

UNIVERSITÉ DE POITIERS

Année 2024



**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Utilisation des anti-IL-4 et anti-IL-13 dans la dermatite atopique :
Étude rétrospective en vie réelle au CHU de Poitiers**

Présentée et soutenue publiquement
Le 29/03/2024 à Poitiers

Par

POINTEAUX Lena
Née le 20/09/1997 à Épinal

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Jean-Claude Meurice, Professeur Universitaire-Praticien
Hospitalier

Membres du jury :

Madame le Docteur Ewa Hainaut, Praticien Hospitalier
Madame le Docteur Mallaury Hédou, Assistante des Hôpitaux
Monsieur le Docteur Johan Lequipe, Praticien Hospitalier

Dirigée par Madame le Docteur MASSON REGNAULT Marie, Maître de Conférence
Universitaire - Praticien Hospitalier

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023 – 2024

SECTION MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2nd cycle**
- DAHUYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2nd cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- NEAU Jean-Philippe, neurologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1^{er} cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3^e cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur 1^{er} cycle**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVARD Camille, cancérologie
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique (*en dispo 2 ans à/c du 31/07/2022*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie (*absente jusqu'au 29/12/2023*)
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (*en mission 1 an à/c 01/11/2022*)
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie – **assesseur 1^{er} cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2nd cycle**
- MASSON REGNAULT Marie, dermato-vénéréologie
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- PIZZOFERRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique

- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

Maître de Conférences des universités de médecine générale

- MIGNOT Stéphanie

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Professeur associé des universités des disciplines odontologiques

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BIRAULT François
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent

Professeurs émérites

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2024)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)

- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAUD Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique

Professeur émérite

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BAUDRY Michel, physiologie (directeur honoraire)
- BOURIANNES Joëlle, physiologie
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

CORRESPONDANTS HANDICAP

- Pr PERDRISOT Rémy, section médecine
- Dr RIOUX-BILAN Agnès, section pharmacie

REMERCIEMENTS

À mon jury,

À mon Président du jury de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Claude Meurice,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être le président de mon jury de soutenance et je vous en remercie. Merci pour votre disponibilité. Recevez ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

À mon membre du jury, Madame le Docteur Ewa Wierzbicka-Hainaut, merci pour votre enseignement, votre pédagogie et votre bienveillance. Je vous remercie également d'avoir accepté d'être dans mon jury de soutenance.

À mon membre du jury, Monsieur le Docteur Lequipe Johan merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de soutenance et d'avoir consacré de votre temps à ce travail.

À mon membre du jury, Madame le Docteur Mallaury Hédou, merci pour ta pédagogie et ta patience lors de mes premiers semestres. Je suis très reconnaissante que tu sois dans mon jury de soutenance.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Marie Masson Regnault merci pour tout le temps que tu m'as accordé et le temps que tu as pris pour encadrer ma thèse. Merci pour ta patience. Merci de m'avoir aidé tout au long de ce travail. J'ai beaucoup appris grâce à toi.

Aux équipes de dermatologie,

À Cindy, Damien et Rodolphe, merci pour votre pédagogie et votre sympathie. **Damien,** merci pour ta patience et ton investissement lors des travaux au cours desquels tu m'as encadrée. Et merci de dynamiser la vie Poitevine !!

À mes co-internes, mes amis devrais-je dire de dermato Manon, Lola, Clémence (cheffe oups, le temps passe trop vite), Lisa, Anne-Sophie, Tania, Clara, Sarah, Benoît, Colombe, Marine, Floriane merci pour tous ces moments partagés en stage, mais surtout à toutes nos folies à côté de ça ! Je suis ravie de continuer à partager mon internat avec vous.

À ma cheffe préférée Mallaury merci de faire partie de mon jury même si la notion de consentement n'a pas été claire et surtout, merci avant tout de m'avoir fait découvrir la vie Rochelaise !!

À l'équipe de dermatologie de La Rochelle :

À Philippe, Cécile B. et Cécile F, merci pour ces semestres passés à La Rochelle, merci pour votre bienveillance et l'enseignement de vos connaissances.

À Romain, merci pour ta disponibilité et ta patience avec les internes. Et merci pour tes cours de dermoscopie !!

Aux infirmiers et infirmières de la Rochelle Agathe, Justine, Julien, Véronique et toute l'équipe, merci pour ce travail dans la bonne humeur.

À ma famille,

À mes parents, je vous remercie des valeurs que vous m'avez transmises. Vous avez toujours été là pour moi, et m'avez toujours soutenu. Vous avez et vous faites toujours beaucoup pour moi. J'en suis éternellement reconnaissant. Vous m'avez permis d'arriver jusqu'ici et votre fierté me permet d'avancer. Je vous aime, vous me manquez beaucoup.

À Mathis, mon petit frère, je sais que je peux toujours compter sur toi, merci d'avoir été là pour moi et merci pour ta générosité. Merci de me faire autant rire. Merci d'être là auprès de papa et maman. Je te souhaite plein de bonheur. Je t'aime, tu me manques.

À tonton Joël et tous ces merveilleux souvenirs à Paris. Je pense fort à toi.

À mes oncles et tantes, merci pour votre accueil et vos encouragements.

À ma mamie et à mon papi, je pense à vous.

Aux amis qui sont devenus la famille, à mon filleul Marius, à Marine, à Maya, à Bertrand, à Garance et Diane, à Jean-Jacques, à Anne-Laure merci d'être présents aujourd'hui cela me touche énormément.

À mes amis,

À mes amies depuis toujours :

À Valentine, à Juliette, à Octavie, on a grandi ensemble vous faites partie de tous mes souvenirs. De notre enfance en passant par nos années de folies aux lycées et nos années étudiantes. À nos vacances et nos week-ends, à tous ces moments privilégiés qui me manquent.

Maintenant je vous vois de loin avancer dans vos vies, je suis si fière de ce que vous avez accompli. Vous me manquez.

Valentine, Tirnou, ma branche (ou directrice crème et soin aussi) petite pensée à tous ces week-ends passés chez les Izambert quand j'étais petite, merci à tes parents, que de bons souvenirs. Tu me manques. Je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie Bruxelloise, je viens te voir vite promis.

Juju, à tous ces souvenirs ensemble, tu me manques ma Juju, je suis si fière de toi.

Octa, il me tarde de découvrir ton cocon Vosgien, je te souhaite bonheur et réussite.

À Clémence, merci d'avoir été là et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Tu me manques, j'ai partagé toute ma vie avec toi de la sixième à la fin de mon externat. Du collège, au lycée (mais qu'est-ce qu'on a ri), de notre première colocation en PACES (mais qu'est-ce qu'on a ri encore), à notre appartement rue Thierry À lix. Il n'y a pas une journée où nos années de colocations ne manquent pas, il n'y a pas une journée où je ne pense pas à toi.

À Mathilde, merci pour toutes ces années passées ensemble, à nos années collèges (à nos séjours à Schwäbisch Hall qui resteront gravés dans ma mémoire à vie je crois ahah), on a grandi et évolué ensemble on a pris des chemins différents mais on est toujours resté aussi proche, je sais que je peux toujours compter sur toi. Tu me manques.

À mes copines d'Épinal, merci à vous pour ces belles années collège et lycée, à tous ces souvenirs.

À mes amies de l'externat, à Adèle, à Emma, à Maroussia et à Valentine, merci d'avoir été là pour moi pendant toutes ces années à Nancy. L'externat n'aurait pas été pareil sans vous, vous étiez mon pilier. Merci pour toutes ces journées à vos côtés. Merci pour toutes ces sorties, on peut dire qu'on a bien profité.

À nos vacances entre filles annuels !! D'ailleurs on part ou cet été ?

Adèle, tu me manques ma petite Adèle. Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie strasbourgeoise avec Jean (j'ai hâte de venir à la crémaillère hihi).

Emma, à nos week-ends et nos vacances en duo pendant l'externat, ça me manque. Merci d'avoir été-là pour moi.

Maroussia, merci pour ta gentillesse, ta bienveillance, merci pour ce talent que tu as de nous réunir !! Qu'est-ce qu'on ferait sans toi ? (et merci à Théo de veiller sur toi, même s'il est tout le temps fatigué quand il sort avec nous.)

Valentine, merci d'être toi !! Merci à ta folie que j'aime par-dessus tout. Merci pour tous ces week-ends parisiens. Des bisous à Marley.

À Louise, merci d'être là pour moi. Depuis la D4 où ton soutien et nos petites sorties m'ont aidé à tenir. À notre choix qui nous a fait traverser la France !! Je suis si heureuse que tu sois venue dans la région avec moi. À ce semestre à La Rochelle c'est un plaisir d'être avec toi tous les jours.

Aux copines de l'externat, à Clara, à Pauline, à Camille, à Hélo, merci pour tous ces moments, ça aurait été long à la BU sans vous pendant cette année de D4 !!

À mes amis de l'internat,

À ces rencontres du premier semestre qui resteront des amitiés pour la vie,

À Nasta, merci d'être là pour moi, depuis le début de l'internat (sauf les premières semaines oups mdr), merci pour tous ces moments passés avec toi et à tous ceux à venir !! Je te remercie

pour ton soutien, pour ta bienveillance et ta sincérité. Je suis très heureuse de t'avoir rencontré. Je sais que peux toujours compter sur toi, merci.

À Maxence, merci père Maxence de nous apprendre la vie et les bonnes manières. Merci pour tous ces souvenirs, à notre semestre à Rochelle, on a bien profité. Merci (ou pas, je ne sais pas) pour ta blague sur les c*uilles de taureau. J'espère que tu profites bien de ton aventure marseillaise, vivement ton retour à Poitiers tu me manques !!

À Victor, merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Merci pour ta gentillesse, c'est un plaisir de partager son quotidien avec toi.

À Rachel, merci d'être toujours à l'écoute et de bon conseil. À toutes ces pintes de trop à La Rochelle, et à notre semestre à venir à Poitiers on ne va pas s'ennuyer promis !!

À Leo, merci pour toutes ces sorties grâce à ta motivation, on s'est bien amusé heureusement que tu es là !!

À notre super colocation, merci d'avoir rendue la vie à Poitiers meilleure.

À toute la team du premier semestre l'internat, merci d'avoir été là dans les débuts de mon internat.

À Léa, merci pour cette énergie, tu es une source de motivation. On ne s'ennuie jamais avec toi !! À nos semestres à La Rochelle. À nos vacances au ski et à toutes nos péripéties oups.

À mes co-internes de maladies infectieuses, Camille, Solenn, Agathe, Louis, Axel, Léo, Victor, Romain, Mélanie, Giorgia, merci pour ce semestre inoubliable. Merci à Camille, Solenn et Agathe d'avoir été là et merci pour tous ces moments de complicité.

À Camille, à Estelle, à Alix et à Marie-Sophie, vous êtes formidables merci les filles pour ce semestre à la Rochelle !!

À Nicolas, merci pour ton soutien qui m'est primordial. Merci pour la patience dont tu fais preuve avec moi. Merci pour tous ces moments partagés au quotidien. Je suis très heureuse d'avancer dans ma vie avec toi. Merci pour tout.

LISTE DES ABREVIATIONS

ALDH	Aldéhydes déshydrogénases
Ag	Antigène
BSA	Body Surface Area
CD	Cellule dendritique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPD	Centre de Preuves en Dermatologie
DA	Dermatite atopique
DC	Dermocorticoïdes
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EA SI	Eczema Area and Severity Index
ECM	Eczéma chronique des mains
EI	Évènement indésirable
ET	Écart Type
EVA	Échelle visuelle analogique
ETFAD	European Task Force Atopic Dermatitis
GREAT	Groupe de Recherche sur l'Eczéma À Topique
HTA	Hypertension artérielle
HR	Hazard Ratio
ICT	Inhibiteurs de la calcineurine topique
INF	Interféron
IL	Interleukine
JA	Janus Kinase
JAKi	Inhibiteur de Janus Kinase
LT	Lymphocyte T
Moy	Moyenne
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
OR	Odds Ratio
PN	Prurigo nodulaire
PNE	Polynucléaire Éosinophile
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin

SA	Staphylococcus Aureus
SFD	Société Française de Dermatologie
SQ	Standard derivation
Th	T helper
UVA	Ultraviolet A
UVB	Ultraviolet B

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	9
TABLE DES MATIÈRES	11
TABLE DES FIGURES.....	13
TABLE DES TABLEAUX.....	15
PARTIE 1 : Généralités sur la dermatite atopique	16
1. Introduction.....	16
a. L'atopie	16
b. Épidémiologie de la dermatite atopique.....	17
c. Physiopathologie de la dermatite atopique	17
2. Prise en charge diagnostique	22
a. Présentation clinique.....	22
b. Critères diagnostiques	27
c. Évaluation de la sévérité et classification.....	30
d. Classification des DA.....	32
3. Comorbidités du patient atteint de DA.....	32
a. Comorbidités atopiques	32
b. Comorbidités non atopiques	33
4. Prise en charge thérapeutique	34
a. Traitement de fond.....	34
b. Traitement des poussées : les topiques	35
c. Photothérapie.....	37
d. Traitements systémiques conventionnels.....	37
e. Les biothérapies.....	39
f. Les inhibiteurs de JAK	39
5. Stratégie thérapeutique	40
PARTIE 2 : Ciblage de la voie Th2	42
1. Intérêt physiopathologique du ciblage de la voie Th2	42
2. Différentes molécules	43
a. Efficacité rapportée dans les essais cliniques pivots	46
PARTIE 3 : Étude d'efficacité en vie réelle des biothérapies dans la dermatite atopique au CHU de Poitiers	52

1. Rationnel de l'étude	52
2. Objectifs de l'étude	52
3. Matériel et méthodes	52
a. Schéma de l'étude	52
b. Critères d'inclusion et de non-inclusion	53
c. Paramètres analysés.....	53
4. Résultats	55
a. Identification des patients	55
b. Caractéristiques de la population étudiée	56
c. Caractéristiques de la DA.....	58
d. Efficacité des traitements.....	61
e. Suivi des patients	65
f. Tolérance du traitement.....	66
g. Recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement	68
h. Recherche de facteur de risque d'évènement indésirable ophtalmologique.....	70
5. Discussion	72
a. Résultats principaux	72
b. Confrontation aux données de la littérature.....	72
c. Limites de l'étude	80
d. Perspectives.....	80
6. Conclusion	82
ANNEXES.....	83
REFERENCES	88
RESUME	94

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Manifestations atopiques en fonction de l'âge = marche atopique (Source : fondation eczéma Pierre Fabre)	16
Figure 2. Physiopathologie de la DA un processus multifactoriel (Source : lexipatho.fr)	18
Figure 3. Physiopathologie de la dermatite atopique (Source: Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy Kazunari and all (6))	20
Figure 4. Lésion d'eczéma aigu (Source : CHU Poitiers)	22
Figure 5. Lésion d'eczéma chronique lichénifié (Source : CHU Poitiers).....	23
Figure 6. DA du nourrisson avec atteinte des zones de convexité (source : CHU Poitiers).....	23
Figure 7. Atteinte des paupières et signe de Dennie-Morgan chez un enfant (source : CHU Poitiers).....	24
Figure 8. Eczéma nummulaire (source : CHU Poitiers).....	24
Figure 9. Lésions de prurigo dans le cadre d'un prurigo atopique (source : CHU Poitiers)	25
Figure 10. Dermatite atopique érythrodermique (source : CHU Poitiers).....	25
Figure 11. Eczéma dyshidrosique avec desquamation en collerette d'allure post-vésiculeuse (source : CHU Poitiers).....	26
Figure 12. Pulpites fissuraires dans le cadre d'un eczéma chronique des mains (source : CHU Poitiers).....	26
Figure 13. Atteinte du visage et du cou (Source : CHU Poitiers)	27
Figure 14. Critères de DA de l'UK Working Party (Source : société dermatologique française)	28
Figure 15. Histologie d'un eczéma aigu (Source : SIDES NG)	29
Figure 16. Histologie d'un eczéma subaigu (Source : SIDES NG)	29
Figure 17. Histologie d'un eczéma chronique (Source : SIDES NG).....	30
Figure 18. Niveau d'activité selon les dermocorticoïdes (Source : fondation eczéma Pierre Fabre).....	35
Figure 19. Recommandations européennes dans le traitement de la DA (20).....	40
Figure 20. Représentation de la voie Th2 dans la DA (Source : Semiderm – M-Alefevre, T. Mahevas, M. Masson Regnault et Availle)	43
Figure 21. Différents anticorps monoclonaux étudiés dans la DA (Source : Moyle M. et al. Experimental Dermatology. 2019).....	45

Figure 22. Schéma de randomisation des études SOLO 1 et 2 (Source : E.L. Simpson. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. 2016 (42)).....	46
Figure 23. Résultats selon les critères d'évaluation primaire (IGA score) et secondaire (EASI-75) (Source : E.L. Simpson. et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. 2016 (42))	47
Figure 24. Résultats selon les critères d'évaluation primaire (IGA score) et secondaire (EASI-75) (Source : Wollenberg. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. 2019 (44))	49
Figure 25. Schéma de randomisation des études ECZTRA 1 et 2 (Source : Awollenberg. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. 2019 (44))	50
Figure 26. Résultats selon les groupes de randomisation à 52 semaines ((Source : Awollenberg. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. 2019 (44)).....	51
Figure 27. Flow chart sur la période du 01/12/2018 au 30/06/2023	56
Figure 28. Répartition des formes cliniques de DA dans la population	59
Figure 29. Traitements antérieurs aux biothérapies dans la population de l'étude.....	59
Figure 30. Évaluation du SCORAD en fonction du temps (données disponibles sur plusieurs temps pour 34 patients)	63
Figure 31. Exemples d'évolution favorable de DA sous traitement à M6 (Source : CHU Poitiers).....	64
Figure 32. Courbe de survie.	65
Figure 33. Représentation des arrêts de traitement.....	66
Figure 34. Répartition des évènements indésirables	67
Figure 35. Recommandations à l'initiation d'un traitement par dupilumab (Source : groupe CEDRE (53)).....	76
Figure 36. Suivi ophtalmologique d'un patient traité par dupilumab (Source : groupe CEDRE (53))	77
Figure 37. Évolution du taux de PNE chez les patients traités par dupilumab (Source : (67)).	79

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée	57
Tableau 2. Caractéristiques de la maladie	58
Tableau 3. Sévérité de la dermatite atopique avant initiation d'une biothérapie dans la population de l'étude	60
Tableau 4. Données d'efficacité à court et à long terme	61
Tableau 5. Représentation des évènements indésirables notifiés.....	67
Tableau 6. Caractéristiques des patients « super répondeurs » vs « non super répondeurs »	69
Tableau 7. Comparaison des caractéristiques de la DA entre "super répondeurs" et "non super répondeurs"	70
Tableau 8. Caractéristiques des patients selon la survenue d'EI ophtalmologiques.....	71

PARTIE 1 : Généralités sur la dermatite atopique

1. Introduction

a. L'atopie

Dans l'atopie, il existe une prédisposition génétique à développer une réponse lymphocytaire T helper 2 (Th2) et à produire des anticorps isotypes IgE lors de l'exposition à certains antigènes environnementaux appelé allergènes. La marche atopique correspond au développement séquentiel de différents symptômes allergiques au fil du temps (**Figure 1.**). La première manifestation est souvent la dermatite atopique (DA). Elle apparaît dès les premiers mois de la vie. La marche atopique est suivie par l'apparition d'allergies alimentaires puis d'asthme vers l'âge de 2 à 4 ans puis de la rhino-conjonctive qui se poursuit souvent à l'âge adulte.

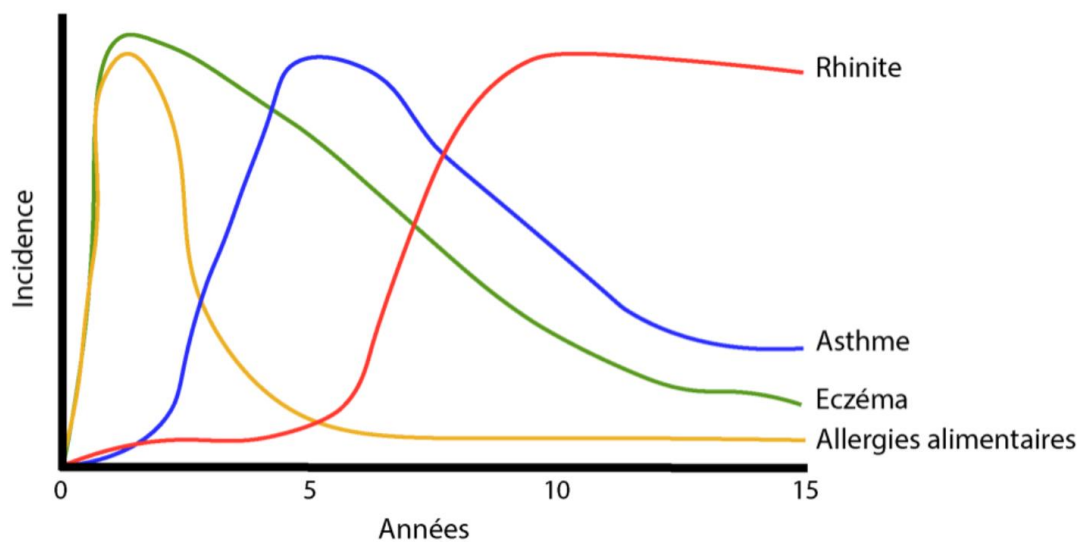


Figure 1. Manifestations atopiques en fonction de l'âge = marche atopique (Source : fondation eczéma Pierre Fabre)

b. Épidémiologie de la dermatite atopique

Il s'agit de la pathologie inflammatoire chronique cutanée la plus fréquente, devant le psoriasis. La DA toucherait environ 2 millions d'adultes en France. Sa prévalence a plus que doublé ces 30 dernières années dans les pays industrialisés. Une étude épidémiologique nationale française en 2019 estimait la prévalence à 4,6 % dans la population française chez les plus de 15 ans (2). La prévalence est plus élevée chez les femmes qui représentent 65 % des patients atteints. Il existe un pic de prévalence chez les adultes dans la tranche 25-49 ans, estimée à 6,2 % (1). La majorité des DA de l'enfant disparaissent entre 7 et 11 ans, 20 % persistent après 8 ans et 5 % après 20 ans. Un âge d'apparition tardif et une DA sévère sont des facteurs de risque de persistance au-delà de l'enfance (2). La prévalence des maladies associées à l'atopie (DA, rhinite allergique, asthme allergique, allergie alimentaire) n'a pas cessé d'augmenter ces dernières décennies partout dans le monde. Les prévalences les plus élevées sont observées dans les pays industrialisés. Dans les pays en voie de développement, la prévalence des maladies atopiques augmente avec le niveau de vie (3). La DA a un impact sur la qualité de vie des patients considérable avec des répercussions socio-économiques significatives.

c. Physiopathologie de la dermatite atopique

La DA a une physiopathologie multifactorielle associant génétique, immunologie, environnement et microbiote.

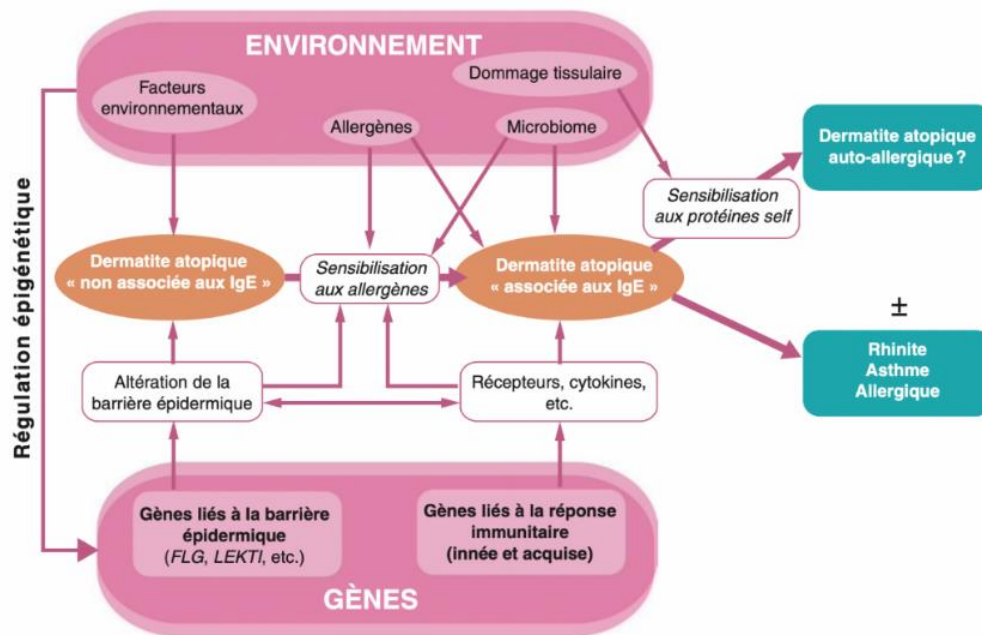


Figure 2. Physiopathologie de la DA un processus multifactoriel (Source : lexipatho.fr)

Génétique

La physiopathologie de la DA met en jeu des anomalies sur des gènes impliqués dans la fonction barrière de la peau. Ceci est conforté par la présence d'antécédents familiaux de DA dans environ 70 % des cas. En effet, la barrière cutanée est essentielle dans la protection vis-à-vis des micro-organismes pathogènes, des allergènes et dans la thermorégulation. Les patients atteints de DA ont une barrière cutanée défectueuse en peau lésée et en peau saine. À titre d'exemple, une mutation hétérozygote du gène de la filaggrine notamment est retrouvée chez 30 à 50 % des sujets atteints de DA dans la population européenne. La filaggrine est une protéine qui joue un rôle majeur dans la résistance mécanique, la photoprotection et l'hydratation des couches supérieures de l'épiderme, notamment en participant à la formation de la matrice fibreuse intra-cornéocytaire. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA. En effet, 10 % de la population européenne porte au moins un allèle avec mutation de la filaggrine mais parmi eux, 60 % des

patients porteurs de cette mutation ne développeront pas de DA (4). En effet, il s'agit d'une maladie polygénétique pour laquelle 32 loci de susceptibilité sont identifiés. Il existe une interaction entre l'inflammation cutanée et la fonction barrière épidermique. Ainsi, un défaut de la fonction barrière de la peau est susceptible d'induire une inflammation cutanée, à l'inverse, l'inflammation cutanée médiée par plusieurs cytokines pro inflammatoires (IL-4, IL-13, TNF and IL-25) tend à réduire notamment l'expression de la filaggrine dans la peau, même chez les patients non mutés pour le gène de la filaggrine (5).

Immunologique

À la phase aiguë, la barrière cutanée devient perméable aux allergènes et antigènes, qui activent les cellules Langerhans qui tendent à polariser l'activation lymphocytaire vers un profil Th2 qui produisent des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-4, IL-13, et IL-31 responsables de la réponse inflammatoire (6). Cette réponse inflammatoire est à l'origine de la production d'IgE, d'un recrutement de polynucléaires éosinophiles dans les tissus siège de l'inflammation et d'inhibition de l'expression des protéines de la barrière cutanée et de l'expression des peptides antimicrobiens. À la phase chronique, d'autres voies inflammatoires sont recrutées avec notamment l'implication de LT Th1 producteurs d'INF γ et de LT Th17 et Th22 producteur d'IL-17 et d'IL-22.

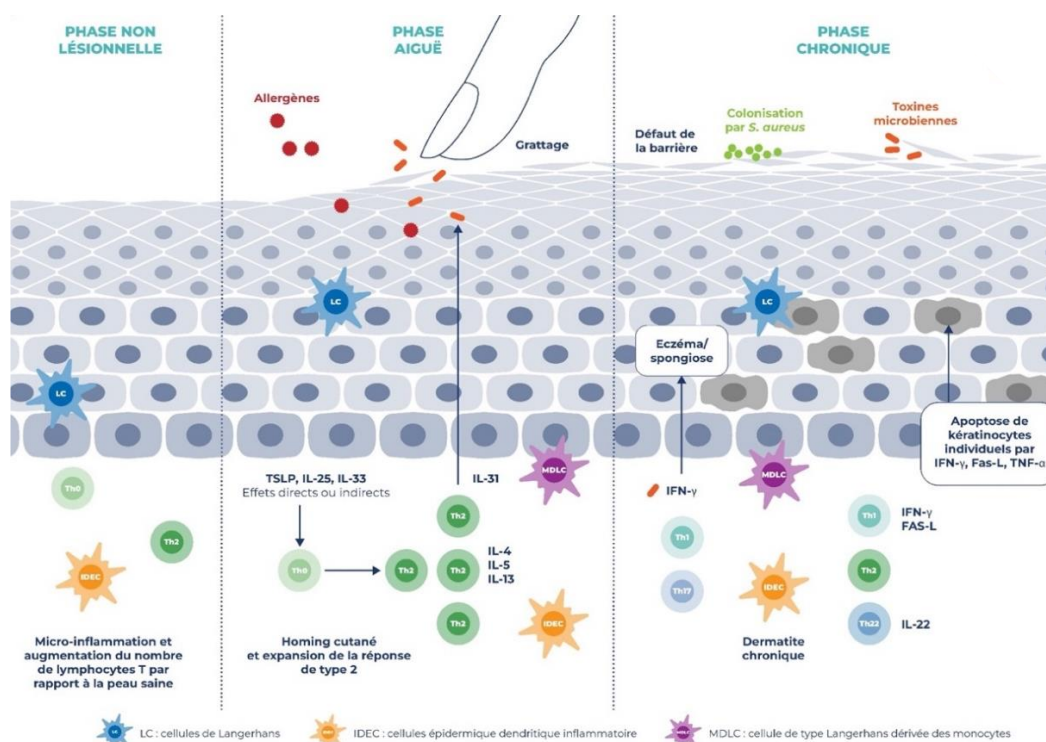


Figure 3. Physiopathologie de la dermatite atopique (Source: Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy Kazunari and all (6))

Environnement et microbiote

Le microbiote représente l'ensemble des micro-organismes commensaux vivant en symbioses dans un environnement spécifique. Le microbiome digestif est l'ensemble des bactéries commensales colonisant le tube digestif humain, son rôle est évoqué dans la DA, par une dysbiose intestinale qui précède son apparition (7). La relation de causalité est incertaine, mais il existe dans la littérature une différence entre le microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une DA dans lequel la diversité du microbiome est moindre en comparaison à celui des nouveau-nés non à risque. En effet, le microbiote digestif des nouveau-nés à risque de DA est souvent plus pauvre en bactéries de type *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et plus souvent colonisé par des bactéries de type *Clostridia*, *E. coli* et *Staphylococcus aureus* (7). Ainsi, la présence de certaines souches bactériennes dans le

microbiote intestinal des enfants pendant la première année de vie pourrait influencer le risque de développer des manifestations atopiques. Néanmoins, aucune souche bactérienne n'a été spécifiquement associée à cet effet potentiel. Ainsi, il semble que la diversité bactérienne du microbiote soit en elle-même le facteur prédominant. Le microbiome cutané du nouveau-né semble se constituer progressivement après la naissance à partir du microbiome de la mère mais probablement également à partir de sources exogènes, contacts humains lors de la manipulation de l'enfant. Il semble exister également des différences entre le microbiome cutané des enfants atopiques et celui des enfants non atopiques. Chez les patients atteints de DA, lors des poussées la diversité du microbiote diminue au profit des souches de *Staphylococcus aureus* et *epidermidis*. La colonisation de la peau par le *Staphylococcus aureus* est présente dans 90 % des cas de patients atteints de DA contre 5 % chez les sujets sains (8). Les bactéries à Gram négatif constituent 10 à 50 % du microbiome des sujets sains, elles sont beaucoup moins présentes sur la peau des patients atopiques, voire parfois absente. Le *Staphylococcus aureus* stimule l'inflammation cutanée, notamment par le biais d'un mécanisme superantigénique vis-à-vis des lymphocytes T. De plus, l'infection par le *Staphylococcus aureus* entraîne une corticorésistance. Néanmoins, la corticothérapie locale (sans antibiothérapie associée) est un moyen efficace de réduire la colonisation cutanée par le *Staphylococcus aureus* en faveur de *Staphylococcus epidermidis*. Les sujets atteints de DA sont plus à risque des surinfections cutanées notamment bactériennes (9). Le microbiome est également composé de levure saprophyte de la peau, *Malassezia*. Son rôle est suspecté dans certaines formes cliniques de DA avec atteinte élective de la tête et du cou, appelées « head and neck dermatitis » (10). En effet, la réactivité aux allergènes de *Malassezia*, mesurée sur la base des taux sériques d'IgE spécifiques, de tests cutanés positifs et de patch-tests positifs,

s'est avérée augmentée chez les patients atteints de DA avec atteinte céphalique prédominante (11).

2. Prise en charge diagnostique

a. Présentation clinique

Les lésions élémentaires sont des vésicules ou microvésicules sur un fond d'érythème. Ensuite, les vésicules se rompent et laissent place à un suintement puis secondairement à des croûtes (**Figure 4.**).



Figure 4. Lésion d'eczéma aigu (Source : CHU Poitiers)

La DA est accompagnée d'une xérose cutanée, et de prurit qui peut mener à des excoriations, des lésions de grattages et des saignements. Dans sa phase chronique, on retrouve une lichénification de la peau. Après guérison des lésions, on peut observer des zones d'hyper ou d'hypopigmentation de la peau (**Figure 5.**).



Figure 5. Lésion d'eczéma chronique lichénifié (Source : CHU Poitiers)

La DA présente une diversité clinique hétérogène en fonction de l'âge.

- La DA du nourrisson, avant l'âge de 2 ans est représentée par une atteinte des convexités du visage avec un respect centro-facial, en particulier de la pointe du nez. Les membres sont touchés de façon symétrique sur les convexités également (**Figure 6.**).



Figure 6. DA du nourrisson avec atteinte des zones de convexité (source : CHU Poitiers)

- Chez l'enfant de plus de 2 ans, la xérose devient plus constante. La DA touche les faces de flexion avec une atteinte des plis des coudes et des creux poplités, dites zones « bastions ». Il est retrouvé au niveau du visage un épaissement des plis sous palpébraux avec aspect de doublements appelé signe de Dennie-Morgan (**Figure 7.**).
- Chez l'adolescent, on retrouve une atteinte des creux poplités, des coudes, et une atteinte classique de la tête et du cou.



Figure 7. Atteinte des paupières et signe de Dennie-Morgan chez un enfant (source : CHU Poitiers)

- Chez l'adulte, plusieurs formes de DA sont décrites :
 - Eczéma nummulaire, caractérisé par des lésions limitées arrondies, infiltrées, à l'emporte-pièce (**Figure 8.**).



Figure 8. Eczéma nummulaire (source : CHU Poitiers)

- Le prurigo atopique caractérisé par des lésions de grattage excoriées et secondairement l'apparition de papules ou nodules excoriés (**Figure 9.**).



Figure 9. Lésions de prurigo dans le cadre d'un prurigo atopique (source : CHU Poitiers)

- La forme érythrodermique correspondant à une atteinte > 90 % de la surface cutanée (**Figure 10.**).



Figure 10. Dermatite atopique érythrodermique (source : CHU Poitiers)

- La dyshidrose, caractérisée cliniquement par des microvésicules de topographie palmo-plantaire (**Figure 11.**).



Figure 11. Eczéma dyshidrosique avec desquamation en collerette d'allure post-vésiculeuse (source : CHU Poitiers)

- L'eczéma chronique des mains (ECM), caractérisé par une atteinte érythémato-squameuse, croûteuse et fissuraire avec parfois des pulpites (Figure 12.).



Figure 12. Pulpites fissuraires dans le cadre d'un eczéma chronique des mains (source : CHU Poitiers)

- Une forme clinique associe une atteinte du visage et du cou chronique, appelée « head and neck dermatitis » dans la littérature (**Figure 13.**).



Figure 13. Atteinte du visage et du cou (Source : CHU Poitiers)

b. Critères diagnostiques

Cliniques

Le diagnostic de DA est clinique et défini par les Critères de Hanifin et Rajka en 1987 revus et simplifiés par les Critères de UK Working Party décrits en 1994 (**Figure 14.**).

Critères de dermatite atopique de l'UK Working Party

Critère obligatoire

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

Associé à au moins 3 critères suivants :

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

Figure 14. Critères de DA de l'UK Working Party (Source : société dermatologique française)

Histologiques

La biopsie cutanée est rarement nécessaire au diagnostic de DA, elle est utile en cas de doute diagnostique afin d'éliminer un diagnostic différentiel. L'aspect histologique varie en fonction du stade de la DA.

➤ Au stade aigu :

Il est retrouvé une spongiose d'intensité marquée avec un œdème intercellulaire de l'épiderme et un élargissement des espaces intercellulaires. Il existe des vésicules à contenu fluide, un infiltrat périvasculaire de lymphocytes et d'histiocytes. La présence de PNE est possible dans le derme (**Figure 15**).

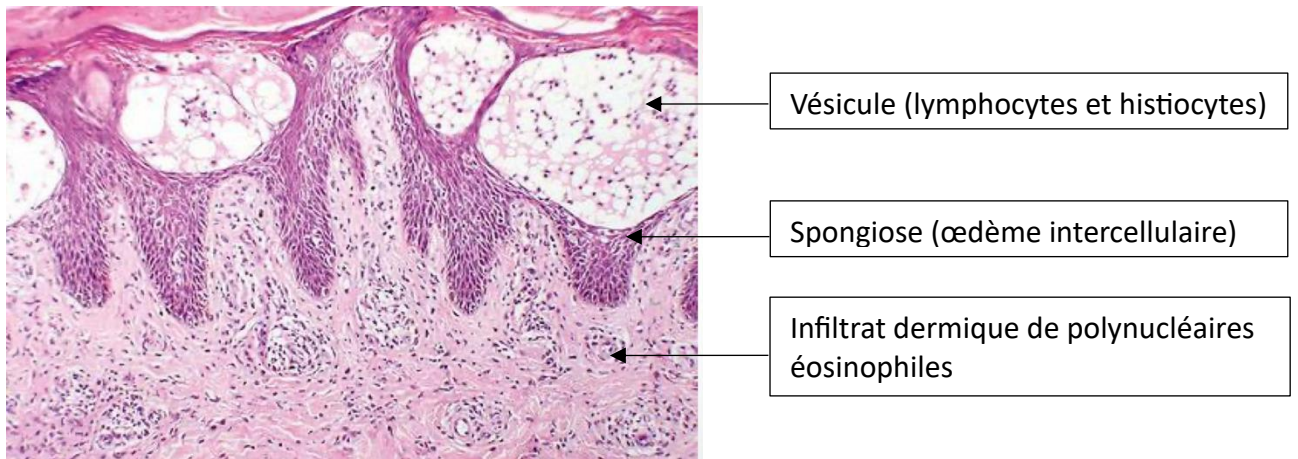


Figure 15. Histologie d'un eczéma aigu (Source : SIDES NG)

➤ Au stade subaigu :

Le degré de spongiose et d'exocytose lymphocytaire est d'intensité minime à modéré. On retrouve une acanthose, parakératose et une diminution de la couche granuleuse. Il existe un infiltrat inflammatoire lympho-histiocytaire péri vasculaire du derme superficiel, on retrouve également un œdème du derme papillaire (**Figure 16.**).

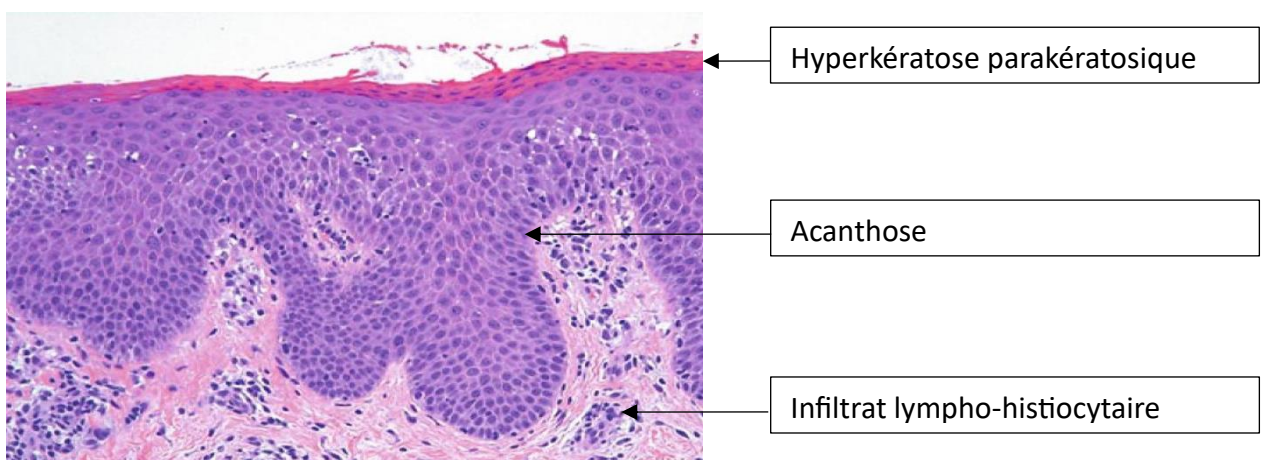


Figure 16. Histologie d'un eczéma subaigu (Source : SIDES NG)

➤ Au stade chronique :

Au stade chronique il existe un processus de lichénification avec une hyperkératose compacte, plus ou moins de parakératose associée. Le degré de spongiose est minime. On retrouve une acanthose psoriasiforme marquée, avec une fibrose du derme papillaire, l'infiltrat périvasculaire est minime (**Figure 17.**).

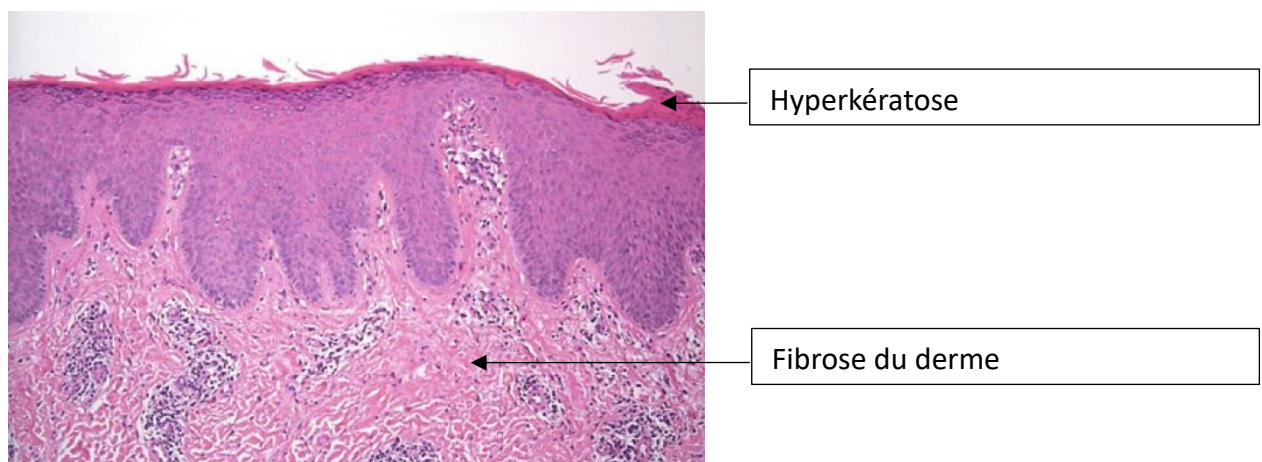


Figure 17. Histologie d'un eczéma chronique (Source : SIDES NG)

c. Évaluation de la sévérité et classification

Score de sévérité et de contrôle de la maladie

Des scores cliniques d'évaluation sont validés dans la DA. On retrouve le vIGA (Validated Investigator Global Assessment) (12) (**Annexes 1.**), le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) (13) (**Annexe 2.**), le PO SCORAD (SCORAD par auto-évaluation), l'EASI (Eczema Area and Severity Index) (**Annexe 3.**) et le BSA (Body Surface Area) (12). L'ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool) (**Annexe 4.**) et le score RECAP sont utilisés pour l'évaluation du contrôle de la maladie au cours

du suivi (14). Les symptômes rapportés par le patient peuvent être évalués par une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10 pour caractériser l'intensité du prurit, l'importance de l'altération du sommeil ou l'intensité des douleurs.

Évaluation de l'impact sur la qualité de vie

La DA peut avoir une répercussion importante sur la qualité de vie des patients. Par exemple, 50 % des patients porteur de DA rapportent des troubles du sommeil (15). L'image de soi est également altérée. En effet, 61,6 % des patients atteints de DA modérée à sévère se sentent gênés ou complexés par l'aspect de leur peau (16). Le prurit a un retentissement considérable sur la qualité de vie. D'après une étude américaine sur plus de 500 patients, 86 % rapportaient un prurit quotidien et pour 63 % d'entre eux, les démangeaisons étaient présentes plus de 12 heures par jour (16). Il a été également montré que la DA peut avoir un impact sur le travail avec un taux d'absentéisme plus important chez les patients atteints de DA et une réduction de productivité. Il existe également un retentissement psychique important puisque 20 % des patients atteints de DA sévères déclarent avoir déjà eu des idées suicidaires (16). La sexualité est également impactée avec une baisse de la libido lors des poussées chez 40,3 % des patients (17). Enfin, d'un point de vue financier, le coût annuel moyen à la charge du patient dans le cadre d'une DA serait de 247 € à 462 € (incluant le prix des traitements, des consultations, des hospitalisations, des transports) (18). Ainsi, des scores de qualité de vie spécifique à la dermatologie comme le DLQI (Dermatology Life Quality Index) (**Annexe 5.**) sont largement utilisés dans la DA. On peut citer d'autres scores comme le SF-36 et l'EQ-5D-5L qui sont des échelles multidimensionnelles et génériques, c'est-à-dire qui évaluent l'état de santé indépendamment de la pathologie causale, du sexe, de l'âge, et du traitement (19).

d. Classification des DA

Les dernières recommandations européennes sur le traitement de la DA ont été publiées en 2022 (20). Des éléments descriptifs pour la prise en charge de la DA sont décrits dans ces recommandations notamment les différentes phases de la maladie :

- la poussée qui correspond à une aggravation aiguë et cliniquement significative des signes et symptômes de la dermatite atopique nécessitant une intervention thérapeutique),
- la rémission qui correspond à une période sans poussée d'au moins 8 semaines sans traitement anti-inflammatoire (évitement des irritants/allergènes et utilisation d'émollients non inclus).

La DA est classée en 3 catégories selon le SCORAD. La DA est considérée comme légère lorsque le SCORAD est inférieur à 25, modérée lorsque le SCORAD est entre 25 et 50, et sévère lorsque le SCORAD est supérieur à 50.

3. Comorbidités du patient atteint de DA

a. Comorbidités atopiques

Parmi les comorbidités associées à la DA, on retrouve chez les patients atteints de DA des pathologies à la marche atopique comme des conjonctivites allergiques chez environ 20 % des patients atteints de DA. L'asthme concerne 10 % des patients atteints de DA avant l'âge de 6 ans, 20 % des patients atteints de DA dans l'enfance, et jusqu'à 30 % des adultes porteurs d'une DA (21). La rhinite allergique concerne environ 50 % des adultes atteints de DA. Il a par ailleurs été rapporté dans la littérature que la prévalence de l'asthme et de la rhinite allergique augmente avec la sévérité de la DA(22).

b. Comorbidités non atopiques

Dans la littérature, il a été mis en évidence une plus forte prévalence du surpoids et de l'obésité chez les patients atteints de DA sévère (21). Une méta-analyse incluant 30 études, le plus souvent transversales, chez 900 000 patients, a confirmé cette association entre un surpoids ou une obésité et une prévalence plus élevée de DA avec des Odds Ratio respectivement à 1,27 (1,19-1,36) et 1,69 (1,54-1,84) (23). Par ailleurs, il y aurait plus de maladies oculaires chez les patients atteints de DA. Une étude danoise portant sur 5 766 adultes rapportait un risque augmenté de conjonctivites tous types confondus (allergique, virale ou bactérienne) chez les patients atteints de DA mineure ou sévère avec des Hazard Ratio (HR) à 1,48 (1,15-1,9) et 1,95 (1,51-2,51). Le risque de kératite était aussi augmenté avec un HR à 1,66 (1,15-2,40) et 3,17 (2,31-4,35). En cas de DA sévère, le risque de kératocône est également très augmenté avec un HR estimé à 10 (5,02-19,96) (24).

Concernant les autres maladies cutanées, il existe un risque supérieur de pelade, de vitiligo et d'eczéma de contact chez les patients atteints de DA. Aucune association entre la survenue de cancers solides et la DA n'a été retrouvée dans la littérature (21). Il existe une controverse sur l'association entre DA, un risque de lymphome et l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine topique (ICT). Une méta-analyse réalisée en 2014 retrouve une augmentation modeste du risque de lymphome dans la DA, avec un risque relatif (RR) de 1,43 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,12–1,81). La sévérité de la DA était un cofacteur significatif. Il n'a pas été retrouvé d'effet favorisant par les ICT. Il existe des facteurs confondants qui pourraient expliquer ce surrisque de lymphome notamment la difficulté du diagnostic différentiel entre la DA de l'adulte et lymphome cutané (25).

Les comorbidités générales notamment cardiovasculaires semblent nettement moins marquées que dans d'autres dermatoses inflammatoires chroniques, par exemple, le psoriasis.

4. Prise en charge thérapeutique

a. Traitement de fond

La base du traitement de la DA passe avant tout par les soins locaux et l'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique a pour objectif d'accompagner le patient pour lui permettre de vivre de manière optimale avec sa maladie chronique. Le traitement de fond correspond à des soins d'hygiène adaptés (produit non parfumé, utilisation de produits lavants adaptés aux peaux atopiques) et à l'utilisation régulière d'émollients. Les émollients jouent un rôle dans la restauration de la fonction barrière de l'épiderme permettant une diminution de la xérose. Ceci contribue aussi à une amélioration de la dysbiose retrouvée dans la DA (26). Par ailleurs, ils contribuent également à une diminution de la sensation de prurit (27). L'éviction des facteurs irritants est primordiale, notamment du tabac. Une méta-analyse a mis en évidence qu'un diagnostic de DA était associé à une plus forte prévalence de tabagisme actif (OR 1,87, intervalle de confiance à 95 % 1,32-2,63) et d'exposition à la fumée passive (OR 1,18, intervalle de confiance à 95 % 1,01-1,38), mais pas à la présence d'un tabagisme maternel pendant la grossesse (OR 1,06, intervalle de confiance à 95 % 0,80-1,40) (28). Une proposition d'accompagnement à l'arrêt du tabac paraît donc justifiée chez les fumeurs atteints de DA.

Quelle que soit la sévérité de la DA, une approche globale de la maladie doit être effectuée et inclure une prise en charge psychologique notamment pour traiter les exacerbations induites par le stress ou les troubles de l'humeur secondaire à l'altération de la qualité de vie (12).

b. Traitement des poussées : les topiques

Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes (DC) possèdent des propriétés anti-inflammatoires, antimitotiques et immunosuppressives. En pharmacodynamie, l'application des DC sur la peau conduit à une accumulation du DC dans la couche cornée suivi d'un relargage progressif, appelé « effet réservoir ». Ceci permet leur utilisation à une seule application par jour. Quatre classes thérapeutiques sont définies par une classification ancienne de 2004 en fonction du niveau d'activité allant de la classe I (activité faible) à la classe IV (activité très forte) (**Figure 18.**). Les DC peuvent être utilisés sous occlusion, en wet-wrapping ou « bandage humide » ou sous des pansements (hydrocellulaires ou hydrocolloïdes fins) afin d'améliorer la pénétration du DC et son l'efficacité sur des lésions résistantes à une application classique.

Classe 4 Très forte	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate	Dermoval® Diprolène®
Classe 3 Forte	Bétaméthasone vallérate Bétaméthasone dipropionate Diflucortolone valérate Hydrocortisone acéponate	Bethneval® Diprosone® Nérisone® Locoïd®
Classe 2 Modérée	Désônide	Locapred® Trinésônit®
Classe 1 Faible	Hydrocortisone	Hydrocortisone® Hydracort®

Figure 18. Niveau d'activité selon les dermocorticoïdes (Source : fondation eczéma Pierre Fabre).

Les effets indésirables dépendent de la classe de DC utilisé, de la durée d'application, de la surface traitée ainsi que de l'âge du patient. Ils peuvent être locaux - atrophie cutanée, retard de cicatrisation, vergeture, surinfection bactérienne, mycosique ou virale, hypertrichose,

dépigmentation, télangiectasie, acné cortico-induite au niveau du visage, aggravation ou entretien d'une rosacée ou dermite péri-orale - et plus rarement généraux - hypertension artérielle, suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire, syndrome de cushing, retard de croissance, décompensation d'un diabète et ostéoporose. Ces effets indésirables sont rares, mais redoutés et responsables d'un phénomène de corticophobie qui peut limiter l'observance du traitement.

Inhibiteur de la calcineurine topique

En France, seul le tacrolimus est commercialisé, il s'agit d'un immunomodulateur topique. Il agit en inhibant la calcineurine phosphatase, qui induit une inhibition de l'inflammation en passant par la voie du facteur de transcription NFAT (calcineurine-nuclear factor of activated T cells) qui intervient notamment dans l'activation des lymphocytes T. Il est prescrit sur ordonnance d'exception. Il est utilisé dans le traitement de la DA modérée à sévère à la concentration de 0,1 % à partir de 16 ans et chez l'enfant à partir de 2 ans à la concentration de 0,03 %. Contrairement aux DC, le tacrolimus n'affecte pas la synthèse du collagène et, de ce fait, n'est pas responsable d'atrophie cutanée. Cela lui donne un intérêt dans les lésions du visage notamment des paupières et du cou. Il est utilisé par 2 applications par jour jusqu'à disparition des lésions. La tolérance immédiate est marquée par des sensations transitoires de brûlures et d'exacerbation du prurit. Ces effets secondaires sont fréquents mais ne durent habituellement que quelques jours. Ils sont d'autant plus importants que la peau est inflammatoire (29).

Autres traitements topiques

Des inhibiteurs JAK topiques sont en cours d'évaluation dans la DA, on peut citer le delgocitinib ((inhibiteur JAK 1, 2 et 3 et TYK 2), avec une étude de phase 3 multicentrique réalisée au Japon étudiant l'efficacité du delgocitinib topique 0,5 % dans la DA. Le critère de jugement principal était la variation du score EASI à la semaine 4. Au total, 106 patients ont été inclus dans le bras delgocitinib, L'amélioration du score EASI était significativement différente entre les 2 groupes : 44,29 % dans le bras delgocitinib, versus 1,79 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (30).

c. Photothérapie

La plupart des patients atteint de DA présente une amélioration pendant la saison estivale. L'action des UV sur l'épiderme entraîne une apoptose des lymphocytes T, une inhibition de la fonction de présentation des cellules de Langerhans. Il est également rapporté une diminution de la colonisation cutanée à *Staphylocoques aureus*. Les UV sont utilisés dans La DA en traitement de deuxième ligne, dans les formes chroniques, en association aux DC. Les recommandations actuelles préconisent des UVB spectre étroit (311 et 133 nm) ou les UVA 1 (340-400 nm) pour les localisations sévères avec un nombre maximal de 200 séances environ au cours de la vie (31).

d. Traitements systémiques conventionnels

Ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine qui a le même mécanisme d'action que le tacrolimus. Il possède une AMM pour le traitement de La DA modérée à sévère de l'adulte en

cas d'inefficacité, d'intolérance ou contre-indication aux DC. Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire ainsi qu'une surveillance clinique et biologique régulière au cours du traitement. Parmi les effets indésirables, on peut noter une augmentation de la créatinémie et de la tension artérielle. Des effets indésirables transitoires et modérés comme une hypertrichose, une asthénie, des céphalées, des troubles digestifs ou des paresthésies sont également possibles. Rarement, une hypertrophie gingivale peut être observée. Deux schémas d'administration sont proposés : traitement intermittent par cure courte de 4 à 6 semaines ou traitement continu pour une durée d'un à deux ans maximum selon les recommandations. L'efficacité est souvent rapide (une semaine en moyenne) mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. La posologie est généralement de 3 à 5 mg/kg fractionnés en 2 prises par jour avec un effet dose-dépendant. Une méta-analyse réalisée en 2007 retrouvait, après 2 semaines de traitement, une réponse liée à la dose avec une diminution moyenne globale de la gravité de la maladie de 22 % (IC à 95 % : 8-36 %) sous ciclosporine à faible dose (3 mg/kg) et de 40 % (95 % -CI 29-51 %) à des doses supérieures ou égal 4 mg/kg (32).

Alitrétinoïne

Il s'agit d'un traitement de la famille des rétinoïdes, qui se lie aux récepteurs rétinoïdes et rétinoïdes possédant des effets anti-inflammatoires et antiprolifératifs (31). Il possède une AMM en seconde intention dans l'ECM ne répondant pas aux DC chez l'adulte. Une étude multicentrique randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité de l'alitrétinoïne contre placebo sur 1032 patients atteints d'ECM sévère ne répondant pas au traitement par DC. Il était retrouvé une réponse IGA 0 ou 1 chez 48 % des patients traités par l'alitrétinoïne à 30 mg au bout de 200 jours de traitement, contre 17 % sous le placebo avec une réduction médiane allant jusqu'à 75 % des signes et symptômes de la maladie (33).

Autres traitements

Le méthotrexate et des immunosuppresseurs comme l'azathioprine (utilisé notamment en Grande-Bretagne et aux États-Unis) (31), le mycophénolate mofétil peuvent être utilisés hors AMM. Leur utilisation se voit réduite devant l'apparition des nouveaux traitements biologiques ou non biologiques.

e. Les biothérapies

Les biothérapies sont des traitements issus de substances d'origine biologique, moléculaires (ADN, protéines dont anticorps) ou cellulaires. Dans la DA, des thérapies ciblées sont disponibles. Il s'agit d'anticorps monoclonaux qui inhibent des cytokines inflammatoires impliquées dans la voie Th2, voie prépondérante de l'atopie. Actuellement, le dupilumab (anti IL-4 et IL-13) et le tralokinumab (anti IL-13) sont disponibles en France. Leur mode d'action et d'utilisation seront développés dans la **PARTIE 2**.

Deux autres traitements biologiques sont en cours de développement, un anti IL-13, le lebrikizumab, et un anti-IL-31, le nemolizumab.

f. Les inhibiteurs de JAK

Les JAKs (Janus kinase) sont des petites molécules de type tyrosine kinase constituées d'enzyme intracellulaires qui transmettent des signaux de cytokines pro-inflammatoires. Les cytokines pro-inflammatoires impliquées dans La DA principalement IL-4, IL-13, IL-5, IL-31, lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), IL-22, IFN γ) se fixent sur les récepteurs des JAKs (34). Il existe trois inhibiteurs de JAK (JAKi) ayant l'AMM pour le traitement de La DA en France : le baracitinib, l'abrocitinib, et l'upadacitinib. Ce sont des traitements systémiques de

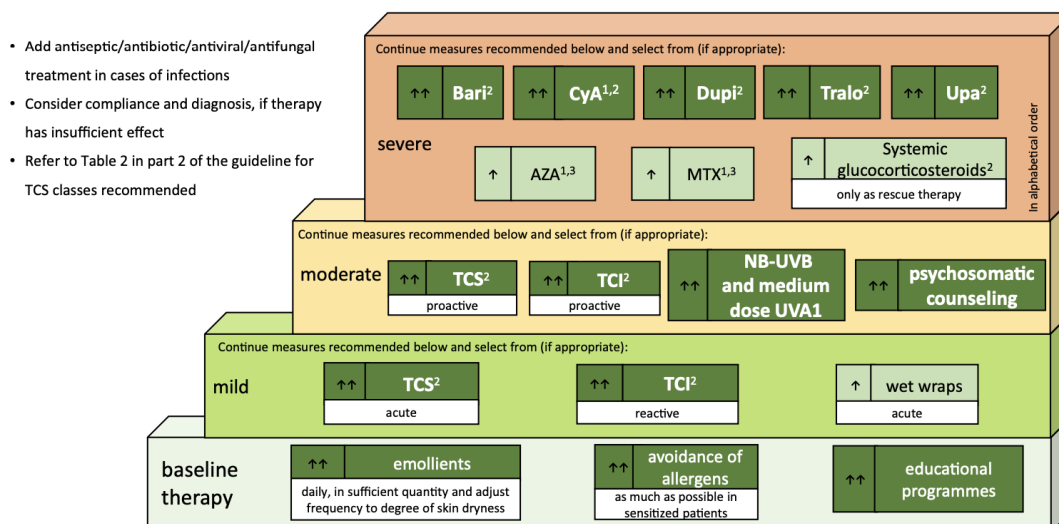
deuxième intention chez l'adulte atteint de DA modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

5. Stratégie thérapeutique

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge de La DA de l'adulte et l'enfant est guidée par les Recommandations européennes rédigées par l'ETFAD (European Task Force Atopic Dermatitis) (12). Des recommandations françaises sont en cours de finalisation avec le Centre de Preuve en Dermatologie (CPD) de la Société française de Dermatologie (SFD) en collaboration avec par le GREAT (Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique). La DA est classée en 3 catégories selon le SCORAD (**Figure 19.**) (12).

Dans La DA légère à modérée, il est recommandé de proposer des traitements topiques en thérapie dite « proactive » par tacrolimus ou par dermocorticoïdes de classe 2 ou 3 +/- associé à du wet-wrapping et de la photothérapie.

Stepped-care plan for adults with atopic eczema



¹ refer to guideline text for restrictions, ² licensed indication, ³ off-label treatment
 ↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention
 For definitions of disease severity, acute, reactive, proactive see section 'VII' and section 'Introduction to systemic treatment' of the EuroGuiDerm Atopic Eczema Guideline
 Abro= abrocitinib; AZA=azathioprine; Bari=baricitinib; CyA=ciclosporin; Dupi=dupilumab; MTX=methotrexate; TCI=topical calcineurin inhibitors; TCS= topical corticosteroids; Tralo=tralokinumab; Upa=upadacitinib; UVA1=ultraviolet A1; NB-UVB=narrow-band ultraviolet B

Figure 19. Recommandations européennes dans le traitement de la DA (20).

Dans La DA sévère (SCORAD > 50), une hospitalisation peut être proposée pour la prise en charge initiale. Il est ensuite recommandé de proposer une biothérapie, un JAKi ou la ciclosporine si une indication de traitement systémique est retenue (20). Il peut être proposé aux patients d'autres traitements systémiques tel que l'azathioprine, le méthotrexate ou une cure courte de corticothérapie orale (en cas de poussée aiguë uniquement).

PARTIE 2 : Ciblage de la voie Th2

1. Intérêt physiopathologique du ciblage de la voie Th2

La physiopathologie de la DA est caractérisée par un signal inflammatoire empruntant la voie Th2, à l'origine d'une dérégulation immunitaire et inflammatoire, entraînant un dysfonctionnement de la barrière cutanée et une altération du microbiote cutané (35). La DA est en lien avec la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 (via l'IL-4R de type 2). L'IL-4 et l'IL-13 induisent la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α) et de chimiokines (CXCL1, CCL11, CCL17, CCL24). La signalisation IL-13 régule l'accumulation de lymphocytes T, de macrophages (via l'IL-4R de type 2), de neutrophiles, de monocytes (via l'IL-4R de type 1 et 2) et l'infiltration éosinophile (via l'IL-4R de type 1) (36). Cette réaction inflammatoire va entretenir l'altération de la barrière cutanée par l'altération de la différenciation et la réduction de l'expression de protéines impliquées dans la fonction barrière et la cohésion des cellules. En effet, une pré-stimulation par l'IL-4 et l'IL-13 sur des cultures de kératinocytes humains primaires induit une réduction de l'expression des gènes et des protéines de la filaggrine, de la loricrine et de l'involucrine (5). D'autre part, les cytokines de la voie Th2 entraînent une diminution des céramides à très longues chaînes et une réduction des acides gras libres à longue chaîne (37). Enfin, elles sont impliquées dans le prurit aigu et chronique. La TSLP, IL-33 et IL-31 déclenchent de fortes démangeaisons en activant indirectement les neurones sensoriels et les IL-31, IL-4 et IL-13 activent directement les neurones sensoriels (38). Pour finir, les peptides antimicrobiens sont régulés négativement en parallèle de l'activation de la voie Th2. Ceci favorise la colonisation cutanée du *Staphylococcus aureus*. Le sécrétome de *S. aureus* dégrade la cornéodesmosine qui constitue un composant clé de la couche cornée, essentiel pour maintenir l'intégrité de la barrière cutanée. Ainsi, la perturbation de la barrière

cutanée favorise la pénétration des antigènes et allergènes dans l'épiderme, conduisant à l'initiation de la réponse immunitaire de type 2 (39).

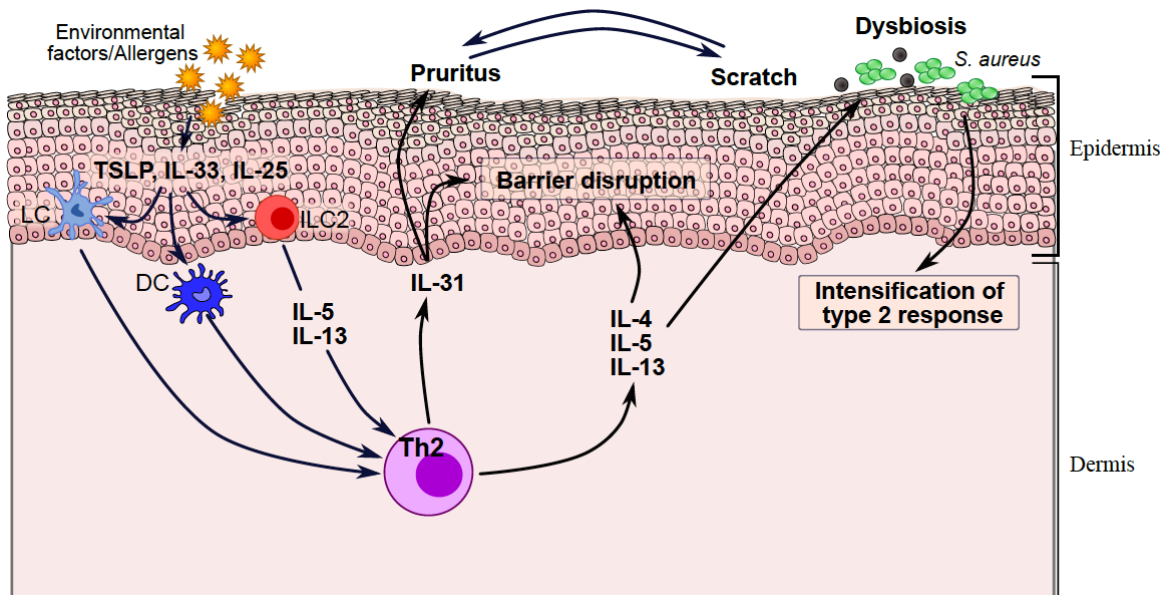


Figure 20. Représentation de la voie Th2 dans la DA (Source : Semiderm – M-Alefevre, T. Mahevas, M. Masson Regnault et Availle)

2. Différentes molécules

Des anticorps monoclonaux visant à inhiber cette voie de l'inflammation Th2 sont disponibles ou en cours de développement pour le traitement de la DA.

Trois molécules ont été développées (40) :

- Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre la sous-unité α commune aux récepteurs de l'IL-4 et l'IL-13 de la voie Th2, et inhibe leurs actions. Le dupilumab (Dupixent®) a obtenu, en septembre 2017, une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère nécessitant un traitement systémique à la posologie d'une dose initiale de 600 mg (deux injections sous cutanée de 300 mg), suivie de 300 mg

administrés toutes les deux semaines par une injection sous-cutanée. Et chez l'adolescent à partir de 12 ans pesant moins de 60 kg : 1 dose initiale de 400 mg (2 injections de 200 mg le même jour), puis 1 dose de 200 mg toutes les 2 semaines ; chez l'adolescent pesant 60 kg ou plus la posologie est identique à celle de l'adulte.

Concernant la population pédiatrique, deux essais de phase III, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, en groupes parallèles ont été menés. Chez l'adolescent (12 à 17 ans), il s'agit de l'étude ADADOL. Chez les enfants (6 à 11 ans), il s'agit de l'étude ADPEDS. Ces études ont confirmé l'efficacité du dupilumab dans ces populations pédiatriques (41). Dans les suites de ces études, en novembre 2020, l'indication a été élargie de 6 à 11 ans, chez les enfants qui pèsent entre 15 kg et moins de 60 kg : 1 dose initiale de 600 mg (2 injections de 300 mg espacées de 15 jours), puis 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines, en commençant le traitement d'entretien 15 jours après la 2^e injection de la dose initiale, pesant 60 kg ou plus : la posologie est identique à celle de l'adulte. Depuis 2023, l'indication a été élargie à chez l'enfant de 6 mois à 5 ans, pesant entre 5 kg et moins de 15 kg : 1 dose initiale de 200 mg, puis 1 dose de 200 mg toutes les 4 semaines, pesant entre 15 kg et moins de 30 kg : 1 dose initiale de 300 mg, puis 1 dose de 300 mg toutes les 4 semaines. Le dupilumab a également l'AMM dans le traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction du monoxyde d'azote expiré élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme.

- Le tralokinumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se lie spécifiquement à l'IL-13 et inhibe l'interaction avec son récepteur, récepteur commun

à l'IL-4 et 13. Le tralokinumab (Adtralza®) a obtenu une AMM européenne dans le traitement des patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) modérée à sévère nécessitant un traitement systémique à la posologie à posologie de posologique comporte une dose initiale de 600 mg (4 injections de 150 mg), suivie de 300 mg (2 injections de 150 mg) administrés toutes les 2 semaines. En France il est remboursé depuis septembre 2022 en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Depuis 2023, son indication s'est élargie aux adolescents à partir de 12 ans, à la même posologie que l'adulte.

- Lebrikizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se lie spécifiquement à l'IL-13 et inhibe sélectivement l'interaction du récepteur α de l'IL-4 (IL-4R α) et de l'hétérodimère du récepteur α 1 de l'IL-13 (IL-13R α 1), inhibant ainsi les effets de l'IL-13 en aval. Une demande d'AMM européenne a été déposée, basée sur l'analyse des études de phase III Advocate 1 et 2, et Adhere. Ce traitement n'est pas encore disponible en pratique.

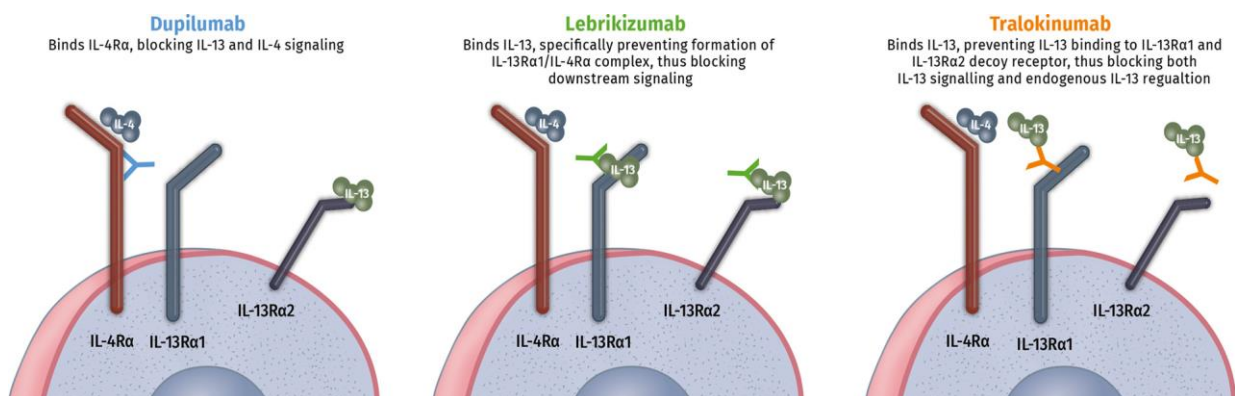


Figure 21. Différents anticorps monoclonaux étudiés dans la DA (Source : Moyle M. *et al.* Experimental Dermatology. 2019)

a. Efficacité rapportée dans les essais cliniques pivots

Le dupilumab : SOLO 1 et SOLO 2

Deux études randomisées de phase III, multicentriques, SOLO1 et SOLO2, incluant respectivement 671 et 708 patients ont évalué l'efficacité du dupilumab contre placebo chez des patients atteints de DA modérées à sévères, insuffisamment contrôlés par les traitements locaux. À l'inclusion, l'âge médian était selon les groupes de randomisation, de 39 ans (27–50) 38 ans (écart type : 27–48) 39 ans (écart type : 27–51) 35 ans (écart type : 25–47) 34 ans (écart type : 25–46) 35 ans (écart type : 25–46). La DA était chronique puisqu'elle durait depuis 25 ans en médiane. Le score IGA était sévère chez 49 % des patients, le score EASI médian était à 30 (écart type : 21.5–40.8). Il y avait 3 bras de randomisation : un groupe placebo avec une injection une fois par semaine, un groupe dupilumab une injection de 300 mg une fois par semaine, et un groupe en alternance dupilumab 300 mg et placebo, une semaine sur deux, le schéma de randomisation est représenté dans la **Figure 22**.

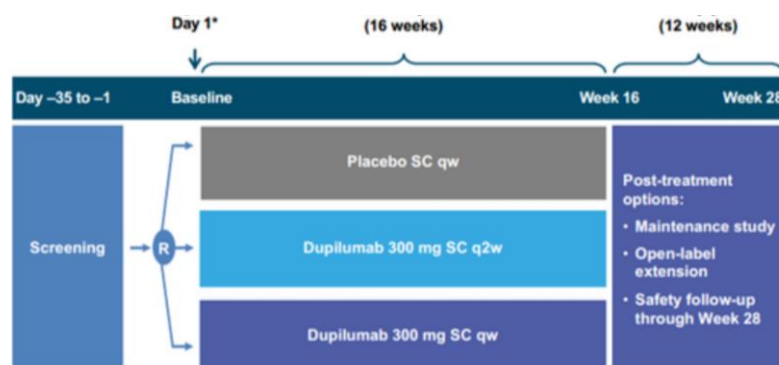


Figure 22. Schéma de randomisation des études SOLO 1 et 2 (Source : E.L. Simpson. *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. 2016 (42))

L'objectif principal de l'étude était l'obtention d'un score IGA à 0 ou 1 à la semaine 16 avec une réduction d'au moins 2 points par rapport au score de base. Les résultats ont montré de façon significative à 16 semaines un score vIGA à 0-1 obtenu chez 36% des patients traités par dupilumab toutes les semaines, contre 10 % dans le groupe randomisé avec le placebo ($p <$

0,001) et un score EASI 75 atteint chez 45 à 50 % des patients traités par dupilumab contre 10 à 15 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) (43), les résultats sont illustrés dans la **Figure 23**.

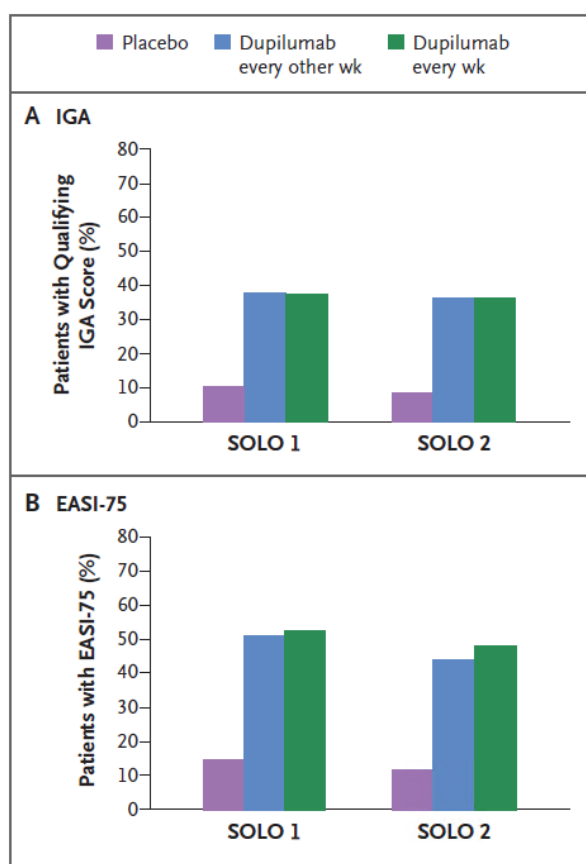


Figure 23. Résultats selon les critères d'évaluation primaire (IGA score) et secondaire (EASI-75) (Source : E.L. Simpson. *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. 2016 (42))

Par ailleurs, concernant les critères d'évaluation secondaire, on notait une diminution significative du score de l'échelle du prurit sous dupilumab comparativement au placebo avec une amélioration d'au moins 3 à 4 points du score maximal sur l'EVA prurit ($p < 0,001$). Sur ce critère, une différence significative ($p < 0,001$) était obtenue dès 2 semaines de traitement (43).

Concernant les données de sécurité, l'incidence globale des événements indésirables était similaire dans les groupes dupilumab et dans les groupes placebo dans les deux essais (SOLO 1 et 2). Les événements indésirables les plus courants dans les deux essais étaient des exacerbations de la DA, des réactions au site d'injection et des rhinopharyngites. Les patients

traités par dupilumab présentait une incidence plus élevée de réactions au site d'injection (légère ou modérée pour la plupart) comparativement au groupe traité par placebo, avec respectivement 41 (19 %) et 31 (13 %) chez les patients traités par dupilumab toutes les semaines dans les études SOLO 1 et SOLO 2 contre 13 (6 %) et 15 (6 %) chez les patients dans les groupes placebo. Les taux de conjonctivites de cause non précisée étaient plus élevés dans les groupes dupilumab que dans les groupes placebo avec respectivement dans SOLO 1 et 2 : 7 (3 %) et 9 (4 %) contre 2 (1 %) et 1 (>1 %) dans les groupes recevant un placebo. Le taux de conjonctivites allergiques était lui aussi plus élevés dans les groupes dupilumab que dans les groupes placebo, avec respectivement dans SOLO 1 et 2 : 7 (3 %) et 3 (1 %) contre 2 (1 %) et 2 (1 %). Un épisode de conjonctivite bactérienne ou virale a été rapporté chez moins de 2 % des patients tous groupes confondus (43). Une hyperéosinophilie (définie par un taux de PNE supérieur à 1500/mm³) transitoire était observée par rapport aux valeurs initiales dans les groupes dupilumab aux semaines 4 et 8, avec des diminutions ultérieures vers ou en dessous des niveaux de base à la semaine 16 (42).

Le tralokinumab : ECZTRA 1 et 2

Deux études multicentriques de phase III randomisées en double aveugle contrôlées étudient l'efficacité et la tolérance du tralokinumab dans la DA modérée à sévère de l'adulte, ECZTRA 1 et ECZTRA 2. À l'inclusion, l'âge médian était respectivement de 37 ans (écart type : 26-49) et 34 ans (écart type : 25-48) dans ECZTRA 1 et 2. La DA était ancienne et présente depuis 25 ans en médiane (écart-type : 17-39) dans ECZTRA 1 et 27 ans (écart type 19-38) dans ECZTRA 2. Les patients avaient un score IGA à 4 dans 50 % des cas et le score EASI avait une médiane de 30 (écart type : 22-41) dans ECZTRA 1 et 29,6 (écart type : 20,6-41,4). Concernant la randomisation un groupe recevait une injection sous-cutanée de tralokinumab toutes les deux semaines, et l'autre une injection de placebo toutes les deux semaines. L'objectif principal de

l'étude était l'obtention d'un score IGA à 0 ou 1 et un score EASI 75 à 16 semaines. Les résultats ont montré de façon significative à 16 semaines avec un score IGA 0-1 obtenu chez 16 % des patients traités par tralokinumab contre 7 % dans le groupe placebo dans ECZTRA 1 et chez 22 % des patients traités par tralokinumab contre 11 % dans le groupe placebo dans ECZTRA 2 ($p < 0,001$)(44), les résultats sont illustrés dans la **Figure 24**.

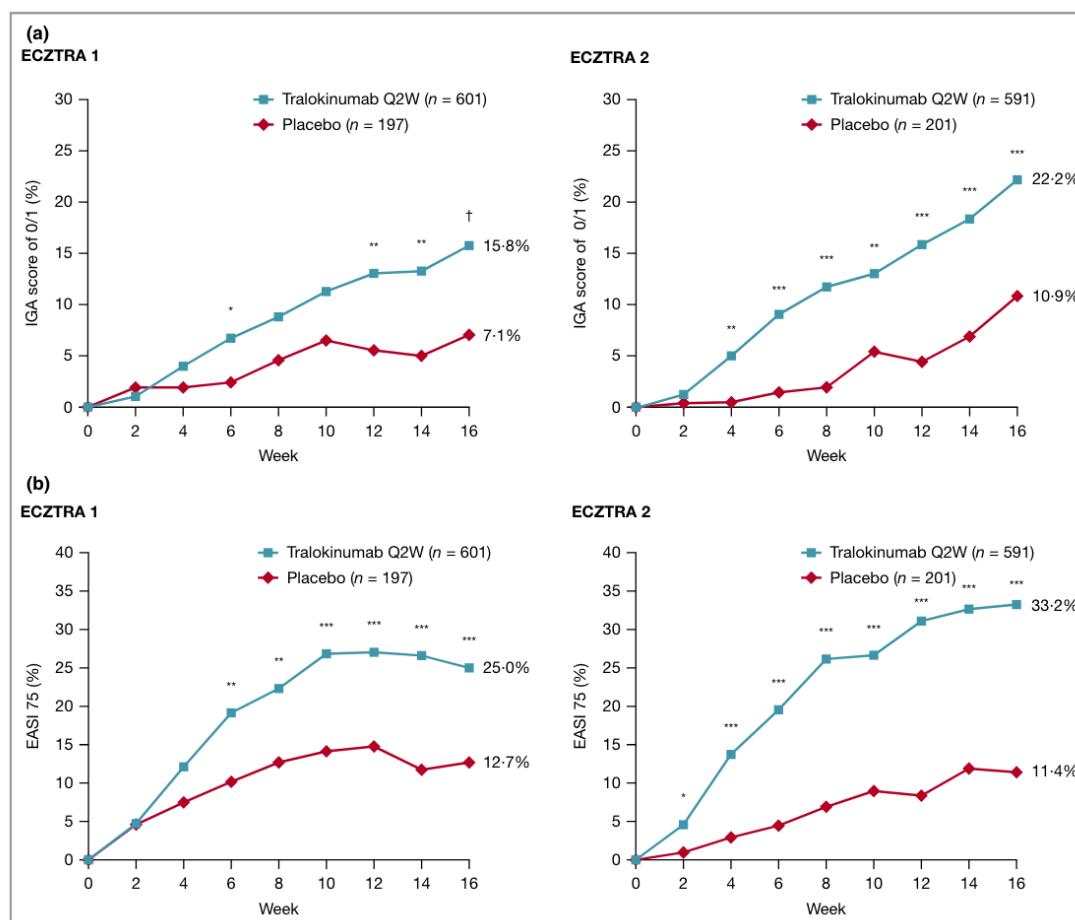


Figure 24. Résultats selon les critères d'évaluation primaire (IGA score) et secondaire (EASI-75) (Source : Wollenberg. *et al.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. 2019 (44))

Les patients dont l'objectif principal a été atteint à 16 semaines ont été randomisés pour 36 semaines supplémentaires en (2 :2 :1) représenté sur la **Figure 25**. avec un groupe qui continuait le tralokinumab une injection toutes les 2 semaines, un groupe avec réduction de

fréquence de traitement à une injection toutes les 4 semaines, et un groupe randomisé dans un groupe placebo.

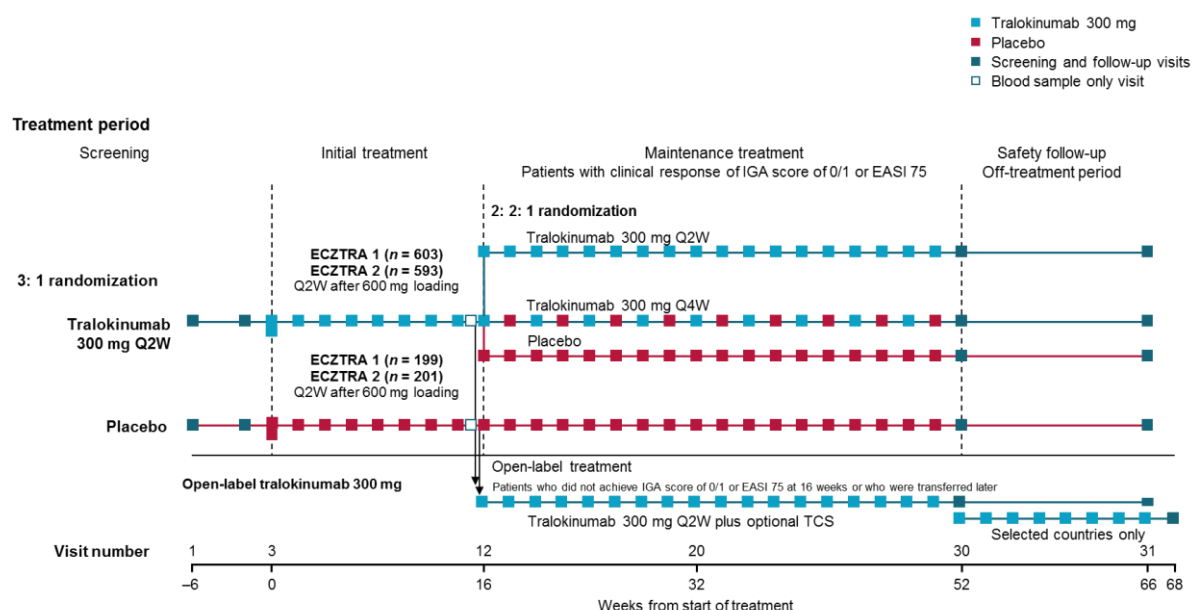


Figure 25. Schéma de randomisation des études ECZTRA 1 et 2 (Source : Awollenberg. *et al.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. 2019 (44))

Chez les patients ayant atteint un IGA 0 ou 1 avec le tralokinumab à la semaine 16, l'IGA 0 ou 1 a été maintenu à la semaine 52 sans traitement de secours chez 51 % des patients ayant continué le tralokinumab toutes les 2 semaines contre 47 % dans le groupe placebo sans traitement de secours dans l'étude ECZTRA 1 et chez 59 % avec la poursuite du tralokinumab toutes les 2 semaines contre 25 % rapport au placebo dans l'étude ECZTRA 2, toujours sans traitement de secours (44).

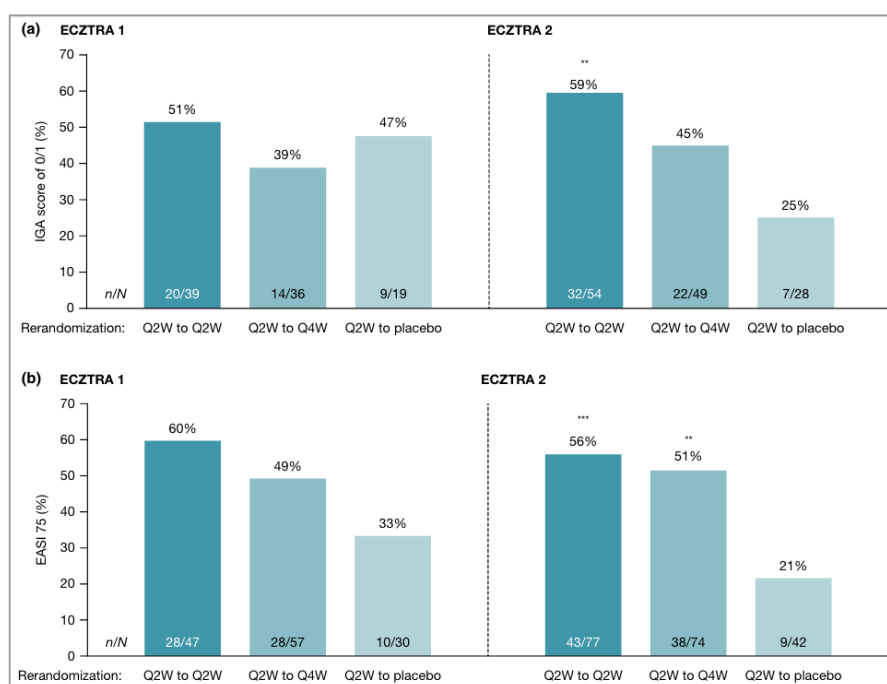


Figure 26. Résultats selon les groupes de randomisation à 52 semaines ((Source : Awollenberg. *et al.* Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. 2019 (44))

Concernant les données de sécurité et tolérance du traitement, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ dans tous les groupes de traitement) étaient les infections des voies respiratoires supérieures (principalement signalées comme des rhinopharyngites). Les exacerbations de DA et les infections cutanées sont survenues plus fréquemment avec le placebo, 156 (25,9 %) et 98 (16,6 %) pour les exacerbations de DA respectivement dans les groupes placebo ECZTRA 1 et 2 contre 75 (38,3 %) et 67 (33,5 %), pour les infections cutanées 6 (1 %) et 12 (2 %) dans les groupes placebo contre 3 (1 %) et 11 (5,5 %). Les effets indésirables graves étaient faibles ($< 5\%$) et comparables entre les groupes. La conjonctivite est survenue plus fréquemment avec le tralokinumab qu'avec le placebo avec respectivement dans ECZTRA 1 et 2 : 60 (10,0 %) et 31 (5,2 %) chez les patients traités par tralokinumab contre 7 (3,6 %) et 5 (2,5 %) dans les groupes placebo. La plupart des cas de conjonctivite étaient résolutifs à la fin de la période de traitement. Un seul cas a conduit à un arrêt du traitement (44). Les données de vie réelle de ces différentes molécules seront abordées dans la discussion.

PARTIE 3 : Étude d'efficacité en vie réelle des biothérapies dans la dermatite atopique au CHU de Poitiers

1. Rationnel de l'étude

La voie de signalisation Th2 de l'inflammation est au cœur des études et les thérapies ciblées bloquant cette voie dans le traitement de la DA sont en plein essor. Les essais cliniques de phase III ont démontré une bonne efficacité et une bonne tolérance des traitements. Cependant, ce sont des études réalisées sur des populations sélectionnées, dans des conditions standardisées. Il est important d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ces traitements dans des populations non sélectionnées avec des comorbidités et dans des conditions de la pratique de tous les jours.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité du dupilumab ou du tralokinumab en vie réelle dans une cohorte de patient atteint de DA.

L'objectif secondaire était d'évaluer tolérance du traitement, et de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponses cliniques chez les patients atteint de DA traités par traitements biologiques.

3. Matériel et méthodes

a. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique dans le service de dermatologie au CHU de Poitiers.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers patients disponibles dans la base Télémaque® du CHU de Poitiers en s'appuyant sur un registre déclaré sous le numéro N°F20220719140312 dans la base de données Heath Data Hub suivant la méthodologie de référence MR : 004 (<https://www.health-data-hub.fr/projets/biotherapie-efficacite-et-tolerance-en-vie-reelle-des-traitements-biologiques-en>) et validé auprès de la direction de Recherche et de l'Innovation du CHU de Poitiers. Nous avons effectué un recueil de données rétrospectif entre décembre 2017 et juin 2023.

b. Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les patients ont été d'abord identifiés via le logiciel eHop dans la base Télémaque® (CHU de Poitiers, Poitiers, France) en utilisant l'algorithme suivant via les codes de la classification internationale des maladies 10^e révision, CIM-10 et des mots clés : « L20 : dermatite atopique » OU « L309 : dermatite, sans précision » OU « dermatite » OU « eczéma » OU « eczema » ET « Dupiluma% » OU « Dupixent » OU « Tralokinuma% » OU « Adtralza » dans les courriers de patients. Les critères d'inclusions étaient : tout patient majeur traité par dupilumab ou tralokinumab pour une DA depuis au moins 4 mois au moment de l'évaluation. Les patients ayant bénéficié de deux traitements biologiques successifs ont été inclus deux fois.

c. Paramètres analysés

➤ Données démographiques :

Les données démographiques récoltées étaient l'âge, le sexe, le poids, la taille, la consommation de tabac ou d'alcool significative (soit ≥ 3 verres par jour pour un homme, ≥ 2 par jour pour une femme ou ≥ 10 verres par semaines), la présence de comorbidités atopiques personnelles ou familiales (asthme, rhinite, conjonctivite, eczéma, allergie alimentaire...), les antécédents médicaux notamment ophtalmologiques.

➤ *Données sur la DA :*

Les données concernant la DA étaient la période de début de la maladie, le type (persistante, rechute, tardive), la forme clinique (classique (adulte), érythrodermique, prurigo atopique, nummulaire, dyshidrose, eczéma des mains), l'atteinte du visage et des paupières, les traitements antérieurs locaux ou systémique.

➤ *Données biologiques :*

Les taux d'éosinophile et d'IgE totaux étaient recueillis.

➤ *Données sur la prescription du dupilumab et du tralokinumab*

Le recueil comportait la date de première prescription, la posologie, les traitements locaux associés, les conseils de prévention oculaire donnés

➤ *Données sur l'efficacité :*

L'efficacité était évaluée par l'efficacité globale (partielle, complète, non réponse ou aggravation) à 4-6 mois, à 12 mois et à 24 mois. La sévérité de l'atteinte à ces différents temps était recueillie à travers le prurit et le sommeil évalué par l'EVA (/10), des scores cliniques (Body Surface Area (BSA), SCORAD, EASI, vIGA) et des scores de qualité de vie (DLQI, ADCT s'ils étaient disponibles).

➤ *Données sur la tolérance :*

La date et le type d'évènement indésirable étaient recueillis. Devant les données de la littérature disponibles et l'incidence des effets indésirables oculaires connus, un traitement préventif par larmes artificielles pouvait être administré. Ses modalités étaient recueillies.

d. Analyses statistiques

Le recueil des données était réalisé via le logiciel Excel (Microsoft, Redmond, Etats-Unis). L'analyse descriptive reposait sur l'ensemble des variables recueillies. Les variables qualitatives étaient décrites par leurs effectifs (n) et leurs pourcentages (%). Les variables

quantitatives étaient décrites à l'aide du minimum (min), du maximum (max) de la médiane (méd), de la moyenne (moy) et de l'écart-type (SD). Pour la recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement, les patients étaient classés en sous-groupes de « super répondeurs » correspondant à un score vIGA égal à 0 (aucune lésion) ou 1 (presque aucune lésion) ou « non super répondeurs » correspondant au patient avec un score vIGA supérieur ou égal à 1 à partir des données de la meilleure évaluation entre 4 et 6 mois. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel BIOSTATGV en utilisant le test exact de Fisher ou du Chi² pour les variables qualitatives et un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité des tests retenu était $p < 0,05$.

4. Résultats

a. Identification des patients

Vingt-trois mille patients ont été identifiés par la recherche via le logiciel eHOP avec les mots clés « dermatite » OU « eczéma », 1600 en utilisant les codes de la CIM10 « L20 : dermatite atopique » OU « L309 : dermatite, sans précision » et 192 en utilisant les mots clés « Dupiluma% » OU « Dupixent » OU « Tralokinuma% » OU « Adtralza ». Sur la période du 01/12/2018 au 30/06/2023, il était identifié 158 patients répondant aux deux algorithmes de recherche. Vingt-deux patients ont été exclus, car le traitement n'avait jamais été introduit, 13 patients, car le traitement était introduit pour une indication non dermatologique (notamment asthme, polypes nasaux...). Vingt et un patients étaient traités depuis moins de 4 mois lors de l'extraction des données. Ainsi, il a été inclus 102 patients traités (**Figure 27**).

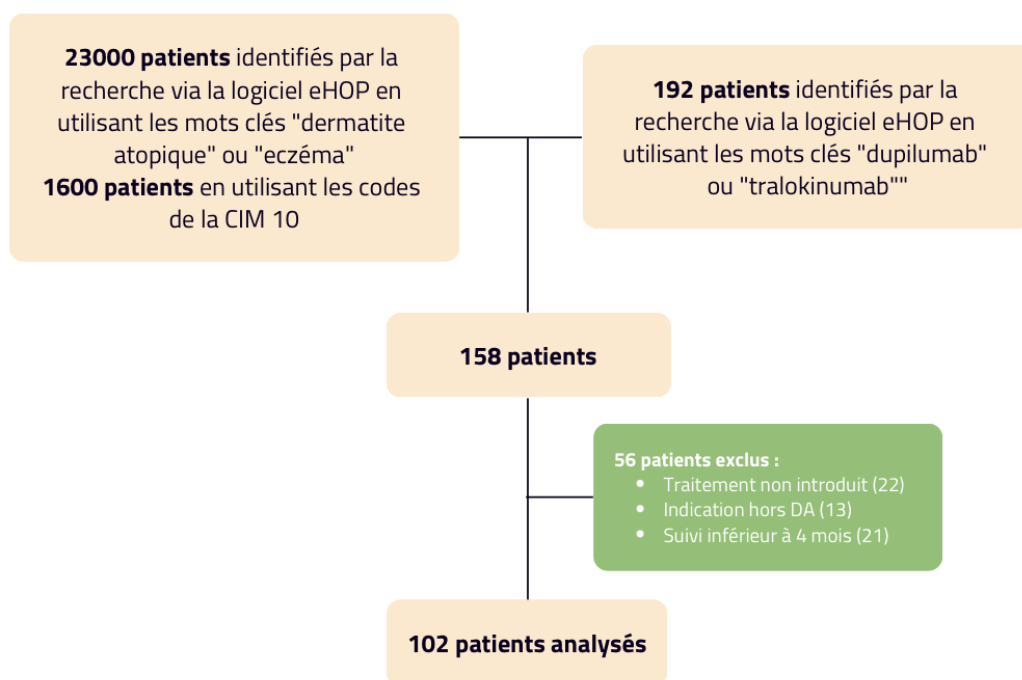


Figure 27. Flow chart sur la période du 01/12/2018 au 30/06/2023

b. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population à l'inclusion sont présentées dans le **Tableau 1**. Il y avait 50 femmes et 52 hommes. Le sex-ratio était de 1,04. L'âge moyen était de 41 ans (avec un minimum de 19 ans et un maximum de 97 ans). L'IMC moyen était de 24.5 Kg/m² (min – max : 43 ; 120). Vingt patients soit 19.6% avaient une consommation tabagique active et 4 patients soit 3.9% une consommation d'alcool significative. Concernant les antécédents atopiques, ils concernaient 73 patients soit 71,5 % de la population de l'étude. Parmi les antécédents atopiques, 53 patients (51,9 %) avaient une rhinite allergique, 47 (40 %) de l'asthme, 16 (15,6 %) une conjonctivite allergique, 15 (14,7 %) au moins une allergie alimentaire et 7 (6,8 %) une antécédent d'eczéma de contact. Des antécédents familiaux de DA étaient retrouvés chez 14 patients soit 13,7 % des cas. Les principaux antécédents non atopiques étaient une hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie ou des antécédents cardiovasculaires avec respectivement 15 (14,7 %), 11 (10,7 %) et 11 patients (10,7%).

Caractéristiques de la population	Patients (n= 102)	Données manquantes
Age (année) moyenne (min-max)	41,1 (19-97)	0
Femme, n (%)	50 (49 %)	0
Homme, n (%)	52 (50,9 %)	0
Poids (Kg) moyenne (min-max)	70,4 (43-120)	50 (49 %)
Taille (m) moyenne (min-max)	1,68 (1,50 -1,88)	55 (53,9 %)
IMC (Kg/m2) moyenne (min-max)	24,5 (17,6 - 49,9)	56 (54,9 %)
Tabagisme actif, n (%)	20 (19,6 %)	39 (38,2 %)
Consommation d'alcool significative, n (%)	4 (3,9 %)	40 (39,2 %)
Antécédents atopiques, n (%)	73 (71,5)	0
Rhinite allergique, n (%)	53 (51,9 %)	0
Allergie de contact, n (%)	7 (6,8 %)	0
Asthme, n (%)	47 (46,0 %)	0
Conjonctivite, n (%)	16 (15,6 %)	0
Allergie alimentaire, n (%)	15 (14,7 %)	0
Contexte d'atopie familiale, n (%)	14 (13,7 %)	74 (72,5 %)
Comorbidités non atopiques, n (%)	46 (45 %)	0
Antécédents psychiatriques ⁷ , n (%)	6 (5,8%)	0
Antécédent cardiovasculaire ¹ , n (%)	11 (10,7 %)	0
Obésité, n (%)	4 (3,9 %)	0
Diabète, n (%)	9 (8,9 %)	0
Hypertension artérielle, n (%)	15 (14,7 %)	0
Dyslipidémie, n (%)	11 (10,7 %)	0
Antécédents neurologiques ⁶ , n (%)	2 (1,9 %)	0
Antécédent de néoplasie ² , n (%)	4 (3,9 %)	0
Antécédents digestifs ⁴ , n (%)	3 (2,9 %)	0
Insuffisance rénale chronique, n (%)	5 (4,9 %)	0
Antécédents Pulmonaires ³ , n (%)	6 (5,8 %)	0
Stéatose hépatique, n (%)	1 (0,9 %)	0
Autres, n (%)	15 (14,7 %)	0
Antécédents ophtalmologiques, n (%)	21 (20,5 %)	0
Conjonctivite allergique, n (%)	15 (15,6 %)	0
Autres ⁵ , n (%)	5 (4,9 %)	0

¹ 1 Rétrécissement aortique opéré, 1 AOMI, 3 FA, 2 Insuffisances cardiaque, 1 BA V/FA /IC, 2 cardiopathies ischémiques stentée, 1 pacemaker

² 1 tumeur glande séminale gauche, 1 cancer du sein, 1 lymphome de Burkitt, 1 cancer de l'endomètre

³ 4 BPCO/bronchite chronique, 2 SA HS

⁴ 1 hépatite C chronique, 1 maladie cœliaque, 1 diverticulose/ angiodysplasie caecale

⁵ 1 glaucomes, 2 cataractes, 1 zona ophtalmique, 1 Kératite

⁶ 1 démence, 1 SEP

⁷ 5 Dépressions, 1 trouble bipolaire

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

c. Caractéristiques de la DA

Les caractéristiques de la DA à l'inclusion des patients sont rapportées dans le **Tableau 2 et 3**.

Soixante-huit patients (66,6 %) présentaient une DA depuis la petite enfance, 6 (5,8 %) depuis l'adolescence, 17 (16,6 %) patients une DA apparue à l'âge adulte dont 9 (7,8 %) d'apparition tardive c'est-à-dire après l'âge de 65 ans. Quatre-vingts patients (78,4 %) présentaient une forme clinique de DA classique de l'adulte, 22 patients (21,5 %) avaient une atteinte des mains, 10 patients (9,8 %) une forme érythrodermie, 9 patients (8,8 %) avaient un tableau de prurigo atopique et 6 (5,8 %) une forme dyshidrosique (**Figure 28.**).

Caractéristiques de la DA	Patients (n = 102)	Données manquantes
Age de début		
Petite enfance, n (%)	68 (66,6 %)	3 (2,9 %)
Adolescence, n (%)	6 (5,8 %)	
Adulte (< 65 ans), n (%)	17 (16,6 %)	
Tardive (> 65 ans), n (%)	8 (7,8 %)	
Type de DA		2 (1,9%)
Persistance, n (%)	59 (57,8 %)	
Rechute, n (%)	33 (32,3 %)	
Tardive, n (%)	8 (7,8 %)	
Forme clinique (plusieurs formes possibles)		0
Classique (adulte), n (%)	80 (78,4 %)	
Érythrodermie, n (%)	10 (9,8 %)	
Prurigo atopique, n (%)	9 (8,8 %)	
Nummulaire, n (%)	8 (7,8 %)	
Dyshidrose, n (%)	6 (5,8%)	
Eczéma des mains, n (%)	22 (21,5 %)	

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie

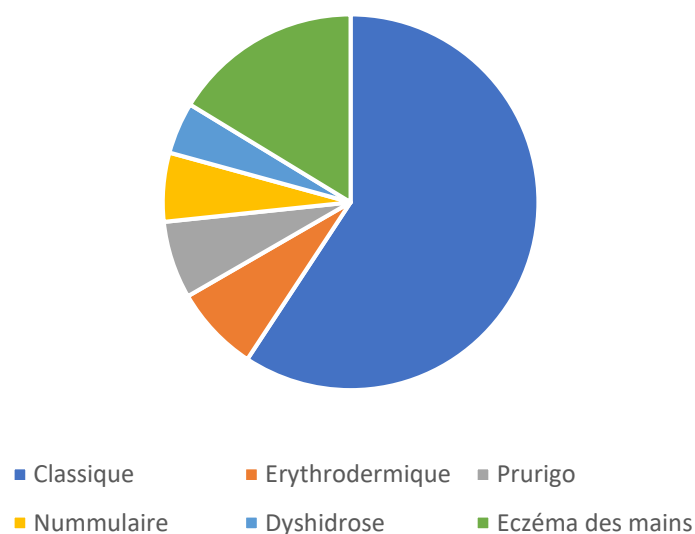


Figure 28. Répartition des formes cliniques de DA dans la population

Concernant les traitements antérieurs, 100 % des patients avaient reçu des dermocorticoïdes quelle que soit la classe thérapeutique. Trente-trois patients soit 32,3 % avait reçu du tacrolimus topique, 18 patients (17,6 %) avaient eu des séances de photothérapie, 43 patients (42,1 %) avaient reçu un traitement par ciclosporine, 13 patients (12,7 %) avaient été traités par méthotrexate. Les prescriptions d'azathioprine, d'alitrétinoïne et d'omalizumab étaient rares (**Figure 29.**).

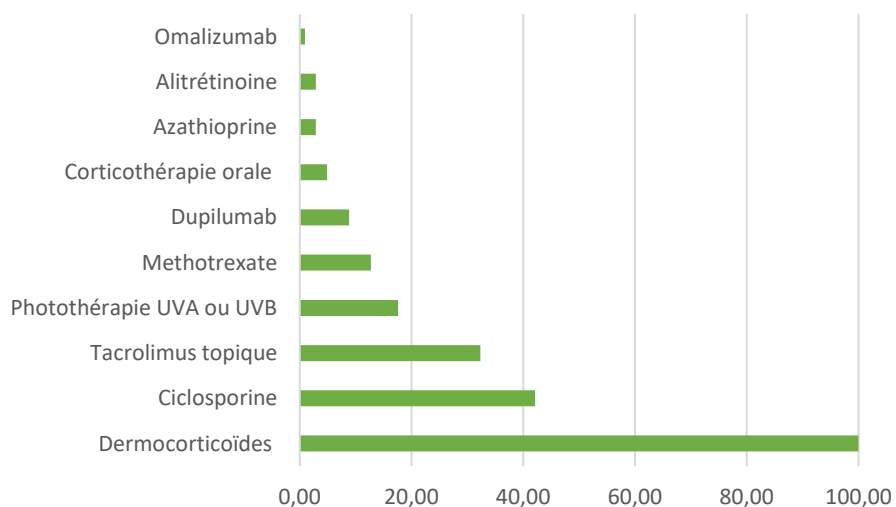


Figure 29. Traitements antérieurs aux biothérapies dans la population de l'étude

L'évaluation de la sévérité par des scores avant l'introduction d'un traitement biologique n'était pas faite de manière systématique avec un taux de données manquantes allant de 33.3 % pour le SCORAD jusqu'à plus de 90 % pour certains scores comme l'EASI ou l'ADCT (**Tableau 3.**). Avec les données disponibles, on notait lors de l'évaluation initiale un SCORAD moyen de 49,16 (9-91). Tous les patients avaient une DA considérée comme modérée à sévère avec 86,2 % de patients qui présentaient un score vIGA à 4 (sévére) et 10 % un score IGA à 3 (modéré). L'EVA prurit était en moyenne estimée à 7,13/10 (0-10) et l'EVA sommeil à 8,87/10 (0-10). Le DLQI étaient en moyenne à 12,24/30 (1-27) lorsqu'il était réalisé.

Score de sévérité de la DA	Patients (n = 102)	Données manquantes
EVA prurit , moy (min-max)	7,13 (0-10)	49 (48,1 %)
EVA sommeil , moy (min-max)	5,87 (0-10)	54 (52,9 %)
BSA , moy (min-max)	42,2 (2-100)	57 (55,8 %)
SCORAD , moy (min-max)	49,16 (9-91)	34 (33,3 %)
EASI , moy (min-max)	13,25 (9,4-22)	96 (94,1 %)
vIGA		3 (2,9 %)
Sévère, n (%)	88 (86,2 %)	
Modérée, n (%)	10 (9,8 %)	
Légère, n (%)	0	
Presque aucune lésion, n (%)	0	
Aucune lésion, n (%)	0	
DLQI , moy (min-max)	12,24 (1-27)	77 (75,4 %)
À DCT , moy (min-max)	17,4 (3-24)	96 (94,1 %)

Tableau 3. Sévérité de la dermatite atopique avant initiation d'une biothérapie dans la population de l'étude

d. Efficacité des traitements

Les données d'efficacité sont représentées dans le **Tableau 3.** et modélisées dans la **Figure 30.**

Efficacité	M0 (n=109*)	M4-M6 (n= 109*)	p-value	M12 (n= 71)	M24 (n= 40)
Efficacité globale					
Réponse complète, n (%)	-	13 (11,9 %)	-	15 (21,1 %)	21 (52,5 %)
Réponse partielle, n (%)	-	90 (82,5 %)	-	49 (69,1 %)	19 (47,5 %)
Non réponse, n (%)	-	5 (4,5 %)	-	4 (5,6 %)	0 (0 %)
Aggravation, n (%)	-	1 (0,9 %)	-	3 (4,2 %)	0 (0 %)
Score de sévérité					
SCORAD , moy (min-max)	49,16 (9-91)	11,78 (0-46)	<0,00001	8,18 (0-37)	2,8 (0-24)
Données non disponibles	34 (33,3%)	71 (65,13 %)		40 (56,3 %)	11 (27,5 %)
EVA Prurit , moy (min-max)	7,13 (0-10)	1,33 (0-10)	<0,00001	1,21 (0-10)	0,2 (0-4)
Données non disponibles	49 (48,1%)	49 (44,9 %)		34 (47,8 %)	9 (22,5 %)
EVA Sommeil , moy (min-max)	5,87 (0-10)	0,56 (0-10)	<0,00001	0,51 (0-10)	0 (0-0)
Données non disponibles	54 (52,9%)	54 (49,5%)		35 (49,2 %)	11 (27,5 %)
BSA moy (min-max)	42,2 (2-100)	5,4 (0-70)	<0,00001	5,6 (0-50)	1,16 (0-12)
Données non disponibles	57 (55,8%)	74 (97,8%)		42 (59,1%)	14 (35,0 %)
Score vIGA , n (%)			<0,00001		
Sévère	88 (86,2%)	7 (6,4%)		1 (1,4%)	0 (0%)
Modérée	10 (9,8%)	2 (1,8%)		6 (8,4%)	0 (0%)
Légère	0	20 (18,43%)		6 (8,4%)	2 (5,0%)
Presque aucune lésion	0	64 (58,7%)		36 (50,7%)	17 (42,5 %)
Aucune lésion	0	14 (12,8%)		22 (30,9%)	21 (52,5 %)

Tableau 4. Données d'efficacité à court et à long terme

**100 patients traités par dupilumab et 9 patients traités par tralokinumab*

A M4-M6, 109 situations de traitement par biothérapie concernant 102 patients ont été évaluées. Concernant l'évaluation de l'efficacité globale, 90 (82,5 %) patients étaient en réponse partielle, 13 (11,9 %) en réponse complète, 5 (4,5 %) n'avaient pas obtenu de réponse et 1 patient (0,9 %) était aggravé par le traitement. Parmi, les 38 patients concernés par une atteinte de la tête et du cou, on retrouverait une amélioration chez 25 (22,9 %), une stabilité de l'atteinte chez 9 (8,2 %) patients et une aggravation chez 4 (3,6 %) patients. Le vIGA était de 0 soit aucune lésion chez 14 (12,8 %) patients, de 1 soit presque aucune lésion chez 64 (58,7 %) patient, de 2 soit léger chez 20 (18,43 %) patients, de 3 soit modéré chez 2 (1,8 %)

patients, et de 4 soit sévère chez 7 (6,4 %) patients. Les scores vIGA étaient améliorés de façon significative ($p < 0,00001$) entre M0 et M4. Lorsqu'il était disponible, le SCORAD était diminué de manière significative avec en moyenne un score estimé à 11,78 (min- max : 12 ; 0-46) contre 49,16 (min- max : 16,8 ; 9-91) avant l'initiation du traitement ($p < 0,00001$). L'EVZ prurit et l'EVA sommeil étaient respectivement en moyenne de 1,3/10 et 0,6/10 contre en moyenne 7,1/10 et 5,9/10 avant la mise en route du traitement avec une différence significative comparée à l'évaluation initiale ($p < 0,00001$ pour les deux variables). Chez 11 (10%) patients le traitement était arrêté dans les 6 premiers mois de traitement. Deux patients arrêtaient pour évènement indésirable (les deux pour effets indésirables oculaires dont un avec également une aggravation de la DA au niveau de la tête et du cou), 6 patients arrêtaient pour inefficacité et 3 pour une efficacité insuffisante.

Des données d'évaluation à plus long terme étaient disponibles pour 71 patients à M12 et 40 patients à M24.

A M12, concernant l'efficacité globale, 15 patients soit 21,1 % étaient en réponse complète, 49 soit 69,1 % en réponse partielle, 4 soit 5,6 % patients n'avaient pas noté de changement sous traitement et 3 4,2 % présentaient une aggravation. Le vIGA était de 0 soit aucune lésion chez 22 (30,9 %) patients, de 1 soit presque aucune lésion chez 36 (50,7 %) patients, de 2 soit léger 6 (8,4 %) patients, de 3 soit modéré chez 6 (8,4 %) patients, et de 4 soit sévère chez 1 (1,4 %) patients.

À partir des données disponibles, on relevait un SCORAD évalué en moyenne à 8,18 (min – max : 11,2 ; 0-37). L'EVA prurit et l'EVA sommeil étaient en moyenne de 1,2/10 et 0,51/10. Chez 9 (12,6 %) patients, le traitement avait été arrêté entre M6 et M12. Pour 3 patients, l'arrêt faisait suite à un évènement indésirable (deux patients pour effets indésirables oculaires et un

pour une aggravation de la DA au niveau de la tête et du cou). Pour 4 patients, il était arrêté pour inefficacité totale et pour 2, pour efficacité insuffisante.

Parmi les 40 patients ayant une durée de traitement d'au moins 24 mois, 21 soit 52,5 % des patients étaient en réponse complète, 19 soit 47,5 % en réponse partielle. Aucun patient n'avait obtenu une non-réponse ou une aggravation à M24. AM24, le vIGA était de 0 chez 21 (52,5 %) patients, de 1 chez 17 (42,5%) patients, de 2 soit léger chez 2 (5%) patients, aucun patient n'avait un score vIGA supérieur ou égal à 3. AM24, si le SCORAD était réalisé, il était évalué en moyenne à 2,8 (5,6 ; 0-24). L'EVA prurit et l'EVA sommeil étaient en moyenne à 0,2 et 0. Entre M12 et M24, 4 (10%) patients avaient arrêté le traitement (2 pour cause d'effets indésirables oculaires et 2 pour réponses insuffisantes au traitement).

Au total 16 (15,6%) patients espaçaient les injections de dupilumab. Les espacements allaient de 3 semaines jusqu'à 7 semaines.

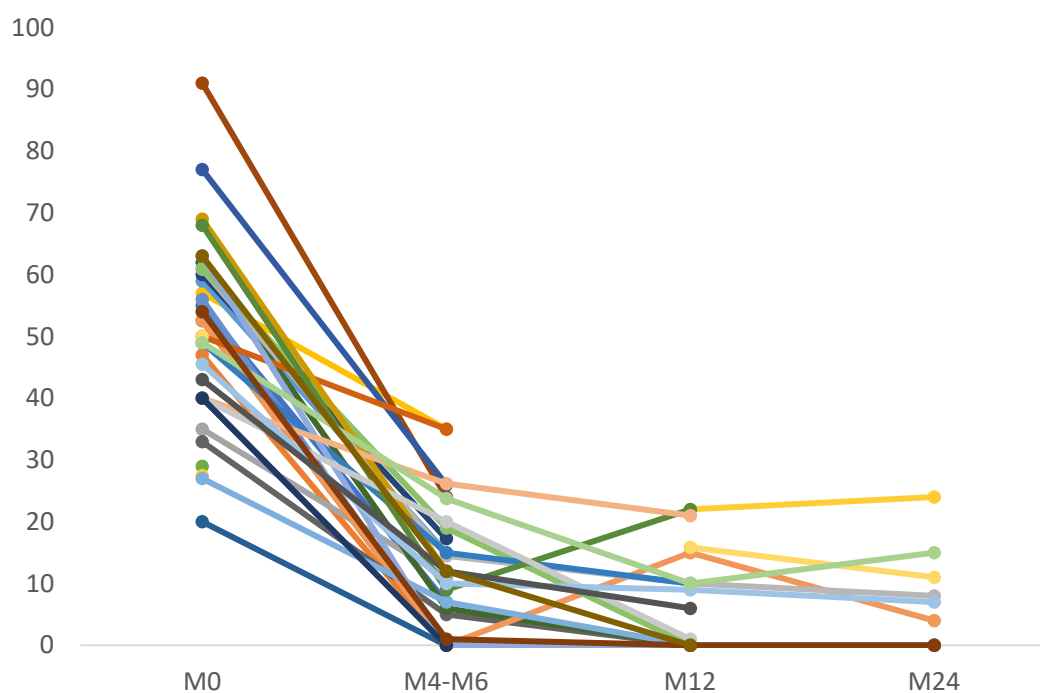


Figure 30. Évaluation du SCORAD en fonction du temps (données disponibles sur plusieurs temps pour 34 patients)



Figure 31. Exemples d'évolution favorable de DA sous traitement à M6 (Source : CHU Poitiers)

e. Suivi des patients

La durée médiane de suivi dans notre population de patient était d'environ 13 mois. La durée minimale de traitement était de 4 mois et la durée maximale de 5 ans et 3 mois au moment de l'évaluation.

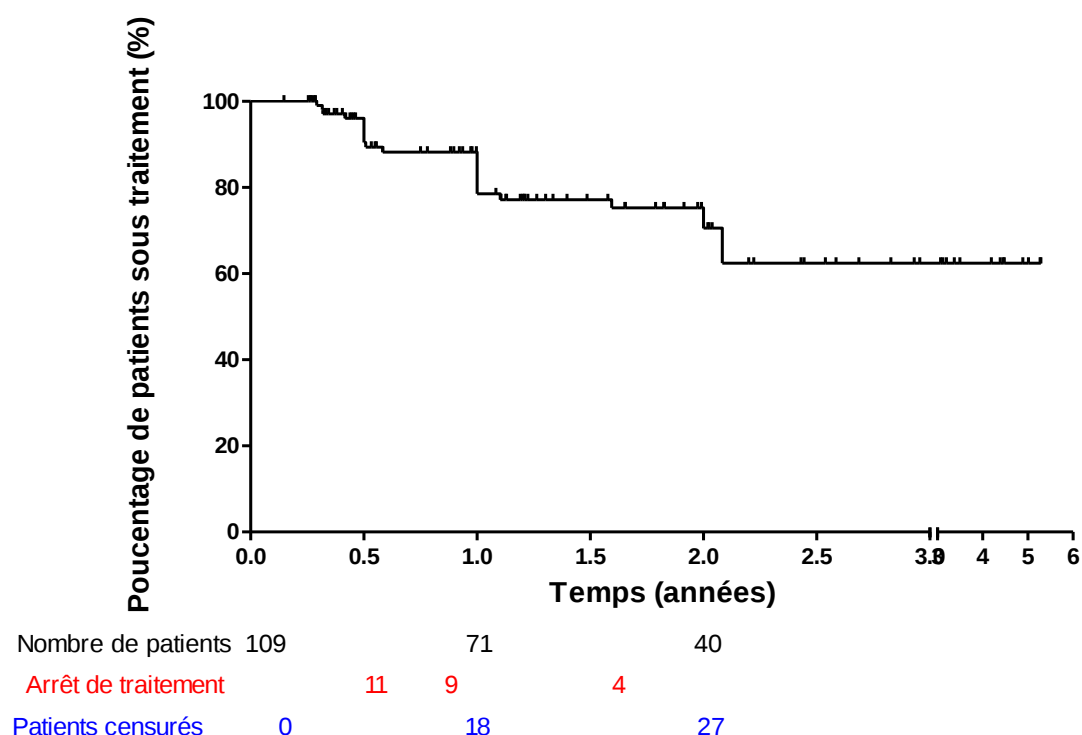


Figure 32. Courbe de survie.

Sur l'ensemble de notre cohorte, 24 patients soit 22 % arrêtaient le traitement, dont 7 soit 29,2 % pour cause d'évènement indésirable (EI), 7 (29,2 %) pour réponse insuffisante et 10 (41,6 %) pour non-réponse au traitement. Les arrêts étaient plutôt séquentiels correspondant au suivi habituel des patients c'est-à-dire entre M3 et M6, puis à M12 puis à M24 (**Figure 33.**).

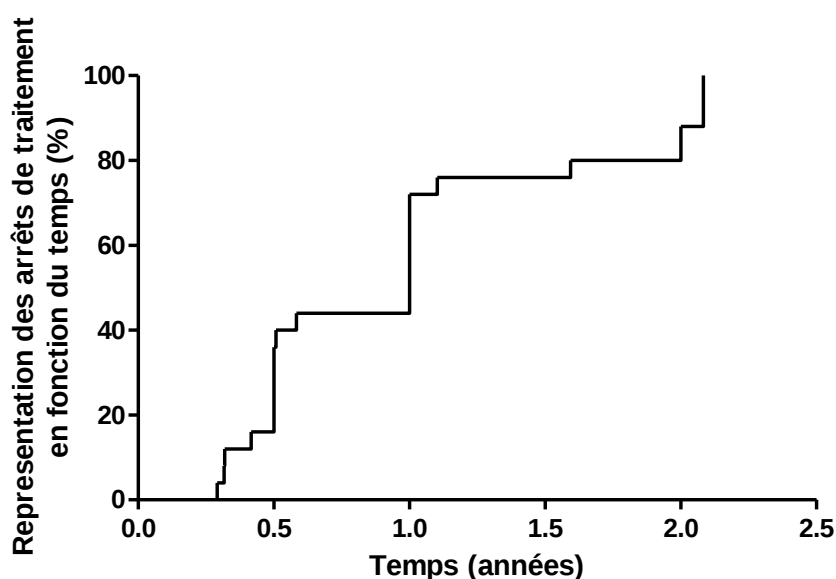


Figure 33. Représentation des arrêts de traitement.

f. Tolérance du traitement

Les EI rapportés sont représentés dans le **Tableau 5.** et la **Figure 34.** Aucun EI grave n'était signalé. Trente-neuf patients (35,7 %) ont déclaré un EI. Les EI ophtalmologiques étaient les plus fréquents en touchant 26 patients (23,8 %) uniquement chez des patients sous dupilumab. Il était noté une aggravation de l'atteinte tête et cou chez 8 patients (7,3 %), des infections cutanées chez 3 patients (2,7 %) et un effet antabuse chez 3 patients (2,7 %). On retrouvait un patient (0,9 %) ayant présenté des douleurs articulaires d'allure inflammatoire et un patient (0,9 %) ayant rapporté des céphalées. Parmi les effets indésirables oculaires (n=26), on notait 21 (80,7 %) cas de conjonctivite, 7 cas (26,9 %) de problème de sécheresse oculaire, 7 cas (26,9 %) de blépharite, et 1 cas (3,8 %) cas de rosacée oculaire exacerbée. Au total, pour 9 patients de ces patients (34,6 %), les effets indésirables ophtalmologiques était la cause de l'arrêt du traitement.

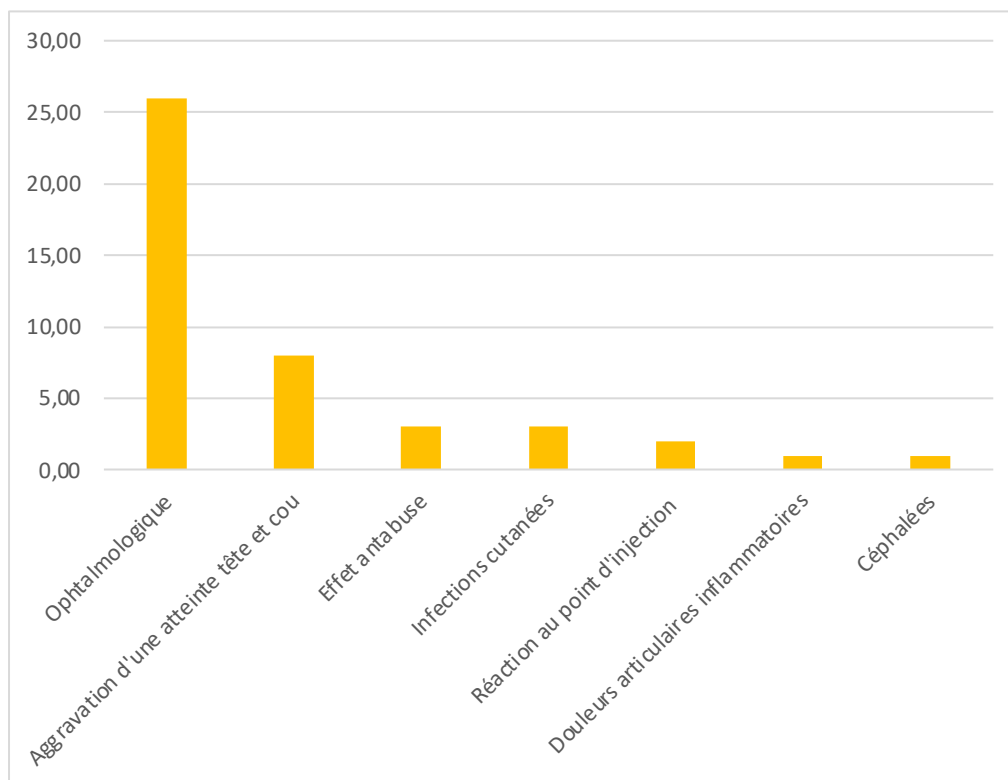


Figure 34. Répartition des événements indésirables

Événements indésirables	n (%)	Données manquantes
Tous confondus, n (%)	39 (35,7 %)	0 (0%)
Infections cutanée, n (%)	3 (2,7 %)	
Céphalées, n (%)	1 (0,9 %)	
Aggravation atteinte tête et cou, n (%)	8 (7,3 %)	
Réaction au point d'injection, n (%)	2 (1,8 %)	
Hyperéosinophilie, n (%)	0 (0 %)	
Effet antabuse, n (%)	3 (2,7 %)	
Douleur articulaire inflammatoire, n (%)	1 (0,9 %)	
Effets indésirables ophtalmologiques (plusieurs possibles)	26 (23,8 %)	0 (0%)
Conjonctivite, n (%)	21 (80,7 %)	
Sécheresse oculaire, n (%)	7 (26,9 %)	
Blépharite, n (%)	7 (26,9 %)	
Rosacée oculaire, n (%)	1 (3,8 %)	
Nécessitant d'interrompre le traitement, n (%)	9 (23,1 %)	

Tableau 5. Représentation des événements indésirables notifiés

g. Recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement

Des analyses en sous-groupes des caractéristiques des patients selon le statut « super répondeurs » (n=79) et « non super répondeurs » (n=31) sont présentées dans le **Tableau 6**. Les caractéristiques générales des patients étaient similaires dans les deux populations, de façon non significative. Des antécédents atopiques étaient retrouvé chez 75,9 % des patients dans le groupe répondeur et 64,5 % dans le groupe non répondeur sans que la différence ne soit significative ($p=0,225$). Concernant les comorbidités non atopiques, elles ne différaient pas de façon significative dans les deux groupes hormis une proportion de dyslipidémie chez 11 (13,9 %) patients dans le groupe « super répondeurs » contre 0 dans le groupe « non super répondeurs » ($p= 0,03$).

Caractéristiques	« Super Répondeurs » n = 79*	« Non super répondeurs » n = 31 **	p-value
Age (année) médiane (min-max)	38 (19-97)	32 (22-90)	0,57
Femme, n (%)	37 (46,8 %)	17 (54,8 %)	0,416
Homme	42 (53,1 %)	14 (45,2 %)	0,416
Poids (Kg) moyenne (min-max)	71,2 (45-120)	69,9 (43-100)	0,829
Taille (m) moyenne (min-max)	1,68 (1,5-1,8)	1,69 (1,5-1,87)	0,928
IMC (Kg/m2) moyenne (min-Max)	24,7 (17,9-49,9)	23,8 (17,6-34,1)	0,512
Tabagisme actif, n (%)	16 (20,2 %)	6 (19,3 %)	0,76
Consommation d'OH significative, n (%)	3 (3,7 %)	1 (3,2 %)	0,547
Antécédents atopiques	60 (75,9%)	20 (64,5 %)	0,225
Rhinite allergique, n (%)	43 (54,4)	17 (54,8 %)	0,96
Allergie de contact, n (%)	7 (8,9 %)	1 (3,2 %)	0,437
Asthme, n (%)	37 (46,9 %)	15 (48,4 %)	0,883
Conjonctivite, n (%)	13 (16,5 %)	4 (12,9 %)	0,774
Allergie alimentaire, n (%)	12 (15,2 %)	6 (19,3 %)	0,595
Contexte d'atopie familiale, n (%)	10 (12,7 %)	6 (19,3 %)	0,704
Comorbidités non atopiques, n (%)	34 (43,0 %)	16 (51,6) / 15 (48,4)	0,416
Antécédents psychiatriques, n (%)	4 (5,1 %)	4 (12,9 %)	0,217
Antécédent cardiovasculaire, n (%)	9 (11,4 %)	3 (9,7 %)	1
Obésité, n (%)	3 (3,8 %)	1 (3,2 %)	1
Diabète, n (%)	8 (10,12%)	1 (3,2 %)	0,44
Hypertension artérielle, n (%)	13 (16,4%)	2 (6,4 %)	0,225
Dyslipidémie, n (%)	11 (13,9%)	0	0,03
Antécédents neurologiques, n (%)	2 (2,5%)	0	0,558
Antécédent de néoplasie, n (%)	3 (3,8%)	1 (3,2 %)	1
Antécédents digestifs, n (%)	1 (1,3%)	3 (9,7 %)	0,06
Insuffisance rénale chronique, n (%)	3 (3,8%)	3 (9,7 %)	0,347
Antécédents Pulmonaires, n (%)	5 (6,3%)	1 (3,2 %)	1
Stéatose hépatique, n (%)	1 (1,3%)	0	1
Autres, n (%)	11 (13,9%)	5 (16,1 %)	0,791

Tableau 6. Caractéristiques des patients « super répondeurs » vs « non super répondeurs »

Les analyses ont été réalisées à partir des données disponibles

** 1 patient a reçu deux biothérapies (dupilumab puis tralokinumab), ** 5 patients ont reçu deux biothérapies (dupilumab puis tralokinumab)*

Concernant les caractéristiques de la DA, il n'était pas mis en évidence de différence significative de réponse au traitement selon la période de début de la DA, le type de DA ou sa forme clinique (**Tableau 7.**).

Caractéristiques	« Super Répondeurs » n = 79*	« Non super répondeurs » n = 31 **	p-value
Age de début			
Petite enfance, n (%)	53 (67,1 %)	23 (74,2 %)	0,468
Adolescence, n (%)	2 (2,5 %)	1 (3,2 %)	1
Adulte (< 65 ans), n (%)	13 (16,4 %)	4 (12,3 %)	0,775
Tardive (> 65 ans), n (%)	6 (7,6 %)	2 (6,5 %)	1
Type de DA			
Persistance, n (%)	47 (59,5 %)	17 (54,8 %)	0,656
Rechute, n (%)	24 (30,4 %)	13 (41,9 %)	0,248
Tardive, n (%)	6 (7,6 %)	1 (3,2 %)	0,67
Forme clinique (plusieurs formes possibles)			
Classique (adulte), n (%)	63 (79,7 %)	24 (77,4 %)	0,787
Érythrodermie, n (%)	5 (6,3 %)	6 (19,4 %)	0,07
Prurigo atopique, n (%)	8 (10,1 %)	1 (3,2 %)	0,44
Nummulaire, n (%)	8 (10,1 %)	0	0,102
Dyshidrose, n (%)	3 (3,8 %)	3 (9,7 %)	0,347
Eczéma des mains, n (%)	15 (18,9 %)	7 (22,6 %)	0,671

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques de la DA entre "super répondeurs" et "non super répondeurs".

Le taux d'IgE total lorsqu'il était disponible n'était pas significativement différent entre les deux groupes ($p=0,9$).

h. Recherche de facteur de risque d'évènement indésirable ophtalmologique

Pendant toute la durée du traitement, 26 patients déclaraient au moins un EI ophtalmologique. Des analyses en sous-groupe comparant les données de deux populations EI oculaire versus absence d'EI oculaire ont été réalisées (**Tableau 8.**). Les caractéristiques

générales ne différaient pas entre les deux populations. Il existait une proportion de fumeur plus importante dans le groupe EI oculaire 33,3 % contre 15,4 % dans le contre sans EI oculaire, de façon non significative ($p = 0,135$). Le taux d'antécédents ophtalmologiques était comparable entre les deux groupes. Il existait un eczéma des paupières chez 22,2 % des patients dans le groupe EI oculaire et 23,8 % dans le groupe sans EI oculaire ($p = 0,883$). Un traitement préventif avait été entrepris chez 18 (66,7 %) patients dans le groupe EI oculaire et 46 (54,8 %) dans le groupe dépourvu d'EI oculaire. L'utilisation d'un traitement préventif ne différait pas de façon significative dans les deux groupes ($p=0,276$). Le taux d'IgE total lorsqu'il était disponible n'était pas significativement différents entre les deux groupes ($p=0,34$).

Caractéristiques	EI oculaire n=26	Pas d'EI oculaire n=84	p-value
Age (année) médiane (min-max)	37 (21-68)	38 (19-97)	0,195
Femme, n (%)	11 (40,78 %)	42 (50 %)	0,402
Homme, n (%)	16 (59,2 %)	42 (50 %)	0,402
Poids (Kg) moyenne (min-max)	71,2 (47-95)	71,2 (43-120)	0,99
Taille (m) moyenne (min-max)	1,72 (1,61-1,88)	1,97 (1,5-1,87)	0,109
IMC (Kg/m ²) moyenne (min-Max)	23,8 (17,6-28,5)	26,87 (17,7-49,9)	0,677
Tabagisme actif, n (%)	9 (33,3 %)	13 (15,4 %)	0,135
Consommation d'OH significative, n (%)	0 (0 %)	4 (4,7 %)	0,3
Antécédents ophtalmologiques, n (%)	6 (22,2 %)	18 (21,4 %)	0,93
Conjonctivite allergique, n (%)	5 (18,5 %)	14 (16,7 %)	0,776
Autre (zona ophtalmique), n (%)	1 (3,7 %)	4 (4,7 %)	1
Eczéma des paupières, n (%)	6 (22,2 %)	20 (23,8 %)	0,883
Traitement préventif, n (%)	18 (66,7 %)	46 (54,8 %)	0,276
Taux d'IgE (UI/ml) moyenne (min-max)	3737 (139-11300)	10396 (28 - >10 ⁵)	0,484

Tableau 8. Caractéristiques des patients selon la survenue d'EI ophtalmologiques

Les analyses ont été réalisées à partir des données disponibles

5. Discussion

a. Résultats principaux

Dans notre cohorte portant sur une centaine de patients atteints de DA, une efficacité complète ou partielle des biothérapies, représentées principalement par le dupilumab, était retrouvée chez plus de 2/3 des patients. Chez les patients répondeurs pour lesquels des données de suivi à plus long terme étaient disponibles, il était observé une poursuite de l'efficacité avec une diminution des scores de sévérité de la maladie jusqu'à plus de plus de 2 ans. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédictifs de réponse au traitement dans notre cohorte. Concernant les données de tolérance, aucun évènement indésirable grave n'était déclaré. Les effets indésirables ophtalmologiques étaient au premier plan avec notamment des cas de conjonctivites. Il n'était pas retrouvé de facteurs prédictifs d'EI oculaire dans notre étude. Le traitement était arrêté par ¼ des patients de notre cohorte pour le plus souvent pour non-réponse ou réponse insuffisante.

b. Confrontation aux données de la littérature

Données sur l'efficacité du traitement

Concernant les données en vie réelle dans la littérature, une étude française multicentrique observationnelle ayant portée sur 241 patients retrouvaient 47 % de patients non répondeurs (définis par une amélioration du SCORAD ou de l'EASI < 75 %) lors de la première évaluation à 3 mois (45). Il était retrouvé un taux de non-réponse supérieur à notre cohorte dans laquelle 28 % des patients avaient un score vIGA ≥ 2 lors de l'évaluation à M4. Plus récemment, des études évaluent le maintien de l'efficacité du dupilumab au long cours. Dans une étude américaine basée sur la cohorte de l'étude RELIEVE-AD qui étudiait l'efficacité du dupilumab pendant 1 an chez 698 patients, les patients étaient recontactés entre 30 et 36 mois de traitement, 425 patients ont répondu à cette évaluation. Parmi eux, 127 (18,2%) patients

avaient arrêté définitivement le dupilumab, la plupart pour inefficacité. Chez les patients ayant poursuivi le traitement, un contrôle adéquat de la maladie avec un score < 7 à l'ADCT a été signalé chez 80,7 % des patients et 86,8 % étaient satisfaits du traitement lors de l'évaluation globale (46). Ces résultats sont en faveur d'une efficacité du dupilumab maintenue sur le long terme. Une étude française, multicentrique et observationnelle portant sur 154 patients traités par dupilumab, avec un SCORAD évalué à 1 an chez 89 patients retrouvait à 58 % une efficacité optimale (correspondant à une amélioration du SCORAD > 75 %) et 85 % une efficacité satisfaisante (correspondant à une amélioration du SCORAD > 50 %). Le SCORAD moyen était de 19,9 à 12 mois, de 18,5 à 24 mois et de 18,8 à 36 mois (47). Dans cette étude, chez 50 % des patients cette réponse optimale était obtenue dès 4 mois de traitement. L'analyse de survie montre que certains patients peuvent obtenir une réponse optimale malgré une réponse partielle à 4 mois (47). Ces résultats soulèvent l'intérêt de la poursuite du traitement au-delà de 4 mois chez les patients en réponse partielle. Dans notre cohorte le SCORAD moyen était de 8,18 à 12 mois, de 2,8 à 24 mois.

Concernant le tralokinumab, dans notre cohorte, seul 9 patients avaient reçu un traitement par tralokinumab, dans 7 cas il s'agissait d'un switch après un traitement par dupilumab, pour inefficacité. On suppose un effet centre mais aussi une utilisation encore pour l'instant moins généralisée devant la commercialisation récente du médicament, l'absence d'étude comparative montrant sa supériorité au dupilumab, et d'autre part par les modalités d'utilisation moins « simples » (seringue préremplie uniquement, dosage de 150 mg amenant à plus d'injections qu'avec le dupilumab). Des premières études en vie réelle sont disponibles dans la littérature, une étude française multicentrique évaluait l'efficacité du tralokinumab à 16 semaines de traitement chez 21 patients. Ils rapportaient une amélioration d'au moins 75 % de l'indice de surface et de gravité de l'eczéma évalué par l'EASI 75 chez 66,7 % des patients.

Cependant, l'utilisation concomitante de ciclosporine chez 4 patients et d'upadacitinib chez 2 patients étaient nécessaires. Quatre (19 %) patients avaient arrêté le traitement à 16 semaines, deux pour manque d'efficacité et deux pour réactions importantes et invalidantes au site d'injection (48). Dans notre cohorte, 4 patients arrêtaient le traitement par tralokinumab à M6, pour inefficacité ou non réponse. Il s'agissait de patients en échec d'un traitement par dupilumab. Dans cette cohorte, aucun cas d'EI ophtalmologique n'était rapporté. Les événements indésirables les plus fréquents étaient des poussées d'eczéma (23,8 %) et des réactions au site d'injection (19,0 %) (48). Dans notre cohorte également, aucun effet indésirable oculaire n'était déclaré chez les patients traités par tralokinumab.

Facteurs prédictifs de réponse au traitement

Des premières études en vie réelle ont mis en évidence que l'usage du tabac et la consommation d'alcool pouvaient être associés à une réponse plus faible au dupilumab. Dans cette étude française sur 96 patients, les répondeurs dit optimaux (14,9 %), définis par un SCORAD 75 à M8 avaient un poids inférieur (moyenne 61,4 vs 71,3 kg ; $p = 0,034$) et étaient moins fréquemment exposés au tabac (25 % vs 58,9 % ; $p = 0,048$) et à l'alcool (8,3 % vs 47,9 % $p = 0,004$) (49). Dans notre cohorte, ces relations n'étaient pas mises en évidence, les taux de données manquantes à l'inclusion concernant le tabagisme actif et la consommation d'alcool, étaient élevés, évalués respectivement à 35 % et 37 %. Nous avons retrouvé une proportion plus importante de patient avec un antécédent de dyslipidémie dans le groupe des patients répondeurs avec 11 (13,9 %) patients contre aucun dans le groupe non répondeur, de façon significative ($p = 0,03$). L'hypothèse d'une interaction médicamenteuse avec un traitement hypolipidémiant peut être évoquée. Dans la littérature, des propriétés anti inflammatoires ont été découvertes avec les statines, avec une action sur la voie Th1/Th2, une migration altérée des lymphocytes, une inhibition de la libération de cytokines, de la dégranulation et de

l'inhibition des mastocytes des cellules Th17 et de la production d'IL-17 (50). Dans l'hypothèse d'une valeur thérapeutique potentielle des statines, il serait intéressant de recenser si les patients dyslipidémiques de notre cohorte sont traités et s'ils le sont par quel hypolipidémiant.

Données sur la tolérance du traitement

EI ophtalmologiques

Les données sur la tolérance retrouvées dans notre étude correspondent aux données retrouvées dans la littérature. Il était retrouvé une proportion d'EI oculaires autour de 20 % dans notre cohorte, les données de la littérature disponibles en vie réelle retrouvent des proportions d'EI oculaires allant de 15 à 35 % (47), contre 2 à 4 % dans les études standardisées de phase 3, SOLO 1 et 2 (43). Une étude française multicentrique prospective réalisée en vie réelle sur 181 patients traités par dupilumab retrouvait, à l'inclusion, 27 (14,9 %) patients souffrant de conjonctivite. À la semaine 16 (S16), 25 patients sur 27 avaient amélioré leur conjonctivite et 2 restaient stables et 34 patients sur 181 (18,7 %) présentaient une blépharoconjonctivite induite par le dupilumab : soit de novo ($n = 32$), soit une aggravation de la blépharoconjonctivite sous-jacente ($n = 2$). La plupart des événements (27/34 ; 79,4 %) étaient modérés. Une analyse multivariée a montré que la DA avec une atteinte de la tête et du cou ($OR = 7,254$; IC 95 % [1,938-30,07] ; $p = 0,004$), l'érythrodermie ($OR = 5,635$; IC 95 % [1,635-21,50] ; $p = 0,007$) et la présence du syndrome de l'œil sec à l'inclusion ($OR = 3,51$; IC 95 % [3,158-13,90] ; $p = 0,031$) étaient des facteurs indépendants associés à la blépharoconjonctivite induite par le dupilumab (51). Une méta-analyse réalisée en 2023, sur 17 études au niveau mondial, avec un total de 4197 patients traité par biothérapie (dupilumab ou tralokinumab ou lebrikizumab) dans le cadre d'une DA retrouvait 213 cas de conjonctivite contre 32 cas dans les 1633 patients des groupes témoins. Les résultats de cette méta-analyse

n'ont démontré aucune différence statistique entre l'incidence de la conjonctivite entre le dupilumab et les agents nouvellement approuvés et inclus dans l'essai (tralokinumab et lebrikizumab) (52). Concernant les effets indésirables oculaires chez les patients traités par dupilumab, des recommandations ont été publiées en 2022 par un groupe d'ophtalmologues et de dermatologues français (53). Ces dernières sont représentées dans les **Figures 25.** et **Figure 26.**

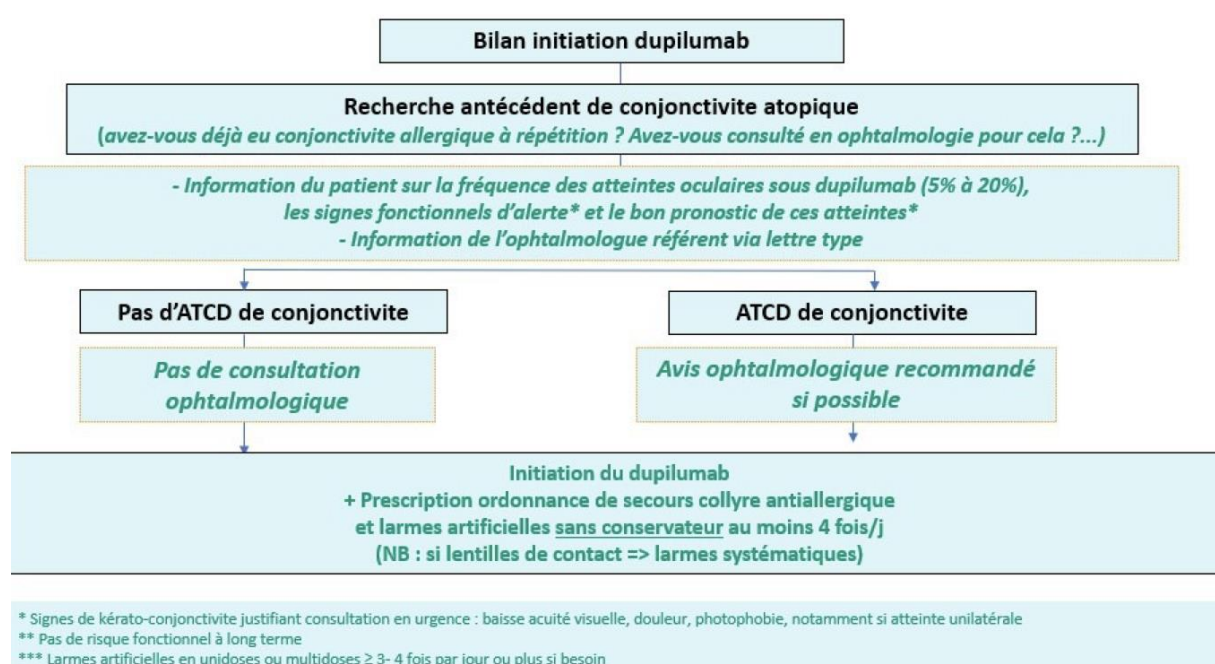


Figure 35. Recommandations à l'initiation d'un traitement par dupilumab (Source : groupe CEDRE (53))

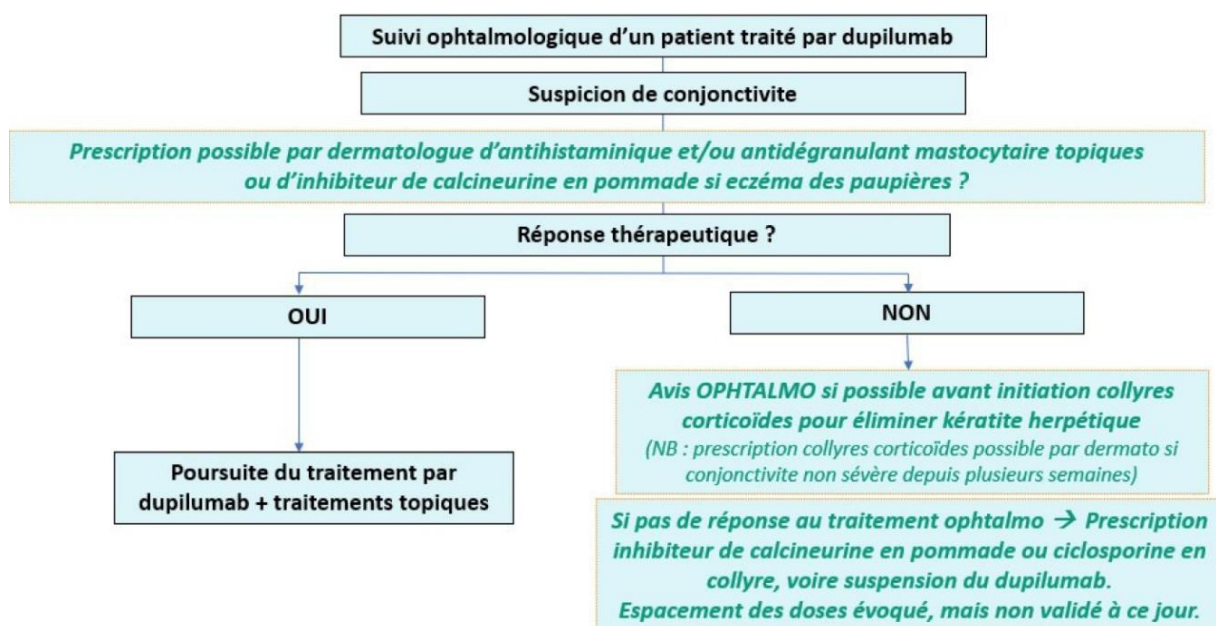


Figure 36. Suivi ophtalmologique d'un patient traité par dupilumab (Source : groupe CEDRE (53))

À propos du tralokinumab, un essai clinique français est en cours avec l'objectif de déterminer la fréquence de survenue des EI ophtalmologique chez les patients traités par tralokinumab. Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, nommée TRALO-CÉIL, menée par le groupe FRADEN dans 11 centres investigateurs, de janvier 2023 à juin 2025. Cent patients adultes atteints de DA sont attendus. Les patients ayant arrêté le dupilumab depuis moins d'un mois ne sont pas inclus. Un essai multicentrique, ouvert sur 5 ans, actuellement toujours en cours aux États-Unis a comme objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du tralokinumab dans la DA. Les premiers résultats de tolérance publiés à 2 ans de traitement sur 1174 patients mettent en évidence une incidence des « conjonctivites » à 5,4 %, conjonctivites allergiques à 2 %, et anomalies oculaires (comprenant les conjonctivites, kérato-conjonctivite et kératite) à 7,9 % (54). Une méta-analyse chinoise à propos de 6 études regroupant un total de 2946 patients traités par tralokinumab ou lebrikizumab versus placebo, retrouvait 113/1830 (6,2 %) cas de conjonctivite versus 15/627 (2,4 %) avec un RR à 2,32 de façon significative $p < 0,001$ (55). Une étude hollandaise en vie réelle retrouvait 9 (24 %) cas de conjonctivites sur 37 patients traités

par tralokinumab. Les auteurs rapportaient que 50 % des patients avec une conjonctivite sous dupilumab ne présentaient pas d'épisode de conjonctivite sous tralokinumab (56).

Érythème facial

Un érythème facial et/ou une aggravation d'une atteinte de la tête et du cou sont fréquents chez les patients traités par dupilumab. Dans la littérature selon les données en vie réelle l'atteinte de la tête et du cou d'apparition récente ou aggravé chez les patients traités par dupilumab pour une DA représenterait 6,3 %. En effet, c'est la moyenne de l'incidence de cet EI retrouvé dans 9 revues rétrospectives ou prospective, multicentrique ou monocentrique étudiant les patients traités par dupilumab pour une DA regroupant $n = 2\,063$ patients (40,57,57–62). Dans notre cohorte, on retrouvait 7,3 % d'exacerbation d'une atteinte de la tête et du cou, ce qui correspond aux données retrouvées en vie réelle dans la littérature.

Effet antabuse

Dans notre étude, 3 (2,7 %) patients déclaraient un effet antabuse en lien avec une consommation d'alcool. Dans les 3 cas, l'effet était transitoire, résolutif, et n'a pas mené à un arrêt du traitement. Dans la littérature, uniquement 5 cas similaires ont été publiés. Le premier cas, concernant une patiente de 19 ans, a été publié en 2019 en Allemagne (63). Un deuxième cas est rapporté en 2020 chez une femme de 26 ans (58), suivi de 2 cas supplémentaires aux États-Unis en 2021 (64) et plus récemment, en 2023, le cas en France d'une patiente de 20 ans ayant présenté un flush le soir même de la première injection (65). La présentation clinique habituelle est une atteinte du visage et du cou, à prédominance péri-orificielle survenant dans les minutes (2 à 30 minutes) suivant la consommation de tout type d'alcool, et disparaissant en moins de 30 minutes. Le mécanisme physiopathologique est imprécis, mais une action indirecte sur l'ALDH (enzyme intervenant dans la dégradation de l'alcool) est suspectée. Le

mastocyte et l'histamine ne semblent pas être impliqués (65). Aucun cas d'effet antabuse ne sont décrit dans la littérature avec le tralokinumab.

Hyperéosinophilie

Dans notre étude, il y avait peu de données sur le suivi biologique des patients. Cela est expliqué par les recommandations de prescription du dupilumab et du tralokinumab qui ne mentionnent pas de nécessité de suivi biologique. Nous n'avons donc très peu de données concernant les éosinophiles. Dans les essais contrôlés de phase 3, une hyperéosinophilie transitoire était rapportée chez moins de 4 % des patients (66). Une étude observationnelle multicentrique française basée sur une cohorte du Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique sur un total de 653 patients traité par dupilumab dans 12 centres, retrouvait 59 patients avec une hyperéosinophilie (défini pas d'un taux de PNE supérieur à 1500/mm³) permettant d'estimer une prévalence moyenne d'hyperéosinophilie chez les patients traités par dupilumab de 9 %, soit supérieur aux études standardisées de phase 3 (67). Ces hyperéosinophilie n'avaient pas d'impact sur la poursuite du traitement.

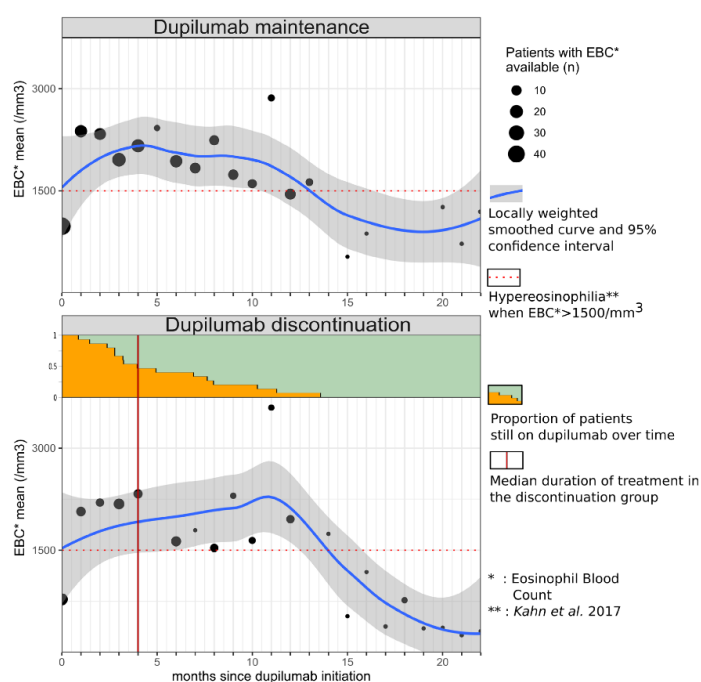


Figure 37. Évolution du taux de PNE chez les patients traités par dupilumab (Source : (67))

c. Limites de l'étude

Il existe plusieurs limites dans notre étude. Pour commencer, le caractère monocentrique de l'étude, réalisée uniquement à partir des données du CHU de Poitiers se traduit par un effet centre avec un rapport de données liées à des pratiques locales. De plus, il s'agit d'une étude observationnelle avec une analyse rétrospective. Ainsi, l'analyse a posteriori des données des patients conduit à des taux de données manquantes importants, notamment concernant les scores cliniques d'évaluation de la maladie. Par ailleurs, il faut noter que l'évaluation des scores cliniques parfois subjective peut varier d'un praticien à l'autre. Les scores d'évaluation sont pourtant essentiels pour évaluer les traitements en vie réelle. Une homogénéisation de la prise en charge est nécessaire dans les centres qui souhaitent faire de la recherche clinique.

d. Perspectives

Études prospectives et études de tolérance à long terme

La plupart des études d'efficacité et de tolérance en vie réelle sont réalisées de façon rétrospective entraînant de multiples biais. Des analyses prospectives seraient plus performantes et plus sensibles. Il serait intéressant de poursuivre ces analyses chez les patients répondeurs ayant poursuivi le traitement, pour évaluer la poursuite de l'efficacité au long terme sur plusieurs années. Cela permettrait également de confirmer un profil de sécurité rassurant au long terme.

Espacement des doses

Dans notre étude, 16 (15,6 %) patients espaçaient les injections de dupilumab. Les espacements allaient de 3 semaines jusqu'à 7 semaines. Le traitement était espacé pour des raisons d'efficacité du traitement ou d'EI, notamment oculaire. Chez ces patients l'efficacité semblait être conservée avec l'espacement des doses. Dans la littérature, une étude italienne rétrospective, multicentrique en vie réelle réalisée sur 818 patients ayant reçu un traitement

par dupilumab au moins 16 mois retrouvait 97 (12 %) patients ayant espacé de 3 à 4 semaines les injections. Des facteurs prédictifs de poursuite de réponse avec l'espacement ont été recherchés. Il était mis en évidence que la présence de manifestations atopiques non cutanées, le phénotype prurigo nodulaire ont été confirmés comme les prédicteurs les plus puissants de maintenant l'efficacité du dupilumab avec espacement des doses (48). D'autres études françaises sont en cours pour l'évaluation de l'espacement des doses du traitement, c'est le cas de l'étude MADULO qui évalue une stratégie de diminution progressive de la dose de dupilumab et le maintien de la réponse thérapeutique chez les adultes et les adolescents atteints de dermatite atopique bons répondeurs au dupilumab, il s'agit d'un essai randomisé de non-infériorité en cours.

Analyse en sous-groupe selon le type de DA / Populations particulières

Des analyses en sous-groupe selon les types de DA (eczéma des mains, dyshidrose, prurigo, érythrodermie...) seraient intéressantes afin d'orienter les indications thérapeutiques devant la multiplicité des traitements systémiques en voie de développement. Depuis 2022, le dupilumab a étendu son AMM au prurigo nodulaire (PN), en première intention dans le traitement du PN modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Deux études de phase 3 évaluent l'efficacité du dupilumab chez des patients adultes atteints de PN avec ≥ 20 nodules et des démangeaisons sévères non contrôlées par des traitements topiques, il s'agit d'études randomisées en double aveugle versus placebo. Le critère de jugement principal était une diminution d'au moins 4 points sur l'échelle du prurit WI-NRS. À 24 semaines ce dernier a été obtenu respectivement chez 60 % dans le groupe ayant reçu le traitement par dupilumab contre 18,4 % dans le groupe placebo, de façon significative ($p < 0,001$) et à 12 semaines à 37,2 % contre 22,0 % des patients dans le groupe placebo ($p < 0,022$) (69).

Il serait intéressant de réaliser ses analyses en sous-groupes selon le terrain et les antécédents des patients. Le dupilumab semble bénéficier de bons profils de sécurité dans les populations de patient avec des antécédents médicaux lourds ou polyopathologiques. Dans notre cohorte, 4 (3,8 %) patients présentaient un antécédent néoplasique, 11 (10,7 %) des antécédents cardiovasculaires, parfois multiples, 5 (4,9 %) patients souffraient d'une insuffisance rénale chronique. Treize (12,7%) patients étaient âgés de plus de 65 ans. Dans ces différentes populations aucun effet indésirable grave n'était déclaré, la tolérance du traitement ne semblait différer.

6. Conclusion

Les biothérapies visant la voie Th2 (anti IL-4 et IL- 13) ont modifié le pronostic et la qualité de vie des patients atteint de DA. Dans cette série de patients étudiée en vie réelle, nos résultats sont en faveur de traitements efficaces, bien tolérés et témoignent d'une efficacité au long cours lorsque le traitement est maintenu. Nos analyses confortent un profil de sécurité rassurant pour le dupilumab et le tralokinumab. Il s'agit des premières biothérapies commercialisées dans la DA.

Nous avons retrouvé des taux de patients non répondeurs ou sujets à des effets indésirables non négligeables. Pour ces derniers, il existe d'autres alternatives thérapeutiques dans la DA notamment les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK).

ANNEXES

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

Annexe 1. vIGA (Validated Investigator Global Assessment) (Source: Eli Lilly and Company)

SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique		INSTITUTION 	
Nom Prénom		MÉDECIN 	
Date de naissance JJ/MM/AA		Stéroïde local utilisé Puissance (nom de la marque)	
Date de visite		Quantité / Mois (6)	
Nombre de poussées/mois			

(8.5)

(8.5)

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE ⁴ Veuillez indiquer les zones atteintes		
B : INTENSITÉ	C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL 	SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th>CRITÈRES</th> <th>INTENSITÉ</th> </tr> <tr><td>Erythème</td><td> </td></tr> <tr><td>Oedème/Psoriasis</td><td> </td></tr> <tr><td>Suintement/croûte</td><td> </td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td> </td></tr> <tr><td>Lichénification</td><td> </td></tr> <tr><td>Sécheresse de la peau (*)</td><td> </td></tr> </table>	CRITÈRES	INTENSITÉ	Erythème		Oedème/Psoriasis		Suintement/croûte		Excoriation		Lichénification		Sécheresse de la peau (*)		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2">BASE DE CALCUL</th> </tr> <tr> <th colspan="2">CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)</th> </tr> <tr><td>0 = absence</td><td></td></tr> <tr><td>1 = bénin</td><td></td></tr> <tr><td>2 = modéré</td><td></td></tr> <tr><td>3 = sévère</td><td></td></tr> </table> (*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines	BASE DE CALCUL		CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)		0 = absence		1 = bénin		2 = modéré		3 = sévère		Echelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits) PRURIT (1 à 10) 0 10 PERTE DU SOMMEIL (1 à 10)
CRITÈRES	INTENSITÉ																											
Erythème																												
Oedème/Psoriasis																												
Suintement/croûte																												
Excoriation																												
Lichénification																												
Sécheresse de la peau (*)																												
BASE DE CALCUL																												
CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)																												
0 = absence																												
1 = bénin																												
2 = modéré																												
3 = sévère																												

TRAITEMENT
REMARQUES :

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

Annexe 2. SCORAD (Source : Société française de Dermatologie)

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

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

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

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

0	None
1	Mild
2	Moderate
3	Severe

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

Scoring table:

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

Annexe 3. Eczéma and Severity Index (EASI) (Source: Fraden)

Pour calculer votre score ADCT, veuillez répondre aux six questions suivantes :

Date du jour :

Notez vos points pour chaque question dans les cases grises

1. Au cours de la dernière semaine, comment évalueriez-vous vos symptômes liés à l'eczéma ?	Aucun symptôme 0 point	Légers 1 point	Modérés 2 points	Sévères 3 points	Très sévères 4 points	
2. Au cours de la dernière semaine, pendant combien de jours avez-vous eu des épisodes intenses de démangeaisons à cause de votre eczéma ?	Jamais 0 point	1-2 jours 1 point	3-4 jours 2 points	5-6 jours 3 points	Tous les jours 4 points	
3. Au cours de la dernière semaine, à quel point avez-vous été gêné par votre eczéma ?	Aucune gêne 0 point	Gêne légère 1 point	Gêne modérée 2 points	Gêne importante 3 points	Gêne extrêmement importante 4 points	
4. Au cours de la dernière semaine, pendant combien de nuits avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e) à cause de votre eczéma ?	Jamais 0 point	1-2 nuits 1 point	3-4 nuits 2 points	5-6 nuits 3 points	Toutes les nuits 4 points	
5. Au cours de la dernière semaine, votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur vos activités quotidiennes ?	Aucune conséquence 0 point	Conséquences légères 1 point	Conséquences modérées 2 points	Conséquences importantes 3 points	Conséquences extrêmement importantes 4 points	
6. Au cours de la dernière semaine, à quel point votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur votre humeur ou vos émotions ?	Aucune conséquence 0 point	Conséquences légères 1 point	Conséquences modérées 2 points	Conséquences importantes 3 points	Conséquences extrêmement importantes 4 points	
Somme des points = votre score total ADCT						

Annexe 4. ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool) (Source: dermatite-atopique.fr)

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

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

Score final DLQI : (0-30)

Annexe 5. DLQI (Dermatology Life Quality Index) (Source : Société française de Dermatologie)

REFERENCES

1. Richard M -A., 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.
2. Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, Custovic A. Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy: What is the Link. *Curr Dermatol Rep.* déc 2015;4(4):221-7.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet.* août 2006;368(9537):733-43.
4. 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.
5. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol.* sept 2009;124(3):R7-12.
6. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* avr 2020;69(2):204-14.
7. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants: Microbial diversity and infant eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* nov 2012;23(7):674-81.
8. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *Rev Médecine Interne.* févr 2016;37(2):91-9.
9. Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie.* janv 2017;144:S14-20.
10. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergol Int.* janv 2022;71(1):31-9.
11. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci.* 11 avr 2020;21(8):2671.
12. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, De Bruin-Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* déc 2020;34(12):2717-44.
13. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, White T, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* nov 2017;177(5):1316-21.
14. Pariser DM, Simpson EL, Gadkari A, Bieber T, Margolis DJ, Brown M, et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). *Curr Med Res Opin.* 3 mars 2020;36(3):367-76.
15. Li JC, Fishbein A, Singam V, Patel KR, Zee PC, Attarian H, et al. Sleep Disturbance and Sleep-Related Impairment in Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study. *Dermatitis.* sept 2018;29(5):270-7.
16. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of

dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol.* mars 2016;74(3):491-8.

17. Misery L, Seneschal J, Reguai Z, Heas S, Merhand S, Taieb C, et al. Dermatite atopique de l'adulte : impact sur la sexualité. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2018;145(12):S251-2.

18. Launois R, Ezzedine K, Cabout E, Reguai Z, Merrhand S, Heas S, et al. Importance of out-of-pocket costs for adult patients with atopic dermatitis in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* oct 2019;33(10):1921-7.

19. Rehal B, Armstrong A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. Gluud LL, éditeur. *PLoS ONE.* 13 avr 2011;6(4):e17520.

20. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2022;36(9):1409-31.

21. Cribier B. Comorbidités de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie.* déc 2019;146(12):12S67-75.

22. Silverberg JI, Simpson EL. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol.* août 2013;24(5):476-86.

23. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol.* avr 2015;72(4):606-616.e4.

24. Thyssen JP, Toft PB, Halling-Overgaard AS, Gislason GH, Skov L, Egeberg A. Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* août 2017;77(2):280-286.e1.

25. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Paul C. Association entre dermatite atopique et risque de lymphome : analyse systématique de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 déc 2014;141(12, Supplément):S487.

26. Danby SG, Al-Enezi T, Sultan A, Chittock J, Kennedy K, Cork MJ. The effect of aqueous cream BP on the skin barrier in volunteers with a previous history of atopic dermatitis: Effect of aqueous cream BP on the skin barrier. *Br J Dermatol.* août 2011;165(2):329-34.

27. Nowak D, Frcpc JY. Diagnosis and treatment of pruritus.

28. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, 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.

29. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Autio P, et al. Tacrolimus Ointment does not Affect Collagen Synthesis: Results of a Single-Center Randomized Trial. *J Invest Dermatol.* sept 1998;111(3):396-8.

30. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* avr 2020;82(4):823-31.

31. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II: Guidelines for treatment of atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* sept 2012;26(9):1176-93.

32. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mai 2007;21(5):606-19.

33. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy

and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol.* avr 2008;158(4):808-17.

34. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and Development of Janus Kinase (JAK) Inhibitors for Inflammatory Diseases: Miniperspective. *J Med Chem.* 26 juin 2014;57(12):5023-38.

35. Hamid Q, Naseer T, Minshall E, Song Y, Boguniewicz M, Leung D. In vivo expression of IL-12 and IL-13 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* juill 1996;98(1):225-31.

36. Bitton A, Avlas S, Reichman H, Itan M, Karo-Atar D, Azouz NP, et al. A key role for IL-13 signaling via the type 2 IL-4 receptor in experimental atopic dermatitis. *Sci Immunol.* 14 févr 2020;5(44):eaaw2938.

37. 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):e98006.

38. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: Outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* juin 2008;121(6):1337-43.

39. Al Kindi A, Williams H, Matsuda K, Alkahtani AM, Saville C, Bennett H, et al. Staphylococcus aureus second immunoglobulin-binding protein drives atopic dermatitis via IL-33. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2021;147(4):1354-1368.e3.

40. Ahn J, Choi Y, Simpson EL. Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 1. Biologics. *Ann Dermatol.* 2021;33(1):1.

41. Kamal MA, Kovalenko P, Kosloski MP, Srinivasan K, Zhang Y, Rajadhyaksha M, et al. The Posology of Dupilumab in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis. *Clin Pharmacol Ther.* nov 2021;110(5):1318-28.

42. 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.

43. Thaçi D, L. Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci.* mai 2019;94(2):266-75.

44. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J -P., 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.

45. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiai 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.

46. Kimball AB, Delevry D, Yang M, Chuang CC, Wang Z, Bégo-Le-Bagousse G, et al. Long-Term Effectiveness of Dupilumab in Patients with Atopic Dermatitis: Results up to 3 Years from the RELIEVE-AD Study. *Dermatol Ther.* sept 2023;13(9):2107-20.

47. Guédon C, Tauber M, Linder C, Paul C, Shourick J. Real-life long-term efficacy of dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis: Results of a cohort study. *Ann Dermatol Vénéréologie.* sept 2023;150(3):215-6.

48. De Greef A, Ghislain PD, Bulinckx A, Coster A, De Halleux C, Damsin T, et al. Real-Life Experience of Tralokinumab for the Treatment of Adult Patients with Severe Atopic Dermatitis: A Multicentric Prospective Study. *Clin Drug Investig.* avr 2023;43(4):299-306.

49. Linder C, Shourick J. Analyse des patients non-répondeurs au dupilumab traités pour une dermatite atopique en vie réelle. *Ann Dermatol Vénéréologie* [Internet]. 25 nov 2020;147. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963820304919>
50. Egesi A, Sun G, Khachemoune A, Rashid RM. Statins in skin: research and rediscovery, from psoriasis to sclerosis. *J Drugs Dermatol JDD*. août 2010;9(8):921-7.
51. Costedoat I. Multicenter prospective observational study of dupilumab-induced ocular events in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. mai 2023;37(5):1056-63.
52. Alraddadi R, Alsamadani AH, Kalantan MA, Aljefri YE, Maaddawi HA, Kadasa AN, et al. Incidence of conjunctivitis adverse event in patients treated with biologics for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int*. déc 2023; 13:46-7.
53. Doan S, Arnould L, Febvay C, Fournié P, Gueudry J, Labalette P, et al. Blépharo-conjonctivites sous dupilumab: recommandations du groupe CEDRE. *Dermatite atopique, conjonctivites et dupilumab : quelle prise en charge ? J Fr Ophtalmol*. mars 2022;45(3):277-87.
54. Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP, Toth D, Laquer V, Beissert S, et al. Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*. oct 2022;87(4):815-24.
55. Zhang Y, Jing D, Cheng J, Chen X, Shen M, Liu H. The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 27 juill 2022; 13:923362.
56. Schlösser AR, Shareef M, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen DJ. Tralokinumab treatment for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in daily practice. *Clin Exp Dermatol*. 27 avr 2023;48(5):510-7.
57. Muzumdar S, Skudalski L, Sharp K, Waldman RA. Dupilumab Facial Redness/Dupilumab Facial Dermatitis: A Guide for Clinicians. *Am J Clin Dermatol*. janv 2022;23(1):61-7.
58. Igelman SJ, Na C, Simpson EL. Alcohol-induced facial flushing in a patient with atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAAD Case Rep*. févr 2020;6(2):139-40.
59. Chu H, Kim SM, Zhang K, Wu Z, Lee H, Kim JH, et al. Head and neck dermatitis is exacerbated by *Malassezia furfur* colonization, skin barrier disruption, and immune dysregulation. *Front Immunol*. 22 févr 2023;14:1114321.
60. Soria A, Du-Thanh A, Seneschal J, Jachiet M, Staumont-Sallé D, Barbarot S, et al. Development or Exacerbation of Head and Neck Dermatitis in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol*. 1 nov 2019;155(11):1312-5.
61. Jang DH, Heo SJ, Jung HJ, Park MY, Seo SJ, Ahn J. Retrospective Study of Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Korea: Efficacy and Safety of Dupilumab in Real-World Practice. *J Clin Med*. 24 juin 2020;9(6):1982.
62. Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *J Clin Med*. 24 avr 2020;9(4):1241.
63. 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.
64. Brownstone ND, Reddy V, Thibodeaux Q, Myers B, Chan S, Liao W, et al. Dupilumab-Induced Facial Flushing After Alcohol Consumption. *Cutis*. août 2021;108(2):106-7.
65. Pralong P, Lapassat M. Flush à l'alcool sous dupilumab : un effet secondaire émergent. *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2023;63(3):103427.
66. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials

(LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). Br J Dermatol. 1 mai 2020;182(5):1120-35.

67. 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 [Internet]. juin 2021 [cité 4 mars 2024];35(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17177>

68. Chiricozzi A, Dal Bello G, Gori N, Di Nardo L, Schena D, Caldarola G, et al. Identification of clinical predictors for dupilumab dose spacing in adults with atopic dermatitis: a real-world study. J Dermatol Treat. 31 déc 2023;34(1):2235041.

69. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. Nat Med. mai 2023;29(5):1180-90.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Utilisation des anti-IL-4 et anti-IL-13 dans la dermatite atopique : Étude rétrospective en vie réelle au CHU de Poitiers

Introduction : Les anticorps monoclonaux ciblant la voie Th2 (dupilumab et tralokinumab) ont montré leur efficacité et un profil de sécurité rassurant dans le traitement de la dermatite atopique (DA) dans les essais standardisés.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab et du tralokinumab en vie réelle dans une cohorte de patient atteint de DA modérée à sévère.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique incluant des patients atteints de DA traités par dupilumab ou tralokinumab entre décembre 2017 et juin 2023 au CHU de Poitiers. Les analyses concernaient les données d'efficacité du traitement à M0, M4-M6, M12 et M24 sur le score vIGA ((Validated Investigator Global Assessment) et le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) entre autres et un recueil des événements indésirables (EI). Les patients étaient définis comme « super répondeurs » s'ils obtenaient un vIGA égal à 0 ou 1 lors de leur meilleure évaluation entre M4 et M6. Ceci permettait de rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Résultats : Cent deux patients (50 femmes, 52 hommes) ont été inclus correspondant à 109 séquences de traitement (100 par dupilumab et 9 par tralokinumab). À l'initiation du traitement, le SCORAD moyen était de 49,2 (min- max : 9 ; 91), 86,2% de patients présentaient un score vIGA à 4 et 10% un score IGA à 3. À M4-M6, une efficacité complète ou partielle était retrouvée chez plus de 2/3 des patients avec des scores vIGA et SCORAD diminués de manière significative par rapport à l'inclusion ($p < 0,00001$). Le traitement était arrêté par ¼ des patients le plus souvent pour non-réponse ou réponse insuffisante. Les effets indésirables ophtalmologiques étaient au premier plan avec notamment des cas de conjonctivites, déclarées chez 21 patients (19,2%). Aucun facteur en dehors de la présence d'une dyslipidémie, n'était mis en évidence comme marqueur prédictif de réponse au traitement.

Conclusion : Nos résultats concordent avec les données déjà disponibles en vie réelle dans la littérature. Nous avons retrouvé un bon profil de sécurité sous biothérapie et notamment sous dupilumab y compris chez des patients âgés ou ayant de multiples comorbidités. Les EI ophtalmologiques étaient retrouvés de façon plus importante dans notre étude comparativement aux essais cliniques. Aucun événement indésirable oculaire n'était déclaré chez les patients traités par tralokinumab. Le rôle potentiel indirect de la dyslipidémie sur la réponse thérapeutique reste à élucider.

Mots clés : dermatologie, eczéma, dermatite atopique, dupilumab, tralokinumab, vie réelle, biothérapie
