

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

Service de Dermatologie et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Quand penser à un syndrome hyper-IgE devant une dermatite atopique sévère ? [1, 2]

Les syndromes hyper-IgE sont caractérisés par l'association d'un eczéma, d'infections récurrentes et d'une augmentation des IgE. Ils appartiennent au groupe des déficits immunitaires primitifs. Un diagnostic précoce et des tests génétiques sont indispensables pour une prise en charge adaptée. L'affection avait dans un premier temps été nommée syndrome de Job. Les progrès de l'immunologie ont permis d'identifier au moins deux formes principales : une forme autosomique dominante liée à une mutation perte de fonction de *STAT3* (*signal transducer and activator of transcription 3*) et une forme autosomique récessive liée à une mutation de *DOCK8* (*dedicator of cytokinesis 8*). Des mutations plus rares concernent, dans les formes dominantes, les gènes *ERBB2IP* et *CARD11* et, dans les formes récessives, *PGM3* et *IL6ST*.

1. Syndrome hyper-IgE avec mutation perte de fonction de *STAT3*

>>> Complications immunologiques et infectieuses

L'eczéma est quasi constant et présent dans 70 % des cas dès la période néonatale. Les poussées sont souvent provoquées par les surinfections staphylococciques. Les abcès "froids" sont fréquents. Les infections pulmonaires récurrentes débutent très précocement dès la petite enfance et sont surtout dues à *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*. Les signes inflammatoires systémiques sont absents mais il existe une inflammation locale et une hypersécrétion au niveau des voies respiratoires. Une cicatrisation anormale est responsable de bronchiectasies et de pneumatoctes. Comme dans les mucoviscidoses, on observe des infections à mycobactéries atypiques, comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Aspergillus*. Une candidose muco-cutanée chronique peut toucher les ongles, l'oropharynx ou la muqueuse vaginale mais avec une fréquence moindre que dans les déficits en *DOCK8*.

Environ un tiers des patients ont eu un zona dès le plus jeune âge. Malgré des taux élevés des IgE totales et des IgE spécifiques, il y a moins de réactions allergiques alimentaires que chez les autres atopiques. Le rôle de *STAT3* dans les réactions mastocytaires expliquerait cette baisse. Les lymphomes hodgkiniens ou non sont plus fréquents.

>>> Manifestations non immunologiques

Il s'agit essentiellement d'anomalies du tissu conjonctif et de soutien. Elles sont

liées à l'action de *STAT3* sur les métalloprotéases matricielles.

Le faciès des patients est caractéristique et s'observe à l'adolescence : front et mâchoires proéminents, yeux profondément enfoncés, nez épaté, peau épaisse avec pores dilatés. Le palais est très arqué. Les dents de lait ne tombent pas. Les aphtes sont fréquents pendant l'adolescence.

Les anomalies musculo-squelettiques sont courantes : hyperlaxité articulaire, scoliose, fractures osseuses pour des traumatismes minimes, ostéopénie. L'atteinte vasculaire est responsable d'anévrysme, d'infarctus du myocarde, d'hémorragie sous-arachnoïdienne ou d'hémorragie intestinale. L'IRM cérébrale peut montrer des foyers d'hyperdensité. Des malformations de Chiari et une craniosténose sont possibles.

Les manifestations digestives sont à la fois liées aux anomalies immunologiques et à l'atteinte du tissu conjonctif. On peut observer des infections candidosiques, un reflux gastro-œsophagien, une dysphagie, une œsophagite à éosinophile, une perforation colique. En revanche, il n'est pas constaté d'augmentation des maladies inflammatoires de l'intestin (Crohn, rectocolite hémorragique [RCH]) en raison sans doute de l'absence de Th17 chez ces patients déficitaires en *STAT3*.

Les IgE sont souvent supérieures à 20000 UI/mL, mais leur taux décroît avec le temps et peut même se normaliser. Le taux n'est pas corrélé avec la sévérité. Les lymphocytes T mémoires et B sont abaissés. Les lymphocytes T producteurs d'interleukine (IL) 17 sont effondrés.

I L'Année thérapeutique

2. Syndrome hyper-IgE avec mutation de DOCK8

Cette forme autosomique récessive associe IgE augmentées, infections respiratoires récidivantes, infections cutanées virales, allergie et cancer.

L'eczéma est quasi constant et présent dans 21 % des cas dès la période néonatale. Les manifestations allergiques – allergies alimentaires (78 %), éosinophilie, asthme (57 %) et œsophagite à éosinophiles – sont beaucoup plus fréquentes que dans les formes déficitaires en *STAT3*. La susceptibilité aux infections virales cutanées est une autre caractéristique de cette forme : verrues extensives et résistantes, *molluscum contagiosum* disséminé, infections à herpès *simplex* et zona-varicelle. Les cancers sont fréquents, agressifs et surviennent dès le plus jeune âge. Il s'agit de cancers viro-induits : carcinomes épidermoïdes HPV (papillomavirus), lymphome EBV (virus d'Epstein-Barr) et tumeurs des muscles lisses ou non viro-induits, lymphome T et carcinome annexiel microkystique. Des vascularites peuvent entraîner des anévrysmes ou des sténoses cérébrales.

Les IgE sont moins élevées que dans les formes déficitaires en *STAT3* : 4 000 UI/mL. Les IgM sont basses. Le déficit immunitaire porte sur les lymphocytes T et B. La lymphopénie s'aggrave au cours du temps. L'altération des réponses virales spécifiques CD8+T et la diminution des NK favorisent les infections virales.

3. Traitement par dupilumab

Deux cas cliniques récents ont montré que le dupilumab pourrait être une solution pour soulager l'eczéma de ces patients. Le premier est rapporté par une équipe allemande et concerne une femme de 33 ans atteinte d'une forme autosomique dominante de syndrome hyper-IgE par mutation de *STAT3* (1907C > T, S636F). Elle avait eu une scoliose, une absence de chute de la première dentition, des abcès cutanés récidivants mais pas d'infections

plus sévères. Elle avait un eczéma généralisé sévère (SCORAD 67,45/103) qui avait résisté à la photothérapie, aux dermocorticoïdes et au pimécrolimus. Un mois après l'introduction du dupilumab (première injection de 600 mg puis 300 mg tous les 15 jours), le SCORAD était passé sous la barre des 10 et les dermocorticoïdes ont pu être arrêtés. Une augmentation des éosinophiles et une diminution des IgE ont été constatées. Au bout de 8 mois de dupilumab, l'amélioration était persistante et aucun nouvel abcès n'était apparu (le traitement antibiotique prophylactique par cotrimoxazole était maintenu) [3].

Le deuxième cas est rapporté par une équipe française. Il concerne une femme de 48 ans atteinte d'un syndrome hyper-IgE autosomique récessif lié à un déficit de *ZNF341*. *ZNF341* est un facteur de transcription contrôlant l'expression de *STAT3* dans les lymphocytes T et B. Cela explique les similarités cliniques avec la forme autosomique dominante par déficit en *STAT3*. L'eczéma était sévère : SCORAD 85,5/103 et DLQI 22/30. Après mise sous dupilumab (600 mg puis 300 mg tous les 15 jours), les traitements locaux ont été arrêtés au bout de 3 mois. Au bout d'un an d'un traitement continu, la rémission clinique était complète. Les IgE totales et spécifiques avaient diminué. Les chimiokines Th2 TARC et éotaxine 3 étaient normalisées [4].

■ Cancer et dermatite atopique

Les nouveaux traitements de la dermatite atopique (DA) pouvant dans certains cas être accusés d'augmenter le risque de cancer, il est important de connaître le "taux de base" des cancers au cours de cette dermatose.

1. Association entre cancer et DA

Les études concernant une éventuelle association entre cancer et dermatite atopique ont des résultats discordants. Par exemple, une étude américaine montre un effet protecteur de la DA sur le cancer

du pancréas alors qu'une étude suédoise montre au contraire en effet favorisant. Une étude danoise montre une diminution du risque de mélanome au cours de la DA, alors que ce risque est augmenté à Taïwan.

Devant l'hétérogénéité des données de la littérature, une équipe canadienne a réalisé une revue systématique et une méta-analyse de la littérature sur 8 études de cohorte en population (n = 5 726 692) et 48 études cas-témoins (n = 14 136). Une association statistiquement significative entre la DA et un risque accru de carcinome kératinocytaire et de cancer du rein a été trouvée. Les cancers respiratoires étaient statistiquement significativement moins fréquents chez les patients atteints de DA dans les études cas-témoins. Les résultats sont contradictoires pour les cancers du système nerveux central et le cancer du pancréas, avec des études de cohorte montrant un risque plus élevé de cancer associé à la DA, alors que les études cas-témoins ont montré un risque moindre [5].

Deux grandes études de cohorte appariée ont été menées en Angleterre (471 970 et 2 239 775 personnes avec et sans DA, respectivement) et au Danemark (44 945 et 445 673 personnes avec et sans DA, respectivement). Aucune preuve n'a été trouvée d'un risque accru de la plupart des cancers chez les patients atteints de DA comparés à ceux sans eczéma. Néanmoins, le risque de lymphome non cutané était accru chez les personnes atteintes de DA en Angleterre (HR [hazard ratio] ajusté : 1,19 ; IC 99 % : 1,07-1,34 pour le lymphome non hodgkinien [LNH] et HR ajusté 1,48 ; IC 99 % : 1,07-2,04 pour le lymphome de Hodgkin). Le risque de lymphome augmentait avec la sévérité de la DA : HR ajusté pour le LNH de 1,06 (IC 99 % : 0,90-1,25) pour l'eczéma léger, 1,24 (IC 99 % : 1,04-1,48) pour l'eczéma modéré et 2,08 (IC 99 % : 1,42-3,04) pour l'eczéma sévère [6].

La maladie de Hodgkin touche en priorité les sujets jeunes et notamment ceux porteurs d'une pathologie affectant

I L'Année thérapeutique

l'immunité : mononucléose infectieuse (MNI), infection VIH, traitement immunosuppresseur, maladies auto-immunes (sclérose en plaques, lupus, polyarthrite rhumatoïde [PR]). Les maladies allergiques (asthme, DA, rhinite allergique) sont les principales responsables de stimulation chronique de l'immunité. Une équipe britannique a réalisé une étude cas-contrôle en comparant 1 236 patients atteints de maladie de Hodgkin à 7 416 contrôles. Cette étude montre que les maladies allergiques et l'utilisation des corticoïdes quelle qu'en soit l'indication sont associées à un risque accru de maladie de Hodgkin avant l'âge de 50 ans. Un antécédent d'eczéma, mais pas d'asthme ou de rhinite allergique, est associé au développement de maladie de Hodgkin (risque multiplié par 1,4). Cet effet était surtout prononcé pour les DA apparues à l'âge adulte (risque multiplié par 1,7). Il ne diffère pas selon l'exposition aux corticoïdes et persiste après ajustement pour l'utilisation des corticoïdes. Les facteurs de risque précédemment établis pour la maladie de Hodgkin impliquant un dysfonctionnement immunitaire ont également été trouvés dans cette étude : risque multiplié par 6 pour l'immunosuppression et par 2 pour les antécédents de MNI [7].

Une étude taïwanaise de cohorte à l'échelle nationale a comparé 46 703 patients atteints de DA à 186 812 contrôles. La DA était associée à un risque accru de cancer colorectal (HR ajusté : 1,26 ; IC 95 % : 1,14-1,40). Le risque était accru dans tous les groupes quel que soit l'âge ou le sexe [8].

2. Absence de risque de cancer sous inhibiteurs topiques de la calcineurine

Les immunosuppresseurs systémiques dont les inhibiteurs de la calcineurine oraux ont été associés à un risque accru de cancer, notamment de carcinome kératinocytaire. Des inquiétudes avaient été formulées sur une éventuelle absorption systémique de ces agents à usage topique. Cela avait incité la Food and Drug Administration (FDA) en 2005 à

émettre une *black box* sur l'utilisation des inhibiteurs topiques de la calcineurine (TCI). Depuis, la majorité des études épidémiologiques n'avaient pas montré d'augmentation significative des cancers. Les résultats rassurants de deux nouvelles études cette année devraient tranquilliser les patients, leurs familles et les prescripteurs [9].

Une grande étude américaine rétrospective basée sur un plan de santé a été commandée par la FDA. Il s'agissait d'une étude de cohorte incluant 93 746 adultes atteints de DA avec 722 271 personnes-années de suivi. Aucun risque statistiquement significatif de carcinome basocellulaire, de carcinome épidermoïde ou globalement de cancers kératinocytaires n'a été trouvé chez les patients exposés aux TCI par rapport à ceux exposés à des corticostéroïdes et par rapport aux patients exposés ni à l'une ni à l'autre classe de médicaments. De plus, aucune association avec le risque de carcinome basocellulaire, de carcinome épidermoïde et globalement de cancers kératinocytaires n'a été trouvée pour la dose, la fréquence ou la durée de l'exposition aux TCI [10].

L'étude APPLES (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis*) a été réclamée par les autorités sanitaires européennes et américaines en 2005. Il s'agissait d'une étude de cohorte ayant relevé pendant 10 ans l'incidence du lymphome et d'autres cancers chez les enfants atteints de dermatite atopique ayant utilisé le tacrolimus topique sur une période de plus de 6 semaines. Il y avait 7 954 patients éligibles inscrits dans 314 sites de 9 pays. Pendant 44 629 années-patients, 6 cancers confirmés sont survenus, un mélanome spitzoïde et 5 autres cancers : leucémie myéloïde chronique, rhabdomyosarcome alvéolaire, tumeur carcinoïde de l'appendice, tumeur de la moelle épinière et paragangliome malin. Il n'a pas été observé de cancers

non mélanocytaires cutanés ou de lymphomes. Il n'y avait pas d'augmentation significative par rapport à la population générale (rapport d'incidence standardisé : 1,01 ; IC 95 % : 0,37-2,20) [11].

■ DA et auto-immunité [12]

Une équipe suédoise a réalisé la plus vaste étude jamais faite sur l'association entre DA et auto-immunité. La population étudiée concernait tous les Suédois de plus de 15 ans entre 1968 et 2016. 104 832 cas de DA ont été comparés à 1 022 435 contrôles. La DA était significativement plus fréquemment associée à une ou plusieurs maladies auto-immunes par rapport aux témoins (*odds ratio* ajusté [aOR] : 1,97 ; IC 95 % : 1,93-2,01) et cette association était significativement plus forte en cas de plusieurs maladies auto-immunes par rapport à une seule. L'association était la plus forte pour les maladies auto-immunes touchant la peau (aOR : 3,10 ; IC 95 % : 3,02-3,18), le tube digestif (aOR : 1,75 ; IC 95 % : 1,69-1,82) ou le tissu conjonctif (aOR : 1,50 ; IC 95 % : 1,42-1,58).

Les associations les plus fortes ont été trouvées entre la DA et plusieurs maladies cutanées auto-immunes, notamment la dermatite herpétiforme (aOR : 9,76 ; IC 95 % : 8,10-11,8), la pelade (aOR : 5,11 ; IC 95 % : 4,75-5,49) et l'urticaire chronique (aOR : 4,82 ; IC 95 % : 4,48-5,19). Les maladies gastro-intestinales associées à la DA étaient la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique. Les connectivites associées étaient le lupus érythémateux systémique, la spondylarthrite ankylosante et la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les hommes avaient une association plus forte entre DA et maladies auto-immunes que les femmes (aOR : 2,18 ; IC 95 % : 2,10-2,25 vs aOR : 1,89 ; IC 95 % : 1,85-1,93). Cependant, cette différence de sexe n'était statistiquement significative qu'avec la PR et la maladie cœliaque. La DA chez les hommes, mais pas chez les femmes, était

associée au diabète de type 1. La DA uniquement chez les femmes était associée à une dermatomyosite, une sclérodermie systémique, un lupus systémique, une thyroïdite de Hashimoto, une maladie de Basedow, une sclérose en plaques et une pseudo-polyarthrite rhizomélique.

■ DA et fractures osseuses [13, 14]

Une étude taïwanaise avait montré antérieurement la plus grande fréquence de l'ostéoporose en cas de DA. Une équipe anglaise et californienne a réalisé une étude de cohorte appariée pour comparer le risque de fractures ostéoporotiques majeures (hanche, bassin, colonne vertébrale, poignet et humérus proximal) et de toutes les variétés de fracture chez les patients avec et sans DA. Ainsi, 526 808 personnes atteintes de DA ont été comparées à 2 569 030 personnes sans DA. Les personnes atteintes de DA avaient un risque accru de fracture de hanche (HR: 1,10; IC 99 % : 1,06-1,14), du bassin (HR: 1,10; IC 99 % : 1,02-1,19), du rachis (HR: 1,18; IC 99 % : 1,10-1,27) et du poignet (HR: 1,07; IC 99 % : 1,03-1,11). Les fractures de l'humérus proximal (HR: 1,06; IC 99 % : 0,97-1,15) n'étaient pas augmentées significativement. Le risque de fracture augmente avec la sévérité de l'eczéma notamment pour les fractures du rachis (HR: 2,09; IC 99 % : 1,66-2,65), du bassin (HR: 1,66; IC 99 % : 1,26-2,20) et de la hanche (HR: 1,50; IC 99 % : 1,30-1,74). Les associations persistaient après ajustement pour les corticoïdes oraux. Pour les auteurs, la DA doit donc être ajoutée à la liste des affections prédisposant aux fractures osseuses et doit, au moins dans les formes sévères, inciter à surveiller la densité osseuse. Ces résultats doivent de plus inciter à éviter les corticoïdes systémiques au cours de la DA.

La physiopathologie des fractures osseuses reste encore obscure. Plusieurs facteurs de sens contraire semblent pouvoir agir. L'inflammation de type 2 associée à la DA pourrait protéger contre le risque de fracture au lieu de

l'augmenter, car les cytokines Th2 (et Th1) sont reconnues pour avoir un effet ostéoprotecteur par inhibition de l'ostéoclastogénèse, en améliorant les effets anabolisants de la parathormone et en diminuant l'activateur du rapport récepteur du ligand facteur nucléaire-kB ligand/ostéoprotégérine, conduisant à une inhibition de la résorption osseuse.

La masse osseuse maximale acquise entre 30 et 40 ans est connue pour être un déterminant important de risque de fracture ostéoporotique plus tard dans la vie. Elle est régulée par des gènes, des hormones, les apports en nutriments (calcium, phosphore, protéines et vitamine D) et l'activité physique. Les restrictions alimentaires aux périodes critiques de minéralisation osseuse peuvent conduire à un apport insuffisant de calcium et de vitamine D et à une diminution de la masse osseuse. Il s'agit notamment des régimes infligés dans la petite enfance en cas d'allergies alimentaires concomitantes (vraies ou surdiagnostiquées). Une activité physique modérée réduite pourrait également contribuer à l'ostéopénie chez les patients atteints de DA sévère car ces patients ont souvent du mal à se mobiliser. L'exercice régulier est un facteur important pour maintenir la calcification et la résistance du squelette.

Les corticostéroïdes systémiques sont bien connus comme un facteur de risque majeur pour l'ostéoporose et les fractures osseuses. En revanche, il y a peu ou pas de preuves suggérant que les corticoïdes topiques, même les plus puissants, augmentent le risque de fracture.

■ Traitements

L'année thérapeutique 2020 de la dermatite atopique est exceptionnellement riche.

1. Émollients [15]

Les émollissants constituent le traitement classique de base de la DA. Des études

antérieures avaient montré que l'application précoce durant toute la première année de vie permettait de réduire l'incidence de la DA. C'est pourquoi l'absence d'effet favorable des émollissants constatée dans deux publications dans le même numéro du *Lancet* a été une énorme surprise.

>>> La première publication est suédoise et norvégienne. L'étude a porté sur 2 397 nouveau-nés répartis en 4 groupes :
– témoins sans conseils spécifiques sur les soins de la peau, conseils alimentaires respectant les directives nationales sur la nutrition infantile : groupe sans intervention ;
– émollissants pour la peau (additifs pour le bain et crème pour le visage) : groupe d'intervention cutanée ;
– alimentation complémentaire précoce entre 12 et 16 semaines avec des arachides, du lait de vache, du blé et des œufs : groupe d'intervention alimentaire ;
– émollissants cutanés et interventions alimentaires : groupe d'intervention combinée.

Une DA au 12^e mois a été observée chez 8 % des nourrissons du groupe sans intervention, 11 % dans le groupe d'intervention cutanée, 9 % dans le groupe d'intervention alimentaire et 5 % dans le groupe d'intervention combinée. Ni les émollissants cutanés ni l'alimentation complémentaire précoce n'ont réduit significativement le développement d'une DA. Les signes cutanés (prurit, œdème, exanthème, peau sèche et urticaire) n'étaient pas plus fréquents dans les groupes d'intervention cutanée, alimentaire et combinée que dans le groupe sans intervention. Toutefois, le constat que les interventions combinées semblent réduire l'incidence de la dermatite atopique à l'âge de 12 mois est nouveau et inattendu. Les analyses de ces données lorsque les enfants atteindront l'âge de 3 ans donneront plus d'informations sur l'effet potentiel de la combinaison de l'utilisation d'émollients et de l'introduction précoce des

I L'Année thérapeutique

aliments complémentaires sur le développement des allergies ainsi que sur la DA. On peut aussi noter que la compliance était loin d'être parfaite, avec une adhésion totale au protocole dans seulement 27 % des cas pour les participants du groupe d'intervention cutanée et 32 % pour le groupe d'intervention alimentaire [16].

>>> La seconde publication est anglaise. Les nouveau-nés, recrutés au nombre de 1 394, étaient à haut risque de développer une DA (au moins un parent au premier degré avec DA, rhinite allergique ou asthme). Ils ont été randomisés pour recevoir dès le 11^e jour de vie pendant la première année de vie soit un émollissant quotidiennement (crème Diprobase ou gel Doublebase), soit des soins standard. À l'âge de 2 ans, l'eczéma était présent chez 23 % des nourrissons du groupe émollissant et chez 25 % des nourrissons du groupe témoin (risque relatif ajusté : 0,95 ; IC 95 % : 0,78-1,16 ; $p = 0,61$; différence de risque ajustée : $-1,2\%$ [$-5,9$ à $3,6$]). Le nombre moyen d'infections cutanées par enfant au cours de l'année 1 était de 0,23 (SD : 0,68) dans le groupe émollissant contre 0,15 (0,46) dans le groupe témoin (rapport d'incidence : 1,55 ; IC 95 % : 1,15-2,09). Au total, l'application quotidienne d'émollients la première année de vie chez ces enfants à haut risque d'atopie n'a donc eu aucun effet préventif de la DA et semble même augmenter le risque d'infections cutanées [17].

La conclusion de l'éditorial commentant ces deux études est que, à ce stade, les émollissants ne doivent pas être recommandés pour la prévention primaire de la dermatite atopique chez les nourrissons [15].

2. Anticorps monoclonaux

>>> Dupilumab

Le dupilumab a bénéficié d'une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les adolescents de

plus de 12 ans. La Commission de la Transparence considère que *"le service médical rendu par la spécialité DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli (dupilumab) est important dans l'indication 'traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique' et aux posologies de l'AMM"*. La posologie est de 400 mg pour la première injection puis 200 mg toutes les 2 semaines pour un poids de moins de 60 kg. Au-delà de 60 kg, la posologie est celle de l'adulte : 600 mg pour la première injection puis 300 mg toutes les 2 semaines.

Deux publications ont porté sur les adolescents. Cork *et al.* ont traité 40 adolescents de 12 à 17 ans par le dupilumab 2 mg/kg ou 4 mg/kg avec suivi sur 8 semaines, suivi par 4 doses hebdomadaires et 8 semaines supplémentaires de surveillance. L'IGA était coté 0 ou 1 pour 10 et 35 % des patients à 12 semaines avec des doses de 2 mg/kg ou 4 mg/kg respectivement, et 38 et 44 % à 52 semaines. Les effets secondaires étaient : une conjonctivite (18 et 16 %), des infections cutanées (29 et 42 %) et des réactions au site d'injection (18 et 11 %) avec 2 mg/kg ou 4 mg/kg respectivement [18].

Simpson *et al.* ont réparti 251 adolescents en 3 bras : dupilumab 200 mg (poids < 60 kg) ou dupilumab 300 mg (poids > 60 kg) toutes les 2 semaines ou dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines ou placebo. Au bout de 16 semaines, le dupilumab a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'EASI, du prurit, du sommeil et de la qualité de vie. L'efficacité des injections toutes les 2 semaines était généralement supérieure aux injections toutes les 4 semaines [19].

Dans un cadre *off-label*, le dupilumab a été administré à 111 enfants. La posologie était de 4 à 15,5 mg/kg pour la dose de charge et de 2,0 à 15,3 mg/kg toutes les 2 semaines pour l'entretien. L'efficacité

et la tolérance étaient globalement les mêmes que chez l'adulte. Les effets secondaires étaient : une conjonctivite (9 %), une réaction au point d'injection (2,7 %) et une infection des voies aériennes supérieures (1,8 %). La seule particularité notable était la survenue d'une dermatose faciale dans 5,4 % des cas, que les auteurs attribuaient à une allergie de contact non contrôlée par le dupilumab [20].

Au Japon, la prévalence estimée de la DA chez les adultes varie de 2 à 10 %. Des différences importantes entre les populations asiatiques et occidentales atteintes de DA ont été signalées. Ainsi, l'activation de Th17 est plus courante en Asie que chez les patients occidentaux. Les mutations de la filaggrine qui sont associées à une gravité accrue de la maladie sont moins fréquentes chez les patients japonais que chez les patients occidentaux. Étant donné les caractéristiques distinctes des patients asiatiques atteints de DA, la question était de savoir si le blocage des sous-unités des récepteurs de l'IL4 par le dupilumab était efficace chez les patients japonais atteints de DA. La réponse était positive : le dupilumab seul ou avec des corticostéroïdes topiques a amélioré les signes et symptômes de la DA. Le traitement avait une tolérance acceptable et supprimait les biomarqueurs de l'inflammation de type 2 par rapport au placebo chez les patients adultes japonais atteints de DA modérée à sévère. Ces résultats montrent que l'IL4 et l'IL13 sont des molécules clés, même chez les patients japonais. Cela suggère que la réaction Th17 peut être secondaire à la réponse Th2. Il faut noter qu'il avait été montré antérieurement que le dupilumab supprimait les gènes liés à Th17 dans la peau des patients atteints de DA modérée à sévère, en plus de ceux liés à Th2 [21].

Peut-on espacer les injections de dupilumab en gardant la même efficacité ? Une équipe allemande a comparé plusieurs fréquences d'injection : dupilumab 300 mg hebdomadaire ou toutes les 2 semaines ou toutes les 4 ou 8 semaines

ou un placebo pendant 36 semaines. Dans cet essai clinique randomisé portant sur 422 patients pendant 16 semaines, les patients ayant répondu favorablement à 300 mg de dupilumab par semaine ou toutes les 2 semaines avaient l'efficacité la plus constante. Les patients prenant les schémas thérapeutiques à faible dose (toutes les 4 ou 8 semaines) ou le placebo ont eu une diminution de l'efficacité dose-dépendante et aucun avantage en termes de tolérance. Le protocole classique avec injection toutes les 2 semaines est donc recommandé pour les traitements à long terme [22].

>>> Anti-IL13 [23]

L'IL4 et l'IL13, les deux principales cytokines T2, semblent avoir des rôles différents. L'IL4 serait plus impliquée dans les aspects centraux de la réponse T2, par exemple pour les réactions ganglionnaires, et dans la régulation de l'immunité humorale notamment IgE. En revanche, l'IL13 aurait un rôle plus important dans la périphérie à l'échelon tissulaire. L'IL13 pourrait ainsi être un médiateur plus important pour la réponse T2 dans la peau que l'IL4.

La liaison de l'IL13 à son récepteur l'IL13R α 1 induit une dimérisation avec IL4R α (récepteur de l'IL4). La dimérisation de ces deux récepteurs entraîne la transduction du signal *via* la voie JAK/STAT, conduisant à l'augmentation de la transcription des gènes associés à l'inflammation.

● *Lebrikizumab*

Le lebrikizumab est un nouvel anticorps monoclonal de haute affinité qui cible sélectivement IL13, empêche la formation du complexe récepteur hétérodimère IL13R α 1/IL4R α et ainsi l'activation en aval de la voie JAK/STAT. Le lebrikizumab n'empêche pas la liaison de l'IL13 à l'IL13R α 2, autrefois considéré uniquement comme un récepteur leurre mais qui serait impliqué dans la régulation de l'IL13.

Une étude de phase IIb a testé son efficacité dans les DA modérées à sévères. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo toutes les 2 semaines ou des injections sous-cutanées de lebrikizumab aux doses suivantes : 125 mg toutes les 4 semaines (dose de charge de 250 mg), 250 mg toutes les 4 semaines (dose de charge de 500 mg) ou 250 mg toutes les 2 semaines (500 mg, dose de charge au départ et à la semaine 2). Au terme des 16 semaines de traitement, le lebrikizumab a statistiquement significativement amélioré l'EASI, le prurit et la qualité de vie de manière dose-dépendante vs placebo. Le meilleur résultat était constaté avec la plus forte dose (250 mg toutes les 2 semaines) : réduction de 72 % de l'EASI et réduction du prurit dès le 2^e jour. La tolérance était bonne : 1,9 % de réactions aux points d'injection, 3,5 % d'infections à herpès virus et un faible taux de conjonctivites de 2,6 % [24].

● *Tralokinumab*

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humain. Il se lie spécifiquement avec une forte affinité à l'IL13. Cela empêche la liaison avec ses deux récepteurs : l'IL13R α 1 (inhibant ainsi l'activation en aval de la voie JAK/STAT) et l'IL13R α 2 (blocage de la régulation endogène de l'IL13).

L'étude évaluant l'efficacité et l'innocuité du tralokinumab en monothérapie pour le traitement de la DA modérée à sévère a été réalisée sur 52 semaines. Le tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines a démontré sa supériorité par rapport au placebo pendant 16 semaines de traitement sur l'IGA et l'EASI. Des améliorations des scores de démangeaisons et de sommeil étaient constatées dès le début à la semaine 1 pour les patients traités par tralokinumab vs placebo. Les patients ayant obtenu un score IGA de 0 ou 1 et/ou EASI 75 avec le tralokinumab à la semaine 16 ont été à nouveau randomisés pour recevoir le tralokinumab toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines

ou un placebo pendant 36 semaines. La majorité des patients sous tralokinumab toutes les 2 semaines a maintenu cette amélioration à la semaine 52 sans avoir besoin de dermocorticoïde. Une conjonctivite est survenue chez moins de 10 % des patients recevant du tralokinumab pendant la phase initiale et chez moins de 9 % pendant les périodes d'entretien dans tous les bras de traitement. Dans la grande majorité des cas, la conjonctivite était légère ou modérée et a régressé. Dans un seul cas, elle a mené à l'arrêt du traitement. Les patients sous tralokinumab ont eu moins d'eczéma *herpeticum* et moins d'infections cutanées [25, 26].

● *Nemolizumab*

Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la sous-unité alpha du récepteur de l'IL31. L'IL31 joue un rôle dans le prurit, la réaction inflammatoire et l'altération de la barrière épidermique. Il régule le *brain-derived natriuretic peptide* dans les ganglions nerveux de la racine dorsale et dans la peau, régulant ainsi la libération de chimiokines et de cytokines et le contrôle de la signalisation des voies du prurit. L'IL31 favorise l'inflammation Th2 en modulant la différenciation des kératinocytes et la réponse immunitaire grâce à la stimulation des cytokines pro-inflammatoires. L'altération de la différenciation des kératinocytes associés à l'IL31 augmente la pénétration de la barrière cutanée par les allergènes et les irritants. L'IL31 peut induire un remodelage pathologique de la peau en augmentant la prolifération des cellules basales épidermiques, conduisant à un épaississement de la peau, une augmentation de la perte insensible en eau et une altération des fonctions barrières.

Silverberg *et al.* ont effectué une analyse randomisée en double aveugle de 24 semaines utilisant le nemolizumab (10, 30 et 90 mg) en injections sous-cutanées toutes les 4 semaines *versus* placebo chez les patients atteints de DA résistant aux dermocorticoïdes. Le trai-

I L'Année thérapeutique

tement par nemolizumab a entraîné une amélioration rapide (dès la 2^e semaine) des lésions de DA évaluée par les scores EASI et IGA, par rapport au placebo. Outre l'amélioration des signes inflammatoires de la DA, toutes les mesures du prurit ont montré une amélioration importante, rapide et prolongée. La dose optimale sur l'inflammation et le prurit était de 30 mg [27].

Une équipe japonaise a traité des patients atteints de DA résistant aux traitements locaux par nemolizumab 60 mg *versus* placebo toutes les 4 semaines pendant 16 semaines. À la semaine 16, la réduction du prurit était de 42,8 % dans le groupe nemolizumab et de 21,4 % dans le groupe placebo. Le score EASI avait diminué de 45,9 % avec le nemolizumab et de 33,2 % avec le placebo [28].

● Omalizumab

L'efficacité de l'omalizumab au cours de la DA s'est révélée modeste lors de précédentes études chez l'adulte et les enfants. Il ne peut plus rivaliser avec les prouesses des nouvelles biothérapies. Ce traitement a toutefois été utilisé dans une étude anglaise randomisée incluant 62 enfants atteints de DA sévère (SCORAD > 40) de 10,3 ans d'âge moyen. La dose d'omalizumab a été adaptée en fonction du taux des IgE. Au terme de 24 semaines, le SCORAD avait significativement baissé de 6,9 points. La surface atteinte était de 16 % dans le groupe traité contre 31 % dans le groupe placebo. La consommation de corticoïdes était 76 % plus importante dans le groupe placebo par rapport au groupe omalizumab [29].

3. Inhibiteurs de JAK

La famille des Janus kinases JAK est composée de trois JAK (JAK1, JAK2, JAK3) et de la tyrosine kinase 2 (TYK2). Le système JAK-STAT se compose de trois composants principaux : des récepteurs transmembranaires auxquels sont liés, à l'intérieur de la cellule, les JAK et STAT. Quand la cytokine se lie au récepteur,

JAK phosphoryle le récepteur. Cela attire les protéines STAT, qui sont également phosphorylées et se lient les unes aux autres, formant un dimère qui pénètre dans le noyau, se lie à l'ADN et provoque la transcription des gènes.

Les quatre JAK sont toutes impliquées dans la DA sur de nombreuses étapes de l'inflammation atopique. L'IL4 et l'IL13 se lient au récepteur à l'IL4 de type I (IL4Rα/γC) ou au récepteur de type II (IL4Rα/IL13Rα1) pour activer respectivement JAK1/3 ou JAK1/2/TYK2, menant à l'activation de STAT6. Cette activation conduit à une expression augmentée de la périostine, qui entraîne la formation par les kératinocytes de TSLP qui active la signalisation JAK1/2. L'IL22, en se liant à son récepteur, conduit à l'activation de JAK1 et TYK2 et la phosphorylation de STAT3. L'activation de l'IL31R par l'IL31 active JAK1/JAK2 et STAT3 (également dans une moindre mesure STAT1 et STAT5). De plus, l'IL31 agit sur les kératinocytes pour augmenter l'IL24 (JAK1/TYK2), conduisant à une diminution de la filagrine *via* l'activation de STAT3.

>>> Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK1 et JAK2. Simpson *et al.*, dans les études BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2, ont évalué le baricitinib 1, 2 ou 4 mg *versus* placebo chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines. À la semaine 16, une proportion plus importante de patients sous baricitinib a obtenu un vIGA de 0 ou 1 :

- BREEZE-AD1 : baricitinib 4 mg 16,8 % (p < 0,001), 2 mg 11,4 % (p < 0,05), 1 mg 11,8 % (p < 0,05), placebo 4,8 % ;
- BREEZE-AD2 : baricitinib 4 mg 13,8 % (p = 0,001), 2 mg 10,6 % (p < 0,05), 1 mg 8,8 % (p = 0,085), placebo 4,5 %.

La régression du prurit était notée dès la 1^{re} semaine pour la dose de 4 mg et dès la 2^e semaine pour la dose de 2 mg. La diminution des réveils nocturnes, de la douleur cutanée et l'amélioration de

la qualité de vie ont été observées à la semaine 1 pour 4 mg et 2 mg (p ≤ 0,05, toutes les comparaisons). Les événements indésirables les plus courants chez les patients traités par baricitinib étaient des rhinopharyngites et des céphalées. Aucun cas d'accident cardiovasculaire, de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de perforation gastro-intestinale, d'accident hémato-logique ou de décès n'a été observé quelle que soit la dose de baricitinib [30].

Guttman-Yassky *et al.* ont évalué le baricitinib 2 ou 4 mg *versus* placebo chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines. Les dermocorticoïdes étaient permis durant l'étude. Une proportion significativement plus élevée de patients traités par baricitinib à la dose de 4 mg + un dermocorticoïde ont obtenu un EASI 50 à la semaine 16 par rapport à ceux traités par placebo. À la semaine 16, les patients recevant 2 mg de baricitinib + un dermocorticoïde et ceux recevant 4 mg de baricitinib + un dermocorticoïde ont obtenu 65 % de réduction de la gravité de la maladie (EASI) par rapport à une réponse de 46 % au placebo + un dermocorticoïde, avec des améliorations significatives dès la semaine 1 [31].

Dans l'étude BREEZE-AD7, Reich *et al.* ont évalué le baricitinib 2 et 4 mg *versus* placebo chez des patients atteints de DA modérée à sévère sur 16 semaines. Les dermocorticoïdes faibles à moyens étaient permis. À la semaine 16, un score vIGA-AD de 0 ou 1 a été obtenu par 31 % des patients recevant 4 mg de baricitinib (amélioration significative), par 24 % recevant 2 mg de baricitinib et par 16 % recevant un placebo [32].

Bieber *et al.* ont évalué la tolérance du baricitinib en poolant les 8 études publiées. Les effets secondaires les plus fréquents étaient une rhinopharyngite, des céphalées, une augmentation des CPK et une diarrhée. La fréquence des infections graves, des infections opportunistes et des conjonctivites était faible et similaire au placebo. Les infections

graves les plus courantes étaient l'eczéma *herpeticum* (taux d'incidence [TI] sur 100 patients-années = 0,5), la cellulite (TI = 0,3) et la pneumonie (TI = 0,1). Le TI des infections opportunistes était de 0,2. Aucune augmentation (par rapport à la population générale) de tumeur maligne, de perforations gastro-intestinales, d'accidents cardiovasculaires ou de tuberculose n'a été rapportée. La fréquence de l'herpès *simplex* était plus élevée dans le groupe 4 mg (6,1 %) par rapport au groupe 2 mg (3,6 %) et au placebo (2,7 %) [33].

>>> Upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK1. Ce traitement a été évalué sur des patients atteints de DA modérée à sévère pendant 16 semaines. Une dose quotidienne de 7,5, 15 ou 30 mg ou un placebo a été administré. La diminution de l'EASI était statistiquement significative pour toutes les doses d'upadacitinib par rapport au placebo, avec un effet proportionnel à la dose. L'obtention d'un EASI était plus fréquente pour les doses de 15 et 30 mg. Une amélioration maximale pour l'EASI, l'EASI 50 et l'EASI 75 était atteinte à la semaine 4 et maintenue jusqu'à la semaine 16. La dose de 30 mg une fois par jour était associée à la plus forte réduction de l'EASI et semblait présenter le meilleur profil bénéfice/risque. Les effets secondaires les plus fréquents étaient : une infection des voies aériennes supérieures, une aggravation de la DA et une acné. Il n'y a eu aucun cas de décès, d'infection opportuniste, de tumeur maligne, de perforation gastro-intestinale, de zona, d'insuffisance rénale, de tuberculose, d'accident cardiovasculaire ou d'événement thromboembolique. Les infections étaient plus fréquentes avec l'upadacitinib qu'avec le placebo, mais il y a eu peu d'infections graves [34].

>>> Abrocitinib

L'abrocitinib est un inhibiteur oral sélectif de JAK1. Simpson *et al.*, dans

un essai de phase III, ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'abrocitinib chez des adolescents de plus de 12 ans et des adultes atteints de DA modérée à sévère. À la semaine 12, une réduction de l'IGA était obtenue chez plus de patients dans le groupe traité (24 % pour 100 mg, 44 % pour 200 mg, 8 % pour le placebo). De même, une réponse EASI 75 était plus importante dans le groupe abrocitinib (40 % pour 100 mg, 63 % pour 200 mg, 12 % pour le placebo). L'amélioration du prurit était rapide. L'abrocitinib avait un profil de tolérance favorable : aucun cas de maladie thromboembolique, de tumeur maligne, d'accidents cardiovasculaires majeurs ou de décès n'a été observé [35]. Des résultats similaires ont été observés par une équipe américaine. Une réduction de l'IGA était observée (28,4 % pour 100 mg, 38,1 % pour 200 mg, 9,1 % pour le placebo). Un EASI 75 était obtenu plus fréquemment dans le groupe traité (44,5 % pour 100 mg, 61 % pour 200 mg, 10,4 % pour le placebo) [36].

>>> Ruxolitinib

Le ruxolitinib est un puissant inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2. Il a un faible poids moléculaire et peut se formuler dans des véhicules contenant de l'eau. Dans une étude de phase II, le ruxolitinib 1,5 % 2 fois par jour s'est révélé plus efficace que les autres concentrations et qu'une crème à 0,1 % de triamcinolone dans la réduction de l'EASI et de l'IGA. La réduction du prurit était rapide, en 36 heures. La sédation du prurit était persistante jusqu'à la 12^e semaine. La crème a été bien tolérée et n'a pas été associée à des réactions cliniquement significatives au site d'application [37].

>>> Delgocitinib

Le delgocitinib est un inhibiteur pan-JAK : c'est un inhibiteur de JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Dans les études pré-cliniques, les applications topiques de delgocitinib ont eu une action anti-inflammatoire, ont amélioré la barrière cutanée et ont stoppé le prurit induit par

l'IL31. Une étude japonaise a testé son efficacité dans une pommade à 0,5 % dans une étude en double aveugle chez des patients atteints de DA modérée à sévère de plus de 16 ans. Une amélioration rapide des signes et symptômes cliniques a été obtenue. L'amélioration sur la DA a été maintenue jusqu'à 28 semaines et le traitement à long terme avec la pommade de delgocitinib à 0,5 % a été bien toléré [38].

BIBLIOGRAPHIE

1. KASAP N, CELIK V, ISIK S *et al.* A set of clinical and laboratory markers differentiates hyper-IgE syndrome from severe atopic dermatitis. *Clin Immunol*, 2021;223:108645.
2. BERGERSON JRE, FREEMAN AF. An update on syndromes with a hyper-IgE phenotype. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2019;39:49-61.
3. SOGKAS G, HIRSCH S, JABLONKA A *et al.* Dupilumab to treat severe atopic dermatitis in autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Clin Immunol*, 2020;215:108452.
4. LÉVY R, BÉZIAT V, BARBIEUX C *et al.* Efficacy of dupilumab for controlling severe atopic dermatitis in a patient with hyper-IgE syndrome. *J Clin Immunol*, 2020;40:418-420.
5. WANG L, BIERBRIER R, DRUCKER AM *et al.* Noncutaneous and cutaneous cancer risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:158-171.
6. MANSFIELD KE, SCHMIDT SAJ, DARVALICS B *et al.* Association between atopic eczema and cancer in England and Denmark. *JAMA Dermatol*, 2020:e201948
7. RAFIQ M, HAYWARD A, WARREN-GASH C *et al.* Allergic disease, corticosteroid use, and risk of Hodgkin lymphoma: A United Kingdom nationwide case-control study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:868-876.
8. CHOU WY, LAI PY, HU JM *et al.* Association between atopic dermatitis and colorectal cancer risk: A nationwide cohort study. *Medicine*, 2020;99:e18530.
9. DRUCKER AM, TADROUS M. Topical calcineurin inhibitors and skin cancer-another piece of the puzzle. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1053-1054.

L'Année thérapeutique

10. ASGARI MM, TSAI AL, AVALOS L *et al.* Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1-8.
11. PALLER AS, FÖLSTER-HOLST R, CHEN SC *et al.* No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:375-381.
12. IVERT LU, WAHLGREN CF, LINDELÖF B *et al.* Association between atopic dermatitis and autoimmune diseases: a population-based case-control study. *Br J Dermatol*, 2020 [online ahead of print].
13. LOWE KE, MANSFIELD KE, DELMESTRI A *et al.* Atopic eczema and fracture risk in adults: A population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 145:563-571.
14. ARKWRIGHT PD, MUGHAL MZ. Vertebral, pelvic, and hip fracture risk in adults with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:487-488.
15. PERRETT KP, PETERS RL. Emollients for prevention of atopic dermatitis in infancy. *Lancet*, 2020;395:923-924.
16. SKJERVEN HO, REHBINDER EM, VETTUKATTIL R *et al.* Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2020;395:951-961.
17. CHALMERS JR, HAINES RH, BRADSHAW LE *et al.*; BEEP study team. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet*, 2020;395:962-972.
18. CORK MJ, THAÇI D, EICHENFIELD LF *et al.* Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol*, 2020;182:85-96.
19. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:44-56.
20. IGELMAN S, KURTA AO, SHEIKH U *et al.* Off-label use of dupilumab for pediatric patients with atopic dermatitis: A multicenter retrospective review. *J Am Acad Dermatol*, 2020 Feb;82:407-411.
21. KATO H, KATAOKA Y, SAEKI H *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in Japanese adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subanalysis of three clinical trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:39-51.
22. WORM M, SIMPSON EL, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of multiple dupilumab dose regimens after initial successful treatment in patients with atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:131-143.
23. BIEBER T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*, 2020;75:54-62.
24. GUTTMAN-YASSKY E, BLAUVELT A, EICHENFIELD LF *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:411-420.
25. MORRA DE, DRUCKER AM. Tralokinumab for atopic dermatitis: a promising new therapy. *Br J Dermatol*, 2021;184:386-387.
26. WOLLENBERG A, BLAUVELT A, GUTTMAN-YASSKY E *et al.*; ECZTRA 1 and ECZTRA 2 study investigators. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*, 2021;184:437-449.
27. SILVERBERG JI, PINTER A, PULKA G *et al.* Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:173-182.
28. KABASHIMA K, MATSUMURA T, KOMAZAKI H *et al.*; Nemolizumab-JP01 Study Group. Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med*, 2020;383:141-150.
29. CHAN S, CORNELIUS V, CRO S *et al.* Treatment effect of omalizumab on severe pediatric atopic dermatitis: The ADAPT randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2019;174:29-37.
30. SIMPSON EL, LACOUR JP, SPELMAN L *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:242-255.
31. GUTTMAN-YASSKY E, SILVERBERG JI, NEMOTO O *et al.* Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:913-921.e9.
32. REICH K, KABASHIMA K, PERIS K *et al.* Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1333-1343.
33. BIEBER T, THYSSEN JP, REICH K *et al.* Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:476-485.
34. GUTTMAN-YASSKY E, THAÇI D, PANGAN AL *et al.* Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:877-884.
35. SIMPSON EL, SINCLAIR R, FORMAN S *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;396:255-266.
36. SILVERBERG JI, SIMPSON EL, THYSSEN JP *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:863-873.
37. KIM BS, SUN K, PAPP K *et al.* Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1305-1313.
38. NAKAGAWA H, NEMOTO O, IGARASHI A *et al.* 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*, 2020;82:823-831.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.