités d'utilisation	2 injections soit 600mg à J0 puis 300mg tous les 15 jours, voie sous-cutanée.
Effets indésirables les plus fréquents	Réaction point d'injection, conjonctivite, rhinopharyngite, hyperéosinophilie.

b. Candidats médicaments en cours de développement dans la DA

La connaissance des mécanismes immunologiques dans la DA a permis de faire avancer la recherche et d'imaginer de nouveaux traitements possibles. C'est pourquoi, aujourd'hui, de nombreux candidats médicaments biologiques sont en cours de développement (tableau 5) :

Tableau 5 : Candidats médicaments en cours de développement

Anticorps monoclonaux anti-IL13	<ul style="list-style-type: none"> • Le tralokinumab ^{28,44} • Lebrikizumab (associé à une corticothérapie locale dans l'essai) ^{29, 44}
Anticorps monoclonaux anti-IL31 et anti-IL31R	Deux anticorps sont en cours de développement : <ul style="list-style-type: none"> • Un anticorps dirigé contre l'IL31 : BMS-981164 ³⁰

	<ul style="list-style-type: none"> • Un anticorps dirigé contre le récepteur de l'IL31 : nemolizumab ³¹
Anticorps monoclonaux anti-IL22	Le fezakinumab ³²
Anticorps monoclonaux anti-TSLP	Le tezepelumab ³³
Anti-JAK	<p>Protéines de type tyrosine kinase impliquées dans les voies de signalisation en réponse à l'activation des récepteurs aux cytokines, en particulier l'IL4 et l'IL13 ^{1, 44} :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Le baricitinib oral -L'upacitinib -Le ruxolitinib topique
Inhibiteur de la PDE4	<p>La phosphodiesterase 4 participe à la réponse inflammatoire (produite par de nombreuses cellules effectrices : lymphocytes T, mastocytes, éosinophiles, macrophages...). Dans la DA, le blocage provoque la baisse des taux d'IL4, 12, 17 et 23 :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Difamilast en crème à 1% ³⁴ -Crisaborole topique : inhibiteur topique de la phosphodiesterase 4 qui réduit la production du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) et d'autres cytokines inflammatoires ²¹.
Agoniste topique du récepteur de LX	Liver X ³⁵ : Restauration de la barrière cutanée, mais sans amélioration des scores cliniques de la DA.
Antagoniste du récepteur NK1 de la substance P	<p>Le tradipitant ³⁶ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité dans le prurit de la DA n'est pas enthousiasmante.

	<ul style="list-style-type: none"> • L'amélioration des scores cliniques de la DA n'est pas majeure. • L'amélioration du prurit est tardive.
AINS topique	Le tapinarof ³⁷ : <ul style="list-style-type: none"> • Semble efficace avec une réponse dose-dépendante.

c. Vers d'autres thérapeutiques : microbiote cutané

Comme nous l'avons vu précédemment, le microbiote cutané semble jouer un rôle dans le développement de la DA. Aujourd'hui de nombreuses études s'entendent pour dire que la dysbiose (déséquilibre du microbiote) serait impliquée dans le mécanisme physiopathologique de la DA. En effet, le microbiote cutané interagit avec les cellules hôtes ce qui a pour conséquence d'influer sur la réponse immunitaire innée ³⁸.

Un premier essai thérapeutique de phase I/II de **transplantation de microbiote cutané** a été effectué ³⁸ :

- Préparation dans des conditions pharmaceutiques contrôlées, des suspensions de *Roseomonas mucosa* de sujets sains qui ont été appliquées pendant six semaines sur des lésions de DA, chez des enfants de moins de 7 ans ³⁸.
- Chez 15 enfants atteints de DA, le traitement par *R. mucosa* était associé à une amélioration de la gravité de la pathologie, une amélioration de la fonction de barrière, une réduction de la charge de *Staphylococcus aureus* sur la peau et à une réduction des besoins en corticostéroïdes topiques sans événements indésirables graves ³⁸.
- Efficacité dans la dermatite atopique.

Conclusion 1^{er} chapitre :

Au cours de ces dernières années, le progrès scientifique et la compréhension des mécanismes physiopathologiques, en particulier des facteurs immunologiques, ont permis de développer un nouveau traitement innovant, Dupixent®. Ce dernier a bouleversé et fait évoluer la prise en charge de la DA modérée à sévère. Et cela n'est

probablement que le début puisque que de nombreux candidats médicaments biologiques sont en cours d'étude.

Mais une innovation thérapeutique permet-elle aussi de faire évoluer la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques en France ?

Hypothèse : les innovations thérapeutiques ne permettent pas forcément de faire évoluer la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques en France.

CHAPITRE 2 : ÉVOLUTION DE LA COMMUNICATION MARKETING DES LABORATOIRES PHARMACEUTIQUES EN FRANCE DANS LE CAS DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Dans ce second chapitre, nous allons voir la place du Marketing dans le secteur de la santé ainsi que le cadre réglementaire qui régit la promotion des produits pharmaceutiques. Nous décrirons ensuite les moyens de communication Marketing déployés par les laboratoires pharmaceutiques pour deux médicaments sélectionnés et indiqués dans la DA : Takrozem® et Dupixent®. Et enfin, nous effectuerons une analyse des deux cas d'étude afin de répondre à la problématique.

I) Le Marketing au cœur du secteur de la santé

a. Le marché mondial des médicaments : tension entre objectifs de santé publique et objectifs commerciaux

Les médicaments sont l'élément de base des soins médicaux. Avec le développement des antibiotiques, des anesthésiques, des analgésiques, des médicaments antirétroviraux etc., l'utilisation des médicaments a connu une croissance exponentielle.

Utiliser correctement et rationnellement les médicaments signifie fournir les bons médicaments aux bonnes doses et éviter une polymédication inutile. Il s'agit de choisir le traitement qui présente la meilleure efficacité, la meilleure sécurité et le meilleur rapport bénéfices/risques parmi les différentes molécules disponibles sur le marché pour une indication donnée. Les professionnels de santé tels que les médecins et les pharmaciens jouent un rôle clé pour s'assurer que le médicament est correctement utilisé. Ils représentent les gardiens de l'accès aux soins et doivent toujours considérer toutes les options thérapeutiques et évaluer la balance bénéfices/risques de chaque option avant de prescrire ou dispenser un traitement.

Quelques chiffres concernant l'année 2020 ⁴⁵ :

- En 2020, les ventes mondiales des produits pharmaceutiques se sont élevées à **1 203 milliards de dollars de chiffres d'affaires**, avec une croissance de plus de 8% par rapport à 2019. La France reste le 2^{ème} marché européen

derrière l'Allemagne avec plus de 62 milliards d'euros de chiffres d'affaires dont 50% à l'exportation. On estime qu'en 2019, chaque personne a consommé environ 486 euros de médicaments.

- Le produit pharmaceutique le plus vendu au monde en 2020 était l'Humira® (médicament utilisé dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn...) du laboratoire AbbVie, avec une part de marché mondiale de 2,4%.
- Suivi de l'Eliquis® (anticoagulant utilisé dans la prévention de l'AVC, l'embolie, les thromboses veineuses...) du laboratoire BMS, avec une part de marché de 1,4%.

L'industrie pharmaceutique joue un rôle clé dans le développement, la fabrication et la distribution des médicaments. Elle permet également de financer la formation médicale continue des professionnels de santé et la recherche dans de nombreux pays. Cependant, il y a souvent une contradiction entre les laboratoires pharmaceutiques pour augmenter les ventes de produits dans un marché fortement concurrentiel, la Santé Publique et l'intérêt des patients ⁴⁶. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a d'ailleurs déclaré en 1993 :

« D'un conflit d'intérêts inhérent entre les objectifs commerciaux légitimes des fabricants et les besoins sociaux, médicaux et économiques des fournisseurs de soins et du public de sélectionner et d'utiliser les médicaments de la façon la plus rationnelle. »

L'alerte lancée par l'OMS en 1993 montre que la promotion des médicaments nécessitait déjà un cadre réglementaire à cette période.

b. Le Marketing pharmaceutique : une influence à ne pas négliger

Le Marketing dans le milieu pharmaceutique génère des ventes car il peut influencer le processus de prise de décision des professionnels de santé et des patients et ainsi affecter la prescription et/ou la délivrance des médicaments. Les professionnels de santé ignorent souvent l'impact de la communication Marketing. Ils pensent d'ailleurs et de façon générale que ces approches n'ont aucun effet sur eux. Les liens entre les

professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique se sont fortement développés ces 30 dernières années. C'est la raison pour laquelle des professeurs en médecine ont demandé que des « pare-feux » soient mis en place pour protéger l'indépendance des facultés de médecine ⁴⁶.

L'industrie pharmaceutique exerce une activité commerciale dont les profits dépendent du Marketing. Cependant, il arrive parfois que les ventes deviennent plus importantes que la Santé Publique, entraînant une prescription et un usage des médicaments non qualitatif. On peut citer deux exemples qui illustrent cet usage non qualitatif des médicaments :

- En 1990, le laboratoire Merck faisait la promotion du médicament Ilvico dont l'indication était la prévention des rhumes et la grippe chez les enfants âgés de moins de 5 ans. Ce médicament associait un antihistaminique, un décongestif, la vitamine C, la phénazone et du salicylate de sodium ⁴⁶.
- La même année, les délégués médicaux du laboratoire Parke-Davis ont assuré la promotion de la gabapentine pour un grand nombre d'indications non autorisées alors que cette molécule était seulement autorisée dans l'épilepsie ⁴⁶.

Par ailleurs, une enquête française a démontré que les médecins généralistes français qui recevaient des avantages de la part de l'industrie pharmaceutique faisaient des prescriptions plus coûteuses et moins efficaces. En effet, le groupe de médecins qui avait reçu 1000 euros d'avantage ou plus était associé à des coûts, en termes de prescription, en moyenne 5,33 euros plus élevés que dans le groupe qui ne bénéficiait pas d'avantage ⁴⁷.

Ces actions peuvent entraîner des conséquences importantes et dangereuses sur la Santé Publique comme un risque élevé d'effets indésirables et une augmentation des coûts de soins de santé. C'est pourquoi il a rapidement été nécessaire de réguler ces activités afin de garantir une prescription éthique et protéger la Santé Publique. Le corps médical a besoin de conseils pratiques pour comprendre et gérer les liens qu'ils peuvent avoir avec les laboratoires pharmaceutiques. L'industrie pharmaceutique,

quant à elle, a besoin d'une réglementation stricte afin d'encadrer ses pratiques de communication Marketing ⁴⁶.

II) Réglementation de la promotion des médicaments en France

Afin que les professionnels de santé, de même que les patients, puissent disposer des données sur les médicaments, la politique a prévu une réglementation sur l'information pharmaceutique. Il faut donc différencier la réglementation à destination des professionnels de santé de celle à destination des patients (grand public).

a. Une réglementation commune à tous les produits de santé en France

En France, la promotion des produits de santé fait l'état d'une législation **renforcée**. Mais tout d'abord, dans le Code de la Santé Publique, que signifie le terme « publicité » ?

La définition de la publicité des médicaments (art L. 5122-1 du Code de la Santé Publique) est la suivante ^{48, 49} :

*« On entend par publicité pour les médicaments à usage humain **toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments**, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur.*

Ne sont pas inclus dans le champ de cette définition :

- la correspondance, accompagnée le cas échéant de tout document non publicitaire, nécessaire pour répondre à une question précise sur un médicament particulier ;*
- les informations concrètes et les documents de référence relatifs, par exemple, aux changements d'emballages, aux mises en garde concernant les effets indésirables dans le cadre de la pharmacovigilance, ainsi qu'aux catalogues de ventes et listes de prix s'il n'y figure aucune information sur le médicament ;*
- les informations relatives à la santé humaine ou à des maladies humaines, pour autant qu'il n'y ait pas de référence même indirecte à un médicament. »*

Tous les produits de santé sont soumis au code de la consommation qui interdit les pratiques commerciales trompeuses, inexactes ou fausses (articles L. 121-1 et

suivants). En effet, d'après le code de la consommation une « *pratique commerciale est trompeuse lorsqu'elle repose sur des allégations, indications ou présentations fausses ou de nature à induire en erreur* » ⁴⁹.

Toute publicité sur les médicaments est contrôlée au préalable par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) qui va s'assurer que les messages promotionnels délivrés aux professionnels de santé et aux patients ne sont pas trompeurs ou inexacts et ne présentent pas de risque pour la Santé Publique. Le but est aussi de veiller à ce que les messages diffusés sur le produit soient cohérents avec les référentiels et doivent prendre en compte les connaissances scientifiques et médicales du produit ⁴⁸. Pour un médicament, lorsque l'autorisation de commercialisation est accordée, l'information approuvée sur celui-ci l'est également. Elle précise la ou les indications pour laquelle ou lesquelles le médicament a obtenu l'AMM, la posologie, le mode d'administration, les contre-indications etc. Pour que la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques soit conforme à l'information approuvée sur le produit, elle doit être cohérente avec les indications et les conditions d'utilisation autorisées. Par exemple, si un médicament a reçu l'autorisation de commercialisation pour la dermatite atopique, le laboratoire pharmaceutique ne peut pas communiquer sur le psoriasis.

b. Réglementation de la promotion à destination des Professionnels de Santé

La promotion des médicaments auprès du grand public est interdite en France, le seul moyen de communication possible est celui qui passe par les professionnels de santé : médecins, pharmaciens, etc. C'est donc principalement par les délégués médicaux, lors de la **visite médicale**, que les laboratoires pharmaceutiques tiennent régulièrement informés le corps médical.

La promotion des produits pharmaceutiques auprès des professionnels de santé se fait donc lors de la visite médicale et est soumise à un **contrôle a priori** (loi n°2011-2012) ⁴⁸. La première étape est d'adresser une demande à l'ANSM qui se traduit par l'octroi d'une autorisation préalable nommée visa PM, valable 2 ans.

Les industries pharmaceutiques déposent ensuite les outils/supports promotionnels auprès de l'ANSM qui va en conséquence délivrer ou non une autorisation. Les outils promotionnels faisant l'objet d'une demande de visa préalable auprès de l'ANSM peuvent être par exemple : les aides de visite (supports utilisés par le délégué médical et montrés aux professionnels de santé en général via une tablette), les communiqués de presse, les brochures, les remis patients, les fiches posologie, les documents légers d'information, les diaporamas, les outils audiovisuels, les posters, les agendas, blocs d'ordonnance, cahier ou fiche d'observation etc. ⁴⁸

Une fois tous les outils en sa possession, l'ANSM contrôle et s'assure que les règles suivantes sont respectées ⁴⁸ :

- Respect des dispositions des articles suivants :

-Article L. 5122-2 du CSP : « *La publicité définie à l'article L. 5122-1 ne doit pas être trompeuse ni porter atteinte à la protection de la santé publique. Elle doit présenter le médicament ou produit de façon objective et favoriser son bon usage. Elle doit respecter les dispositions de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que les stratégies thérapeutiques recommandées par la Haute Autorité de santé.* » ⁴⁹

-Article L.5122-3 du CSP : « *Seuls peuvent faire l'objet d'une publicité les médicaments pour lesquels ont été obtenus l'autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 ou l'autorisation mentionnée à l'article L. 5121-9-1 ou un des enregistrements mentionnés aux articles L. 5121-13 et L. 5121-14-1 ou qui bénéficient d'une autorisation d'importation parallèle en application de l'article L. 5124-13. La publicité pour un médicament est interdite lorsque ce médicament fait l'objet d'une réévaluation du rapport entre les bénéfices et les risques. Les professionnels de santé sont informés par l'exploitant du médicament de la réévaluation conduite dans le cadre du présent alinéa. L'information ainsi prodiguée doit être conforme à celle délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* »⁴⁹

- Présentation objective des études (méthodologie...)
- Lorsque l'industrie pharmaceutique utilise dans ses outils promotionnels des résultats d'études postérieures à l'AMM et/ou non pris en compte par la Commission de la transparence, les études utilisées doivent :
 - avoir une méthodologie juste et correcte
 - être publiées dans une revue à comité de lecture

- être réalisées dans l'indication du médicament défini par l'AMM et par les autres référentiels existants
- Lorsque l'industrie pharmaceutique utilise dans sa promotion la comparaison de médicaments en identifiant de façon implicite ou explicite les médicaments commercialisés par un concurrent, alors la comparaison doit :
 - porter sur des médicaments répondant aux mêmes besoins ou à même visée thérapeutique.
 - comparer de façon objective une ou plusieurs caractéristiques, importantes, pertinentes, vérifiables et représentatives de ces médicaments (critères sur l'efficacité et la sécurité d'emploi).

c. Réglementation de la promotion à destination du Grand Public

En France, les industries pharmaceutiques ont **l'interdiction de faire de la publicité auprès du grand public** sur les médicaments qui sont remboursables par la sécurité sociale et/ou ceux qui sont inscrits sur la liste des substances vénéneuses. La publicité pour les médicaments auprès du grand public fait l'objet d'un contrôle *a priori*. La demande d'autorisation préalable se traduit également par la délivrance d'un visa par l'ANSM, dénommé visa GP, dont la durée de validité est de 2 ans ⁴⁸.

La publicité est limitée et autorisée seulement pour quelques catégories de médicaments qui sont les suivants ^{48,49} :

- Les **médicaments non soumis à prescription médicale obligatoire et non remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie** (article L.5122-6 du CSP).
- Par dérogation, les **vaccins** s'ils figurent sur une liste établie pour des motifs de santé publique par arrêté du ministre chargé de la santé (article L. 5122-6 du CSP).
- Les **produits de sevrage tabagique** dans un objectif de Santé Publique.

d. Les obligations réglementaires des laboratoires pharmaceutiques

Les industries pharmaceutiques ont l'obligation de mettre en place un service chargé de la réglementation de la promotion afin d'assurer le respect des dispositions du CSP

encadrant la promotion des médicaments et notamment la validité scientifique des informations communiquées (article R. 5122-2 du CSP) ^{48, 49}.

C'est le **pharmacien responsable** qui est le garant de l'information et de la promotion des produits de santé ⁴⁸. En effet, l'article R. 5124-36 du CSP dispose qu'« *en vue de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique, le pharmacien responsable défini à l'article R. 5124-34 assume les missions suivantes dans la mesure où elles correspondent aux activités de l'entreprise ou organisme dans lequel il exerce : il organise et surveille l'ensemble des opérations pharmaceutiques de l'entreprise ou de l'organisme et notamment la fabrication, la **publicité, l'information, la pharmacovigilance...** » ⁴⁹.*

Le pharmacien responsable ⁴⁸ :

- valide la **qualité des informations scientifiques et économiques** des documents promotionnels, notamment ceux utilisés par les délégués médicaux,
- date et vise les outils promotionnels au nom de l'entreprise et en son nom propre avant toute duplication et diffusion,
- met en œuvre un processus de gestion des stocks des outils promotionnels.

Le pharmacien responsable est également chargé de la qualité scientifique des informations délivrées au cours de la formation continue. Il valide les supports de formation et s'assure en particulier du respect des aspects réglementaires et pharmaco-techniques. Ces supports de formation sont internes à l'entreprise et ne sont pas des documents promotionnels. Ils ne font donc pas l'objet d'un dépôt auprès de l'ANSM pour obtenir un visa. Mais ils peuvent tout de même être contrôlés par l'ANSM comme mentionné à l'article R5313-5 du CSP ^{48, 49}.

III) Les moyens déployés par les laboratoires pharmaceutiques en France : les cas Takrozem® et Dupixent®

De nombreux moyens de communication très efficaces existent pour les laboratoires pharmaceutiques français. Dans cette troisième partie, nous allons étudier les moyens de communication Marketing utilisés par deux laboratoires (Pierre Fabre et Sanofi) dans le cadre de la dermatite atopique. Pour cela, nous allons nous focaliser sur la

communication de deux médicaments : **Takrozem®** du laboratoire Pierre Fabre et **Dupixent®** du laboratoire Sanofi.

a. **Takrozem® - Laboratoire PIERRE FABRE**

- **Indication**

Takrozem® est indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux dermocorticoïdes. Il est également indiqué en traitement d'entretien pour la prévention des poussées ⁵⁶.

- **Outils de communication**

Pour Takrozem®, de nombreux et divers outils de communication sont mis à disposition. Nous allons dans un premier temps voir les outils destinés aux professionnels de santé lors de la visite médicale (VM) et ensuite nous verrons les outils destinés aux patients.

- Pour le professionnel de santé :

Le premier outil de communication Marketing très important et présenté lors de la VM est **l'ADV ou Aide De Visite**. En effet, c'est un outil qui permet de promouvoir la notoriété du médicament auprès du professionnel de santé. Cet élément Marketing est présenté par les délégués médicaux lors des visites chez le médecin (visite médicale). Il permet de présenter de façon synthétique et concise les résultats d'études sur l'efficacité, la tolérance etc. et donc les raisons et avantages pour lesquels il est préférable de prescrire ce médicament plutôt qu'un autre. On retrouve également la présentation du produit avec le rappel de la posologie.

La **Fiche Technique** est un feuillet de quelques pages seulement qui permet de présenter les messages essentiels de la visite au médecin :

- La stratégie thérapeutique de la DA
- L'efficacité prouvée de Takrozem® dans une étude clinique
- Les effets secondaires les plus fréquents.
- Les messages clés et la posologie.

Le **Q&R** (questions/réponses) est un outil de communication qui se présente sous la forme d'un livret et comprend un set de réponses validées aux questions les plus fréquentes que se posent les patients traités par Takrozem®. Il permet donc au médecin de connaître les points, souvent sources de questions, sur lesquels appuyer lors d'une consultation. De plus, le Q&R rappelle en première partie la posologie de Takrozem® et la stratégie thérapeutique à mettre en place dans le cadre de la DA.

- Pour le patient :

Le **bloc feuillet patient** permet :

- D'informer les patients sur les caractéristiques et conseils d'application de Takrozem®.
- De s'assurer de l'utilisation appropriée du produit.
- De promouvoir l'observance.

Le **remis patient** est un livret qui contient des conseils écrits par un patient expert pour aider les autres patients dans la gestion de la DA sévère.

- Autres outils :

Questionnaire pré-marketing :

- Pour commencer à échanger avec les médecins sur la DA modérée à sévère et recueillir des informations sur leur prise en charge de la maladie.
- Un questionnaire très court avec 4 questions, liées à la DA et plus précisément la DA modérée à sévère, à adresser à chaque dermatologue que le délégué médical visite.
- C'est un document environnemental mais il permet d'affiner le ciblage des dermatologues, d'identifier les attentes et/ou les freins de prescription.

Et bien d'autres comme : **annonces presses, templates pour présentations PowerPoint, panneaux congrès, kakémono, présentoirs...**

- Site web :

Enfin, un autre outil de communication très important existe : le **site web de la Fondation Eczéma**. La Fondation Eczéma est une fondation d'entreprise créée par le laboratoire Pierre Fabre. Le site (<https://www.fondationeczema.org/>) permet

d'apporter aux patients, familles et professionnels de santé, des informations sur les différents types d'eczéma, les traitements et les moyens d'améliorer la qualité de vie.

On peut retrouver plusieurs outils de communication en ligne comme ²⁶ (tableau 6) :

Tableau 6 : Liste des outils de communication disponibles sur le site de la Fondation Eczéma (Pierre Fabre)

Brochures d'information	<p>-Fiche « Comment appliquer l'émollient ? » : Fiche qui explique comment appliquer un émollient sur les zones du corps atteintes de DA dans le but de prévenir les poussées chez un enfant</p> <p>-Brochure « Votre enfant est atteint d'eczéma ? » : Outil permettant de donner des conseils pratiques et des réponses aux questions les plus fréquentes que se posent les parents.</p> <p>-Brochure « Mon enfant a de l'eczéma » : Brochure rédigée par un médecin qui s'adresse aux parents d'enfants en âge d'aller à l'école et souffrant de DA. Elle permet aussi d'expliquer la maladie aux enseignants (pour éviter l'exclusion de l'enfant à l'école).</p> <p>-Livret « Peau et galénique » : Livret présentant en détail les différentes galéniques des soins. Il permet de guider le patient dans le choix de ses produits.</p> <p>-Brochure « Hugo et sa peau : Comment expliquer la maladie à Hugo et à ses camarades ? » : Brochure permettant d'expliquer avec des mots simples ce qu'est la DA au personnel des écoles ainsi qu'aux élèves.</p> <p>-Brochure « Sport et dermatite atopique » : Brochure proposant aux patients des conseils pour pratiquer une activité physique quand on souffre de DA. La brochure contient tous les</p>
--------------------------------	--

	gestes préconisés par les médecins avant, pendant et après une séance sportive.
Outils éducatifs	<p>-Accroche porte « comment appliquer mon émollient et mon traitement local » : Outil permettant de savoir où, quand, comment et en quelle quantité utiliser ses traitements locaux.</p> <p>-Cartelette « L'unité phalangette » : Recommandée aux professionnels de santé. La cartelette permet d'expliquer très simplement la bonne quantité de corticoïdes à appliquer pour améliorer l'efficacité du traitement local.</p> <p>-Bloc « Comment appliquer ta crème en images » : Bloc qui peut être utilisé dans les centres d'éducation thérapeutique ou dans les pharmacies. Il permet aux enfants d'assimiler les bons gestes concernant l'application d'un émollient.</p> <p>-Jeu « Je m'aime » : Recommandé pour les professionnels de santé qui pourront jouer en équipe lors des séances collectives d'atelier d'éducation thérapeutique. Ce jeu aide à retrouver de façon ludique l'estime de soi et la confiance en soi, souvent mises à rude épreuve par la DA.</p> <p>-Info-Intox : Recommandé aux professionnels de santé, l'info-intox est un outil pédagogique qui permet d'évaluer les idées reçues sur les corticoïdes en seulement 15 questions et d'y apporter des éléments de réponse.</p> <p>-Poster « Comment appliquer ta crème en images » : Poster pouvant être affiché dans les pharmacies, les lieux d'éducation thérapeutique ou dans les salles d'attente des cabinets médicaux. Il permet d'assimiler les bons gestes d'hydratation.</p>

-Fiche école : Recommandée aux professionnels de santé, la fiche école est un document à destination des écoles, des centres de loisirs et des crèches pour informer l'entourage scolaire de l'enfant et prodiguer des conseils pratiques.

-Topicop : Recommandé aux professionnels de santé, Topicop est un outil pédagogique qui permet de détecter la corticophobie en 12 questions basées sur les peurs et les croyances.

-L'horloge de l'atopie : Cet outil peut être utilisé par les professionnels de santé pour expliquer aux parents les rituels de soins à adopter en fonction des moments de la journée. C'est aussi un outil ludique que les parents peuvent utiliser pour parler à leur enfant et l'aider à mieux gérer sa pathologie.

-Fiche PO-SCORAD : La fiche PO-SCORAD explique le fonctionnement de l'application mobile PO-SCORAD qui permet d'auto-évaluer la sévérité de la DA et de suivre son évolution dans le temps. Les courbes de suivi peuvent être partagées avec le dermatologue pour évaluer l'état de la peau du patient entre 2 visites.

-Cartes émotions : Recommandé aux professionnels de santé, cet outil d'éducation thérapeutique est utilisé pour travailler sur les représentations et le vécu des patients atteints de maladie chronique. Il s'utilise de préférence en séance collective et est composé de 42 cartes dont les thèmes sont les suivants : « Ce que je ressens » : 15 cartes « Ce dont j'ai besoin » : 15 cartes « Ce qui pourrait m'aider »

-Carnet de coloriage fille/garçon : Recommandé en consultation. Ce carnet de feuilles détachables permet à l'enfant d'identifier ses plaques d'eczéma et de les reporter en coloriant le dessin.

	<p>-Étiquettes pompier/maçon : Recommandées aux professionnels de santé, les étiquettes permettent d'identifier les différents tubes du traitement local pour aider l'enfant dans son autonomie afin d'éviter les interruptions de traitement.</p> <p>-Bloc « Comment appliquer ton dermocorticoïde/ton émollient » : Ces blocs comportent chacun 30 feuilles détachables. Selon le thème « émollient » ou « dermocorticoïde », ils permettent à chaque enfant de reproduire à domicile les bons gestes d'application enseignés par les professionnels de santé.</p> <p>-Cartes du PO-SCORAD : Cet outil éducatif a été conçu pour animer les sessions éducatives collectives avec des groupes d'enfants, d'adolescents et/ou d'adultes souffrant de DA.</p> <p>-Fiche CAP « Conduite Active Personnalisée » : Recommandée aux professionnels de santé, la CAP est un outil pédagogique conçu pour aider le patient à comprendre la prescription du traitement local. Cet outil aide le patient à maîtriser son traitement pour savoir où, quand et quel produit appliquer.</p> <p>-L'eczéma book : Recommandé aux professionnels de santé, l'e-book est un outil pédagogique illustré conçu pour expliquer l'eczéma atopique de manière simple aux parents et patients.</p> <p>-Dépliant "Protéger ses mains" : Ce dépliant en 3 volets permet d'adopter des mesures simples selon l'état des mains des patients pour les protéger et éviter l'aggravation.</p>
Jeux	<p>-Jeu eczéma et soleil en ligne : Un jeu en ligne pour tester ses connaissances sur les bons gestes à adopter en cas d'exposition solaire.</p>

	<p>-Jeu eczéma crush été en ligne : Un jeu en ligne pour connaître les bons gestes à adopter durant l'été.</p> <p>-Jeu de l'oie : Utilisable par les professionnels de santé, cet outil d'éducation thérapeutique ludique permet à tous les petits enfants atopiques (4 à 12 ans) de s'exprimer librement sur leur vécu autour de la maladie.</p> <p>-Jeu eczéma hiver en ligne : Un jeu en ligne pour se familiariser avec les gestes à adopter en hiver.</p> <p>-Jeu de l'oie en ligne : Un jeu de l'oie multimédia pour apprendre les gestes du quotidien.</p> <p>-Jeu des 7 familles à colorier : Grâce à ce jeu des 7 Familles, l'enfant découvrira de façon ludique les conseils prodigués par chaque membre des 7 familles sur divers sujets comme l'hygiène, l'alimentation, les soins...</p>
Contes et BD	<p>-Comptine « L'eczéma de Sophie » : Une chanson pour les tout-petits qui parle d'eczéma.</p> <p>-Conte « Petit tube mène l'enquête » : Ce conte illustré raconte les aventures d'un tube de crème à la cortisone qui ne comprend pas pourquoi personne ne l'apprécie. Il décide de chercher pourquoi... Il permet d'aborder la question des dermocorticoïdes avec l'enfant.</p> <p>-« Le journal d'Augustine » : « Le journal d'Augustine », raconte l'histoire d'une petite fille de 11 ans très gênée par les plaques visibles sur sa peau en raison d'une maladie chronique. Elle rencontre une dame qui va l'aider à mieux vivre avec cette peau.</p>

	<p>-Manga « Le périple de Périclès » : Cet ouvrage raconte l'histoire d'un adolescent atopique, ses difficultés à parler de sa maladie de peau avec ses amis, ses périodes d'isolement pour ne pas montrer sa peau et le rôle de l'entourage. Ce manga explique la maladie avec un ton adapté aux préadolescents et adolescents.</p>
Webséries et vidéos	<p>-Toutes les vidéos de la Fondation Eczéma : disponibles sur la chaîne YouTube de la Fondation Eczéma.</p> <p>-Témoignages « Paroles de Fanny » : 20 épisodes basés sur les témoignages de Fanny, 36 ans, atteinte de DA depuis son plus jeune âge, son parcours avec la maladie, sa rencontre avec des soignants à l'écoute qui ont su lui proposer des traitements adaptés et des conseils, pour arriver à gérer en autonomie sa maladie et ses manifestations.</p> <p>-Websérie « L'eczéma de Lola » : Cette websérie décalée en 5 épisodes retrace le parcours de Lola face à sa maladie chronique.</p>
Application mobile	<p>-PO-SCORAD : L'application PO-SCORAD permet au patient d'auto-évaluer la sévérité de sa DA et de suivre son évolution dans le temps.</p>
Formations professionnelles	<p>-Module Training : Recommandé aux professionnels de santé, « Module Training » est un module pédagogique qui permet d'acquérir des connaissances sur la prise en charge de l'eczéma atopique.</p> <p>-Formation POP Training : Plateforme de formation en ligne destinée au personnel officinal et aux étudiants en Pharmacie afin d'améliorer la prise en charge à la pharmacie des patients présentant un eczéma chronique. Le programme POP Training (Parcours Officiel du Patient) propose 6 modules de formation en 51 vidéos, des outils à télécharger et des quizz d'évaluation.</p>

Bien que nous n'ayons pas accès à tous les outils pour des raisons évidentes telles que le secret professionnel et la sécurité, nous avons pu recueillir un grand nombre d'outils de communication pour Takrozem®. Il est important de noter que de nombreux outils de communication à destination des patients ou des professionnels de santé se trouvent sur le site web de la Fondation Eczéma Pierre Fabre. Cela souligne une importante évolution de la communication Marketing traditionnelle vers le Marketing digital avec notamment le développement d'une application mobile PO-SCORAD qui permet aux patients atteints de DA de suivre l'évolution de leur pathologie.

b. Dupixent® - Laboratoire SANOFI

• Indication

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. Il est également indiqué dans le traitement de la DA sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique ⁵⁴.

• Outils de communication

- Pour le médecin :

Comme pour Takrozem®, nous allons retrouver les mêmes outils de communication en VM chez le médecin. Ce sont des outils traditionnels, utilisés par tous les laboratoires pharmaceutiques pour chaque nouvelle campagne de communication.

- Pour le patient :

Similairement, on retrouve là aussi les mêmes outils de communication que Takrozem® pour les patients.

- Site web :

Le laboratoire Sanofi a mis lui aussi à disposition des patients et professionnels de santé un site internet sur la dermatite atopique (<https://www.dermatite-atopique.fr/>) qui permet de mieux comprendre cette pathologie. Sur le site on retrouve les différents événements organisés par le laboratoire, une carte interactive répertoriant une liste de centres experts en dermatologie et dermatite atopique., des témoignages de

patients, des articles en ligne sur la DA mais également de nombreux outils de communication comme ⁴² (tableau 7) :

Tableau 7 : Liste des outils de communication disponibles sur le site de la Dermatite Atopique (Sanofi)

Lexique	Lexique de mots scientifiques expliqués très simplement pour aider le patient à comprendre sa pathologie et les termes parfois employés par les dermatologues.
Questions/réponses	Réponses aux questions fréquentes que se posent les patients : « Combien de personnes souffrent de la dermatite atopique en France ? », « Qu'est-ce que la Dermatite Atopique ? » ...
Documents téléchargeables sur le site (fiches conseils)	<p>-Fiche conseils « La dermatite atopique & le maquillage » : conseils pour les patients atteints de DA qui souhaitent se maquiller.</p> <p>-Fiche conseils « La dermatite atopique le tabac & l'alcool » : fiche conseils qui explique l'implication des facteurs environnementaux dans la DA comme le tabac et l'alcool.</p> <p>-Fiche conseils « La dermatite atopique & l'outil de contrôle ADCT » : fiche conseils sur la dermatite atopique et l'outil de contrôle ADCT pour auto-évaluer si sa maladie est bien sous contrôle ou non.</p> <p>-Questionnaire ADCT, auto-évaluer votre dermatite atopique : fiche qui permet d'auto-évaluer la DA.</p> <p>-Fiche conseils « La dermatite atopique & le sport » : conseils pour éviter les désagréments lors des séances sportives.</p> <p>-Fiche conseils « La dermatite atopique & le sommeil » : conseils pour améliorer la qualité du sommeil.</p>

	<p>-Fiche conseils « La dermatite atopique & la préparation de consultation » : conseils pour optimiser la consultation médicale.</p> <p>-Fiche conseils « La Dermatite Atopique & la sexualité » : conseils pour avoir une vie sexuelle et affective épanouie malgré l'impact de la DA.</p> <p>-Fiche conseils « La Dermatite Atopique & l'éducation thérapeutique du patient » : conseils pour parvenir à mieux gérer sa maladie au quotidien et améliorer sa qualité de vie.</p> <p>-Fiche conseils « La Dermatite Atopique & les soins de la peau » : conseils pour bien prendre soin de sa peau au quotidien, même en l'absence de lésions.</p> <p>-Infographie « Connaissez-vous la dermatite atopique ? » : fiche qui permet de mieux comprendre en un coup d'œil le fardeau que représente la DA pour l'adulte, les symptômes cliniques et les chiffres clés.</p>
<p>Outil d'auto-évaluation de la DA en ligne</p>	<p>L'outil d'auto-évaluation, l'ADCT, permet de mesurer dans quelle mesure l'eczéma du patient est contrôlé. En répondant à ces 6 questions simples, le patient peut rapidement connaître son score ADCT, ce qui permet par la suite au médecin de déterminer la prise en charge la plus adaptée.</p>
<p>Application mobile</p>	<p>EZTrack : application mobile qui aide à suivre l'évolution de sa maladie et permet de partager des données avec son médecin. En effet, elle permet de prendre des photos, de renseigner son état de santé et d'envoyer un rapport à son médecin et donc de mieux communiquer avec son dermatologue.</p>

Pour Dupixent®, globalement nous retrouvons les mêmes outils de communication Marketing traditionnels que Takrozem® ainsi que le développement d'un site web et d'une application mobile « EZTrack ».

Le développement des sites web et l'émergence des applications mobiles pour les deux cas soulignent une évolution de la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques français vers la e-santé et la m-santé (mobile santé).

IV) Le digital et la santé en France

a. Définitions : e-santé et m-santé

L'e-santé et la m-santé se développent de façon exponentielle et se trouvent tant dans l'innovation, la recherche que dans la prise en charge et l'accompagnement des patients. En voici les définitions :

- Définition e-santé :

Le terme « e-santé » (*e-Health* en anglais) est apparu en 1999 et désigne les Technologies de l'Information et de la Communication (TIC) combinées à l'utilisation d'Internet au service de la santé. De nombreux secteurs sont concernés à la fois localement et à distance comme la télémédecine, la prévention, le suivi d'une maladie chronique, les **applications** etc. ⁵¹

- Définition m-santé :

Ce terme est apparu six ans après celui de e-santé, la m-santé ou *Mobile Health (m-Health)* fait partie de la e-santé et désigne « l'utilisation des communications mobiles émergentes en Santé Publique ». Ce terme a par la suite pris de l'ampleur. Ainsi en 2009 l'OMS définit la m-santé comme couvrant « les pratiques médicales et de santé publique reposant sur des dispositifs mobiles tels que les **téléphones portables**, les systèmes de surveillance des patients, les assistants numériques personnels et autres appareils sans fil » ⁵².

b. État des lieux de la digitalisation du secteur de la santé en France

Comme tous les secteurs, le milieu pharmaceutique se trouve lui aussi confronté aux mêmes enjeux Marketing avec notamment le développement de la stratégie de communication digitale. En effet, les industries pharmaceutiques n'y échappent pas et sont de plus en plus soumises à la **pression digitale** imposée par tous les autres secteurs qui ont déjà adopté les outils numériques dans leur communication. Indispensable dans les entreprises, la transformation digitale touche désormais tous les domaines d'activité (mode, automobile, énergie...). Il est important de noter qu'il y a encore quelques années, le secteur de la santé était particulièrement réticent face à la montée du digital mais la **crise sanitaire liée à la Covid-19** a permis d'accélérer la mise en place de cette transformation et l'adoption de ce nouveau canal de communication. De nombreuses entreprises ont dû s'adapter pour faire face à cette crise en proposant des solutions numériques innovantes. Une autre raison responsable de la transformation digitale du secteur de la santé est **l'évolution comportementale**. En effet, le comportement des internautes a évolué, obligeant les industries pharmaceutiques à engager une réflexion quant à leur présence sur le web. Nombreux sont les sujets de recherche que génèrent la santé et que les laboratoires ne peuvent plus ignorer, d'autant plus que beaucoup de français estiment qu'ils ne sont pas suffisamment informés par leur médecin sur la maladie qu'ils ont ou les médicaments qui leur sont prescrits. Sans oublier que beaucoup d'entre eux pratiquent l'automédication ce qui nécessite d'effectuer, préalablement, quelques recherches sur internet. Nous pouvons donc comprendre l'intérêt qu'a un internaute à se renseigner via d'autres canaux et les bénéfices que les laboratoires pharmaceutiques ont à en tirer. L'adoption de cette transformation digitale est aussi importante du fait d'un **environnement très concurrentiel** où les génériques sont de plus en plus présents sur le marché. Il est donc crucial que les laboratoires pharmaceutiques mettent en place de nouveaux moyens et canaux de communication pour mieux positionner leurs produits et développer *in fine* les prescriptions. La mise en place d'une stratégie digitale permet ainsi aux industries pharmaceutiques de faire de la e-santé un nouvel outil pour aider les patients à mieux gérer leur pathologie, d'apporter des éléments de réponse aux questions qu'ils se posent et de les fidéliser à leur traitement.

- **Le patient, cible prioritaire du digital**

Notre système de santé évolue ce qui engendre l'apparition d'un **modèle de soins centré sur le patient**. Comme nous l'avons vu précédemment, les laboratoires pharmaceutiques français sont soumis à une réglementation très stricte et ont l'interdiction de communiquer directement avec le patient sur les médicaments. Le digital permet ainsi de contrebalancer cette restriction grâce aux applications mobiles et sites web qui vont sensibiliser, informer et éduquer le patient sur sa maladie sans jamais promouvoir le médicament dont il est question. Ces nouveaux moyens de communication permettent de simplifier la vie du patient. En effet, aujourd'hui un patient lambda a accès à de nombreuses informations sur sa maladie (symptômes et signes, traitements...). Mais il peut aussi suivre l'évolution de sa pathologie ce qui permet de l'engager dans sa prise en charge. Le patient devient ainsi réellement **acteur de sa santé** grâce aux nombreux canaux de communication et d'information.

De plus, il faut rappeler que dans le cas de la dermatite atopique, le médecin en charge du patient est le dermatologue. Or les délais pour obtenir une consultation sont souvent très longs, ce qui pousse le patient à devenir autonome en s'informant lui-même sur internet. La santé est donc un sujet très discuté et très recherché sur internet et le site web représente aujourd'hui le premier point de contact entre la cible et le laboratoire. En quelques secondes, l'internaute peut avoir accès aux informations qu'il désire, d'où l'intérêt pour les entreprises pharmaceutiques de développer un site web avec du contenu informatif, éducatif voire interactif.

En conséquence, les patients jugent utile de télécharger des applications (font parties de la m-santé) sur leur smartphone pour gérer ou suivre l'évolution de leur pathologie, ils deviennent ainsi acteurs du suivi de leur santé et experts de leur pathologie. D'autant plus que l'utilisation des smartphones et des tablettes est aujourd'hui clairement intégrée dans les comportements. Selon *We Are Social*, 95,7% des internautes français entre 16 et 64 ans possèdent aujourd'hui un smartphone et quasiment 49% une tablette ⁵³. Et on peut déjà constater qu'il existe de nombreuses applications de santé sur App Store et Google Play dont l'intérêt est de créer de la valeur ajoutée pour les utilisateurs.

- **Le professionnel de santé, seconde cible du digital**

Les laboratoires pharmaceutiques se doivent de proposer de nouveaux services aux professionnels de santé car ils sont eux aussi soumis à l'utilisation de ce canal de communication. Bien que la relation médecin/laboratoire pharmaceutique soit également réglementée, les laboratoires n'hésitent pas à utiliser le digital pour se rapprocher des professionnels de santé. La promotion des médicaments chez le professionnel de santé s'effectue traditionnellement via la visite médicale car elle constitue le principal vecteur de diffusion de l'information médicale. Cependant, les industries pharmaceutiques tendent à sortir progressivement de ce schéma pour se diriger vers une approche multicanale (site web, applications mobiles...). Les raisons qui favorisent cette transformation digitale sont diverses : les médecins refusent de plus en plus d'être visités par les délégués médicaux, le temps accordé pour la visite diminue, les budgets attribués au secteur du Marketing diminuent eux aussi ainsi que les effectifs de délégués médicaux. Le digital offre une opportunité en permettant d'augmenter la productivité malgré la baisse des effectifs. Pour communiquer avec les prescripteurs, les laboratoires utilisent différents canaux digitaux tels que les courriels, sites web, réseaux sociaux, webinaires, applications mobiles etc. On retrouve notamment sur certains sites web des formations à destination des professionnels de santé.

c. Analyse des cas d'étude : Takrozem® et Dupixent®

L'arrivée des **nouveaux terminaux de communication** tels que les smartphones, tablettes etc. et **le développement du web** bouleversent la relation des patients à leur médecin et même à leur pathologie.

En effet, comme nous avons pu le voir avec les médicaments Takrozem® et Dupixent®, de nombreux outils de communication Marketing sont disponibles en ligne sur les sites web créés par les laboratoires. Cela permet aux industries pharmaceutiques de toucher et d'informer directement et plus facilement le patient notamment avec des fiches conseils ou même des enfants avec des outils ludiques tels que des jeux. Le site web permet également d'atteindre le médecin avec des formations professionnelles en ligne. Depuis quelques années nous observons l'essor des applications mobiles en santé. Les applications font parties de la m-santé, ce sont

des logiciels conçus pour être téléchargés et utilisés sur smartphone ou tablette. Takrozem® et Dupixent® sont tous les deux concernés par cette évolution. En effet, les deux laboratoires pharmaceutiques Pierre Fabre et Sanofi ont respectivement développé une application mobile : **PO-SCORAD** et **EZTrack**. Ces applications permettent aux patients de comprendre leur maladie, de mieux gérer les poussées en étant plus autonome et surtout de suivre l'évolution de leur pathologie. En outre, le patient devient **acteur de sa prise en charge et un réel expert de sa pathologie**. Elles permettent également aux utilisateurs de partager des données avec leur médecin. En quelques clics, le patient peut prendre en photo ses lésions cutanées et renseigner son état de santé ainsi que l'impact sur sa qualité de vie (perturbations du sommeil...). Il peut par la suite envoyer un rapport à son médecin et donc ainsi enrichir ses consultations.

Ces deux exemples montrent que nous sommes en pleine évolution de la communication Marketing du secteur de la santé et que le digital est en train de modifier profondément la relation patient-médecin et patient-pathologie. Cette évolution n'est que le début car les industries pharmaceutiques françaises ont mis du temps à intégrer le Marketing digital dans leur stratégie. **Les évolutions comportementales** que nous avons connu ces dernières années, la **pression digitale** (tous les secteurs utilisent déjà ce nouveau canal de communication), **l'environnement très concurrentiel** du milieu pharmaceutique (génériqueurs) et enfin la **crise sanitaire** liée à la Covid-19 sont les principales raisons qui ont permis d'accélérer la transformation digitale du secteur de la santé.

Conclusion 2^{ème} chapitre :

Dans le premier chapitre de cette thèse nous avons émis comme hypothèse qu'une innovation thérapeutique ne permettait pas forcément de faire évoluer la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques en France. Dans le cas de la DA, nous avons pu observer une **stratégie de communication très similaire** pour Takrozem® et Dupixent® avec le développement d'outils digitaux comme un site web et une application mobile.

Que ce soit une innovation thérapeutique ou non (Dupixent® vs Takrozem®), nous avons pu constater une évolution de la communication Marketing avec l'émergence de nouveaux canaux autrefois rarement utilisés dans le domaine pharmaceutique. En effet, quel que soit le médicament ou l'aire thérapeutique, l'industrie pharmaceutique doit s'adapter pour faire face non seulement à la **concurrence** qui ne cesse de croître (généralistes de plus en plus présents sur le marché) mais également aux **évolutions comportementales** et à la **pression digitale** imposée par tous les secteurs qui ont déjà subi la transformation digitale et qui exploitent les outils numériques depuis quelques années. La **crise sanitaire** liée à la Covid-19, quant à elle, a permis d'accélérer cette transformation. L'innovation thérapeutique n'est donc pas moteur de l'évolution de la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques en France, c'est le **contexte environnemental et sociétal** qui en est responsable (concurrence, évolutions comportementales, pression digitale et crise sanitaire).

Aujourd'hui tout se joue sur la **digitalisation** et donc le développement des sites web, applications mobiles etc. Le digital doit être utilisé tout en maintenant judicieusement un lien de proximité entre le patient et le médecin. **L'évolution de la e-santé** ne doit pas affecter la relation de confiance établie avec un professionnel de santé. Au contraire, l'enjeu est de **connecter** ces deux parties de la meilleure façon possible pour satisfaire les besoins des patients mais également des professionnels de santé.

CONCLUSION

La dermatite atopique est une **maladie inflammatoire chronique et courante** de la peau qui apparaît souvent pendant la **petite enfance**. On constate dans beaucoup de cas de lourdes répercussions sur la **qualité de vie** des patients avec notamment un impact psychologique, souvent sous-estimé, qui mène à l'isolement. La fréquence croissante et les dépenses en soins de santé qu'engendrent la DA font de cette pathologie un **problème de Santé Publique majeur**.

Les avancées de la science et de la recherche ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la DA. De nombreuses études s'entendent pour dire que la DA est une pathologie **multifactorielle**. Ce serait l'intrication des **facteurs héréditaires** (prédisposition génétique), **génétiques** (mutations du gène codant pour la filaggrine menant à une fonction de barrière cutanée défectueuse), **immunologiques** (réponse immunitaire inadaptée avec une réponse Th2 prédominante) et **environnementaux** (hygiène, microbiote...) qui conduiraient au développement de la DA. Bien évidemment, il est important de préciser que la recherche a encore quelques progrès à faire ce qui signifie que la compréhension de la DA n'est pas figée. D'ailleurs, une nouvelle étude a permis de démontrer que des **mécanismes auto-immuns** pourraient également jouer un rôle dans le caractère chronique de la maladie ¹. En effet, on retrouve des auto-anticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales dans le sérum chez 25% des adultes atteints de DA, révélant une pathologie à la fois allergique et auto-immune ⁶. Cette découverte ouvre ainsi la porte à de nouveaux et futurs traitements possibles. C'est la compréhension des mécanismes physiopathologiques et plus particulièrement des facteurs immunologiques qui ont permis de développer le premier traitement biologique de la DA : **dupilumab (Dupixent®)**. Et il s'agit probablement que du début car de nombreux candidats médicaments sont aujourd'hui en cours d'étude.

La mise sur le marché de Dupixent® a permis de **combler un besoin thérapeutique** très important (1 patient sur 2 n'obtient pas de réponse satisfaisante de son traitement ⁵⁰) et donc de bouleverser et faire **évoluer la prise en charge de la DA modérée à sévère**. Dans cette thèse nous nous sommes demandé si l'innovation thérapeutique

permettait également de faire évoluer la communication Marketing des laboratoires pharmaceutiques en France. Comme nous avons pu le voir durant cette analyse, l'innovation thérapeutique n'apporte pas en soi une évolution de la communication. En effet, c'est le contexte environnemental et sociétal qui a permis cela : les **évolutions comportementales**, la **pression digitale** (imposée par les secteurs qui ont déjà subi la transformation digitale) et **l'environnement très concurrentiel** (généralistes). **La crise sanitaire liée à la Covid-19**, quant à elle, a permis de lever le voile sur le retard qu'avaient les industries pharmaceutiques dans le domaine du digital et d'accélérer l'adoption de ce canal de communication. Les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas eu d'autres choix que de s'adapter. Les applications PO-SCORAD et EZTrack des laboratoires Pierre Fabre et Sanofi dans le cas de la dermatite atopique sont d'excellents exemples d'outils innovants facilitant la vie du patient grâce à du contenu utile. Elles offrent des informations sur la DA permettant de prévenir les poussées et permettent aux utilisateurs de disposer d'un outil de suivi de leur pathologie. Le digital est l'occasion de **réinventer la relation entre les patients et les professionnels de santé** et de contribuer à améliorer **l'efficacité du parcours de soins**.

Bien que l'e-santé soit plein d'avenir et annonce de belles promesses, beaucoup de personnes restent méfiantes et s'opposent à l'utilisation des objets connectés ou des nouveaux canaux de communication et cela pour deux raisons principales : **la sécurité et la confidentialité des données**. Les industries pharmaceutiques doivent donc communiquer sur ces points pour éclaircir et lever les craintes et s'assurer de la protection des données de leurs utilisateurs. La digitalisation du secteur de la santé est plein d'avenir et de nombreuses innovations et terminaux connectés voient actuellement le jour. Mais pour qu'ils prennent une place concrète dans notre société, il est important que les professionnels de santé et les laboratoires communiquent davantage sur ces canaux pour **informer non seulement de leur existence mais aussi pour rassurer leurs cibles**.

La digitalisation de l'industrie pharmaceutique n'en est qu'à ses débuts et il est certain que les nombreuses innovations technologiques à venir modifieront la communication Marketing que nous connaissons à l'heure actuelle.

Annexe 1 : Les critères de Hanifin et Rajka



Dermatite atopique

Critères de Hanifin et Rajka

Trois critères majeurs et trois critères mineurs au moins sont nécessaires au diagnostic de dermatite atopique

CRITÈRES MAJEURS

- prurit
- morphologie et distribution typiques :
 - o lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte
 - o atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons
- dermatose chronique ou récidivante
- histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

CRITÈRES MINEURS

- xérose
- ichtyose/hyper-linéarité palmaire/kératose pileaire
- réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1)
- élévation des IgE sériques
- début à un âge précoce
- tendance aux infections cutanées (en particulier à Staphylocoque doré ou à Herpès simplex) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire
- eczéma des mamelons
- chéilites
- conjonctivite récidivante
- repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- kératocônes
- cataracte sous-capsulaire antérieure
- pigmentation sous-orbitaire
- pèleur faciale/érythème facial
- pityriasis alba
- plis à la partie antérieure du cou
- prurit à la transpiration
- intolérance à la laine et aux solvants lipidiques
- aggravation périfolliculaire
- intolérance alimentaire
- évolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels
- dermographisme blanc

Référence :

Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; (suppl. 92):44-7.

Annexe 2 : Les critères de l'United Kingdom Working Party



Dermatite atopique

Critères de dermatite atopique de l'UK Working Party

Critère obligatoire

Dermatose purigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte.

Associé à au moins 3 critères suivants :

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

Référence :

Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, et al. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol 1994;131:383-96.

Annexe 3 : Score IGA pour l'évaluation de la sévérité de la DA

Validated Investigator Global Assessment scale for Atopic Dermatitis

vIGA-AD™

Instructions:

The IGA score is selected using the descriptors below that best describe the overall appearance of the lesions at a given time point. It is not necessary that all characteristics under Morphological Description be present.

Score	Morphological Description
0 – Clear	No inflammatory signs of atopic dermatitis (no erythema, no induration/papulation, no lichenification, no oozing/crusting). Post-inflammatory hyperpigmentation and/or hypopigmentation may be present.
1 – Almost clear	Barely perceptible erythema, barely perceptible induration/papulation, and/or minimal lichenification. No oozing or crusting.
2 – Mild	Slight but definite erythema (pink), slight but definite induration/papulation, and/or slight but definite lichenification. No oozing or crusting.
3 – Moderate	Clearly perceptible erythema (dull red), clearly perceptible induration/papulation, and/or clearly perceptible lichenification. Oozing and crusting may be present.
4 – Severe	Marked erythema (deep or bright red), marked induration/papulation, and/or marked lichenification. Disease is widespread in extent. Oozing or crusting may be present.

Notes:

1. In indeterminate cases, please use extent to differentiate between scores.

For example:

- Patient with marked erythema (deep or bright red), marked papulation and/or marked lichenification that is limited in extent, will be considered “3 – Moderate”.

2. Excoriations should not be considered when assessing disease severity.

Copyright ©2017 Eli Lilly and Company – Used with the permission of Eli Lilly and Company under a Creative Commons Attribution-NoDerivatives 4.0 International License - <https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>

Annexe 4 : Score SCORAD pour l'évaluation de la sévérité de la DA (Fondation de l'Eczéma)



Dermatite atopique

SCORAD

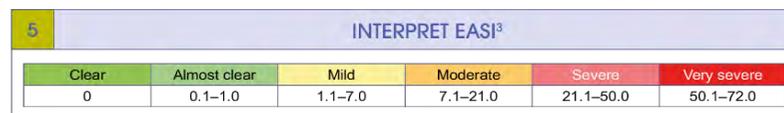
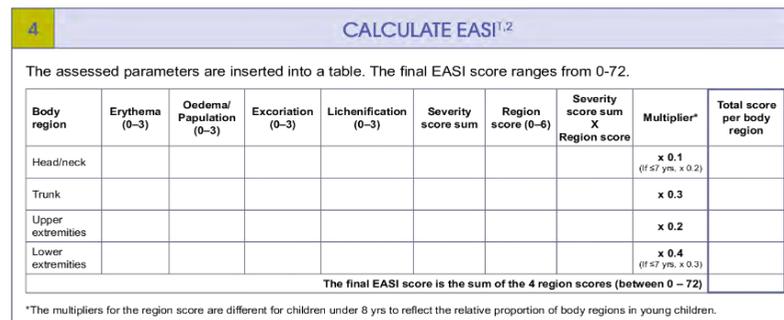
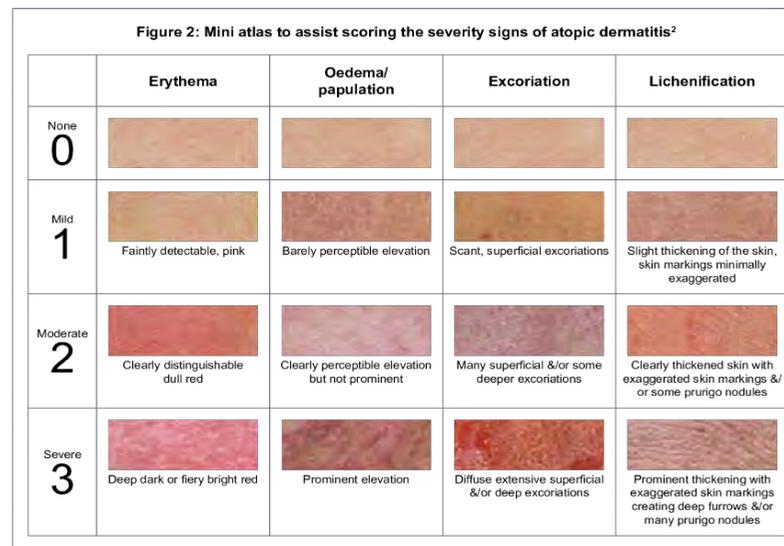
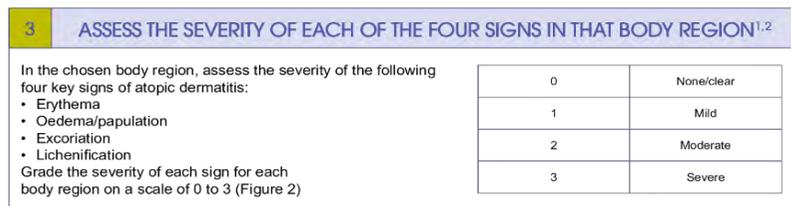
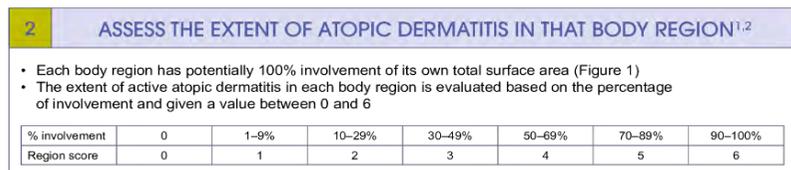
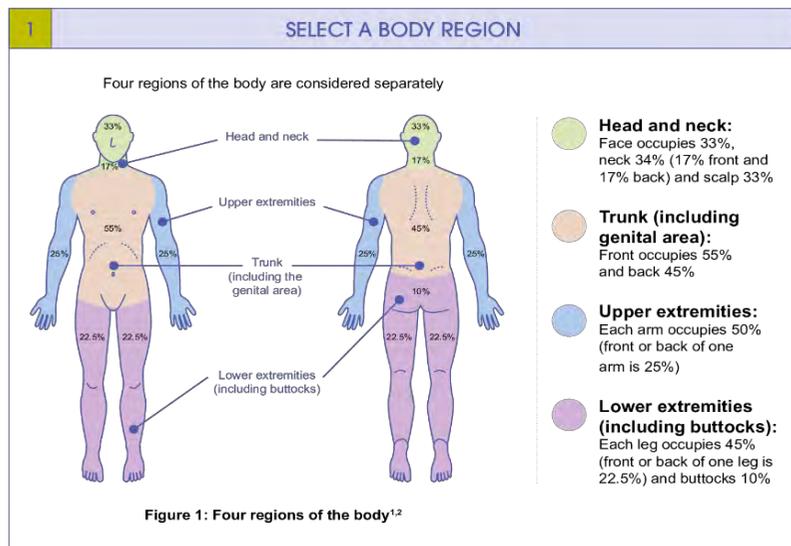
SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique		INSTITUTION <input type="text"/>																								
Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/>		MÉDECIN <input type="text"/>																								
Date de naissance <input type="text"/> JJ/MM/AA Date de visite <input type="text"/>		Stéroïde local utilisé Puissance (nom de la marque) <input type="text"/> Quantité / Mois <input type="text"/> (6) Nombre de poussées/mois <input type="text"/>																								
Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans																										
A : ETENDUE [#] Veuillez indiquer les zones atteintes <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
B : INTENSITÉ <input style="width: 100%;" type="text"/>		C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL <input style="width: 100%;" type="text"/>																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>CRITÈRES</th> <th>INTENSITÉ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erythème</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Oedème/Papulation</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Suintement/croûte</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Excoriation</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Lichénification</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Sécheresse de la peau (*)</td> <td><input type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	CRITÈRES	INTENSITÉ	Erythème	<input type="text"/>	Oedème/Papulation	<input type="text"/>	Suintement/croûte	<input type="text"/>	Excoriation	<input type="text"/>	Lichénification	<input type="text"/>	Sécheresse de la peau (*)	<input type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>BASE DE CALCUL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)</td> </tr> <tr> <td>0 = absence</td> </tr> <tr> <td>1 = bénin</td> </tr> <tr> <td>2 = modéré</td> </tr> <tr> <td>3 = sévère</td> </tr> </tbody> </table>	BASE DE CALCUL	CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)	0 = absence	1 = bénin	2 = modéré	3 = sévère	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">SCORAD</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-weight: bold;">A/5+7B/2+C</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 1.5em;"><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> </table>		SCORAD	A/5+7B/2+C	<input style="width: 100%;" type="text"/>
CRITÈRES	INTENSITÉ																									
Erythème	<input type="text"/>																									
Oedème/Papulation	<input type="text"/>																									
Suintement/croûte	<input type="text"/>																									
Excoriation	<input type="text"/>																									
Lichénification	<input type="text"/>																									
Sécheresse de la peau (*)	<input type="text"/>																									
BASE DE CALCUL																										
CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)																										
0 = absence																										
1 = bénin																										
2 = modéré																										
3 = sévère																										
SCORAD																										
A/5+7B/2+C																										
<input style="width: 100%;" type="text"/>																										
Echelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits)		PRURIT (1 à 10) <input style="width: 100%;" type="text"/>																								
		PERTE DU SOMMEIL (1 à 10) <input style="width: 100%;" type="text"/>																								
TRAITEMENT <input style="width: 100%;" type="text"/>																										
REMARQUES : <input style="width: 100%;" type="text"/>																										

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

Référence : Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.

Lien utile : <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/node/3552>

Annexe 5 : Score EASI pour l'évaluation de la sévérité de la DA



Annexe 6 : Score POEM d'auto-évaluation de l'évolution de la DA (The University of Nottingham)



POEM for proxy completion (e.g by parent)

Patient Details: _____

Date: _____

Please circle one response for each of the seven questions below about your child's eczema. If your child is old enough to understand the questions then please fill in the questionnaire together. Please leave blank any questions you feel unable to answer.

1. Over the last week, on how many days has your child's skin been itchy because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

2. Over the last week, on how many nights has your child's sleep been disturbed because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

3. Over the last week, on how many days has your child's skin been bleeding because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

4. Over the last week, on how many days has your child's skin been weeping or oozing clear fluid because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

5. Over the last week, on how many days has your child's skin been cracked because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

6. Over the last week, on how many days has your child's skin been flaking off because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

7. Over the last week, on how many days has your child's skin felt dry or rough because of their eczema?

No days 1-2 days 3-4 days 5-6 days Every day

Total POEM Score (Maximum 28):

© The University of Nottingham

POEM for proxy completion (e.g by parent)

How is the scoring done?

Each of the seven questions carries equal weight and is scored from 0 to 4 as follows:

No days	= 0
1-2 days	= 1
3-4 days	= 2
5-6 days	= 3
Every day	= 4

Note:

- If one question is left unanswered this is scored 0 and the scores are summed and expressed as usual out of a maximum of 28
- If two or more questions are left unanswered the questionnaire is not scored
- If two or more response options are selected, the response option with the highest score should be recorded

What does a poem score mean?

To help patients and clinicians to understand their POEM scores, the following bandings have been established (see references below):

- 0 to 2 = Clear or almost clear
- 3 to 7 = Mild eczema
- 8 to 16 = Moderate eczema
- 17 to 24 = Severe eczema
- 25 to 28 = Very severe eczema

Do I need permission to use the scale?

Whilst the POEM scale is protected by copyright, it is freely available for use and can be downloaded from: www.nottingham.ac.uk/dermatology

We do however ask that you register your use of the POEM by e-mailing cebd@nottingham.ac.uk with details of how you would like to use the scale, and which countries the scale will be used in.

References

Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. Arch Dermatol. 2004;140:1513-1519

Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. Br J Dermatol. Dec 2013; 169(6): 1326-1332.

© The University of Nottingham. The Patient Oriented Eczema Measure (POEM) scale is free to use. Permission is granted to reproduce and/or redistribute this material in its entirety without modification. Any use which falls outside this remit requires the express consent of the copyright owner.

Annexe 7 : Score DLQI pour l'évaluation de l'impact sur la qualité de vie (Société Française de Dermatologie)



DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

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

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 8 : Score CDLQI pour l'évaluation de l'impact sur la qualité de vie des enfants

QUESTIONNAIRE QUALITÉ DE VIE - DERMATOLOGIE DE L'ENFANT* (de 5 à 16 ans)

Hôpital N° _____ SCORE
 Nom : _____ Diagnostic : _____ CDLQI :
 Âge : _____
 Adresse : _____ Date : _____

Ces questions ont pour but de mesurer à quel point tu as été gêné(e) par tes problèmes de peau AU COURS DE LA SEMAINE DERNIÈRE. Pour chaque question, réponds en mettant une croix ☒ dans une seule case.

- | | | | |
|-----|---|---|---|
| 1. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que ta peau t'a démangé , « gratté », ou t'a fait mal ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 2. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as été gêné(e) ou mal à l'aise , malheureux(-se) ou triste à cause de tes problèmes de peau ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 3. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau ont changé tes relations avec tes copains/copines ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 4. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as dû te changer ou porter des chaussures ou des vêtements différents ou spéciaux à cause de tes problèmes de peau ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 5. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau t'ont gêné pour sortir , jouer , ou faire les choses qui t'intéressent ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 6. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as évité d'aller nager ou de faire du sport à cause de tes problèmes de peau ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 7. | <u>Au cours de la semaine dernière,</u>
avais-tu
école ?  | Si tu avais école : au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau ont eu des conséquences sur ton travail à l'école ? | À cause de mes problèmes de peau, je n'ai pas pu aller à l'école
<input type="checkbox"/>
Énormément
<input type="checkbox"/>
Beaucoup
<input type="checkbox"/>
Seulement un peu
<input type="checkbox"/>
Pas du tout
<input type="checkbox"/> |
| | OU | | |
| | étais-tu
en vacances ?  | Si tu étais en vacances : au cours de la semaine dernière, est-ce que tes problèmes de peau t'ont empêché de passer de bonnes vacances ? | Énormément
<input type="checkbox"/>
Beaucoup
<input type="checkbox"/>
Seulement un peu
<input type="checkbox"/>
Pas du tout
<input type="checkbox"/> |
| 8. | Au cours de la semaine dernière, est-ce qu'à cause de tes problèmes de peau tu as été embêté(e) par les autres : ils te donnaient de drôles de noms , te taquinaient , cherchaient la bagarre , te posaient des questions , ou t'évitaient ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 9. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que tu as mal dormi à cause de tes problèmes de peau ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 10. | Au cours de la semaine dernière, est-ce que le traitement pour ta peau t'a posé des problèmes ? | Énormément
Beaucoup
Seulement un peu
Pas du tout | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |

Vérifie que tu as bien répondu à TOUTES les questions. MERCI.

© M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, Mai 1993. Toute reproduction, même partielle, de ce document est interdite sans autorisation des auteurs.

* Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) - Initial validation and practical use. Br. J. Derm 1995; 132: 942-9.

Annexe 9 : Score DFI pour l'évaluation de l'impact sur la qualité de vie de la famille

"Dermatitis Family Impact Questionnaire"

Child's Name: _____ Mother/Father/Carer _____ Date: _____ Score

The aim of this questionnaire is to measure how much your child's skin problem has affected you and your family OVER THE LAST WEEK. Please tick one box for each question.

- | | | | |
|-----|---|--|--|
| 1. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on housework , e.g. washing, cleaning. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 2. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on food preparation and feeding . | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 3. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on the sleep of others in family . | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 4. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on family leisure activities , eg swimming. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 5. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on time spent on shopping for the family . | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 6. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on your expenditure , eg costs related to treatment, clothes, etc. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 7. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on causing tiredness or exhaustion in your child's parents/carers. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 8. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on causing emotional distress such as depression, frustration or guilt in your child's parents/carers. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 9. | Over the <u>last week</u> , how much effect has your child having eczema had on relationships between the main carer and partner or between the main carer and other children in the family. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |
| 10. | Over the <u>last week</u> , how much effect has helping with your child's treatment had on the main carer's life. | Very much
A lot
A little
Not at all | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> |

Please check you have answered EVERY question. Thank you

© M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay 1995

BIBLIOGRAPHIE

1. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1109-1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X. Epub 2015 Sep 13. PMID: 26377142.
2. Drucker AM et al. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association, *J Invest Dermatol* 2017;137(1):26-30
3. Garhassen D et al. *Allergy* 2013 April;68(4):498-506
4. Ring et Al. European Dermatology Forum; European Academy of Dermatology and Venereology; European Task Force on Atopic Dermatitis; European Federation of Allergy; European Society of Pediatric Dermatology; Global Allergy and Asthma European Network. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26(9):1176-93. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x. Epub 2012 Jul 19. PMID: 22813359.
5. Stalder et al. PO-SCORAD Investigators Group. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011 Aug;66(8):1114-21. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02577.x. Epub 2011 Mar 18. PMID: 21414011.
6. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte [Atopic dermatitis of the adult]. *Rev Med Interne*. 2016 Feb;37(2):91-9. French. doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.345. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26617291.
7. Thomsen SF. Atopic Dermatitis: Natural History, Diagnosis and treatment. *ISRN Allergy* 2014;2014:354250
8. The New England journal of medicine, April 3, 2008 1483 review article. Mechanisms of Disease Atopic Dermatitis Thomas Bieber, M.D., Ph.D.
9. Cork MJ et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;129(8):1892-908
10. Illi S et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):925-31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15131576>
11. Barbarot et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*, 2018 Jan 10. doi: 10.1111/all.13401
12. Oranje AP et al. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objectives SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157(4):645-8
13. Stalder JF et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy* 2011;66(8):1114-21
14. Vourc'h Jourdain M et al. Patient-Oriented SCORAD: A Self-Assessment Score in Atopic Dermatitis. *Dermatology* 2009;218(3):246-51
15. PO-SCORAD, Fondation pour la dermatite atopique. https://www.fondation-dermatite-atopique.org/sites/default/files/PO_Scorad_Patients_Feuillet-GB.pdf

16. PO-SCORAD, Fondation pour la dermatite atopique. https://www.fondation-dermatite-atopique.org/sites/default/files/leaflet_po-scorad.pdf
17. How to use EASI (comment utiliser le score EASI) : Consulté à l'adresse (en anglais) : <http://www.homeforeczema.org/documents/easi-user-guide-dec.2016-v2.pdf>
18. Lesherm YA & al. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1353-7.
19. POEM for self-completion. The University of Nottingham. <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/documents/methodological-resources/poem-for-self-completion.pdf>
20. Simpson Et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Arn Acad Dermatol* 2016;74;491-8
21. Chaplin S. Guide to treatments used for atopic dermatitis in adult. *Therapy review, Prescriber*, October 2016, 30-39
22. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. NICE Clinical guideline [CG57]. 12 December 2007. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG57>
23. Wollenberg, A., Szepietowski, J., Taieb, A., & Ring, J. (2019). Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children : part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(7), 1436. <https://doi.org/10.1111/jdv.15719>
24. Siegfried EC et al. Systematic review of published trials : long-term safety of tropical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatrics* (2016) 16:75
25. RCP tacrolimus 0.1% pommade
26. Pierre Fabre - Fondation Eczéma. (2020). Comprendre la dermatite atopique | Fondation Eczéma. Fondation Eczema. Consulté le 9 décembre 2021, à l'adresse <https://www.fondationeczema.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique>
27. Sanofi. (2020). La Commission européenne approuve Dupixent® (dupilumab), le premier et le seul médicament biologique indiqué pour le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans. <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/press-releases/2020/2020-11-30-07-00-00-2136067-fr.pdf>
28. Wollenberg A and al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021 Mar;184(3):437-449. doi: 10.1111/bjd.19574. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33000465; PMCID: PMC7986411.
29. Guttman-Yassky E and al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr 1;156(4):411-420. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0079. PMID: 32101256; PMCID: PMC7142380.
30. Kabashima, K., & Irie, H. (2021). Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.638325>

31. Silverberg JI and al. Nemoalizumab is associated with a rapid improvement in atopic dermatitis signs and symptoms: subpopulation (EASI \geq 16) analysis of randomized phase 2B study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jul;35(7):1562-1568. doi: 10.1111/jdv.17218. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33711179.
32. Guttman-Yassky E and al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):872-881.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.016. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29353025.
33. Simpson EL and al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1013-1021. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.059. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30550828.
34. Saeki H, Baba N, Ito K, Yokota D, Tsubouchi H. Difamilast, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor, ointment in paediatric patients with atopic dermatitis: a phase III randomized double-blind, vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2021 Jul 21. doi: 10.1111/bjd.20655. Epub ahead of print. PMID: 34289086.
35. Czarnowicki T and al. Effect of short-term liver X receptor activation on epidermal barrier features in mild to moderate atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jun;120(6):631-640.e11. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.013. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29567358.
36. Welsh SE and al. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: results from EPIONE, a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):e338-e340. doi: 10.1111/jdv.17090. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33330999; PMCID: PMC8248080.
37. Paller AS, Stein Gold L, Soung J, Tallman AM, Rubenstein DS, Gooderham M. Efficacy and patient-reported outcomes from a phase 2b, randomized clinical trial of tapinarof cream for the treatment of adolescents and adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Mar;84(3):632-638. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.135. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32502588.
38. Myles IA and al. Therapeutic responses to *Roseomonas mucosa* in atopic dermatitis may involve lipid-mediated TNF-related epithelial repair. *Sci Transl Med*. 2020 Sep 9;12(560):eaaz8631. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8631. PMID: 32908007; PMCID: PMC8571514.
39. Baroni, A., Buommino, E., de Gregorio, V., Ruocco, E., Ruocco, V., & Wolf, R. (2012). Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*, 30(3), 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>
40. Sandilands, A., Sutherland, C., Irvine, A. D., & McLean, W. H. I. (2009). Filaggrin in the frontline : role in skin barrier function and disease. *Journal of Cell Science*, 122(9), 1285-1294. <https://doi.org/10.1242/jcs.033969>
41. Solomon, I., Ilie, M., Draghici, C., Voiculescu, V., Căruntu, C., Boda, D., & Zurac, S. (2018). The impact of lifestyle factors on evolution of atopic dermatitis : An alternative approach (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. Published. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6980>

42. Accueil - Dermatite atopique. (2018). Dermatite Atopique. Consulté le janvier 2022, à l'adresse <https://www.dermatite-atopique.fr/>
43. A. Taïeb - In « Dermatologie et infections sexuellement transmissibles » Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle, 5^e édition, Masson, 2008 in press
44. Bieber, T. (2019). Interleukin-13 : Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, 75(1), 54-62. <https://doi.org/10.1111/all.13954>
45. LEEM (2021). Les chiffres clés du secteur pharmaceutique 2020 : bilan économique 2021. Consulté le 9 décembre 2021, à l'adresse <https://www.leem.org/media/animation-les-chiffres-cles-du-secteur-pharmaceutique-2020-bilan-economique-2021>
46. HAS. (2013, janvier). Manuel pratique : Connaître et comprendre la promotion et sa régulation. Haute Autorité de Santé. Consulté le 7 décembre 2021, à l'adresse https://www.has-sante.fr/jcms/c_1519581/fr/manuel-pratique-connaître-et-comprendre-la-promotion-et-sa-regulation
47. Association between gifts from pharmaceutical companies to French general practitioners and their drug prescribing patterns in 2016 : retrospective study using the French Transparency in Healthcare and National Health Data System databases. (2019). *BMJ*, l6613. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6613>
48. Haute Autorité de Santé (HAS). (2013). DESCRIPTION DE LA REGULATION DE LAPROMOTION DES PRODUITS DE SANTE EN FRANCE JANVIER 2013. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506771/fr/description-de-la-regulation-de-la-promotion-des-produits-de-sante-2013
49. Code de la Santé Publique. (2012). Legifrance. Consulté le février 2022, à l'adresse <https://www.legifrance.gouv.fr/>
50. Kantar health, parcours de soin dermatite atopique : rapport phase qualitative. Juillet 2016
51. NCBI. What is e-health? [En ligne] 2001 [Consulté le 19 Janvier 2022]. Disponible <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1761894/>
52. World Health Organization (WHO). (2011). mHealth New horizons for health through mobile technologies.
53. erwan.sojae@wearesocial.net. (2021, 24 septembre). DIGITAL REPORT FRANCE 2021. We Are Social France. Consulté le 21 janvier 2022, à l'adresse <https://wearesocial.com/fr/blog/2021/02/digital-report-france-2021/>
54. RCP Dupixent® 300mg
55. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1. Erratum in: *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32738956.
56. RCP Takrozem® 0,1% pommade

Résumé en français :

La dermatite atopique est une maladie fréquente touchant 20% de la population mondiale et dont la prévalence a considérablement augmenté ces 30 dernières années dans les pays industrialisés. Le mécanisme physiopathologique de la DA, bien que non totalement élucidé, semble être dû à l'intrication de nombreux facteurs de risque : facteurs génétiques (mutation du gène de la filaggrine), facteurs héréditaires, facteurs immunologiques (profil de réponse de type Th2) et des facteurs environnementaux (microbiote cutané...). Le diagnostic de la DA est seulement clinique. La prise en charge thérapeutique est difficile et doit intégrer un programme d'éducation thérapeutique. Le dupilumab (Dupixent®) est la première biothérapie qui a permis de faire évoluer la prise en charge de la DA modérée à sévère. Mais une innovation thérapeutique permet-elle également de faire évoluer la communication Marketing ? Dans cette thèse nous avons démontré que c'est le contexte environnemental et sociétal comme les tendances comportementales, la pression digitale, la concurrence et la crise sanitaire qui ont permis cette évolution et qui ont poussé les laboratoires pharmaceutiques français à s'adapter.

Titre et résumé en Anglais :

EVOLUTION OF MARKETING COMMUNICATION FROM PHARMACEUTICAL LABORATORIES TO DOCTORS AND PATIENTS: THE CASE OF ATOPIC DERMATITIS IN FRANCE.

Atopic dermatitis is a common disease affecting 20% of the world's population and whose prevalence has increased considerably in the last 30 years in industrialized countries. The pathophysiological mechanism of AD, although not fully elucidated, seems to be due to the entanglement of many risk factors: genetic factors (mutation of the filaggrin gene), hereditary factors, immunological factors (Th2-type response profile) and environmental factors (skin microbiota, etc.). The diagnosis of AD is clinical only. Therapeutic management is difficult and must integrate a therapeutic education program. Dupilumab (Dupixent®) is the first biotherapy that has evolved the management of moderate to severe AD. But does a therapeutic innovation also make it possible to evolve Marketing communication? In this thesis we have demonstrated that it is the environmental and societal context such as the behavioural trends, the digital pressure, the competition and health crisis that have enabled this evolution and have pushed French pharmaceutical companies to adapt.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Marketing Pharmaceutique

MOTS-CLÉS : dermatite atopique, dermatologie, marketing, communication, réglementation, innovation thérapeutique, outils de communication, digital

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques 35, chemin des Maraîchers 31062
TOULOUSE Cedex 4

Directeur de thèse : Jean-Marc DÉCAUDIN