

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTÉS DE MÉDECINE

---

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1561

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Claire GUÉDON

Le 17 Juin 2022

Efficacité à long terme du Dupilumab dans la dermatite  
atopique modérée à sévère de l'adulte, en vie réelle : une étude  
de cohorte

Directeur de thèse : Pr Carle PAUL

JURY

Monsieur le Professeur Laurent GUILLEMINAULT

Président

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Assesseur

Madame le Docteur Marie TAUBER

Assesseur

Monsieur le Docteur Jason SHOURICK

Assesseur



UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTÉS DE MÉDECINE

---

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1561

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Claire GUÉDON

Le 17 Juin 2022

Effacité à long terme du Dupilumab dans la dermatite  
atopique modérée à sévère de l'adulte, en vie réelle : résultats  
d'une cohorte prospective

Directeur de thèse : Pr Carle PAUL

JURY

Monsieur le Professeur Laurent GUILLEMINAULT

Président

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Assesseur

Madame le Docteur Marie TAUBER

Assesseur

Monsieur le Docteur Jason SHOURICK

Assesseur



**TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**  
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> septembre 2021

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANGAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2<sup>ème</sup> classe

M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Miché (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LEBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHACHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLU Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie, Addictologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et Santé au Travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

### Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

### Professeurs Associés Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

### Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVALD Sandra
---------------------

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Beatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2<sup>ème</sup> classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie Infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jili	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Marta-Eugènia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. YSEBAERT Lolo	Hématologie

Professeur des Universités de Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme HITZEL Anne	Biophysique	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine Interne
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction	M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique		
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie		
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie		
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme VUA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire		

**Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr FREYENS Anne  
Dr PIPONNIER David  
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOUSSIER Nathalie  
Dr LATROUS Lella

## *Serment d'Hippocrate*

*«Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.»*

# Remerciements

## *A mon jury*

### **Monsieur le Professeur Carle Paul,**

Je vous remercie sincèrement d'avoir encadré ce travail, et de m'avoir fait confiance. Merci pour votre positivité, votre bonne humeur, votre accessibilité, vos encouragements. Merci pour votre pédagogie tout au long de notre internat.

### **Madame le Docteur Marie Tauber,**

Marie, tu es un des meilleurs médecins que j'ai pu rencontrer. Merci pour ta bienveillance, et pour toutes les choses que tu m'as apprises. Tu es un véritable exemple. Je te souhaite le meilleur pour la suite à Lyon, et un épanouissement professionnel que tu mérites. J'espère sincèrement que nous nous recroiserons.

### **Monsieur le Professeur Laurent Guilleminault,**

Je vous remercie d'avoir accepté avec grande gentillesse de présider mon jury de thèse. Merci d'accepter de nouveau de participer à une thèse de dermatologie.

### **Monsieur le Docteur Jason Shourick,**

Je te remercie du fond du cœur pour ta précieuse aide dans la réalisation de ce travail. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

## *A mes chefs,*

Merci à l'ensemble des chefs de Dermatologie de l'hôpital Larrey et de l'Oncopôle : Pr Meyer, Pr Mazereeuw-Hautier, Dr Boulinguez, Dr Aquilina, Dr Livideanu, Dr Jendoubi, Dr Giordano-Labadie, Dr Marguery, Dr Bouznad, Dr Benzebouchi, Dr Dreyfus, Dr Salomon, Dr Sibaud, Dr Pages

Merci de m'avoir apporté vos expériences et expertises. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A mes chefs d'Albi, Dr Madaule, Dr Cros, Dr Laffont, Dr Guerveno, Dr Nicole, merci de m'avoir accompagné lors de mon premier semestre, avec tant de bienveillance.

Merci au Dr Tournier et au Dr Flamand de nous enseigner l'art de l'anatomopathologie en réunion anatomo-clinique. Merci Emilie de m'avoir aidé à la réalisation de cette thèse, en m'envoyant des coupes histologiques.

**Maëlla**, tu es une personne et une médecin extraordinaire. Merci pour ce semestre à tes côtés, merci de m'avoir fait confiance. Tu es un vrai pilier de ce service et on a une chance énorme de t'avoir. Tu es une des personnes les plus fortes que je connaisse. Merci également pour tous les moments partagés hors du travail, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup !

**Marion F**, merci pour ta bonne humeur et ton sourire présents à tout instant. L'hospitalisation m'a paru facile et joviale à tes côtés.

**Timi**, merci pour toutes tes imitations très bien réussies. J'aurais aimé t'avoir dans mon jury de thèse. Je te souhaite plein de bonheur dans cette nouvelle vie de maman.

**Marion M**, merci pour ta présence inestimable lors de mes 6 mois à l'Oncopole, toujours présente quand on en avait besoin. Merci pour ta gentillesse sans faille.

**Aurore, Clémentine, Manon**, merci d'être les assistantes les plus cools du monde, au travail comme en dehors !

**Clothilde**, les jeudis étaient mes journées favorites en HDJ grâce à toi, merci pour ton sourire et ta gentillesse.

**Eline**, la douceur incarnée, même quand tu es énervée. Merci d'avoir partagé avec moi ta passion cheveux. Je suis ravie de te retrouver encore aujourd'hui en stage.

**Marie, Laureline**, merci pour votre accueil au sein de votre cabinet, merci pour votre gentillesse. J'ai déjà beaucoup appris à vos côtés.

## *A mes cointernes,*

On est un peu comme une petite famille, et ça j'en suis très fière. Les midis à Larrey et nos instants partagés sont précieux.

**Chloé, Jeannou**, vous êtes les meilleurs co-internes de promo que j'aurais pu espérer. Les Totally Spies ont de beaux jours devant elles. Vous êtes de vraies petites pépites et des amies en or.

**Paupau**, je t'adore. Merci pour tes « Salut les thons » en entrant dans le bureau du 6<sup>ème</sup> qui me mettaient toujours de bonne humeur. Je reviendrai te voir en Savoie (que dis-je... en HAUTE Savoie) pour de nouveaux week-end méga sportifs.

**Alexis**, tu m'auras fait tellement rire. Ton départ est une grande perte pour l'hôpital, parce que t'étais vraiment AU TOP, c'était vraiment SUPER de travailler avec toi. On se retrouve bientôt, j'espère, pour bouger du point sur le dancefloor.

**Louise**, la force tranquille. Tout paraît facile et doux avec toi, même les arrêts cardio-respiratoires. Tu es devenue une super copine.

**Chloé V**, tu vas me manquer. Je suis persuadée que ta tension va bien diminuer en te mettant à l'air du Tarn. Ce qui est sûr, c'est qu'ils ont beaucoup de chance de t'avoir. On se reverra je n'ai aucun doute là-dessus.

**Antoine**, tu as ramené le soleil de Narbonne dans le service. Le sourire est le secret de la longévité, ne l'oublie pas. Tu vivras vieux. Merci pour ta bonne humeur continue.

**Marion**, à bientôt pour nos montées en vélo à Larrey. Petite râleuse tu es, mais toujours avec le sourire. A bientôt pour de nouvelles soirées, avec pleins de roses pour toi.

**Valentchine**, pleine de bleus et de surprises. T'es la championne du twerk contre le mur (désolé Paupau...), la championne de l'accent russe, des déguisements... toujours de bonne compagnie !!

**Sara**, j'ai eu énormément de chance de passer 6 mois avec toi, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Tu es une des personnes les plus courageuses, généreuses et gentilles que je connaisse.

**Clara**, merci pour ton aide précieuse à la réalisation de cette thèse, et merci de nous avoir rendu du rêve pendant ton périple tahitien. J'aurais aimé te croiser plus souvent à Larrey. J'espère que tu te plairas à Pau !

**Pauline**, toujours là quand on a besoin, toujours motivée, (sauf pour le laser). Tu as été là, lors de mes premiers pas de bébés en dermatologie, à me doubler et me rassurer en consultation, merci. Fais attention à toi.

**Noémie**, tu as su montrer tes preuves dès ton premier semestre, où on a pu y découvrir ta positivité et ton potentiel de teufeuse. C'est certain, tu ne seras pas la râleuse de ta promo.

**Sarah et Estelle**, bienvenue dans la team.

### *A mes amis de toujours,*

Landeronnais et apparentés, merci d'avoir toujours été là. On a partagé les mêmes bacs à sable pour certains, les mêmes cours d'école, les mêmes impasses et rues, les mêmes garages et caves. J'ai appris le sens du mot « amitié » à vos côtés. Vous avez égayé ma jeunesse, m'avez vu grandir. Vous m'avez appris à apprécier le Ricard, à jouer au tarot jusqu'au lever du soleil, m'avez fait écouter rap, rock, m'avez fait danser sur du Mama Strat, m'avez supporté lors de mes matchs de basket. Merci pour tous ces souvenirs. Vous avez aussi été ma bouffée d'oxygène lors de mes difficiles années de médecine. Certains ont grandi plus vite que d'autres, et nos chemins ont pu s'éloigner, mais vous aurez toujours une importante place dans mon cœur. Je suis fière de vous avoir dans ma vie.

### *A mes amis de Nantes,*

Je me suis souvent dit que j'étais heureuse d'avoir fait deux P1, rien que pour vous avoir rencontrés. Merci à ces années de teuf, et merci d'avoir été là pour celles d'après. Merci à ceux qui ont partagé mon quotidien BU, notamment durant cette dernière année si difficile pour moi. Les moments partagés avec vous étaient les seuls moments de joie de la journée. Merci à la team Paul Matthews pour ce fabuleux voyage post-D4 ; merci à la KMN de nous avoir tant fait rire ; merci à Coco pour la colloc' ; merci à mes acolytes de PACES, Ondine, Camille, Juliette ; merci à Andréa et Kristell pour votre écoute et notre passion partagée ; merci à ces séjours ski plus fous les uns que les autres ; merci au Vestiaire et à la Scierie, merci pour tous ces limousins ; merci Alex pour tous les befores organisés chez toi ; merci Hélo d'être un rayon de soleil ; merci Anaïs pour tous nos voyages, même les ratés ; et bien sûr merci à AL pour le pancréas...

Heureuse de partager toujours de bons moments avec les Nantais du Sud, vous-même vous savez qu'on est mieux là...

Team Abricots, vous êtes des amies en or. Merci pour ces battles de tektonik, merci pour ces soirées à s'époumoner sur K-Marco et Céline Dion, merci pour nos week-end retrouvailles. A bientôt pour de nouvelles aventures.

## *A mes amis Toulousains,*

Mes petits chrats, je n'aurais pas pu espérer meilleur début d'internat qu'avec vous à Albi.

Fanny, Marie, Cam, Ana, Clem, Mathou, Nico, Paco, Max, Paulo, Alicia, Eugénie, Audrey, Rémy, Kéké, Thibaut, JS, Blando0, Richard ; merci pour toutes ces soirées, merci pour ces contrées, merci pour ces farces et attrapes, merci pour ces séances de sport vues sur cathédrale, merci à la friteuse, merci à Michel de s'être toujours très bien caché, merci d'avoir su trouver du bois pour le barbecue, merci au confinement, merci d'avoir rempli ma chambre de ballons, merci de m'avoir fait découvrir les mauresques.

Merci à l'accent de Marie, merci au syndrome frontal de Fanny, merci à la douce voie d'Audrey, merci à Nico pour les RCP, merci au chalutier de Rémy, merci à la culture Disney de Kéké, merci à la rotule et à la dent de Cam, merci au bananes flambées d'Alicia, merci à Blandou pour ses goûts musicaux, merci à Paco pour son art de la pêche, merci Clem d'avoir géré comme un chef le wagon bar, merci à Thibaut d'avoir cultivé quelques légumes pour nous, merci à mamie Mathou de ne plus être si mamie que ça, merci Ana d'avoir partagé sa meilleure huile d'olive et mes premiers pas de bébé interne, merci à Maxou pour le soutien face à celle dont on ne doit pas prononcer le nom, merci aux massages sexy de JS, merci Eug' pour ton soutien dans la prononciation du bon français, merci Paulo d'être un cardiologue plutôt sympa, merci Richard pour ces arrivées surprises en pleine soirée...

Les collocs, merci pour nos 2 ans de vie commune. Il est bientôt temps de voler de nos propres ailes, mais à jamais dans mon cœur.

## *A mon Jules,*

Tu es la plus belle rencontre que j'ai faite ici, le plus mignon des petits chrats. Il me tarde de partager le quotidien à tes côtés. Merci pour ton arrivée dans ma vie.

A tous nos moments partagés ensemble depuis deux ans, et aux futurs. Je t'aime.

## *A ma famille,*

Vous avez été d'un soutien incommensurable tout au long de ma vie. Merci à mes parents de m'avoir toujours fait confiance, merci d'avoir été si protecteurs, merci de votre aide à tout instant. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

Merci à Pierre, mon frère, pour ta bienveillance constante à mon égard, ta protection de grand-frère, ton sens de la fête que l'on partage. Merci à Léa d'être la meilleure belle-sœur que j'aurais pu espérer, merci de rendre mon frère heureux.

Je vous aime.

Effacité à long terme du Dupilumab dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en vie réelle : résultats d'une cohorte prospective

# Table des matières

1	Première partie : La Dermatite Atopique, du diagnostic au traitement.....	15
1.1	Introduction .....	15
1.1.1	Généralités.....	15
1.1.2	Définition et épidémiologie de la DA .....	16
1.1.3	Physiopathologie de la DA.....	17
1.2	Démarche diagnostique .....	23
1.2.1	Sémiologie et clinique .....	23
1.2.2	Histopathologie .....	29
1.2.3	Evaluation de la DA .....	33
1.2.4	Examens complémentaires .....	36
1.3	Complications et comorbidités .....	38
1.3.1	Complications.....	38
1.3.2	Comorbidités .....	39
1.4	Prise en charge.....	40
1.4.1	Traitements topiques .....	41
1.4.2	Traitements systémiques .....	43
1.5	Dupilumab .....	46
1.5.1	Mode d'action .....	46
1.5.2	Indications et modalités de traitement.....	46
1.5.1	Études pivots .....	47
1.5.2	Études en vie réelle .....	48
1.5.3	Études de vie réelle sur notre cohorte au CHU de Toulouse.....	49
2	Deuxième partie : Notre étude .....	51
2.1	Objectif de l'étude .....	51
2.2	Matériels et méthodes .....	51
2.2.1	Design de l'étude.....	51
2.2.2	Critères d'évaluations.....	51
2.2.3	Évaluation clinique.....	52
2.2.4	Analyses statistiques .....	53
2.3	Résultats.....	53
2.3.1	Caractéristiques générales initiales de la population.....	53
2.3.2	Profil atopique initial de la population .....	54
2.3.3	Sévérité de la DA à l'initiation du dupilumab (M0) .....	55

2.3.4	Efficacité optimale du Dupilumab après un an de traitement (M12).....	55
2.3.5	Critères secondaires de l'étude.....	55
2.3.6	Sécurité.....	65
2.3.7	Données manquantes.....	66
2.4	Discussion.....	67
2.4.1	Efficacité du Dupilumab à un an de traitement (M12).....	67
2.4.2	Facteurs déterminants de bonne réponse au traitement.....	68
2.4.3	Efficacité au long cours, au-delà d'un an de traitement.....	69
2.4.4	Evaluation de l'inefficacité et de l'arrêt du traitement.....	70
2.4.5	Sécurité du traitement.....	71
2.4.6	Limites de notre étude.....	73
2.5	Conclusion.....	73
3	Annexe.....	75
4	Bibliographie.....	76

## Liste des abréviations

Ag = Antigène

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

CD = Cellule Dendritique

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

CL = Cellule de Langerhans

DA = Dermatite Atopique

DC = Dermocorticoïde

DEM = Dose érythémale minimale

DLQI = Dermatology Life Quality Index

EASI = Eczéma Area and Severity Index

EVA = Échelle Visuelle Analogique

FDA = Food and Drug Administration

FeNO = Fraction Exhalée de monoxyde d'azote

FLG = Filaggrine

IC = Inhibiteur de la Calcineurine

IGA = Investigator's Global Assessment

IL = Interleukine

LT = Lymphocytes T

M0, M4, M8... = Mois 0, Mois 4, Mois 8...

Moy = moyenne

PNE = Polynucléaire Neutrophile Éosinophile

POEM = Patient Oriented Eczema Measure

SA = Staphylocoque Aureus

SC = Sous Cutanée

SCORAD = SCORing Atopic Dermatitis

SCORAD50 = Amélioration de 50% du SCORAD

SCORAD75 = Amélioration de 75% du SCORAD

Th2 = T helper 2

UV= Ultraviolet

# 1 Première partie : La Dermatite Atopique, du diagnostic au traitement

---

## 1.1 Introduction

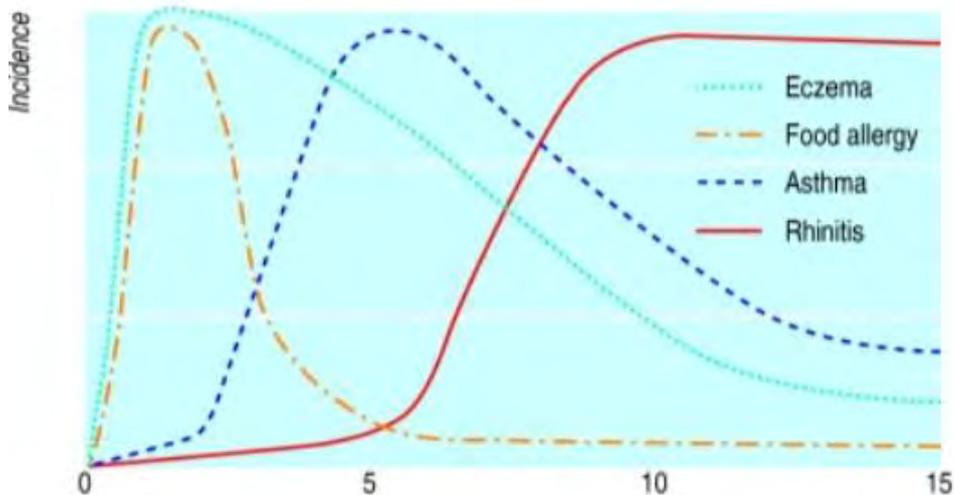
### 1.1.1 Généralités

L'atopie est une prédisposition génétique à développer des manifestations d'hypersensibilité liées à une réponse lymphocytaire CD4+ T helper 2 (Th2), et à la production d'anticorps IgE lors de l'exposition à certains antigènes environnementaux, appelés allergènes. Différents organes peuvent être atteints. Ainsi, l'asthme allergique et la rhinite allergique sont les principales manifestations de l'atopie, suivis par la dermatite atopique et l'allergie alimentaire(1). Chez un même patient, l'atopie peut toucher un, ou plusieurs organes.

La prévalence de ces pathologies ne cesse d'augmenter, affectant près de 20% de la population mondiale, principalement les enfants(2). Classiquement, on décrit « la marche atopique » : les premières manifestations sont la DA et les allergies alimentaires, qui débutent dans les premiers mois de vie. Ensuite, vers l'âge de 2 à 4 ans, l'asthme apparaît ; puis dans un dernier temps, la rhino-conjonctivite, qui touche essentiellement l'adulte. Certaines études mentionnent également l'œsophagite à éosinophiles comme dernière entité de la marche atopique, mais ceci reste encore controversé(2). Les mécanismes impliqués dans la chronologie de marche atopique ne sont pas complètement connus.

Aujourd'hui, cette notion de « marche atopique » est un peu nuancée, et le terme de « trajectoire atopique » apparaît. Ainsi, les DA associées à d'autres comorbidités atopiques seraient principalement les DA les plus sévères, les DA persistantes, celles associées à des antécédents familiaux d'atopie, ou encore lors de la présence de mutation de filaggrine.(3)

La DA est associée à une rhinite allergique dans 50% des cas, à une conjonctivite dans 25-50% des cas, à un asthme dans 33-40% des cas et à une allergie alimentaire dans 15-18% des cas.



**Figure 1** : Marche atopique, manifestations atopiques en fonction de l'âge  
*Barnetson RS, Rogers M – Childhood atopic eczema, British Medical Journal, 2002 324*

### 1.1.2 Définition et épidémiologie de la DA

La DA est la pathologie inflammatoire de la peau la plus fréquente, avec près de 4%(4) de la population française adulte atteinte. Elle se caractérise le plus souvent par des lésions cutanées inflammatoires, érythémato-vésiculeuses, prurigineuses, et une xérose cutanée. Il s'agit d'une pathologie chronique, d'évolution variable selon les personnes atteintes, pouvant altérer fortement la qualité de vie. Ses répercussions socio-économiques sont significatives.

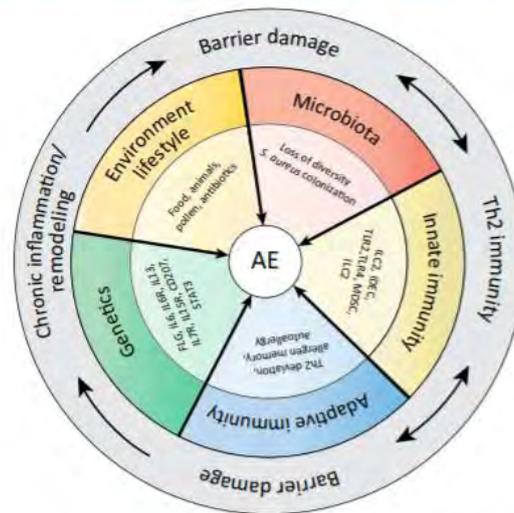
Elle survient le plus souvent dans les premières années de vie, atteignant près de 15% des enfants en France. Il était d'usage de penser que la pathologie disparaissait avec le temps. On sait maintenant que près de 30% des cas de l'enfance persistent à l'âge adulte(5). Plus rarement, la dermatite atopique apparaît à l'âge adulte, même âgé(6), mais un biais de mémoire concernant la présence d'un eczéma dans l'enfance est possible chez ces patients. Chez l'adulte, il s'agit plus souvent d'un diagnostic d'élimination, nécessitant la réalisation d'exams complémentaires afin d'éliminer les diagnostics différentiels(5).

La plupart du temps, l'eczéma évolue selon un mode de poussées/remissions. Les remissions sont de durée variable, pouvant être très longues. Des formes avec évolution continue sont possibles plus rarement.

Certains éléments ont été décrit comme associés à un mauvais pronostic, c'est-à-dire une évolution plus chronique, et une association plus importante aux autres pathologies atopiques : la gravité et étendue de l'eczéma pendant l'enfance, et les antécédents familiaux de DA.

Son origine est multifactorielle(7) : barrière épidermique altérée, facteurs génétiques, dysfonction de la réponse immunitaire adaptative et innée, altération du microbiome ou encore facteurs environnementaux sont intriqués.

The Pathogenetic Mosaic of Atopic Eczema (AE)



Trends in Immunology

**Figure 2 :** Mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la DA  
*Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The Multi-Modal Immune Pathogenesis of Atopic Eczema. Trends Immunol 2015;36:788-801.*

### 1.1.3 Physiopathologie de la DA

#### 1.1.3.1 Facteurs génétiques

Il existe une forte composante génétique à l'apparition d'une dermatite atopique(8). L'existence d'une atopie familiale est un facteur de risque majeur de développer la maladie, d'autant plus s'il s'agit d'antécédents de DA(9). La génétique représente près de 80% de la susceptibilité à développer une DA(10).

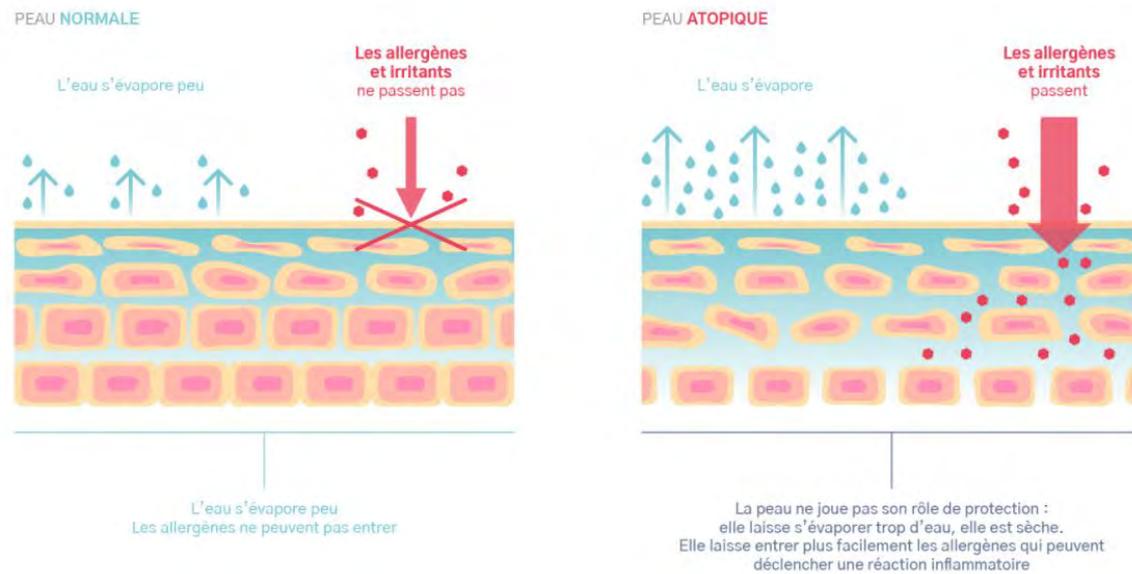
Près de trente loci de susceptibilité ont été identifiés à ce jour, impliquant des gènes de l'immunité ou encore des gènes de structure épidermique(11). Parmi ces derniers, le gène *FLG*, codant pour la filaggrine, protéine de structure de l'épiderme est le gène de susceptibilité majeur. Deux mutations courantes (2282del4 et R501X) sont les principaux variants de la filaggrine dans les populations d'origine européenne(12). Ces mutations perte de fonction de la filaggrine expliqueraient 20 à 40% des DA aux îles britanniques (et 15% en Occitanie) et

seraient également un facteur de risque d'asthme(13). En dehors de la filaggrine, il existe des gènes de prédisposition, impliquant les cytokines de la voie Th2, à savoir principalement IL4, IL13 ou encore le gène *RAD50*, gène de contrôle des cytokines(8). Il est probable que des loci supplémentaires non identifiés à ce jour soient également en cause dans le développement de la dermatite atopique.

#### 1.1.3.2 Barrière épidermique

La filaggrine est une protéine de structure du *Stratum corneum* de l'épiderme qui permet l'agrégation des filaments de kératine(14). Elle est produite à partir de son précurseur, la profilaggrine. Elle assure ainsi la qualité de barrière cutanée, et maintient une hydratation cutanée optimale en formant les facteurs d'hydratation naturels (NMF). Sa mutation est un facteur de risque important de développer une dermatite atopique. Chez les patients sans mutation génétique du gène FLG, il est tout de même observé une diminution de production de la filaggrine et d'autres protéines de structure épidermique (FLG2, HRNHR...)(15). L'activation de la voie Th2 entraîne une diminution de la synthèse de filaggrine, tout comme certains stress extérieurs : faible humidité, coup de soleil, grattage, agents irritants...(16).

Ces anomalies seraient à l'origine d'une altération de la couche cornée, entraînant un possible passage transcutané des atopènes, favorisant ainsi une réponse immune Th2 et une sensibilisation médiée par les lymphocytes T. Elles entraîneraient également une augmentation des pertes en eau à travers la peau, et contribueraient ainsi à la persistance d'une peau sèche(17,18).



**Figure 3** : Altération de la barrière épidermique  
*Image de la Fondation Eczema.*

### 1.1.3.3 Altérations lipidiques

La matrice lipidique de la peau est cruciale pour la fonction de barrière cutanée. Elle est composée de trois classes de lipides : les céramides (près de 50% en masse), le cholestérol (25% en masse), et les acides gras libres (15% en masse), qui, ensemble, adoptent une structure tridimensionnelle(19). Ces lipides sont déversés par exocytose dans les espaces intercellulaires. On retrouve également, en quantité moindre, d'autres composés lipidiques comme des phospholipides et du sulfate de cholestérol. Dans la DA, la barrière lipidique est altérée : il a été montré dans la peau lésionnelle et non lésionnelle des patients atteints d'une DA une augmentation des céramides et acides gras à chaînes courtes, et une diminution des céramides et acides gras à longues chaînes(19,20). Ces anomalies seraient en lien avec des mutations de la FLG et l'activation de la voie Th2. En effet les interleukines (IL) 4 et 13 entraîneraient la diminution d'expression d'enzymes ELOVL3 et ELOVL6, impliqué dans l'élongation des acides gras et le métabolisme des sphingolipides(21).

Ces modifications sont à l'origine d'une perte d'eau transépidermique majorée, et d'un possible passage facilité des allergènes à travers la peau.

#### 1.1.3.4 Facteurs immunologiques

La composante immunologique de la DA est médiée par des lymphocytes. On considère la pathologie comme une réaction d'hypersensibilité retardée, c'est-à-dire une hypersensibilisation de type IV dans la classification de Gell et Coombs.

Elle implique des antigènes (allergènes), des effecteurs (lymphocytes), et des cellules présentatrices d'antigènes, qui font le lien entre les deux (cellules de Langherans (CL), et cellules dendritiques (CD)).

Elle nécessite une première phase dite de sensibilisation, premier contact entre les cellules du corps, et les antigènes, ayant lieu dans la plupart des cas dans la petite enfance.

Par la suite, lorsque le corps est de nouveau en contact avec l'antigène en question, les CD et CL le présentent aux lymphocytes, au niveau des ganglions lymphatiques proches. Ces lymphocytes s'activent alors, et migrent vers le derme. On les appelle alors lymphocytes spécifiques. Ce contact est d'autant plus facilité par l'altération de la barrière épidermique retrouvée dans la DA.

S'en suit alors le début d'une réaction inflammatoire, avec production de cytokines par les lymphocytes activés. C'est la phase de réactivation. Cliniquement, c'est pendant cette phase que les lésions cutanées seront présentes.

L'activation des lymphocytes se fait dans un premier temps principalement via la voie Th2, entraînant ainsi la production d'IL 4, 5, 9, 13 et 31, et TH22, entraînant la production d'IL 22.

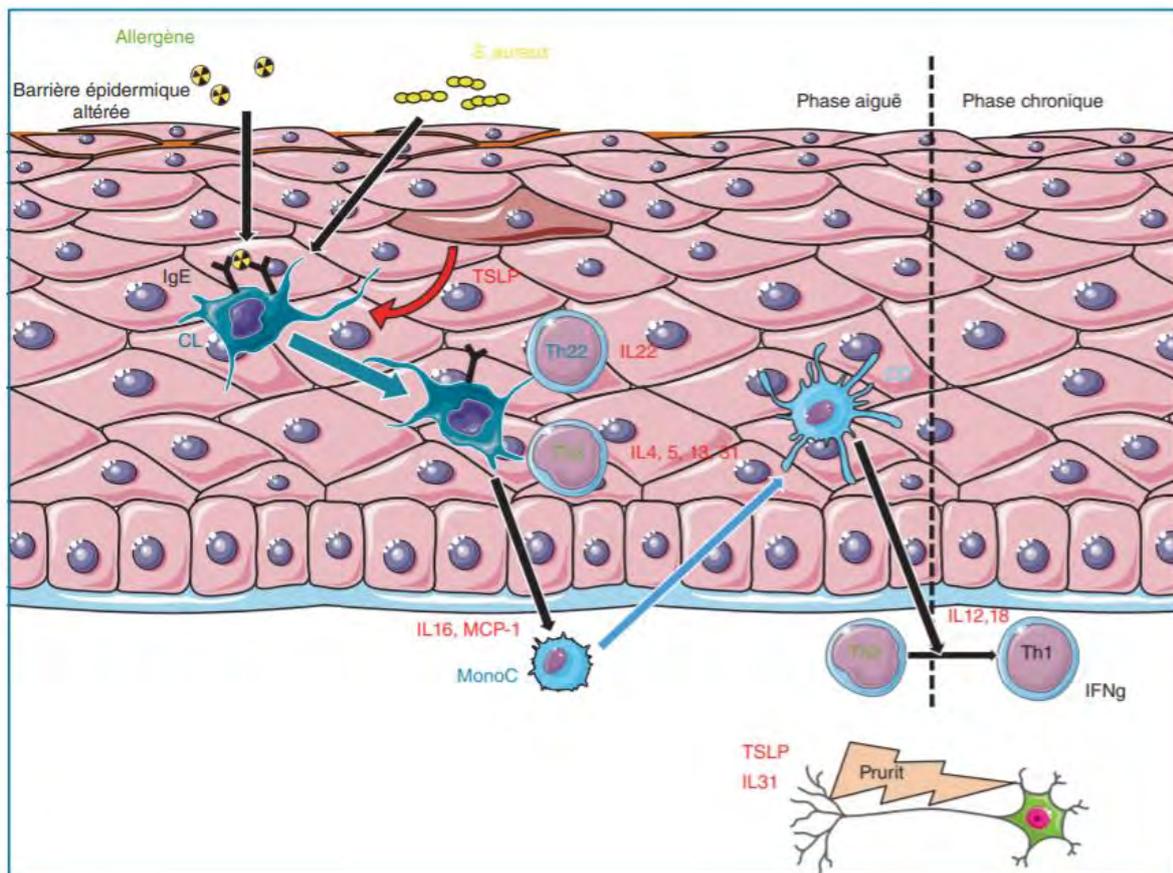
A la phase chronique, la voie Th1 s'associe à la voie Th2, entraînant la production d'interféron gamma, de Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor et d'IL-12.(22)

Le grattage de la peau aggrave ce processus inflammatoire en provoquant des dommages kératinocytaires, la libération de cytokines pro-inflammatoires et de structures intracellulaires contre lesquelles le système immunitaire développe des IgE spécifiques (22).

De par l'altération de la fonction barrière, des facteurs irritants chimiques externes sont susceptibles d'induire une réaction inflammatoire cutanée plus rapidement que chez un sujet sain.

Les mécanismes immunologiques de la DA semblent cependant varier selon les patients, notamment selon l'âge du début de la maladie, les comorbidités atopiques, les réponses aux allergènes... La compréhension de ces différents endotypes n'est pour le moment que partielle.

L'idée que des mécanismes d'auto-immunité puissent également jouer un rôle dans la physiopathologie de la DA a été confirmée par l'observation dans le sérum de certains patients d'autoanticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales(23). La présence d'une autoréactivité semble corrélée à la sévérité de la maladie(24). Ce mécanisme d'autosensibilisation se joue dans la petite enfance.



**Figure 4** : Réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse, en phase aiguë et chronique  
*Barbarot, Aubert, Physiopathologie de la Dermatite Atopique, Ann Dermatol Venerol, 2017*

#### 1.1.3.5 Microbiote

Le microbiote cutané est composé d'un ensemble de microorganismes (bactéries, archées, champignons, virus et acariens) vivant en symbiose à la surface cutanée. Son rôle est essentiel à la fonction barrière de la peau. Il permet une protection de l'organisme contre les bactéries pathogènes(25). Le microbiote cutané se constitue progressivement après la naissance, à partir du microbiome de la mère, mais aussi à partir de sources exogènes.

Dans la DA, le microbiote cutané est déséquilibré, avec une diversité bactérienne diminuée. Ceci permet une prolifération plus importante de *Staphylococcus aureus* (SA). La densité de ce germe sur la peau est très fortement corrélée à la sévérité de la DA(26). Ce pathogène peut sécréter des vésicules extracellulaires contenant des protéines pro-inflammatoires (27).

Il a été montré également que le microbiote cutané change lorsque la dermatite atopique est traitée, notamment avec l'augmentation de *Corynebacterium*, de *Propionibacterium* ou encore de *Streptococcus* alors que le *Staphylococcus aureus*, lui, diminue. Cette modification du microbiote précède l'amélioration des lésions cliniques, ce qui démontre bien le rôle majeur du microbiote dans la DA(28).

Par ailleurs, le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement de la DA. En effet il a été montré dans certaines études une différence entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque atopique, et celui des nouveau-nés non à risque. Ainsi, la diversité microbienne est moindre dans le microbiote des nouveau-nés à risque atopique(29). Aussi, il serait plus pauvre en *Lactobacillus* et bifidobactéries, mais plus souvent colonisé par *Clostridia*, *E.coli* et *Staphylococcus aureus*(30,31).

#### 1.1.3.6 Environnement

La prévalence de la DA a considérablement augmenté ces dernières années, principalement dans les pays développés. Sa prévalence actuelle chez l'enfant aux Etats-Unis et en Europe occidentale est estimée à près de 10 à 20%. Bien que la génétique joue un rôle crucial dans le développement de la DA, elle ne peut à elle seule expliquer une telle augmentation.

Il a ainsi été démontré un risque moins important de développer une DA chez les enfants vivant dans un environnement rural(32), gardés en crèche, vivant en ferme entourés d'animaux et présentant des infections parasitaires dans l'enfance.(33) Par contre, l'utilisation répétée

d'antibiotiques dans l'enfance et la présence d'un chat à domicile augmente le risque de DA. Il s'agit de la « théorie hygiéniste », qui s'explique par le fait qu'une vie en milieu rural expose à une grande biodiversité bactérienne et contribue ainsi à la formation des microbiomes cutanés et digestifs des enfants.

Des facteurs environnementaux peuvent aussi jouer un rôle in utero, notamment certaines expositions maternelles comme celles des antibiotiques, de l'alcool, du stress, qui peuvent prédisposer à un risque accru de DA pendant l'enfance. A contrario, la prise de probiotique et la consommation d'acide gras oméga 3 diminueraient ce risque (34). Cette notion est controversée.

Par la suite, les facteurs environnementaux à risque de développer la pathologie sont multiples : allergènes (pollen, acariens...), polluants, fumée de cigarettes (34).

## 1.2 Démarche diagnostique

### 1.2.1 Sémiologie et clinique

Le diagnostic d'eczéma est le plus souvent clinique. La lésion élémentaire est une microvésicule, présente sur un épiderme érythémato-maculeux, formant des plaques souvent mal limitées. Il existe des localisations préférentielles évolutives selon l'âge.

En recherche, on fait souvent appel aux critères de Hanifin et Rajka (1980), revus, simplifiés et validés par Hywell Williams et l'United-Kingdom working party en 1994 (figure 5). Il est possible de s'y référer en l'absence de médecin spécialiste dans les zones sous-médicalisées.

### Critère obligatoire

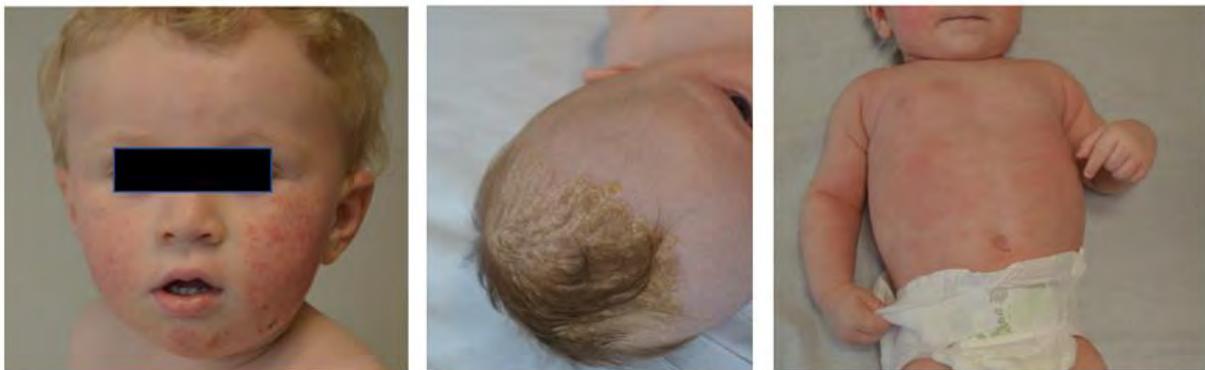
Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte.

### Associé à trois ou plus des critères suivants

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

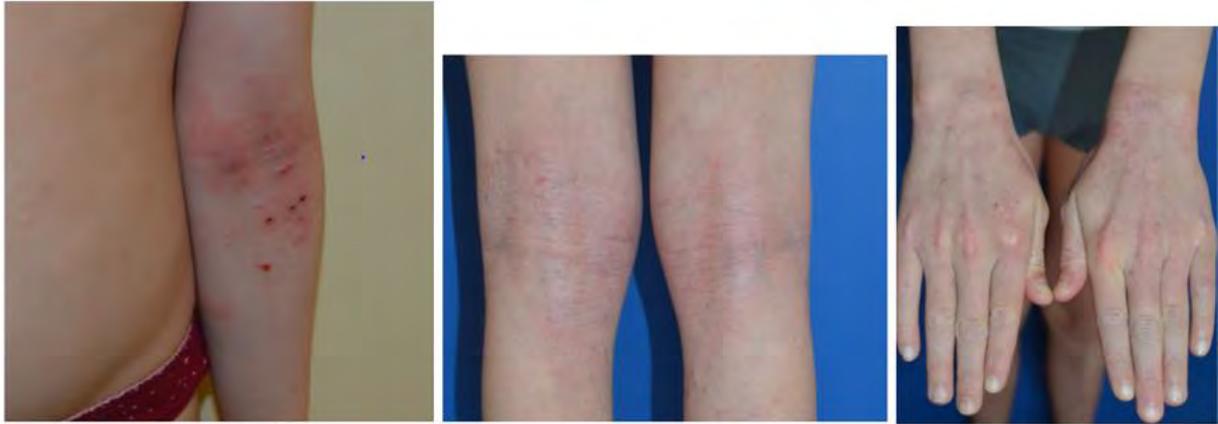
**Figure 5** : Critères diagnostic de la DA

Dans les premières semaines de vie, et jusqu'aux environs de 2 ans, l'eczéma est principalement situé au niveau des joues, avec un respect de la région médio-faciale, ainsi qu'au niveau du cuir chevelu où il se manifeste sous forme de squames épaisses jaunâtres. Par la suite, atteinte des convexités des membres, et du tronc, avec respect du siège (figure 6). Chez les tout petits, la xérose cutanée n'est pas toujours présente. Au contraire, le prurit est intense, et induit des troubles du sommeil. A cet âge, l'œdème et l'érythème sont les éléments les plus utiles pour établir un score lésionnel d'intensité.



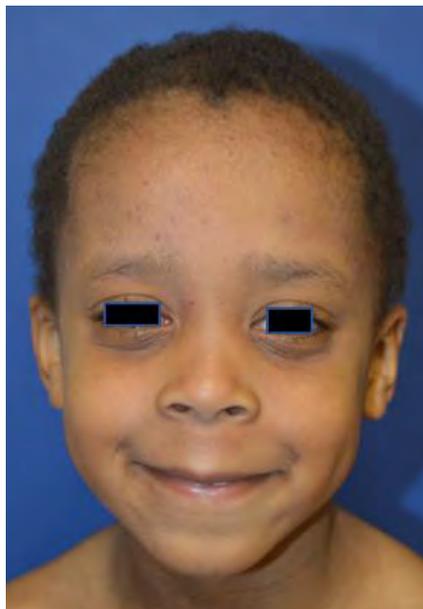
**Figure 6** : Dermatite atopique du nourrisson  
*Photographie du service de dermatologie, CHU de Toulouse*

Après l'âge de 2 ans, les lésions se localisent au niveau des plis (cou, coudes genoux) et au niveau de certaines zones bastion : mains et poignets, chevilles, mamelon) (figure 7). Le visage est moins atteint que chez le nourrisson, et la xérose cutanée plus présente. La lichénification prédomine cette fois sur l'œdème et l'érythème.



**Figure 7** : Dermatite atopique de l'enfant : atteinte des plis et des zones bastions  
*Photographies du service de dermatologie, CHU de Toulouse*

On peut retrouver également d'autres signes dermatologiques cliniques associés à la dermatite atopique : pli sous-palpébral de Dennie-Morgan, pigmentation périorbitaire (« cocard allergique ») (figure 8) ou encore eczématides sèches achromiantes (pytiriasis alba) (figure 9).



**Figure 8** : Pigmentation infra-orbitaire et pli sous-orbitaire, signe de Dennie-Morgan  
*Photographie du service de dermatologie, CHU de Toulouse*



**Figure 9 : Pytiriasis Alba**  
*Photographie du site [DermatologyAdvisor](#)*

Chez l'adolescent et l'adulte, les manifestations cliniques sont hétérogènes. Classiquement, la xérose est toujours présente, et les lésions inflammatoires sont cette fois-ci plutôt présentes au niveau de la face et du cou (figure 10), ainsi que dans les plis de flexion (figure 11). Il existe plus fréquemment un eczéma chronique des mains ou une DA à forme de prurigo.



**Figure 10 : Forme tête et cou de l'adulte**  
*Photographie du service de dermatologie, CHU de Toulouse*



**Figure 11 : Eczema du pli du coude**  
*Photographie du service de dermatologie, CHU de Toulouse*

Il existe également des formes moins classiques d'eczéma, qu'il faut savoir reconnaître :

- L'eczéma nummulaire (figure 12), représenté par des lésions rondes ou ovalaires bien délimitées, plus souvent présentes au niveau des membres, surplombées de vésicules suintantes, ou bien de squames sèches. Cette variante d'eczéma est souvent plus rebelle au traitement.



**Figure 12: Eczema nummulaire**  
*Photographie du service de dermatologie CHU Toulouse*

- L'eczéma dyshidrosique, où les vésicules siègent au niveau palmo-plantaires et aux faces latérales des doigts et orteils. On retrouve également le terme de « pompholyx » pour cette forme d'eczéma. Les vésicules peuvent confluer en bulles.



**Figure 13** : Eczéma dyshidrosique  
*Photographies du service de dermatologie CHU Toulouse*

- Le prurigo atopique (figure 14), représenté par des lésions papulo-nodulaires, souvent centrées par une croûte car excoriées



**Figure 14** : Prurigo atopique  
*Photographies du service de dermatologie CHU Toulouse*

- La forme erythrodermique (figure 15), atteignant plus de 90% de la surface corporelle totale. Cette forme est la plus grave, est souvent accompagnée d'une altération de l'état général.



**Figure 15** : Eczéma erythrodermique  
*Photographies du service de dermatologie CHU Toulouse*

### 1.2.2 Histopathologie

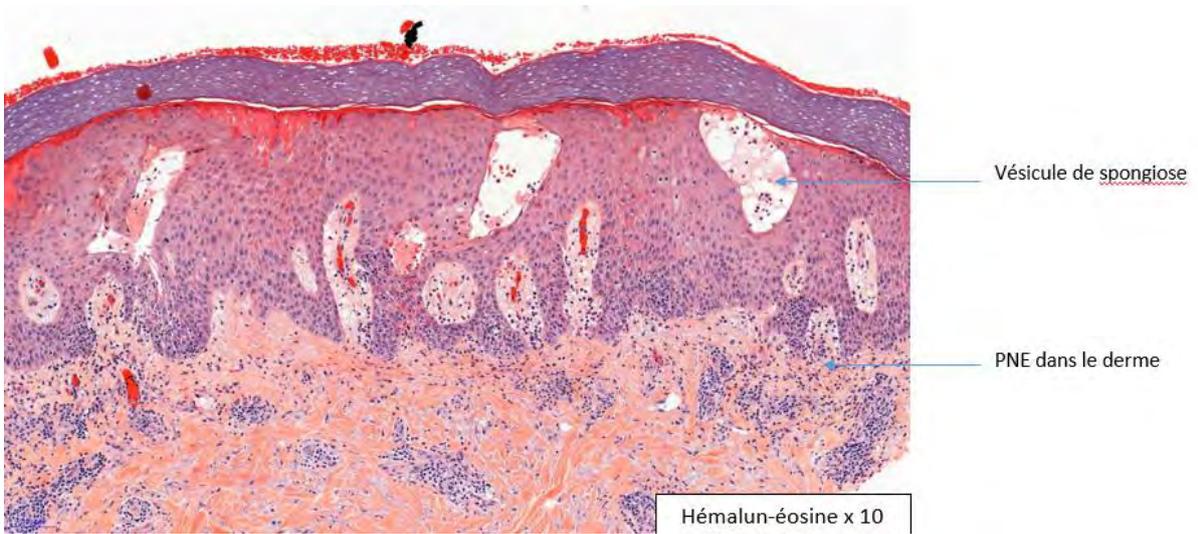
Il est rare de devoir avoir recours à la biopsie cutanée pour faire le diagnostic de DA. Cependant, elle peut être utile dans les formes atypiques pour éliminer certains diagnostics différentiels, comme les lymphomes cutanés, notamment dans les formes erythrodermiques, ou dans les formes à début tardif.

L'aspect histologique et clinique varie selon le stade de la DA : aigu, subaigu ou chronique

- Au stade aigu, les lésions cliniques sont surtout oedémateuses, papuleuses et les plaques d'eczéma sont souvent surmontées de vésicules, suintantes et croûteuses (figure 16). Il existe un érythème, signe d'une vasodilatation. Histologiquement, on retrouve une spongiose, c'est-à-dire un œdème intra-épidermique dissociant les kératinocytes. Cette atteinte épidermique entraîne l'exocytose, c'est à dire l'infiltration de cellules mononuclées au sein de l'épiderme. Au niveau dermique, il existe un infiltrat péri-vasculaire riche en lymphocytes, associé à un infiltrat en histiocytes et en polynucléaires éosinophiles (PNE), (figure 17).



**Figure 16** : Eczéma au stade aigu  
*Photographie du service de dermatologie CHU Toulouse*

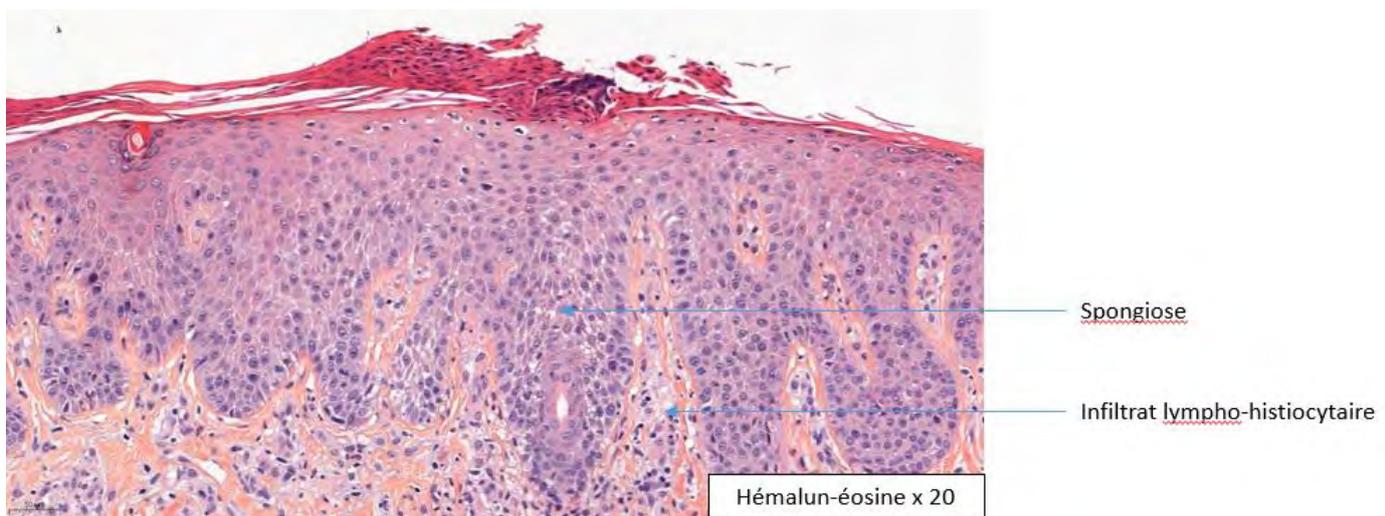


**Figure 17** : Coupe histologique d'un eczéma au stade aigu  
*Coupe anatomopathologique du CHU de Toulouse*

- Au stade subaigu, on retrouve cliniquement des lésions érythémateuses le plus souvent regroupées en plaque, avec squames et croûtes variables (figure 18). Le degré de spongiose et d'exocytose est modéré. Il peut exister par ailleurs une acanthose irrégulière (épaississement de l'épiderme) associée à une parakératose (noyaux dans la couche cornée). Au niveau du derme, on retrouve comme dans le stade aigu un œdème dermique avec infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire (figure 19).



**Figure 18** : Eczéma au stade sub-aigu  
*Photographie du service de dermatologie CHU Toulouse*

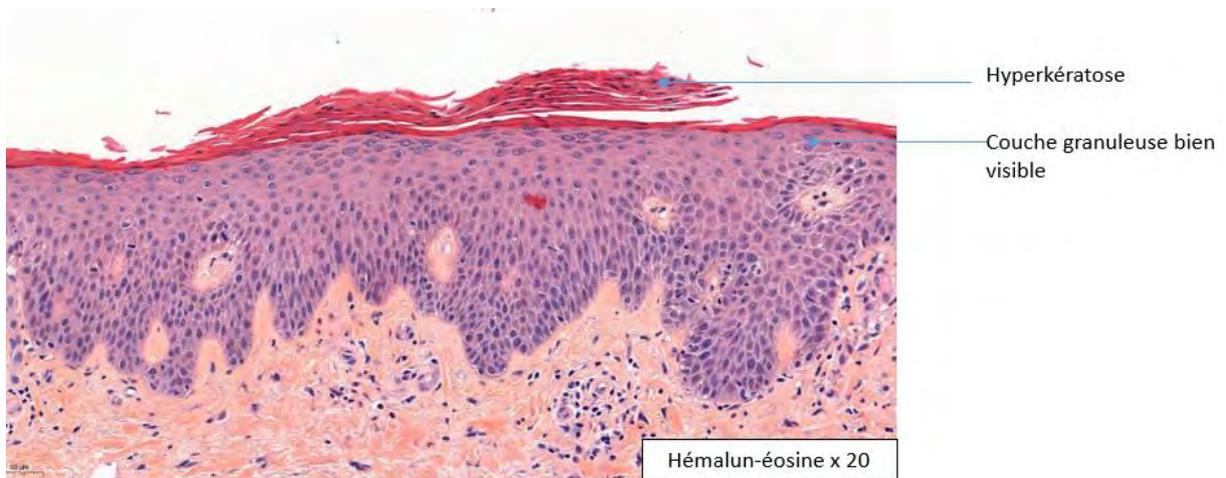


**Figure 19** : Coupe histologique d'un eczéma au stade subaigu  
*Coupe anatomopathologique du CHU de Toulouse*

- Au stade chronique, on retrouve surtout des plaques épaisses avec lichénification et squames (figure 20). Histologiquement, la spongiose est plus discrète, au contraire de l'acanthose associée à l'orthokératose et la parakératose, qui peut être psoriasiforme et plus régulière qu'au stade subaigu. Il existe une hyperkératose marquée. Au niveau du derme, une fibrose remplace l'œdème (figure 21).



**Figure 20** : Eczéma chronique  
*Photographie du service de dermatologie CHU Toulouse*



**Figure 21** : Coupe histologique d'un eczéma au stade chronique  
*Coupe anatomopathologique du CHU de Toulouse*

### 1.2.3 Evaluation de la DA

De multiples scores sont utilisés pour évaluer la sévérité et le retentissement de la maladie.

- L'EASI (Eczema Area and Severity Index)

Il s'agit d'un score réalisé par le clinicien, permettant de coter la surface et la sévérité de la maladie. Il mesure 4 critères cliniques, sur 4 sites corporels : érythème, induration/papule, excoriation et lichénification ; chacun sur une échelle de 0 à 3. Le score maximum est de 72.

Il s'agit d'un outil très souvent utilisé par les dermatologues américains dans les études cliniques comme critère principal. Il existe 3 grades de sévérité : forme mineure (de 1 à 7), modérée (de 7 à 21) et sévère (>21).

Zones anatomiques	Score de sévérité				=	×	×	=	
	Rougeur	+ Epaisseur	+ Excoriations	+ Lichénification					Score de sévérité par zone
Tête et cou		+	+	+	=	×	× 0,1 (si < 7 ans, × 0,2)	=	
Tronc		+	+	+	=	×	× 0,3	=	
Membres supérieurs		+	+	+	=	×	× 0,2	=	
Membres inférieurs		+	+	+	=	×	× 0,4 (si < 7 ans, × 0,3)	=	
Ajouter le score des 4 zones anatomiques => EASI final								=	(0-72)

Score de sévérité	Intensité de rougeur, épaisseur, excoriation, lichénification
0	Absent
1	Juste perceptible
2	Modéré
3	Sévère

Score d'étendue	% surface atteinte par zone anatomique
0	0 %
1	1-9 %
2	10-29 %
3	30-49 %
4	50-69 %
5	70-89 %
6	90-100 %

**Figure 22 : Score EASI**

- SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

C'est le score le plus utilisé en Europe, validé par un consensus européen (European Task Force on Atopic Dermatitis), et publié en 1993(35).

Il prend en compte : la surface cutanée atteinte et l'intensité de six paramètres qui sont l'érythème, la papule/œdème, le suintement/croûtes, l'excoriation, la lichénification et la sécheresse cutanée en zone inflammatoire. Ces paramètres sont cotés de 0 à 3. Il prend

également en compte les signes subjectifs tels que le prurit et la perte de sommeil, par Échelle Visuelle Analogique (EVA) de 0 à 10. L'étendue et les critères subjectifs comptent chacun pour 20% du score total, et les critères d'intensité représentent 60%.

Lorsque l'enfant est âgé de moins de 7 ans, la cotation est réalisée par les parents.

On distingue 3 grades de sévérités en fonction de la valeur du SCORAD : formes mineures (SCORAD 0 à 25), formes modérées (SCORAD 25 à 50), et formes sévères (SCORAD > 50).

Le maximum est 103.

**SCORAD**  
Comité de Travail Européen  
sur la Dermatite Atopique

Nom  Prénom

Date de naissance     JJ/MM/AA

Date de visite

INSTITUTION

MÉDECIN

Stéroïde local utilisé

Puissance (nom de la marque)

Quantité / Mois  (G)

Nombre de poussées/mois

45 (8.5)

45 18 45

9 9

45 (8.5)

45 18 45

(6) 9 9 (6)

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE <sup>#</sup> Veuillez indiquer les zones atteintes

B : INTENSITÉ

CRITÈRES	INTENSITÉ
Erythème	<input type="text"/>
Cedème/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

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

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS  
PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL

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

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

PRURIT (1 à 10)

PERTE DU SOMMEIL (1 à 10)

TRAITEMENT

REMARQUES :

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

Figure 23 : SCORAD

- Le vIGA-AD (validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis)

Comme son nom l'indique, c'est le clinicien qui réalise ce score, basé sur la sévérité des manifestations cutanées : érythème, lichénification, induration/ papule, suintement/croûte (36). Il est coté de 0, qui correspond à un patient blanchi, sans lésion, à 4 qui correspond à une atteinte sévère.

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

**Figure 24** : validated Investigator's Global Assessment for Atopic Dermatitis

- Le DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Il s'agit d'une évaluation du retentissement de la pathologie sur la qualité de vie. Ce score peut être utilisé pour toutes les pathologies dermatologiques chroniques. Il s'agit d'un questionnaire générique évaluant le retentissement sur la qualité de vie du patient atteint d'une dermatose chronique. Il n'est pas spécifique de la DA(37). Il est calculé en additionnant le score de chaque question (0 à 3) avec un minimum de 0 et un maximum de 30. Plus le score est élevé, plus la qualité de vie du patient est altérée. Un DLQI > 10 correspond à une pathologie avec un retentissement sévère, et il s'agit parfois de la principale indication à mettre en place un traitement systémique. Il s'agit d'un score relativement rapide à réaliser en consultation, permettant d'avoir une idée de l'évolution de la pathologie sur la qualité de vie, notamment au cours d'un traitement.

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

Score final DLQI : ..... (0-30)

**Figure 25 : Dermatology Life Quality Index**

### 1.2.4 Examens complémentaires

Ils ne sont souvent pas nécessaires au diagnostic puisque ce dernier est souvent clinique. Ils peuvent par contre aider le clinicien si la DA a une histoire ou une manifestation atypique, notamment dans les DA d'apparition tardive. On s'aidera alors notamment d'un bilan biologique, à la recherche d'une augmentation des IgE totaux, ou encore du taux de polynucléaires éosinophiles, éléments en faveur d'un terrain atopique.

Des test allergologiques seront eux proposés en cas de suspicion d'allergies alimentaires ou respiratoires surajoutées(38). Environ un tiers des patients souffrant d'une DA modérée à sévère ont une allergie alimentaire, et une sensibilisation alimentaire (prick test positif) est présente chez 60% des nourrissons ayant une DA. Tester tous les enfants atteint d'une DA induirait multiples évictions alimentaires inutiles. Les indications des tests allergologiques à la recherche d'une allergie alimentaire vraie sont donc : la présence, après ingestion ou contact avec un aliment, d'un syndrome oral (prurit buccal et pharyngé, œdème péribuccal, dysphasie), de manifestations cutanées (urticaire, angio-œdème), respiratoires (asthme, rhinite), ou digestives (vomissements, diarrhées), ou encore évidemment d'un choc anaphylactique. Les autres indications sont la présence d'une DA sévère, résistante au traitement, ainsi qu'une stagnation ou cassure de la courbe pondérale. L'allergie alimentaire sera recherchée par prick-tests ou encore test de provocation orale. Une éviction alimentaire pourra très rarement permettre une amélioration de la DA.

Concernant les allergies respiratoires associées, elles sont également recherchées par prick-test, et encore une fois, guidées par l'interrogatoire. Certains patients décrivent des exacerbations de DA au contact de pneumallergènes, et d'autres patients présentent une aggravation saisonnière de leur DA. Les explorations sont indiquées en cas de signes évocateurs d'une allergie respiratoire (asthme ou rhinite). L'éviction des allergènes respiratoires identifiés n'a pas d'influence sur la DA, mais limite les symptômes respiratoires associé. Les mesures d'évictions des acariens ne semblent pas efficaces non plus sur la DA(38).

Enfin, il peut exister des eczémas de contact surajoutés à une DA. Il faut y penser lorsque l'eczéma est localisé dans des zones inhabituelles (siège, paumes et plantes), lorsqu'une DA ne répond pas au traitement habituel ou lorsqu'elle s'aggrave. Les explorations se feront via des patch-test. L'éviction des allergènes identifiés permettra une amélioration cutanée.

## 1.3 Complications et comorbidités

### 1.3.1 Complications

Les principales complications retrouvées dans la DA sont les infections. Les surinfections bactériennes sont plus fréquentes chez les enfants, tandis que les complications virales sont plus fréquentes chez les adultes.

- Impétiginisation : Comme expliqué dans la partie physiopathologie, la peau des patients atteints de DA est souvent colonisée par *Staphylococcus Aureus*. Une surinfection bactérienne des lésions de DA est donc possible, et donne un aspect de croûte mélicérique (figure 26). Un traitement antiseptique est nécessaire. Folliculite et furoncles sont également fréquents.



**Figure 26** : Eczéma impétiginisé  
*Photographie du service de dermatologie CHU Toulouse*

- L'eczema herpeticum (syndrome de Kaposi-Juliusberg) est une surinfection herpétique (figure 27). On l'évoque devant la modification rapide de l'aspect des lésions et/ou la présence de vésiculo-pustules varioliformes. Peuvent y être associées de la fièvre, une altération de l'état général. Un traitement antiviral est nécessaire.



**Figure 27** : Syndrome de Kaposi Juliusberg  
*Photographie du service de dermatologie CHU Toulouse*

- Les molluscum contagiosum, infection à poxvirus, sont fréquemment disséminés chez l'enfant atteint de DA. Le prurit occasionné par la DA entraîne une dissémination plus importante des lésions.

Il a été également décrit de possibles retards de croissance dans les DA sévères, ainsi que des complications ophtalmologiques, principalement à type de kératoconjonctivite.

### 1.3.2 Comorbidités

Comme dit précédemment, les comorbidités majeurs sont les autres manifestations atopiques à savoir asthme, rhinite et conjonctivite allergiques.

En dehors de ces pathologies, la DA est associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques telles que les syndromes dépressifs, les syndromes anxieux, les troubles de l'attention, les troubles du sommeil, et il a été montré un risque plus important de suicide chez ces patients(39). Chez les enfants, il a également été montré des troubles de l'apprentissage.

On retrouve également, rarement, des comorbidités cardiovasculaires : hypertension artérielle, diabète de type 2, hypercholestérolémie(40,41). Obésité, consommation d'alcool, de tabac, sédentarité sont également décrits.

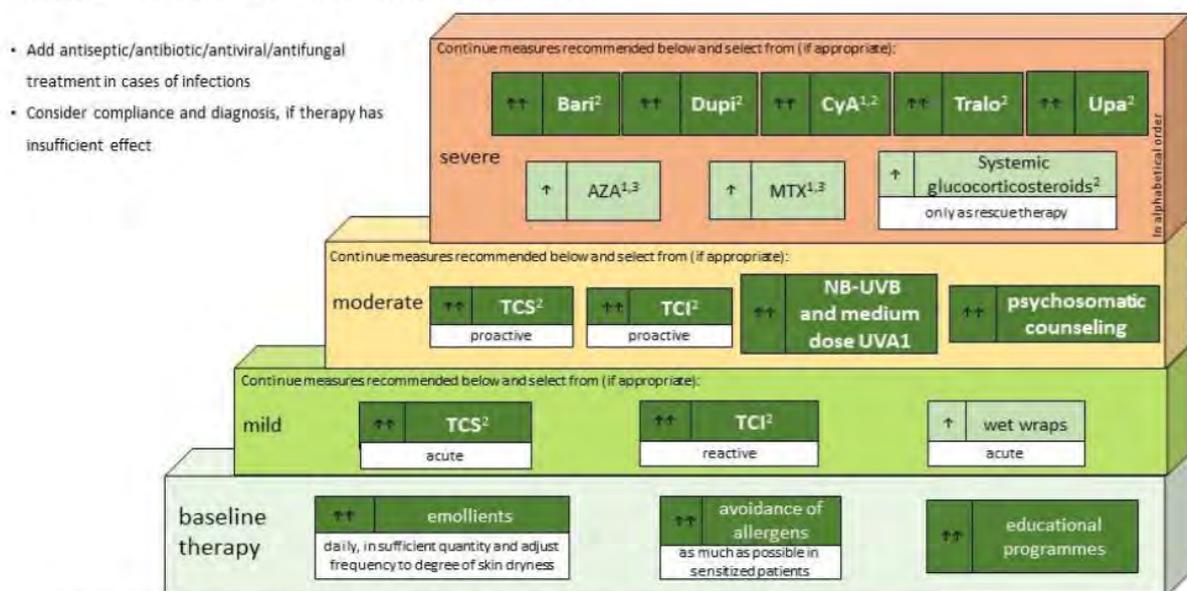
## 1.4 Prise en charge

La prise en charge d'une DA doit se faire au long cours. Elle passe majoritairement par une diminution de l'inflammation et une restauration de la fonction barrière.

Selon les recommandations européennes (figure 28), il est préconisé, dans un premier temps, un traitement quotidien par émoullients, associé à une éviction des possibles allergènes s'il y en a. L'éducation thérapeutique est fondamentale chez ces patients.

Si ces mesures sont insuffisantes, la première ligne thérapeutique consiste en l'application de traitement topique sur les lésions, tels que les dermocorticoïdes (DC), et l'inhibiteur de la calcineurine (IC). Si ces traitements topiques s'avèrent insuffisants, il sera recommandé un traitement de deuxième ligne : photothérapie, ou traitement systémique.

### EuroGuiDerm Guideline on Atopic Eczema Stepped-care plan for adults with atopic eczema



**Figure 28 : Prise en charge de la dermatite atopique**  
Schéma issu des Recommandations Européennes, octobre 2021



## 1.4.1 Traitements topiques

### 1.4.1.1 Émollients

Ils ont un rôle crucial dans la prise en charge de la DA, car ils permettent de rétablir la fonction barrière de la peau en restaurant le film hydrolipidique, limitant ainsi la pénétration des allergènes (42). Une utilisation quotidienne est optimale ; l'émollient est appliqué sur peau saine, afin de prévenir les poussées de DA. Il entraîne une diminution de la sensation de prurit, une amélioration de la qualité du sommeil, et une diminution de la consommation de traitements topiques tels que les DC(43). Il n'est pas recommandé d'appliquer l'émollient sur les plaques inflammatoires. Il doit être le plus neutre possible, sans parfum ni conservateur.

Il doit faire partie intégrante de la routine des patients atteints de DA. L'application au moins deux fois par semaine de l'émollient, ou au mieux, quotidienne, prévient le risque de rechute de la DA(44).

Il était auparavant pensé que l'utilisation des émollients chez les nouveau-nés à risque atopiques diminuait le risque de développer une DA. Cette notion est par contre désormais réfutée.

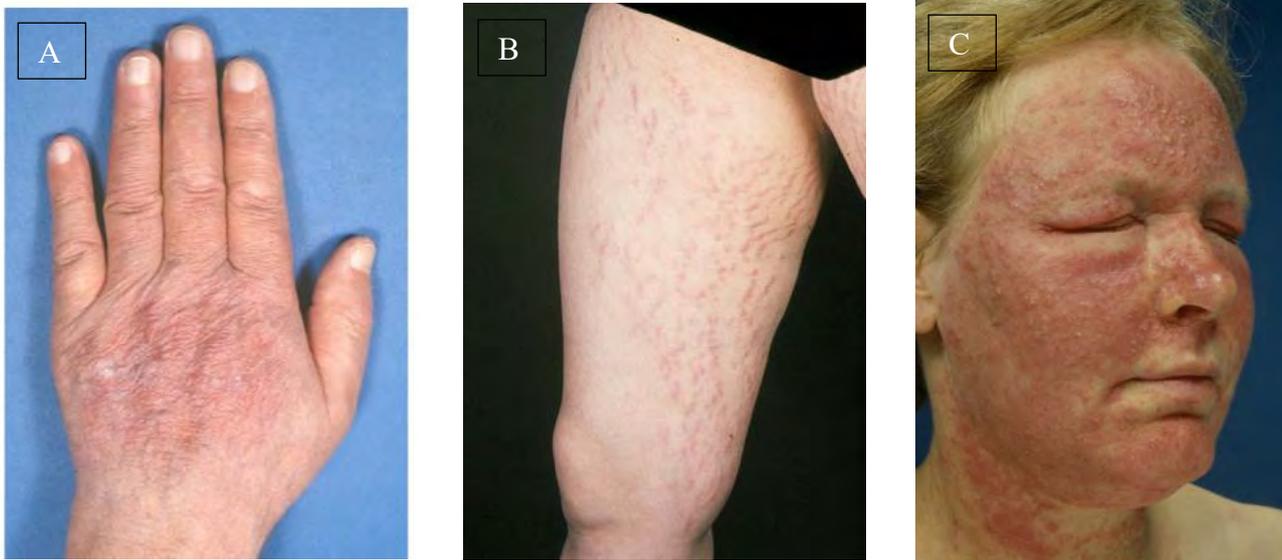
### 1.4.1.2 Dermocorticoïdes

Il s'agit du traitement de référence des poussées de DA. Ils permettent une diminution du processus inflammatoire et une diminution des démangeaisons. Il existe quatre classes de dermocorticoïdes selon la classification européenne, de la classe I (très faible), à la classe IV (très forte). En France, cette classification est inversée. Le choix du DC est fonction de l'âge du patient, de la localisation des lésions ou encore de la galénique souhaitée. Classiquement, les DC de classe III sont utilisés pour les lésions du corps, et les DC de classe II pour le visage. Chez l'enfant, avant l'âge de deux ans, sont plutôt utilisés des DC de classe II.

En phase de poussée de la maladie, ils doivent être utilisés de façon quotidienne sur les lésions cutanées, jusqu'à disparition complète de celles-ci. Ensuite, un traitement proactif d'entretien à raison de deux applications par semaine au niveau des zones habituellement atteintes permet une prévention des rechutes(45,46). Ce schéma d'entretien est aussi appelé « week-end thérapie ».

Les effets indésirables systémiques sont très rares. Il s'agit du syndrome de Cushing, ou encore d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal des DC. Les effets indésirables sont par contre

plus souvent présents localement, notamment avec atrophie cutanée, vergetures, hypertrichose, acné, retard de cicatrisation, développement de télangiectasies, dermite péri-orale, purpura, surinfection bactérienne/virale(47). Au niveau ophtalmologique, une utilisation inappropriée au niveau des paupières peut conduire à l'apparition d'un glaucome ou d'une cataracte.



**Figure 29** : Effets indésirables locaux des dermocorticoïdes : A - atrophie cutanée, B- vergetures, C- acné  
*Hengee et al – Adverse effects of topical glucocorticosteroids – J am Acad Dermatol – 2006 Jan; 54 (1):1-15*

#### 1.4.1.3 Inhibiteurs topiques de la calcineurine

En France, seul le Tacrolimus est commercialisé. Il existe sous 2 posologies : 0,03% pour les enfants de 2 à 16 ans, et 0,1% à partir de 16 ans. Il est privilégié dans les zones cutanées plus sensibles, sur lesquelles l'application de DC serait trop atrophiante : paupière, zone péri-orale, parties génitales, régions axillaires... En effet il a l'avantage de ne pas présenter d'effet secondaire cutané. Sa prescription se fait sur ordonnance d'exception.

Lors des phases de poussées, il est utilisé de façon biquotidienne jusqu'à disparition des lésions, et présente une efficacité similaire aux DC modéré à fort(48). Un traitement d'entretien à raison de deux jours par semaine a également montré son efficacité pour éviter les rechutes(49).

Les effets indésirables sont rares. Il peut exister une sensation de brûlure, d'irritation, de picotements après l'application de Tacrolimus, d'autant plus si la peau est très inflammatoire. Cette sensation cède en général en quelques jours. De plus, un premier traitement de quelques jours par DC peut être envisagé afin de minimiser ces effets en diminuant l'inflammation.

#### 1.4.1.4 Photothérapie

Chez les patients présentant une atteinte non contrôlée par les traitements topiques seuls, un traitement par photothérapie ultraviolet A (UVA), ou ultraviolet B (UVB) peut être indiqué. Les UVB à spectre étroit (311 à 313nm) permettent une réduction de la colonisation cutanée à SA(50), ainsi qu'une diminution de l'inflammation en diminuant les voies Th1, Th2 et Th22. Ils permettent une diminution du SCORAD de près de 50% après 3 mois, à raison de 3 séances par semaine (51). Les UVA (340-400nm) quant à eux réduisent l'expression de certaines cytokines notamment IL-5, IL -13 et IL-31(52). Ils peuvent être utilisés en phase aiguë.

La photothérapie peut être combiné aux traitements topiques afin d'éviter les poussées. Le nombre de séance est par contre limité à 150 pour les UVA, et 250 pour les UVB. Les effets secondaires sont l'érythème actinique, le prurit, la brûlure, la sensation de piquûre, et plus rarement l'apparition de carcinomes/mélanomes cutanés(53). Le choix de la dose se fait selon le phototype du patient, et la dose érythémale minimale (DEM).

La prescription de photothérapie fait appel à une demande d'entente préalable auprès de la Sécurité Sociale. En pratique, il existe de moins en moins de cabines de photothérapie ; l'accès à la photothérapie est donc difficile pour beaucoup de patients du fait de la distance géographique et du rythme des séances.

#### 1.4.1.5 Autres traitements topiques en voie de développement

Actuellement, d'autres traitements topiques sont en voie de développement dans le traitement de la DA. C'est le cas du delgocitinib, nouvel inhibiteur de Janus kinase (JAK), qui existe sous forme de pommade, et qui s'est avéré efficace dans des études japonaises. Un autre anti-JAK topique, le ruxolitinib, est en développement dans la DA.

### 1.4.2 Traitements systémiques

#### 1.4.2.1 Ciclosporine

Il s'agit d'un inhibiteur de la calcineurine, comme le Tacrolimus, mais cette fois-ci, utilisé par voie orale. Cette molécule est utilisée dans les formes sévères de DA, après échec, intolérance ou inefficacité des traitements topiques. C'est le seul immunosuppresseur systémique ayant une

Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Le traitement est pris quotidiennement, en deux prises et la posologie se situe habituellement entre 3 et 5 mg/kg/j. Toutes les études montrent une diminution des scores de sévérité, souvent autour de 50%, après quelques semaines de traitement(54). L'efficacité clinique apparaît rapidement. Le traitement peut être donné sur une durée de quelques mois pour traiter une crise importante, ou bien en traitement de fond, et ce pour une durée maximale de 2 ans afin de limiter la néphrotoxicité. Une surveillance de la fonction rénale et de la tension artérielle est nécessaire et requiert une observance importante de la part du patient. Les effets indésirables sont variés : hypertension artérielle, atteinte rénale, hyperpilosité, hypertrophie gingivale, dysesthésies/paresthésies des extrémités, céphalées...

#### 1.4.2.2 Corticothérapie systémique

Concernant les corticoïdes oraux, ils ne doivent pas être utilisés au long cours. Utilisés lors des poussées dans certains pays, ils ne sont pas recommandés du fait du risque de rebond à l'arrêt du traitement.

#### 1.4.2.3 Traitements systémiques n'ayant pas l'AMM

Le Méthotrexate est parfois utilisé dans la DA, bien qu'il n'ait pas l'AMM. Il peut être prescrit pour une durée plus longue que la ciclosporine mais nécessite une surveillance biologique. Il y a cependant peu d'études quant à son utilisation à long terme. L'efficacité clinique n'est notée qu'au bout de quelques semaines voire mois.

L'Azathioprine reste présente dans les recommandations européennes, mais en pratique très peu utilisée. Son efficacité est similaire à celle du méthotrexate, mais inférieure à celle de la ciclosporine. Il existe des effets indésirables hépatiques, médullaire et digestifs(55).

Le Mycophénolate mofétil ne fait plus partie des recommandations européennes.

#### 1.4.2.4 Les biothérapies

Le Dupilumab est désormais au cœur de la prise en charge des formes modérées à sévères de DA. Il a fait preuve de son efficacité et de sa sécurité d'emploi.

Le Tralokinumab, anticorps monoclonal visant l'IL-13 fait partie des recommandations européennes, et est en attente de remboursement en France. Il a montré son efficacité et sa sécurité d'emploi, dans des études de phase III(56).

D'autres molécules telles que le Nemolizumab (anti-IL31) et le Lebrikizumab (anti IL13) sont encore en phase III de développement clinique.

#### 1.4.2.5 Les inhibiteurs des Janus Kinase

La famille des JAK composé de JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 est un ensemble de tyrosines kinases cytoplasmiques impliquées dans les phénomènes inflammatoires. Les inhibiteurs de ces kinases permettent de restaurer la fonction barrière de la peau et de diminuer les démangeaisons(57).

En France, seul le Baricitinib, ciblant JAK1 et JAK2, a l'AMM et le remboursement pour le moment. L'Upadacitinib, anti JAK1, a depuis fin novembre 2021 une AMM et une autorisation d'accès précoce(58). Il est actuellement en attente de remboursement.

L'Abrocitinib, anti JAK1, a quant à lui été autorisé très récemment en Europe, mais ne figure pas dans les recommandations européennes, écrites quelques temps avant.

Les principaux effets indésirables de ces molécules sont l'acné, les infections respiratoires hautes, l'altération du bilan lipidique, les infections herpétiques, les céphalées ou encore l'augmentation des CPK. Une surveillance biologique, principalement hépatique et lipidique, est nécessaire. Au long cours, les inhibiteurs de JAK ont été associés à une augmentation du risque carcinogène et une augmentation du risque thrombotique.

## 1.5 Dupilumab

### 1.5.1 Mode d'action

Il s'agit d'une thérapie ciblée ; un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4, dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4, et de l'IL-13. Ces cytokines sont impliquées dans la cascade inflammatoire de la DA.

### 1.5.2 Indications et modalités de traitement

En mars 2017, le traitement obtient l'accord de la Food and Drug Administration (FDA). Peu de temps après, en septembre 2017, il obtient l'AMM européenne pour la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. En France, l'AMM avec remboursement par la Sécurité sociale est obtenue en juillet 2018. Le traitement concerne les adultes atteints de DA modérée à sévère, en seconde ligne thérapeutique, en cas d'échec, d'intolérance, de contre-indication ou de résistance à la ciclosporine. Concernant la population pédiatrique, l'AMM est obtenue pour les enfants de 12 à 17 ans, en avril 2020. La commission européenne approuve le traitement chez les enfants âgés de 6 à 11 ans en novembre 2020, et la France pose l'AMM en avril 2021.

Concernant les indications non dermatologiques, le traitement est également indiqué chez les patients asthmatiques de plus de 12 ans, présentant un asthme associé à une inflammation de type 2, caractérisé par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, et qui sont insuffisamment contrôlés par les corticoïdes inhalés à haute dose associés à un autre traitement de fond de l'asthme. Au niveau ORL, il est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polyposse naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. La FDA a également accordé en 2017 le statut de médicament orphelin dans le traitement potentiel de l'œsophagite à éosinophiles. Les résultats sont prometteurs dans cette indication(59).

Des études sont en cours dans la bronchite pulmonaire chronique obstructive (BPCO) avec marqueurs d'inflammation type 2, dans l'allergie aux pollens de graminées, dans l'urticaire chronique spontanée (60), le prurigo nodulaire (61), la pemphigoïde bulleuse, ou encore l'allergie à la cacahuète chez les enfants.

Une fois indiqué, le schéma posologique recommandé du Dupilumab pour les patients adultes ou pour les patients de plus de 60kg, est une dose initiale de 600 mg (soit deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par voie sous-cutanée (SC). Pour les adolescents (12-17 ans) de moins de 60kg, la dose recommandée est de 400 mg (2 injections de 200mg) puis 200 mg toutes les 2 semaines. Pour les enfants (6-11 ans) ayant un poids compris entre 15 et 60kg, la dose initiale recommandée est de 300mg (1 injection de 300mg), suivi d'une injection de 300mg 2 semaines plus tard, puis toutes les 4 semaines.

### 1.5.1 Études pivots

Avant sa commercialisation, le traitement par Dupilumab dans la DA a été analysé dans de nombreuses études.

- LIBERTY AD SOLO-1 et LIBERTY AD SOLO-2, sont des études de phase III, randomisées contrôlées versus placebo. Elles ont inclus 1379 patients, atteints de DA modérées à sévères insuffisamment contrôlées par le traitement topique. Les patients présentaient un score IGA  $\geq 3$ , et/ou un EASI score  $\geq 16$  et/ou une atteinte d'au moins 10% de la surface corporelle. Les patients étaient classés en 3 groupes : injection sous-cutanée de 300mg de Dupilumab, après dose de charge de 600mg, toutes les semaines pour un groupe, toutes les deux semaines pour un deuxième groupe, ou injection de placebo pour le troisième groupe. Le traitement durait 16 semaines. Les critères d'évaluation étaient : un score IGA à 0 ou 1, avec réduction d'au moins 2 points du score initial, et une amélioration de 75% du score EASI (EASI75) par rapport à l'EASI pré-traitement, à 16 semaines. Dans SOLO-1, le score IGA 0-1 a été retrouvé à 16 semaines chez 38% des patients recevant le traitement une semaine sur deux, et chez 37% des patients recevant le traitement toutes les semaines, contre 10% des patients recevant le placebo ( $p < 0.001$ ). SOLO-2 a retrouvé des résultats similaires. Dans les deux études, l'EASI75 a été rapporté chez un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu chaque schéma posologique de Dupilumab comparativement aux patients recevant un placebo, soit environ 50% des patients à M4. Le Dupilumab a également permis une amélioration du prurit, de la qualité de vie, et des symptômes anxiodépressifs(62).
- LIBERTY AD CHRONOS est une autre étude de phase 3. Elle a étudié l'efficacité et la sécurité du traitement, associé aux DC, comparativement au placebo. 740 patients atteints de DA modérées à sévères insuffisamment contrôlées par les DC ont été inclus, de façon multicentrique. Comme dans SOLO-1 et 2, les patients recevaient, après une dose de charge de 600mg, 300mg de Dupilumab toutes les semaines, ou toutes les 2 semaines, ou un placebo,

en association avec les traitements topiques si besoin. Les critères d'évaluation principaux étaient les mêmes que dans SOLO-1 et 2. Les résultats ont montré que 39% des patients recevant le Dupilumab (toutes les semaines ou toutes les deux semaines) ont atteint un IGA 0/1 à M4, contre 12% pour ceux sous placebo ( $p < 0,0001$ ) et que l'EASI75 était plus souvent atteint chez les patients sous Dupilumab (64% et 69% vs 23% ;  $p < 0,0001$ ). Les résultats à 52 semaines étaient similaires. Les réactions au site d'injection et les conjonctivites étaient les effets indésirables les plus souvent rencontrés chez les patients traités.(63).

- LIBERTY AD CAFE est également une étude de phase 3 qui cette fois a évalué l'efficacité et la tolérance du traitement versus placebo, en association aux DC chez des patients non contrôlés ou contre-indiqués à la Ciclosporine. Cette fois encore, à 16 semaines, l'EASI75 était plus souvent atteint chez les patients traités par Dupilumab que chez les patients sous placebo (aux alentours de 60%, vs 29%). Le traitement permettait également une amélioration du prurit, de la douleur, du sommeil, des symptômes anxiodépressif et de la qualité de vie (64) Là encore, les effets indésirables les plus fréquents étaient les conjonctivites (aux alentours de 20%) et les réactions au point d'injection.

### 1.5.2 Études en vie réelle

L'utilisation du Dupilumab a été évaluée dans plusieurs études de vie réelle(65–76) après sa commercialisation. Des études ont été rapportées en Europe (France, Espagne, Italie, Pays-Bas...), ainsi qu'aux Etats-Unis ou encore au Canada.

Sur le plan de l'efficacité, une étude italienne menée auprès de 109 patients a montré une diminution significative des scores EASI, EVA prurit, EVA perte de sommeil, DLQI chez les patients traités par Dupilumab. L'EASI50, 75 et 90 ont été atteints respectivement chez 59.6%, 28.4% et 9.3% des patients à 4 semaines, et respectivement à 87.2%, 60.6% et 32.4% à 16 semaines de traitement(70). Aux Pays-Bas, une étude incluant 138 patients a elle retrouvé que la variation moyenne en pourcentage du score EASI à 16 semaines était de 73%.(69) Une autre étude hollandaise menée sur 221 patients montrait une diminution du score EASI de 70% et du DLQI de 87% à 84 semaines de traitement(77). En France, une étude multicentrique incluant 241 patients a rapporté qu'après 3 mois de traitement, 52.8% des patients avaient atteint un SCORAD50, 16.6% un SCORAD75, 72% un EASI50 et 48.8% un EASI75(78).

Une méta-analyse menée sur 3303 patients a montré un pourcentage de patients atteignant EASI50, EASI75 et EASI90, à respectivement 85.1%, 59.8% et 29.8%, à 16 semaines.(74)

Plus récemment, une étude canadienne a mis en évidence sur une cohorte de 145 patients, l'obtention d'un IGA0/1 à 59%, 58% et 68% à respectivement 16, 52 et 104 semaines. Sur les 83 patients ayant obtenu un IGA0/1 à 52 semaines, 89% l'ont maintenu à 104 semaines. Sur les 60 patients présentant un IGA >1 à 52 semaines, 33% ont obtenu un IGA 0/1 à 104 semaines(76).

Concernant la tolérance, dans l'ensemble de ces études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient ophtalmologiques, incluant les conjonctivites majoritairement, mais aussi les kératites, la sécheresse oculaire, la blépharoconjonctivite, l'ectropion... (79–85). Ces effets étaient retrouvés, dans les essais cliniques, chez environ 8% des patients. En vie réelle, ils sont retrouvés plus fréquemment. La méta-analyse mentionnée précédemment, regroupant plus de 3000 patients, a montré l'apparition d'effets indésirables oculaires chez près de 26% des patients(74). Selon les études, le pourcentage de patients présentant ces effets indésirables est situé entre 5 et 25%. A noter que les effets secondaires oculaires ne sont pas retrouvés chez les patients traités par Dupilumab pour une autre indication que la DA.

Il a également été décrit des hyperéosinophilies transitoires(86) ou encore la survenue d'un érythème facial diffus. Plus rarement ont été décrit des troubles articulaires type enthésite, tendinopathie(87), du psoriasis (88–90), de la rosacée papulo-pustuleuse(91), des pancréatites (92) ou encore des pelades (89,93). Cette dernière notion est controversée, car des cas de pelades ont au contraire été améliorées par le Dupilumab. De plus, l'association DA et pelade est connue(93,94).

### 1.5.3 Études de vie réelle sur notre cohorte au CHU de Toulouse

Il a été réalisé au sein du CHU de Toulouse depuis 2017, le suivi d'une cohorte de patients traités par Dupilumab pour une DA modérée à sévère. Cette dernière a permis la réalisation de différentes études.

La plus ancienne était une étude prospective, menée sur 19 patients, en vie réelle. Elle montrait, à 16 semaines, une diminution du SCORAD de 55%, un IGA 0/1 retrouvé chez 60% des patients (vs 5% avant traitement), une amélioration du DLQI, des EVA prurit et perte de sommeil, la

réduction de la consommation de dermocorticoïdes et tacrolimus. Un examen ophtalmologique réalisé à 16 semaines retrouvait une aggravation des conjonctivites préexistantes au traitement, ou l'apparition de conjonctivites non présentes auparavant. Au total, 28% des patients présentaient cet évènement. Le traitement a également eu une influence positive sur d'autres comorbidités atopiques de type Th2 (fonction respiratoire, symptômes nasaux). Une diminution des IgE totales et spécifiques a également été retrouvée de façon significative, mais sans corrélation avec l'amélioration clinique de la DA.(66)

La seconde étude était également prospective, et avait pour objectif d'analyser l'incidence et la nature des effets indésirables oculaires induit par le traitement. Les facteurs de prédisposition à développer ces effets étaient également évalués. 46 patients ont été inclus, et 34.8% ont développé un ou plusieurs effets secondaires oculaires, avec un délai médian de 12 semaines. La plupart d'entre eux étaient peu sévères, et seuls 2 patients ont dû interrompre le Dupilumab. Les patients présentant, avant la mise en place du traitement, une sécheresse oculaire avec kératite ponctuée superficielle, un eczéma des paupières, une allergie alimentaire ou un taux élevé d'IgE totales sériques étaient plus susceptibles de développer les effets indésirables oculaires. Il était ainsi conseillé d'adresser les patients présentant un eczéma des paupières et une sécheresse oculaire aux ophtalmologues, avant même la mise sous traitement, afin d'optimiser les soins d'hydratation oculaire et de prévenir l'apparition d'effets indésirables majeurs.(95)

La dernière étude, menée sur 96 patients, était cette fois-ci rétrospective. Elle avait pour objectif d'analyser les caractéristiques des patients non-répondeurs au traitement. Les consommations d'alcool et de tabac ont été retrouvés comme facteurs de risque de non-réponse. Cette étude montrait également qu'il était intéressant de poursuivre le traitement jusqu'à huit mois (M8) afin d'espérer une réponse optimale chez les patients non répondeur au quatrième mois (M4). Un SCORAD40 atteint à M4 pourrait être un facteur prédictif de réponse tardive au traitement.(65)

## 2 Deuxième partie : Notre étude

---

### 2.1 Objectif de l'étude

De nombreuses études ont tenté d'objectiver l'efficacité et la tolérance au long cours du traitement en vie réelle. Néanmoins il y a peu de données concernant l'efficacité au-delà d'un an de traitement. L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'efficacité optimale du traitement à 1 an de traitement.

Nos objectifs secondaires étaient d'analyser l'efficacité au-delà d'un an ; d'analyser les facteurs déterminants pour une bonne réponse à 1 an, ainsi que les facteurs déterminants d'une bonne réponse rapide, à 4 mois ; d'analyser également l'inefficacité, la sécurité et les arrêts du traitement.

### 2.2 Matériels et méthodes

#### 2.2.1 Design de l'étude

Notre étude est monocentrique, rétrospective, menée au CHU Larrey de Toulouse entre février 2017 et août 2021. Nous avons inclus des patients atteints de DA, traités par Dupilumab dans le cadre de l'ATU et l'AMM. Ils correspondent à des patients présentant une DA modérée à sévère, avec résistance, contre-indication ou intolérance à la Ciclosporine.

#### 2.2.2 Critères d'évaluations

Le critère principal de notre étude a été défini par une amélioration de 75 % du SCORAD (SCORAD 75) et/ou un IGA 0-1 à 1 an de traitement (M12). Cette définition correspond à une réponse optimale.

Les critères secondaires ont été définis par :

- Une perte ou absence d'efficacité, définie par un IGA supérieur ou égal à 3, une amélioration de maximum 20% du SCORAD initial avant l'arrêt du traitement, un arrêt pour inefficacité, ou l'ajout d'un traitement systémique

- L'évaluation d'une réponse dite satisfaisante, c'est-à-dire l'amélioration de 50% du SCORAD (SCORAD 50) et/ou un IGA 0-1-2 à 1 an de traitement ;
- Les facteurs déterminants de bonne réponse au traitement à 1 an ;
- Les facteurs déterminants de réponse rapide, à M4 ;
- La poursuite de l'efficacité au cours du temps, après 12 mois

### 2.2.3 Évaluation clinique

Les patients de notre cohorte ont, tout d'abord, été évalués avant de débiter le Dupilumab (M0) puis, pour la plupart, à M1, M3, M4, M8, M12. Le suivi a ensuite été semestriel ou annuel.

Un interrogatoire relativement exhaustif était réalisé à M0 et devait renseigner :

- L'âge de début de la DA ;
- Les antécédents médicaux d'atopie, personnels et familiaux, des patients ;
- Les consommations de toxiques : alcool, tabac, cannabis ;
- Les traitements déjà reçus pour la DA : topique : DC puissants et Tacrolimus ; et systémique : photothérapie, Ciclosporine, Méthotrexate, Mycophénolate mofetil, Azathioprine ;
- L'âge lors de la mise en place du traitement par Dupilumab

Une évaluation clinique était réalisée à chaque visite, comprenant :

- La gravité clinique de la DA évaluée grâce à différents scores :
  - Le SCORAD ;
  - EVA prurit ;
  - EVA perte de sommeil ;
  - L'IGA ;
  - La consommation de traitements topiques DC en g/mois ;
  - La consommation de tacrolimus en g/mois.
- La qualité de la vie liée à la DA par le DLQI.

Les événements indésirables ont été recueillis lors de chaque consultation.

## 2.2.4 Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et écart-type, ou leur médiane et quartile 1 et 3 tandis que les variables qualitatives ont été décrites par la proportion de chacune de leur catégorie.

Pour chercher des facteurs de bonne réponse au traitement à 12 mois nous avons comparé les patients ayant ou non une efficacité optimale (définie par une amélioration de 75% du SCORAD par rapport au SCORAD pré-thérapeutique, et/ou un IGA à 0-1) ou une efficacité satisfaisante (c'est-à-dire un SCORAD50 et/ou un IGA à 0-1-2) à l'aide de Chi2 pour les variables qualitatives (ou Fisher en cas d'effectifs d'une des catégories inférieurs à 5) et de T-test ou Wilcoxon en cas de non normalité de la répartition pour les variables quantitatives.

Pour analyser les facteurs associés au délai de survenue d'une efficacité optimale ou satisfaisante nous avons réalisé des courbes de survie selon la méthode de Kaplan-Meier, en considérant comme événement la première survenue d'une efficacité. Des modèles de Cox univariés ont été analysés pour évaluer les facteurs associés à un délai de l'efficacité.

Une valeur  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Caractéristiques générales initiales de la population

Au total, 154 patients ont été inclus dans notre étude (59.1% d'hommes, nombre (n) : 91), l'âge médian était de 41.2 ans. Le poids moyen était de 70,1kg.

Une consommation quotidienne de tabac, d'alcool et de cannabis a respectivement été déclarée par 62 (47.3%), 41 (33.3%) et 13 (11.2%) patients (**Tableau 1**).

La médiane de suivi était de 24.2 mois IQR[12, 34.3]. La durée maximale de suivi était de 56 mois.

Caractéristiques initiales de la population	Nombre (n=154)
- Variable qualitative : nombre (%)	
- Variable quantitative : moy (Écart Type)	
Caractéristiques générales	
- Homme	- 91 (59,1%)
- Age	- 41.2 (15)
- Poids	- 70.1 (14,5)
- Consommateur actif de tabac / paquet-année	- 62 (47,3%)
- Consommateur actif de cannabis	- 13 (11,2%)
- Consommateur régulier d'alcool	- 41 (33,3%)
Profil atopique initial des patients	
- Comorbidités atopiques	
Asthme	- 90(64,7%)
Conjonctivite allergique	- 97 (74,6%)
Rhinite allergique	- 97 (74,6%)
- Antécédent familial d'atopie	- 79 (65,3%)
- Age moyen de début de la DA	- 12.3 (18,3)
Traitements antérieurs reçus pour la DA	
- Photothérapie	- 75 (53,6%)
- Ciclosporine	- 94 (66,2%)
- Méthotrexate	- 47 (32,9%)
Sévérité de la DA à l'initiation du dupilumab	
- SCORAD	- 47.3 (15.8)
- EVA prurit	- 6.1 (2.6)
- EVA trouble du sommeil	- 4.6 (3.4)
- IGA1	- 13 (11%)
- IGA2	- 24 (20,3%)
- IGA3	- 51 (43,2%)
- IGA4	- 28 (23,7%)
- DLQI	- 13.5 (7.6)
- DC puissants en gramme (g)/mois	- 180,1
- Tacrolimus en g mois	- 133.7
Biomarqueurs de l'inflammation de type 2	
- Taux d'IgE totales sériques	- 9038,8 (14226,7)
- Taux d'éosinophiles sanguins	- 525,4 (541)

**Tableau 1** : Caractéristiques initiales de la population

### 2.3.2 Profil atopique initial de la population

La quasi-totalité des patients de notre cohorte présentait au moins un autre antécédent d'atopie personnel autre que la DA. Des antécédents d'asthme, de rhinite allergique et de conjonctivite allergique étaient présents chez respectivement 90 (64,7%), 97 (74,6%) et 97 (74,6%) des patients. Des antécédents familiaux d'atopie étaient déclarés chez deux tiers des patients (65,3%).

L'âge moyen du début de la DA était de 12,3 ans.

Au total 66.2 % des patients avaient reçu de la ciclosporine pour leur DA, 50% des séances de photothérapie (UVA1 et UVB confondus) et 32.9% du méthotrexate.

### 2.3.3 Sévérité de la DA à l'initiation du dupilumab (M0)

Avant traitement, le SCORAD moyen était de 47.6, l'EVA prurit de 6.1, l'EVA trouble du sommeil de 4.6 et le DLQI de 13.6. Il y avait 51,3% des patients présentant un score IGA  $\geq 3$ , indiquant une DA modérée à sévère.

Le taux moyen d'IgE était à 9038,8 kU/L, le taux moyen d'éosinophile était à 525.4/mm<sup>3</sup> et 3 patients présentaient une hyperéosinophilie correspondant à un taux d'éosinophiles sanguins  $> 1500/\text{mm}^3$ .

La quantité moyenne de DC puissants utilisée était de 180.1 g/mois et de 133.7 g/mois de tacrolimus.

### 2.3.4 Efficacité optimale du Dupilumab après un an de traitement (M12)

A M12, 86 patients ont eu une évaluation de leur SCORAD, sur 89 patients vus en consultation. 50 patients, soit 58% des patients, présentaient à ce moment-là un SCORAD75 et/ou un IGA 0-1, c'est-à-dire une efficacité optimale.

A M12, le SCORAD moyen était de 19.9, l'EVA prurit moyen était de 2.1, l'EVA perte de sommeil moyen était de 1.2, et l'IGA moyen était de 1.2.

La consommation moyenne de dermocorticoïdes sur un mois était de 48,2 g, et la consommation moyenne de tacrolimus topique sur un mois était de 17.5 g.

32 patients, soit 37% des patients suivis à un an, présentaient au moins un effet indésirable du traitement.

### 2.3.5 Critères secondaires de l'étude

#### 2.3.5.1 Facteurs déterminants d'une réponse optimale à 1 an (SCORAD75 et/ou IGA 0-1)

Le **tableau 2** présente les caractéristiques cliniques et biologiques des patients répondeurs optimaux et non répondeurs optimaux.

Variables (nombre = n) - Variable qualitative : nombre (%) - Variable quantitative : moy (Écart Type)	Patients non répondeurs optimaux (n = 36)	Patients répondeurs optimaux (n = 50)	Valeur significative : p <0.05
<b>Caractéristiques à M0</b>			
- Homme	- 23 (63.9%)	- 34 (68%)	0.82
- Age	- 40,7 (14.9)	- 45,4 (15.4)	0.202
- Poids en kilogramme	- 72 (16.2)	- 69 (14.1)	0.368
- Tabagisme actif ou sevré	- 18 (51.4%)	- 18 (40%)	0.518
- Consommateur actif de cannabis	- 6 (18.8%)	- 5 (12.2%)	0.749
- Consommation active d'alcool	- 10 (30.3%)	- 13 (30.2%)	1
- Comorbidités atopiques			
Asthme	- 20 (60.6%)	- 36 (73.5%)	0.237
Conjonctivite allergique	- 25 (71.4%)	- 36 (80%)	0.433
Rhinite allergique	- 25 (71.4%)	- 36 (80%)	0.433
- Antécédent familial d'atopie	- 20 (60.6%)	- 27 (64.3%)	0.368
- Age moyen de début de la DA	- 7.6 (14.9)	- 15.8 (21.6)	0.052
Traitements antérieurs reçus pour la DA			
- Ciclosporine	- 24 (68.6%)	- 28 (62.2%)	0.64
- Méthotrexate	- 12 (34.3%)	- 17 (37%)	0.82
Biomarqueurs de l'inflammation de type 2			
- Taux d'IgE totales sériques en kU/L	- 8607.8 (12730.6)	- 11306.4 (18912)	0.432
- Taux d'éosinophiles sanguins par mm <sup>3</sup>	- 539.6 (363.3)	- 505.8 (650.9)	0.224

**Tableau 2** : Comparaison entre les patients répondeurs optimaux, et les non répondeurs optimaux, à M12, en fonction de certaines caractéristiques retenues à M0

Nous avons pris en compte le sexe, l'âge, le poids, la consommation de tabac, d'alcool, de cannabis, les comorbidités atopiques (asthme, conjonctivites allergiques, rhinite allergique), l'âge au début de la DA, les antécédents familiaux atopiques, les traitements antérieurs (ciclosporine, méthotrexate), le taux d'IgE et le taux d'éosinophiles sanguins, à M0.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients répondeurs optimaux et les patients non répondeurs optimaux à M12.

La même analyse a été réalisée pour les patients présentant une réponse satisfaisante à M12. Aucun facteur n'a été identifié non plus.

### 2.3.5.2 Evaluation d'une réponse satisfaisante à M12

Elle est définie par une amélioration de 50% du SCORAD par rapport au SCORAD pré-thérapeutique, et/ou un IGA à 0, 1 ou 2. Cette réponse est atteinte à M12 pour 73 patients, soit 85 %.

### 2.3.5.3 Efficacité au-delà de 1 an :

A 2 ans (M24), 47 patients étaient encore suivis. Nous retrouvions un SCORAD moyen à 18.5, un EVA prurit moyen à 1.8, un EVA perte de sommeil moyen à 0.9 et un IGA moyen à 1.1.

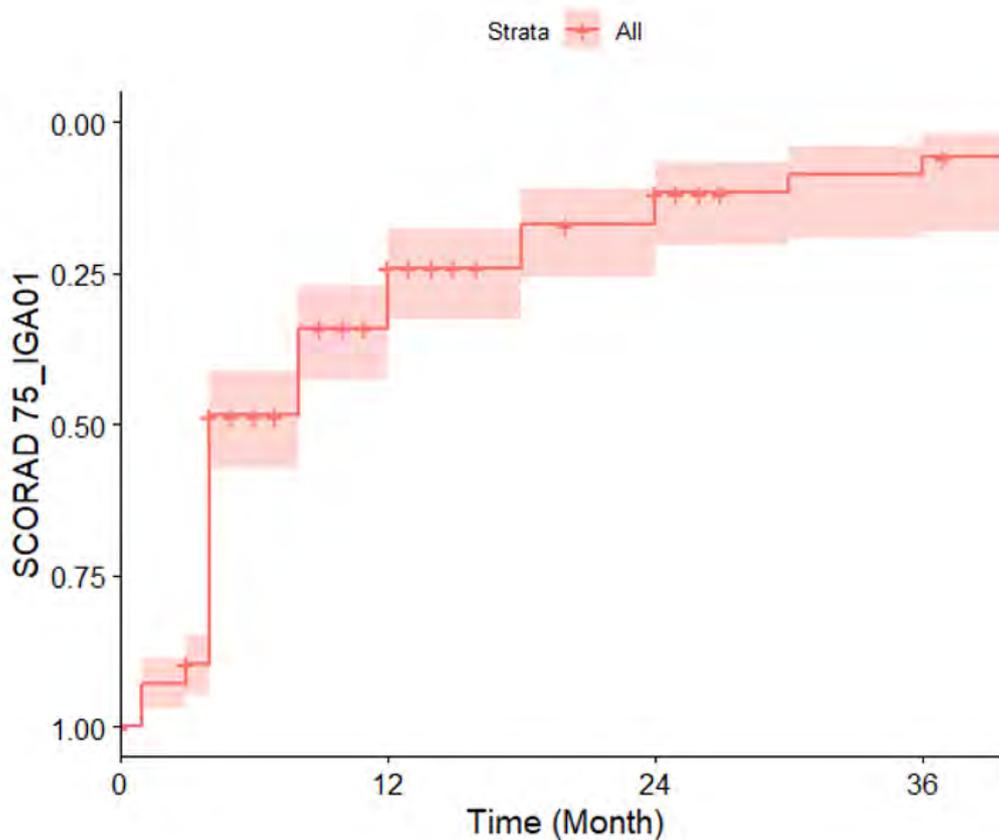
Sur les 47 patients, 33 avaient une évaluation du score IGA et 23 patients avaient atteint un IGA 0-1, soit 69% des patients. 30 patients avaient, eux, un IGA à 0, 1 ou 2 soit 91% des patients. La quantité moyenne de dermocorticoïdes utilisés sur un mois était de 31 grammes.

A 3 ans (M36), 27 patients étaient suivis. Nous retrouvions un SCORAD moyen à 18.8, un EVA prurit moyen à 2, une EVA perte de sommeil moyen à 0.6 et un IGA moyen à 1.6. Parmi ces 27 patients, 13 avaient une évaluation du score IGA. 9 patients parmi eux avaient un IGA à 0 ou 1, soit 69%. 12 patients avaient un IGA à 0, 1 ou 2, soit 92% des patients. La quantité moyenne de dermocorticoïdes utilisés sur un mois était de 33 grammes. Le **tableau 3** récapitule ces différents résultats.

	M12 (n = 89)	M24 (n=47)	M36 (n=27)
SCORAD moyen	19.9 (15.2 sd)	18.5 (12 sd)	18.8 (12.9 sd)
Diminution du SCORAD moyen (%)	52.6 (40.3 sd)	55.8 (33.1 sd)	52.9 (36.5 sd)
EVA prurit moyen	2.1	1.8	2
EVA perte de sommeil moyen	1.2	0.9	0.6
IGA moyen	1.2	1.1	1.6

**Tableau 3** : Tableau récapitulatif des scores moyens à 1, 2, et 3 ans

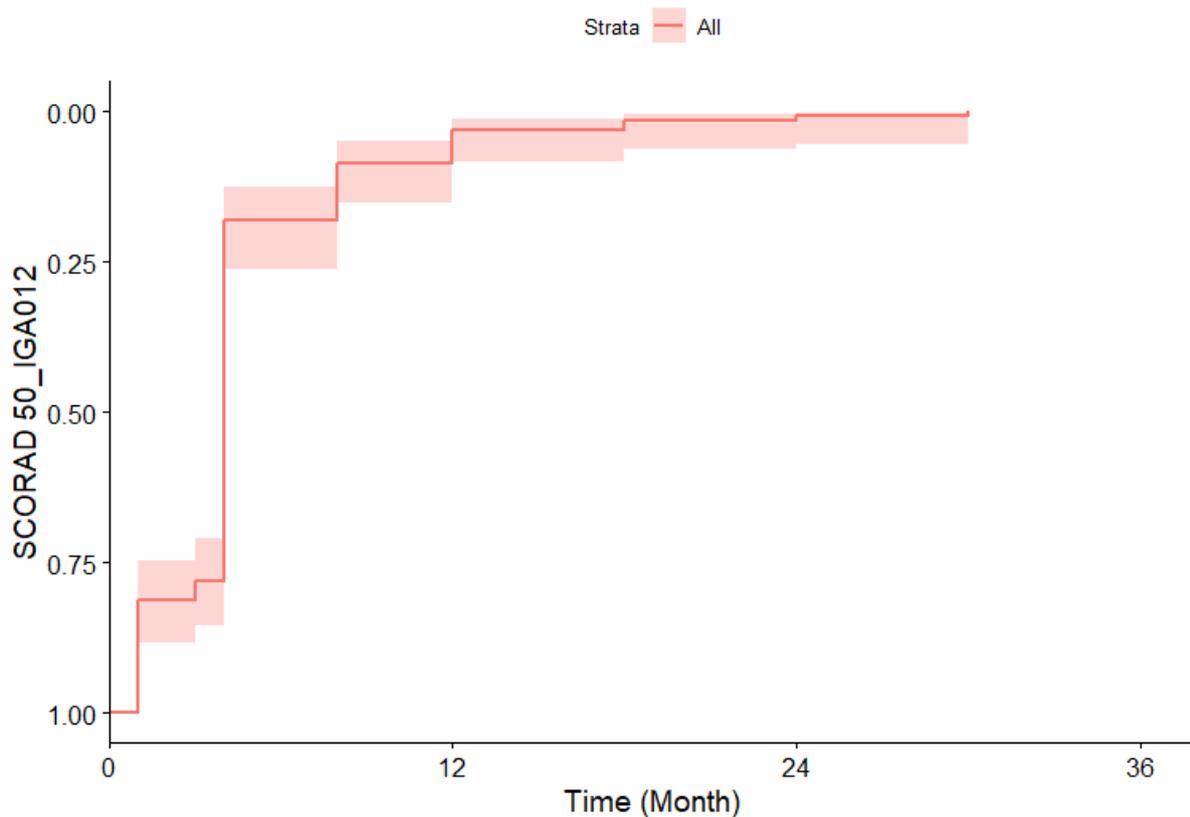
La courbe de Kaplan Meier représentant l'efficacité optimale au cours du temps est représentée par la **figure 31**.



**Figure 31** : Courbe de Kaplan Meier représentant l'efficacité optimale en fonction du temps en mois

Cette courbe montre que l'efficacité optimale était atteinte pour 50% des patients dès le quatrième mois de traitement. Par la suite, la courbe monte progressivement, puis s'aplatie. Les croix représentent les censures. Il s'agit d'une analyse en survie. Presque la totalité des patients finissaient par atteindre l'efficacité optimale de traitement.

Concernant l'efficacité satisfaisante, là encore la médiane est de 4 mois. La courbe de Kaplan-Meier est représentée ci-dessous par la **figure 32** :



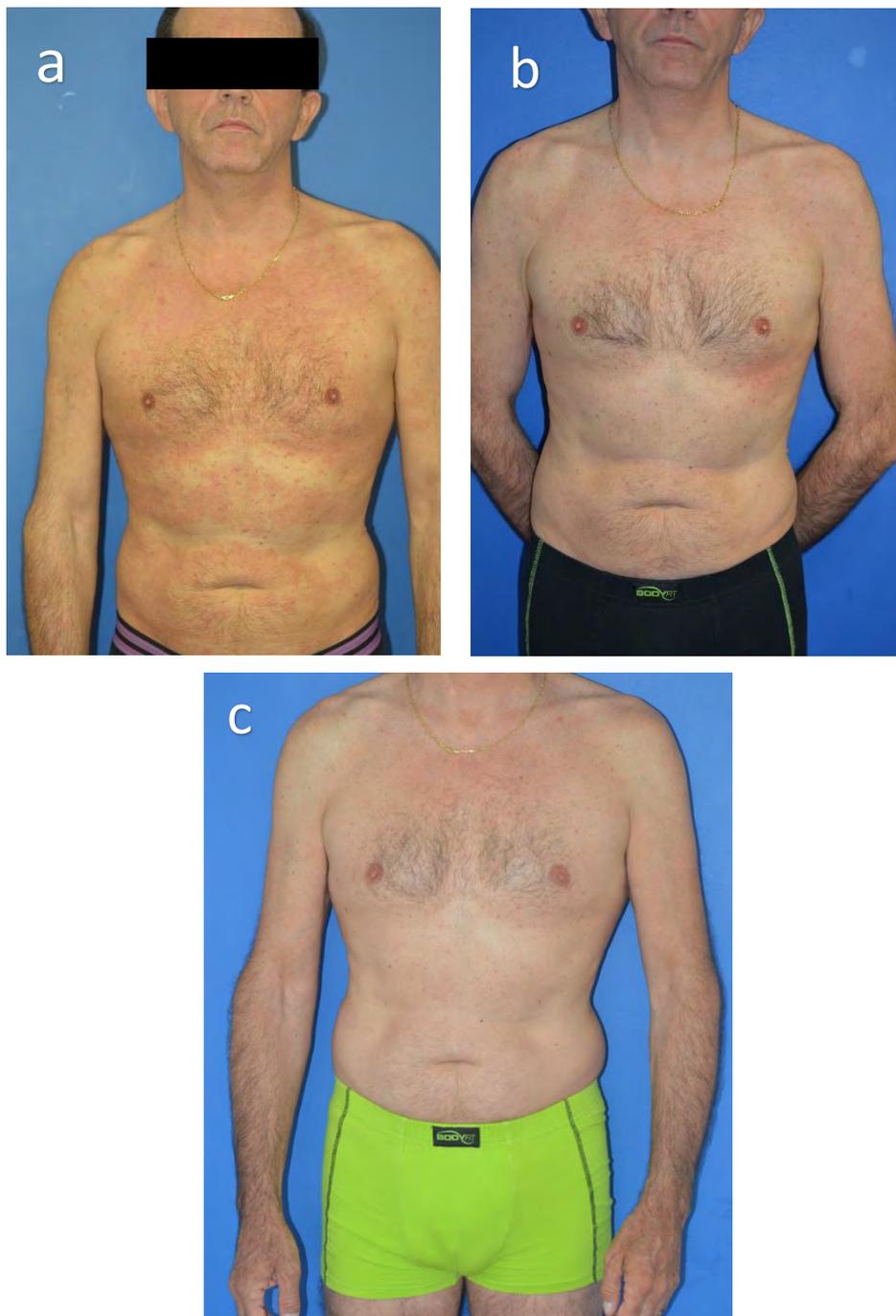
**Figure 32** : Courbe de Kaplan Meier représentant l'efficacité satisfaisante en fonction du temps en mois

Là encore, l'efficacité satisfaisante était atteinte rapidement pour la plupart des patients. La courbe ressemble à la précédente, et 100% des patients atteignaient le SCORAD50 et/ou l'IGA 0-1-2 au cours du suivi.

Des photographies ont été prises lors des suivis des patients, permettant une comparaison régulière. Nous prenons ici l'exemple de 3 patients du service, traités par Dupilumab, avec photographies prises avant le début du traitement, puis lors du suivi. **(Figures 33, 34, 35)**



**Figure 33** : Patiente présentant une DA sévère, traitée par Dupilumab depuis octobre 2017.  
a- Avant initiation du traitement / b – A 1 an / 2- A 2 ans / d- A 3 ans  
*Photographies du service de dermatologie du CHU de Toulouse*



**Figure 34** : Patient présentant une DA sévère, traitée par Dupilumab depuis avril 2017.  
a- Avant initiation du traitement / b – A 9 mois de traitement / c- A 2 ans de traitement  
*Photographies du service de dermatologie du CHU de Toulouse*



**Figure 35** : Patient présentant une DA sévère, traitée par Dupilumab depuis mai 2017.  
a- Avant initiation du traitement / b – A 10 mois de traitement / c- A 3 ans de traitement  
*Photographies du service de dermatologie du CHU de Toulouse*

### 2.3.5.4 Facteurs déterminants d'une réponse rapide :

A 4 mois de traitement, nous avons recueilli des données chez 118 patients. 91 patients atteignaient un SCORAD50 ou un IGA 0-1-2. Nous avons tenté de trouver des facteurs déterminants de réponse satisfaisante rapide chez ces patients.

Variables (nombre = n) - Variable qualitative : nombre (%) - Variable quantitative : moy (Écart Type)	Patients non répondeurs (n = 27)	Patients répondeurs de façon satisfaisante (n = 91)	Valeur significative : p <0.05
<b>Caractéristiques à M0</b>			
- Homme	- 14 (51.9%)	- 59 (64.8%)	0.262
- Age	- 37.9 (15.6)	- 42.9 (14.3)	0.202
- Poids en kilogramme	- 71 (20.4)	- 69.5 (12.9)	0.368
- <b>Tabagisme actif ou sévré</b>	- <b>18 (81.8%)</b>	- <b>36 (43.4%)</b>	<b>0.002</b>
- Consommateur actif de cannabis	- 3 (16.7%)	- 9 (11.4%)	0.691
- <b>Consommation active d'alcool</b>	- <b>14 (66.7%)</b>	- <b>22 (27.2%)</b>	<b>0.002</b>
- Comorbidités atopiques			
Asthme	- 13 (54.2%)	- 58 (67.4%)	0.239
Conjonctivite allergique	- 19 (76%)	- 63 (78.8%)	0.786
Rhinite allergique	- 19 (76%)	- 63 (78.8%)	0.786
- Antécédent familial d'atopie	- 18 (78.3%)	- 49 (64.5%)	0.31
- Age moyen de début de la DA	- 9.3 (14.1)	- 13.5 (19.3)	0.052
Traitements antérieurs reçus pour la DA			
- Ciclosporine	- 20 (76.9%)	- 57 (65.5%)	0.342
- Méthotrexate	- 10 (38.5%)	- 27 (31%)	0.485
Biomarqueurs de l'inflammation de type 2			
- Taux d'IgE totales sériques en kU/L	- 12061.8 (16409.5)	- 8881.5 (14673.4)	0.921
- Taux d'éosinophiles sanguins par mm <sup>3</sup>	- 538.1 (333.9)	- 541.2 (623.8)	0.149

**Tableau 4** : Comparaison entre les patients présentant un SCORAD50 à M4 et les non répondeurs, en fonction de leurs caractéristiques à M0.

Nous retenons l'alcool et le tabac comme facteurs déterminants de réponse satisfaisante précoce (M4).

A M8, seul l'alcool est retrouvé de manière significative.

En analyse de survie cette fois-ci, avec un modèle de Cox, il est retrouvé un rôle significatif de l'alcool. Les patients buvant de l'alcool auraient donc moins de chance d'obtenir une efficacité du traitement rapidement. (**Tableau 5**)

Variables à M0	Hazard ratio	Valeur significative : p <0.05
- Sexe masculin	- 1.15 (0.79,1.66)	0.465
- Age	- 1.0004 (0.9886,1.0123)	0.948
- Age de début de la DA	- 1.0074 (0.9975, 1.0175)	0.145
- Antécédent d'asthme	- 1.31 (0.88,1.94)	0.181
- Antécédent de rhinite allergique	- 0.93 (0.6, 1.46)	0.758
- Antécédent conjonctivite allergique	- 0.93 (0.6,1.46)	0.758
- Antécédent familial atopique	- 1.06 (0.69,1.61)	0.798
- IgE totaux	- 1 (1,1)	0.679
- Tabagisme	- 0.79 (0.54,1.16)	0.233
- Consommateur actif de cannabis	- 0.89 (0.47,1.67)	0.713
- <b>Consommation active d'alcool</b>	- <b>0.54 (0.35,0.83)</b>	<b>0.005</b>
- Taux d'éosinophiles	- 0.9999 (0.9994,1.0003)	0.638
Traitements antérieurs reçus pour la DA		0.463
- Ciclosporine	- 0.86 (0.59,1.27)	0.842
- Méthotrexate	- 0.96 (0.65,1.42)	0.368
- Tacrolimus	- 1.26 (0.83,1.91)	0.286

**Tableau 5** : Résultats des modèles de Cox univariés

#### 2.3.5.5 Evaluation de l'inefficacité :

L'absence ou la perte d'efficacité a été définie dans notre étude par l'ajout d'un traitement systémique, l'arrêt du traitement pour cause d'inefficacité, un IGA à au moins 3 et/ou une amélioration de maximum 20% du SCORAD initial avant l'arrêt du traitement.

Nous avons dans notre cohorte uniquement 16 patients concernés, ce qui rend une analyse statistique impossible. Cela correspond à 10% des patients.

Au total, 24 patients ont stoppé le traitement, soit 16% des patients de notre cohorte.

Les raisons des arrêts étaient les suivantes :

- 11 patients ont arrêté le traitement à cause d'effets indésirables
- 9 patients ont arrêté le traitement à cause d'une inefficacité de traitement
- 1 patiente enceinte a arrêté le traitement
- 1 patient a arrêté car le suivi était trop contraignant
- 1 patient a arrêté car son eczéma avait disparu
- 1 patient a arrêté car le diagnostic a été modifié

Un traitement systémique par Methotrexate a été ajouté au Dupilumab chez 7 patients, soit 4.5% de la totalité des patients. Cet ajout a permis la poursuite du traitement chez 6 patients. Un

patient a finalement arrêté le Dupilumab malgré l'ajout du Methotrexate, devant une inefficacité.

9 patients seulement ont arrêté le traitement suite à une inefficacité, soit 6% de la cohorte entière.

### 2.3.6 Sécurité

92 patients de notre cohorte rapportaient au moins un effet indésirable à au moins une consultation de suivi, soit 60% des patients.

A M12, 32 patients rapportaient au moins un effet indésirable du traitement, soit 36% des patients suivis. Les plus fréquents étaient oculaires, à type de conjonctivite et blépharite. Certains patients ont décrit plusieurs effets indésirables (**Tableau 6**).

Au total, dans l'ensemble du suivi, 11 patients ont arrêté le Dupilumab pour effets indésirables, soit 7% de la totalité de la cohorte. 8 patients présentaient des effets indésirables oculaires, un patient une hépatopathie, un patient un syndrome dépressif et un patient une éruption cutanée paradoxale.

Effets indésirables	A M12 (n= 89) nombre (%)
Effets indésirables oculaires :	
- Conjonctivite	19 (21%)
- Blépharite	3 (3.3%)
- Syndrome sec oculaire	5 (5,6%)
- Larmolement	1 (1.1%)
Autres effets indésirables	
- Douleur au point d'injection	2 (2.2%)
- Asthénie après injection	1 (1,1%)
- Prurit des plis	1 (1.1%)
- Hyperéosinophilie	1 (1.1%)
- Erythème de la face	5 (5.6%)
- Syndrome dépressif	1 (1.1%)
- Diarrhées	1 (1.1%)

**Tableau 6** : Effets indésirables rapportés à M12

### 2.3.7 Données manquantes

A M12, il nous manquait les données de 65 patients, les causes rapportées étaient multiples :

- 31 patients avaient leur suivi prévu à M8 ou M18 ;
- 3 patients ont réalisé le suivi dans un autre centre hospitalier que notre CHU ;
- 18 patients n'étaient pas encore à M12 du traitement lors du recueil de données ;
- Pour 1 patient aucun score n'a été réalisé ;
- 7 patients ont arrêté le traitement : 2 pour effets indésirables oculaires, 1 pour non délivrance de traitement, 1 pour éruption cutanée paradoxale, 1 pour changement de diagnostic, 2 pour inefficacité
- 5 patients ont été perdus de vue.

## 2.4 Discussion

### 2.4.1 Efficacité du Dupilumab à un an de traitement (M12)

A M12, 58% des patients de notre cohorte présentaient une efficacité optimale, définie par un SCORAD75 et/ou un IGA à 0 ou 1. Ces résultats sont inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature, dans plusieurs études menées en vie réelle, avec évaluation à 52 semaines de traitement. C'est le cas d'une étude italienne(96), menée sur 253 patients, qui retrouvait à 52 semaine, un EASI50, 75 et 90 chez respectivement 98.3%, 86.7% et 64.2%. Dans cette étude, 34.8% des patients ont présenté un effet indésirable et 5.1% ont arrêté le traitement.

En Corée du Sud, une étude menée sur 99 patients, montrait elle un EASI75 atteint chez 90.2% des patients à 52 semaines(97). Ce pourcentage était supérieur à de nombreuses études. Il y avait été démontré également que les femmes avaient souvent une bonne réponse au traitement, et qu'un taux LDH et d'éosinophiles augmentés étaient pourvoyeurs de mauvaise réponse au traitement.

Une étude anglaise montrait elle des résultats plus proches des nôtres, avec un EASI75 atteint chez 63.3% des patients à 1 an de traitement(98).

Au Canada, une étude rétrospective menée sur 52 patients cherchait à évaluer le pourcentage de patients atteignant un IGA0/1, à 1 an de traitement. Ceci a été le cas chez 54% des patients, pourcentage qui se rapproche de nos résultats également. 29% des patients avaient déclarés un effet secondaire, et 12% des patients ont arrêté le traitement.(71) Une autre étude Canadienne, multicentrique, rétrospective, retrouvait un IGA 0-1 chez 58% des patients, à 52 semaine(76).

Notre critère principal d'évaluation de l'efficacité était le SCORAD, et non pas l'EASI. Pour rappel, la grande différence entre ces deux scores réside dans l'évaluation des signes subjectifs que sont l'évaluation du prurit et de la perte de sommeil par le patient lui-même. Le SCORAD pourrait donc majorer l'estimation de la gravité de la DA comparativement à l'EASI. Ce dernier ne tient pas non plus compte de la xérose, et du suintement. La xérose est un paramètre majeur de la DA, souvent encore présent lorsque le patient est blanchi. Il est ainsi possible que le SCORAD surestime la gravité de la DA comparativement à l'EASI. Cela pourrait expliquer que les études mesurant l'EASI présentent souvent de meilleurs résultats que celles évaluant les variations de SCORAD. De plus, le SCORAD serait un meilleur reflet du POEM (Patient Oriented Eczema Measure), qui évalue la sévérité de la DA par le patient.(99)

Une étude espagnole, menée sur seulement 11 patients, évaluait l'évolution du SCORAD en fonction du temps, chez les patients traités par Dupilumab(100). Le SCORAD moyen avant initiation du traitement était de 61.7, plus élevé que dans notre étude. Le SCORAD moyen à 1 an était de 5.3, alors qu'il est de 19.9 dans notre étude. A noter que cette étude manquait néanmoins de puissance, avec seulement 11 patients inclus.

#### 2.4.2 Facteurs déterminants de bonne réponse au traitement

A M4, les patients consommant alcool et tabac semblaient présenter une moins bonne réponse au traitement. Cette significativité n'est pas retrouvée à M12. En analyse de survie, seul l'alcool est retrouvé de façon significative, indiquant que les patients consommant de l'alcool ont moins de chance d'obtenir rapidement une efficacité optimale au traitement.

L'alcool et le tabac sont des comorbidités décrites chez les patients atteints de DA (101). Une association entre consommation alcool-tabagique et mauvaise réponse du traitement à M4 avait déjà été retrouvée sur notre cohorte il y a 2 ans, lorsqu'elle comportait 96 patients(65). Le fait de retrouver les mêmes résultats, avec une cohorte plus large nous conforte dans l'idée qu'une association significative existe entre ces facteurs et l'efficacité du traitement à M4.

Le lien entre consommation d'alcool notamment durant la grossesse, et développement d'une dermatite atopique n'est pas très clair. L'alcool favoriserait l'immunité TH2 au dépend de l'immunité TH1, favorisant ainsi en théorie le risque de DA(102). Certaines études montrent en effet un lien entre consommation d'alcool durant la grossesse et développement de DA(103,104), alors que d'autres études ne retrouvent pas ce lien de façon significative(105). Une méta-analyse incluant 18 études a été réalisée en 2018, retrouvant une association positive entre la consommation d'alcool durant la grossesse et le développement de DA durant la petite enfance. Par contre, il n'a pas été démontré d'association entre la consommation d'alcool et la DA de l'adolescent ou de l'adulte(106).

Concernant les patients traités par Dupilumab, il a été rapporté des cas de flush après absorption d'alcool(107). Le mécanisme physiopathologique n'est pas connu.

En ce qui concerne le tabac, dans notre étude, un lien significatif est retrouvé à M4, mais n'est plus retrouvé à M8, ni sur l'analyse en modèle de Cox (analyse de survie). Les patients tabagiques présenteraient donc une efficacité moindre en début de traitement seulement.

La fumée de cigarette altère la qualité de la peau, notamment en perturbant la structure lipidique de par ses effets oxydants(108). De plus, son inhalation chronique altère le système immunitaire, à la fois inné et adaptatif(109). Une méta-analyse incluant 86 études dans 39 pays, portant sur 680 176 patients, a été réalisée(110). Il a été retrouvé un risque plus important de développer une DA dans l'enfance chez les patients présentant un tabagisme actif ou passif. Par contre, il n'a pas été retrouvé de lien significatif entre développement de DA et tabagisme maternel pendant la grossesse. La limite principale de cette méta-analyse était que les études étaient toutes transversales. Il était ainsi impossible de déterminer une temporalité entre tabagisme et DA, hormis pour le tabagisme maternel pendant la grossesse.

### 2.4.3 Efficacité au long cours, au-delà d'un an de traitement

Les courbes de Kaplan Meier réalisées dans notre étude montraient que la quasi-totalité des patients atteignaient un SCORAD75 et/ou un IGA 0-1 au cours du temps. Pour la plupart des patients, l'efficacité optimale était retrouvée dès M4. Par la suite, une grande partie des patients l'atteignaient entre M8 et M12, puis quelques-uns jusqu'à M36. L'étude réalisée sur notre cohorte en 2020 avait démontré que, chez les patients non répondeurs optimaux à M4, il était intéressant de poursuivre le traitement jusqu'à M8 pour atteindre l'objectif(65). Notre étude semble tout à fait en accord avec cette notion. Concernant l'efficacité satisfaisante, la courbe de Kaplan Meier était superposable, la principale différence étant que la totalité des patients atteignait l'objectif de SCORAD 50 et/ou IGA0-1-2.

Ces courbes montrent un gain d'efficacité au cours du temps pour les patients n'ayant pas atteint une efficacité satisfaisante ou optimale rapidement. Cependant, il est important de se rappeler qu'il s'agissait d'une étude en vie réelle. Ainsi les patients ont pu compenser l'efficacité non suffisante du traitement par une utilisation plus importante de dermocorticoïdes ou de tacrolimus topique. La consommation moyenne de dermocorticoïdes semble pourtant avoir diminuée au fil du temps et s'être stabilisée à environ un tube/mois, mais ils nous manquaient les données de nombreux patients.

Nous pouvons également remarquer que les SCORAD moyen, EVA prurit moyen, EVA perte de sommeil moyen et IGA moyen sont globalement stables à M12, M24 et M36, indiquant un maintien de l'efficacité du traitement.

A notre connaissance, aucune étude en vie réelle n'a évalué un suivi du traitement au-delà de 52 semaines. Une étude de phase 3 a été réalisée en 2020, évaluant l'efficacité et la sécurité du Dupilumab jusqu'à 148 semaines, soit presque 3 ans. Il s'agissait d'une étude d'extension, multicentrique, menée sur des patients précédemment inclus dans des essais de phase 1 à 3. 2677 patients étaient inclus et 347 étaient suivis jusqu'à 148 semaines(111). Il y a été démontré que le pourcentage de patients atteignant un EASI-75 était de 91.3%, 91.8% et 96.6% à respectivement 100, 124 et 148 semaines. Le pourcentage de patients atteignant un IGA 0-1 était de 58.1%, 59.2% et 74.1% à respectivement 100, 124 et 148 semaines. L'utilisation concomitante de corticoïdes topiques et de tacrolimus topiques étaient autorisée. L'étude montrait une amélioration continue des symptômes de la DA au-delà de la 52<sup>ème</sup> semaine. Les limites de cette étude de phase 3 étaient que les patients recevaient le Dupilumab à 300mg toutes les semaines, et non toutes les 2 semaines. Néanmoins, des études contrôlées ont démontré qu'il n'y avait pas de différence de sécurité et d'efficacité entre ces deux modalités (63), suggérant que les résultats seraient similaires avec une utilisation du traitement toutes les 2 semaines comme il est réalisé en vie courante depuis sa commercialisation.

#### 2.4.4 Evaluation de l'inefficacité et de l'arrêt du traitement

Nous avons défini l'absence ou la perte d'efficacité du traitement par l'ajout d'un traitement systémique, ou un IGA à au moins 3 et/ou une amélioration de maximum 20% du SCORAD initial avant l'arrêt du traitement. Seulement 16 patients étaient concernés, soit seulement 10% de notre cohorte. Ils correspondent aux 9 patients ayant arrêté le traitement par inefficacité, et les 7 chez qui nous avons ajouté au Dupilumab du Methotrexate.

Au total, 24 patients, soit 16% de la totalité des patients ont arrêté le traitement : 37% d'entre eux pour inefficacité, et 45% pour cause d'effet indésirable. Cette proportion d'arrêt de traitement se rapproche de celles retrouvées dans la littérature ; notamment dans l'étude canadienne de *Georgakopoulos et al.* Pour rappel, cette étude retrouvait également la même proportion de patients ayant atteint un IGA 0-1 à 52 semaines. Dans cette étude, 20% des patients avaient arrêté le traitement(76). Une autre étude canadienne retrouvait un pourcentage d'arrêt à 12%, avec 0.04% de la totalité de la cohorte ayant présenté un arrêt pour absence d'efficacité(71). Un taux inférieur était retrouvé dans l'étude italienne de *Nettis et al.*, avec seulement 5% de patients ayant arrêté le traitement, la plupart du temps pour cause d'effets indésirables(96). Dans cette étude, moins de 0.01% des patients arrêtaient le traitement pour

cause d'inefficacité. Une étude hollandaise menée sur 210 patients pendant 52 semaines retrouvait elle un pourcentage d'arrêt de 8%(112).

Les causes d'arrêt du traitement ont été évaluées dans une étude française menée sur 968 patients, de façon multicentrique(113). Au total, 150 patients, soit 15.5% ont arrêté le traitement, ce qui est quasi identique à nos résultats. Les principales causes d'arrêt étaient : effets secondaires (40.7%), manque d'efficacité (14.7%), manque d'efficacité et effets secondaires (15.3%), planification d'une grossesse (8%), rémission de la maladie chez 6 patients (4%) ou diverses autres raisons (17.3%). Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du Dupilumab étaient similaires à ceux retrouvés dans notre étude : effets indésirables ophtalmologiques (24%), érythème facial (8%), poussée diffuse de DA (6.7%), éosinophilie asymptomatique (4%), pelade (2.7%), psoriasis induit (2.7%). Après l'arrêt du traitement, 40% des patients ont changé de traitement systémiques, 30% ont repris des traitements locaux seuls et 20.6% ont été remis sous Dupilumab, avec un délai médian de 13 semaines. Chez ces patients, une rémission complète a été observée chez 41% des patients. Chez ceux ayant arrêté le traitement pour causes d'effets indésirables, la stratégie a été d'augmenter progressivement la posologie de traitement avec des intervalles de 3 à 8 semaines. Il n'y a pas eu de récurrence d'effets secondaires et l'efficacité a été maintenue chez 3 des patients sur 5.

Ces différents résultats attestent d'un très faible taux d'arrêt de traitement pour cause d'inefficacité. Cette faible proportion nous invite à penser que les patients sont dans la grande majorité du temps satisfaits du traitement, ce d'autant que nous avons désormais des alternatives thérapeutiques en cas d'échec du Dupilumab, que sont les anti- Janus Kinase. La plupart du temps, lorsque le traitement a été arrêté, nous avons mis en place un traitement par Baricitinib, le seul anti-JAK ayant l'AMM et le remboursement pour le moment dans la DA.

#### 2.4.5 Sécurité du traitement

Les effets indésirables les plus représentés étaient les effets oculaires, comme dans la totalité des études. A M12, 36% des patients présentaient un ES. 31% des patients suivis à M12 présentaient un effet indésirable oculaire, le plus fréquemment une conjonctivite, avec 21% des patients touchés.

Nos résultats sont similaires à ceux d'autres études menées en vie réelle, où le pourcentage de patients présentant une conjonctivite sous traitement est situé entre 15 et 35% selon les études (71,76,96,98,112,114).

Avec un recul de près de 4 ans pour certains patients, nous n'avons pas authentifié de nouveaux effets indésirables du traitement.

Sur les 92 patients présentant au moins un effet secondaire au cours du suivi, seulement 11 arrêtaient le traitement, soit seulement 7% de la totalité de la cohorte.

Ce faible pourcentage laisse deviner que les effets indésirables ne sont pas très handicapants au vu des bénéfices obtenus, et potentiellement facilement contrôlés. En effet, les conjonctivites et sécheresses oculaires, effets indésirables les plus fréquents, étaient très souvent contrôlées par la prescription de larmes artificielles, ou bien de Ciclosporine collyre. Une autre alternative a été d'espacer les injections de Dupilumab, à toutes les 3 ou 4 semaines. Une étude, basée sur notre cohorte, a été réalisée récemment, évaluant les stratégies d'espacement de dose du traitement. Cet espacement était décidé pour différentes raisons : une très bonne efficacité du traitement et/ou des effets indésirables. Une disparition des effets indésirables était obtenue chez 65% des patients, sans facteur prédictif identifié. L'étude suggérait qu'un espacement pour cause d'EI notamment oculaire était efficace pour faire disparaître l'EI, mais était associé à une perte d'efficacité du traitement(115). Pour les patients dont l'espacement a été réalisé en raison d'une bonne efficacité du traitement, un maintien de la réponse a été obtenu dans environ 60% des cas.

Un autre effet indésirable relativement fréquent a été étudié, il s'agit de l'érythème tête et cou. Une revue systématique de la littérature a été réalisée, incluant 101 patients atteints de cet effet indésirable, venant de 16 études en vie réelle(116). 52% des patients présentaient initialement une DA de la tête et du cou, et 45% ont signalé ressentir des symptômes cutanés différents de leur DA habituelle, suggérant une autre étiologie à ce phénomène : rosacée, eczéma de contact, flush à l'alcool, ou encore dermatite de la tête et du cou induit par *Malassezia* spp. L'inhibition de la voie TH2 par le traitement, entraînerait une accentuation des réponses type TH1 ou TH17, susceptibles d'entraîner l'apparition de ces dermatoses. La plupart des patients étaient traités par corticothérapie locale, tacrolimus locaux ou antifongiques locaux. En cas de suspicion de dermatite induit par *Malassezia*, un traitement par antifongique systémique pourrait être plus efficace.

## 2.4.6 Limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, notre cohorte comportait 154 patients, mais 89 seulement ont eu une évaluation à un an de traitement. Les plus grandes études de vie réelle menées à 52 semaines comportaient près de 240 patients, ce qui fait de notre cohorte un échantillon intéressant à l'heure actuelle. Nous avons en réalité plus de patients suivis après 1 an de traitement, mais ils n'ont pas été vus à M12. En effet beaucoup d'entre eux ont été vus à M18.

Par ailleurs, tous les scores et/ou quantification de consommation en DC ou IC n'ont pas été demandés à chaque consultation. De plus, les consultations et la réalisation des scores de sévérité ont été réalisés par différents médecins, certains pouvant avoir tendance à surestimer ou au contraire sous-estimer ces scores.

Le caractère monocentrique, et l'analyse rétrospective des données sont responsables d'un biais de mémorisation.

## 2.5 Conclusion

Le traitement de la DA modérée à sévère a été révolutionné par l'arrivée sur le marché du Dupilumab. Depuis sa commercialisation, il a prouvé son efficacité dans de multiples études, mais peu d'études en vie réelle ont évalué son efficacité au long cours, après 1 an de traitement. Dans notre étude, nous avons estimé le pourcentage de patients répondeurs optimaux à 58% à M12. Le pourcentage de patients présentant une réponse satisfaisante est de 85%.

Nous remarquons également dans notre étude la présence d'un gain d'efficacité pour certains patients, après 1 an de traitement. Dans l'ensemble, les scores de sévérité de la DA sont superposables à 1, 2 et 3 ans de traitement, ce qui nous oriente vers un maintien de l'efficacité du traitement.

La plupart des patients atteignent une efficacité optimale et/ou satisfaisante relativement rapidement, au bout de 4 mois de traitement.

L'alcool et le tabac ont été retrouvés comme facteurs de risque de non réponse précoce au traitement (M4), mais ne sont pas retrouvés lors de l'analyse de la réponse à M12.

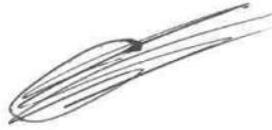
Les effets indésirables sont estimés à 36% des patients à M12, avec une majorité d'effets oculaires. Seulement 7% des patients de la cohorte ont stoppé le traitement à cause d'effets

indésirables, ce qui indique que la plupart de ces effets sont contrôlés et/ou peu importants, et que le bénéfice du traitement est supérieur. Les effets indésirables du traitement sont maintenant bien connus, et nous n'avons pas retrouvé de nouveaux effets au long terme, sur un recul de 4 ans.

Une perte ou absence d'efficacité du traitement a été retrouvée chez 10% des patients, mais seulement 9 patients ont arrêté le traitement, soit 6% de la cohorte. Pour les autres, le traitement a été optimisé par l'ajout du Methotrexate, permettant pour la plupart une poursuite du traitement.

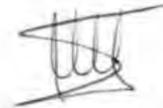
Ces résultats nous montrent que le Dupilumab est un traitement efficace, entraînant peu d'effets indésirables graves. Il s'agit de résultats tout à fait intéressants, d'autant plus dans un contexte de pathologie chronique telle que la DA. En effet, chez ces patients, le traitement sera probablement maintenu au long cours. Il existe des alternatives au Dupilumab, que sont les anti-JAK, mais ces derniers sont potentiellement pourvoyeurs d'effets indésirables plus importants, et il existe pour le moment peu d'études sur leur utilisation au long cours.

Pr Laurent GUILLEMINAULT  
RPPS : 10100216869  
Pôle des Voies Respiratoires  
CHU Toulouse - Hôpital Larrey  
24, chemin de Pouvoirville  
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9



Vu et permis d'imprimer  
Par délégation, la Vice-Doyenne de la Faculté de  
Santé  
Directrice du Département Médecine Maieutique  
Paramédical

Professeure Odile RAUZY



### 3 Annexe

---

Liste des travaux de publications ou communications présentées au cours du travail de thèse :

- Présentation issue des travaux de thèse :  
Poster aux Journées Dermatologiques de Paris 2021
- Publication de ce poster dans la revue *Réalités Thérapeutique en Dermato-Vénérologie*, de février 2022, cahier 308 portant sur les communications marquantes et thématiques essentielles développées en dermatologie inflammatoire

## 4 Bibliographie

---

1. Justiz Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542187/>
2. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020;11:1907.
3. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2019;143(1):46-55.
4. Richard MA, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V, et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* nov 2018;32(11):1967-71.
5. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):78-88.
6. Launay F, Stalder JF, Derbre S. La dermatite atopique : quelques généralités. *Actualités Pharmaceutiques.* mars 2014;53(534):1-3.
7. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* mars 2019;40(2):84-92.
8. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 1 août 2020;396(10247):345-60.
9. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy.* févr 2011;66(2):206-13.
10. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmberg J v B, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: a twin study. *Allergy Asthma Proc.* oct 2007;28(5):535-9.
11. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* déc 2015;47(12):1449-56.
12. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* avr 2006;38(4):441-6.
13. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2009;123(6):1361-1370.e7.
14. Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Arch Pharm Res.* janv 2021;44(1):36-48.
15. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2013;131(4):1094-102.
16. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2014;134(4):792-9.
17. Böhme M, Söderhäll C, Kull I, Bergström A, van Hage M, Wahlgren CF. Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2012;129(4):1153-5.

18. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2012;129(6):1538-1546.e6.
19. van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. *Curr Probl Dermatol.* 2016;49:8-26.
20. Ishikawa J, Narita H, Kondo N, Hotta M, Takagi Y, Masukawa Y, et al. Changes in the ceramide profile of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol.* oct 2010;130(10):2511-4.
21. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, Dyjack N, Rios C, Jung J, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight.* 22 févr 2018;3(4):98006.
22. S B, H A. Physiopathologie De La Dermatite Atopique: Pathophysiology of Atopic Dermatitis [Internet]. Vol. 144 Suppl 1, *Annales de dermatologie et de venerologie. Ann Dermatol Venereol*; 2017 [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221585/?from\\_term=Barbarot+S%3B+Aubert+H&from\\_sort=date&from\\_pos=6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221585/?from_term=Barbarot+S%3B+Aubert+H&from_sort=date&from_pos=6)
23. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Hagemann T, Weidinger S, Bieber T, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2005;116(3):706-9.
24. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does « autoreactivity » play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* mai 2012;129(5):1209-1215.e2.
25. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Scharschmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2019;143(1):26-35.
26. Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, et al. Staphylococcus aureus density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2016;137(4):1272-1274.e3.
27. Hong SW, Kim MR, Lee EY, Kim JH, Kim YS, Jeon SG, et al. Extracellular vesicles derived from Staphylococcus aureus induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy.* mars 2011;66(3):351-9.
28. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* mai 2012;22(5):850-9.
29. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2008;121(1):129-34.
30. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2013;132(3):601-607.e8.
31. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* mai 2007;56(5):661-7.
32. Xu F, Yan S, Li F, Cai M, Chai W, Wu M, et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PLoS One.* 2012;7(5):e36174.
33. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol.* 2011;41:1-34.
34. Kantor R, Silverberg JI. Environmental risk factors and their role in the management of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* janv 2017;13(1):15-26.

35. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.
36. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. sept 2020;83(3):839-46.
37. Ay F, Gk K. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology [Internet]*. mai 1994 [cité 4 janv 2022];19(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8033378/>
38. Karila C. [Atopic dermatitis and allergy]. *Arch Pediatr*. août 2013;20(8):906-9.
39. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 1 févr 2019;155(2):178-87.
40. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2015;135(3):721-728.e6.
41. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2019;143(5):1821-9.
42. Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clin Med Res*. déc 2017;15(3-4):75-87.
43. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. janv 2008;22(1):73-82.
44. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. avr 2015;32(2):208-15.
45. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*. sept 2002;147(3):528-37.
46. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hootehem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ*. 21 juin 2003;326(7403):1367.
47. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. janv 2006;54(1):1-15; quiz 16-8.
48. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 juill 2015;(7):CD009864.
49. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. juin 2008;63(6):742-50.
50. Silva SH, Guedes ACM, Gontijo B, Ramos AMC, Carmo LS, Farias LM, et al. Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. oct 2006;20(9):1114-20.
51. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fujita H, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2011;128(3):583-593.e1-4.
52. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol*. mai 2008;158(5):1117-20.

53. Darrigade AS. Traitements topiques et photothérapie dans la dermatite atopique: Topical treatments and phototherapy in atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol.* déc 2019;146(12S3):12S85-95.
54. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* avr 2021;76(4):1053-76.
55. Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KKB, Graversgaard C, Ibler KS, Jemec GBE, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol.* avr 2015;172(4):1122-4.
56. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* mars 2021;184(3):437-49.
57. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2015;136(3):667-677.e7.
58. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HCH, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2020;145(3):877-84.
59. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* janv 2020;158(1):111-122.e10.
60. Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* juin 2019;7(5):1659-1661.e1.
61. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. *Dermatol Ther.* mars 2020;33(2):e13222.
62. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 15 déc 2016;375(24):2335-48.
63. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 10 juin 2017;389(10086):2287-303.
64. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* mai 2018;178(5):1083-101.
65. Linder C, Shourick J, Touhouche AT, Giordano-Labadie F, Severino-Freire M, Borjesson C, et al. Analysis of non-responders to dupilumab in clinical practice: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mars 2021;35(3):e192-4.
66. Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, De Bonnecaze G, Mouchon E, et al. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br J Dermatol.* juin 2019;180(6):1551-2.
67. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiat Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* juill 2019;81(1):143-51.
68. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of

- dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther.* 2019;32(4):e12931.
69. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy.* janv 2020;75(1):116-26.
  70. Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* août 2021;32(5):507-13.
  71. Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, Ighani A, Mufti A, Drucker AM, et al. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate to severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* juin 2020;82(6):1530-2.
  72. Wang C, Kraus CN, Patel KG, Ganesan AK, Grando SA. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol.* févr 2020;59(2):253-6.
  73. Jo CE, Georgakopoulos JR, Ladda M, Ighani A, Mufti A, Drucker AM, et al. Evaluation of long-term efficacy, safety, and reasons for discontinuation of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis in clinical practice: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 16 févr 2020;
  74. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 janv 2021;84(1):139-47.
  75. Tavecchio S, Angileri L, Pozzo Giuffrida F, Germiniasi F, Marzano AV, Ferrucci S. Efficacy of Dupilumab on Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: One-Year Experience of 221 Patients. *J Clin Med.* 19 août 2020;9(9):E2684.
  76. Georgakopoulos JR, Felfeli T, Drucker AM, Jo CE, Piguet V, Yeung J. Two-year efficacy, safety, and drug survival of dupilumab for atopic dermatitis: A real-world Canadian multicenter retrospective study. *JAAD Int.* sept 2021;4:67-9.
  77. Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, van Nieuwenhuizen BR, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol.* nov 2020;83(5):1375-84.
  78. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiat Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* juill 2019;81(1):143-51.
  79. Waldman RA, DeWane ME, Sloan SB, King B, Grant-Kels JM. Dupilumab Ocular Surface Disease Occurs Predominantly in Patients receiving Dupilumab for Atopic Dermatitis: A Multi-institution Retrospective Chart Review. *J Am Acad Dermatol.* 17 juill 2019;
  80. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* sept 2019;181(3):459-73.
  81. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab—clinical characteristics and treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 1 sept 2018;6(5):1778-1780.e1.
  82. Paulose SA, Sherman SW, Dagi Glass LR, Suh LH. Dupilumab-associated blepharoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol Case Rep.* déc 2019;16:100550.

83. Maudinet A, Law-Koune S, Duretz C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular Surface Diseases Induced by Dupilumab in Severe Atopic Dermatitis. *Ophthalmol Ther.* sept 2019;8(3):485-90.
84. Liberman P, Shifera AS, Berkenstock M. Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *Cornea.* 24 janv 2020;
85. Nahum Y, Mimouni M, Livny E, Bahar I, Hodak E, Leshem YA. Dupilumab-induced ocular surface disease (DIOSD) in patients with atopic dermatitis: clinical presentation, risk factors for development and outcomes of treatment with tacrolimus ointment. *Br J Ophthalmol.* juin 2020;104(6):776-9.
86. Marcant P, Balayé P, Merhi R, Jendoubi F, Nosbaum A, Raison-Peyron N, et al. Dupilumab-associated hypereosinophilia in patients treated for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* juin 2021;35(6):e394-6.
87. Willsmore ZN, Woolf RT, Hughes C, Menon B, Kirkham B, Smith CH, et al. Development of inflammatory arthritis and enthesitis in patients on dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* nov 2019;181(5):1068-70.
88. Kim HS, Yeung J. Psoriasis appearing after dupilumab therapy in atopic dermatitis: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8:2050313X20940458.
89. Beaziz J, Bouaziz JD, Jachiet M, Fite C, Lons-Danic D. Dupilumab-induced psoriasis and alopecia areata: Case report and review of the literature. *Ann Dermatol Venereol.* sept 2021;148(3):198-201.
90. Fowler E, Silverberg JI, Fox JD, Yosipovitch G. Psoriasiform Dermatitis After Initiation of Treatment with Dupilumab for Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* juin 2019;30(3):234-6.
91. Heibel HD, Hendricks AJ, Foshee JP, Shi VY. Rosacea associated with dupilumab therapy. *J Dermatolog Treat.* févr 2021;32(1):114-6.
92. Stoner RC, Ophaug S, Simpson E, Hanifin J. Acute Pancreatitis in 2 Adolescent Boys on Dupilumab Therapy for Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* 1 févr 2021;32(1):e21-3.
93. Barbarin C, Hosteing S, Nosbaum A, Allouchery M, Celerier P. Early onset of alopecia areata after dupilumab introduction in a patient with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 1 oct 2019;29(5):542-3.
94. Hendricks AJ, Lio PA, Shi VY. Dupilumab and Alopecia: Causative or Therapeutic? *Dermatology.* 2019;235(4):306-7.
95. Touhouche AT, Cassagne M, Bérard E, Giordano-Labadie F, Didier A, Fournié P, et al. Incidence and risk factors for dupilumab associated ocular adverse events: a real-life prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* janv 2021;35(1):172-9.
96. Nettis E, Fabbrocini G, Ortoncelli M, Pellacani G, Argenziano G, Di Leo E, et al. Long-term effectiveness of dupilumab up to 52 weeks in atopic dermatitis in 253 adult patients. *Br J Dermatol.* mars 2021;184(3):561-3.
97. Jang DH, Heo SJ, Kook HD, Lee DH, Jung HJ, Park MY, et al. A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world. *Sci Rep.* 7 déc 2021;11(1):23539.
98. Sears AV, Woolf RT, Gribaleva E, Abdelrahman W, Robbie S, Menon B, et al. Real-world effectiveness and tolerability of dupilumab in adult atopic dermatitis: a single-centre, prospective 1-year observational cohort study of the first 100 patients treated. *Br J Dermatol.* avr 2021;184(4):755-7.
99. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1708-1710.e1.

100. Marron SE, Tomas-Aragones L, Moncin-Torres CA, Gomez-Barrera M, Aranibar FJGL de. Patient Reported Outcome Measure in Atopic Dermatitis Patients Treated with Dupilumab: 52-Weeks Results. *Life (Basel)*. 25 juin 2021;11(7):617.
101. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. mai 2017;72(5):783-91.
102. Latif O, Peterson JD, Waltenbaugh C. Alcohol-mediated polarization of type 1 and type 2 immune responses. *Front Biosci*. 1 août 2002;7:a135-147.
103. Carson CG, Halkjaer LB, Jensen SM, Bisgaard H. Alcohol intake in pregnancy increases the child's risk of atopic dermatitis. the COPSAC prospective birth cohort study of a high risk population. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42710.
104. Linneberg A, Petersen J, Grønbaek M, Benn CS. Alcohol during pregnancy and atopic dermatitis in the offspring. *Clin Exp Allergy*. nov 2004;34(11):1678-83.
105. Shaheen SO, Rutterford C, Zuccolo L, Ring SM, Davey Smith G, Holloway JW, et al. Prenatal alcohol exposure and childhood atopic disease: a Mendelian randomization approach. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2014;133(1):225-232.e1-5.
106. Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Holm RP, Linneberg A, Silverberg JI, Egeberg A, et al. Atopic dermatitis and alcohol use - a meta-analysis and systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. août 2018;32(8):1238-45.
107. Herz S, Petri M, Sondermann W. New alcohol flushing in a patient with atopic dermatitis under therapy with dupilumab. *Dermatol Ther*. janv 2019;32(1):e12762.
108. Egawa M, Kohno Y, Kumano Y. Oxidative effects of cigarette smoke on the human skin. *Int J Cosmet Sci*. avr 1999;21(2):83-98.
109. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol*. mai 2002;2(5):372-7.
110. Kantor R, Kim A, Thyssen J, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. déc 2016;75(6):1119-1125.e1.
111. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. août 2020;21(4):567-77.
112. Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GLE, Kouwenhoven TA, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol*. avr 2021;84(4):1000-9.
113. Marniquet ME, Seneschal J, Darrigade AS, Staumont-Sallé D, Jachiet M, Nosbaum A, et al. Reasons for discontinuation of dupilumab in adult atopic dermatitis in clinical practice. *Br J Dermatol*. avr 2022;186(4):733-5.
114. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther*. juill 2019;32(4):e12931.
115. Masson E. Stratégie d'espacement des doses de dupilumab dans la dermatite atopique de l'adulte en vie réelle : résultats d'une étude multicentrique française [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1485464/strategie-d-espacement-des-doses-de-dupilumab-dans>
116. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguët V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. mai 2021;84(5):1339-47.

Efficacité à long terme du Dupilumab dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en vie réelle : une étude de cohorte

---

Objectif : Evaluer l'efficacité à long terme du traitement par Dupilumab dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, en vie réelle.

Matériels et Méthode : Etude rétrospective monocentrique incluant les patients traités par dupilumab entre février 2017 et août 2021. L'efficacité optimale était déterminée par un SCORAD 75 et/ou un IGA 0-1. Nous avons étudié l'efficacité satisfaisante (SCORAD50 et/ou IGA 0-1-2), les critères de bonne réponse à 1 an, et à M4, la poursuite d'efficacité au-delà d'un an, ainsi que l'inefficacité et effets secondaires du traitement.

Résultats : 58% des patients présentaient une réponse optimale et 85% une réponse satisfaisante. Il n'a pas été retrouvé de facteur prédictif de réponse optimale au traitement à un an, mais l'alcool et le tabac ont été identifiés comme facteur de non réponse précoce au traitement. L'efficacité est maintenue voire majorée au cours du temps. Le traitement a été arrêté chez 16% des patients. 10% des patients présentaient une inefficacité. 7% des patients ont stoppé le traitement pour cause d'effet secondaire, principalement oculaires.

Conclusion : Notre étude montre l'efficacité et la sécurité du traitement au long cours. Il permet un maintien d'efficacité voire une augmentation d'efficacité au cours du temps, présente peu d'effets secondaires graves et un taux faible d'inefficacité.

---

TITRE EN ANGLAIS : Real-world experience on long terme efficacy of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis : results of a cohort study

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : dermatite atopique, dupilumab, SCORAD, efficacité, sécurité, long terme

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan, 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Carle PAUL