

I L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

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

■ Épidémiologie

1. Niveau socio-économique [1]

Classiquement, la dermatite atopique (DA) est liée à un niveau socio-économique élevé. La protection relative liée à un bas niveau socio-économique avait été attribuée entre autres à une exposition plus précoce des enfants aux micro-organismes favorisant une maturation du système immunitaire vers une immunité Th1, ce qui est la base de l'hypothèse hygiénique. Une revue systématique de la littérature en 2015 avait montré que le risque de présenter une dermatite atopique était de 0,72 dans les niveaux sociaux économiques les plus bas par comparaison aux niveaux socio-économiques les plus élevés.

Une nouvelle étude a passé en revue les 88 publications consacrées à ce sujet. Il a été trouvé que seulement 42 % des publications montraient une association

positive entre un niveau socio-économique élevé et une dermatite atopique. En revanche, la majorité des publications ne trouvait pas d'association. Toutefois, l'auteur californien remarquait que le facteur de risque d'un niveau socio-économique élevé était surtout trouvé dans les études européennes et les études consacrées aux enfants.

2. Eau dure et dermatite atopique de l'adulte [2]

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), une eau est dure lorsque la concentration de CaCO_3 (carbonate de calcium) est supérieure à 200 mg/L, ce qui oblige à utiliser un excès de savon pour obtenir de la mousse et entraîne la formation d'un film de savon (stéarate de calcium) sur la peau et les vêtements. Le dépôt de détergents tels que le sodium lauryl sulfate (SLS) provoque une irritation de la peau et une altération de la barrière cutanée, dont l'importance est proportionnelle à la dureté de l'eau de lavage. Les résidus laissés sur la peau altèrent la structure secondaire des protéines, solubilisent les lipides de la couche cornée et élèvent le pH de la surface de la peau de façon dose-dépendante. Le savon réagit également avec le calcium pour former de petites particules de calcaire qui peuvent irriter la peau. De plus, le calcium et le magnésium sont des métaux alcalins qui augmentent le pH de la peau (normalement légèrement acide) et compromettent sa fonction de barrière.

Ces divers mécanismes peuvent alors conduire à une pénétration accrue des allergènes et une colonisation bactérienne de la peau, facteurs de risque

d'apparition et de progression de l'eczéma. Beaucoup d'études ont montré que l'existence d'une eau fortement minéralisée est un facteur de risque pour la dermatite atopique de l'enfant.

Une revue systématique récente basée sur 385 901 participants a rapporté un *odds ratio* (OR) de 1,28 (indice de confiance [IC] à 95 % : 1,09-1,50) témoignant d'une probabilité accrue d'eczéma chez les nourrissons et les enfants exposés à une eau dure par rapport à ceux exposés à l'eau douce.

Cette association n'avait toutefois pas été encore explorée chez l'adulte. Elle a été mesurée par une étude australienne sur 306 531 participants de 57 ans en moyenne (40 à 69 ans). Il a ainsi été observé une augmentation du risque d'eczéma de base (OR : 1,02 ; IC95 % : 1,01-1,04) par 50 mg/L d'augmentation de CaCO_3 . L'exposition à une eau dure domestique (> 200 mg/L de CaCO_3) était associée à un risque accru d'eczéma (OR : 1,12 ; IC95 % : 1,04-1,22). De plus, il y avait une tendance linéaire significative ($p < 0,001$) entre l'augmentation des niveaux d'eau dure et la prévalence de l'eczéma. Cette augmentation de 1,12 chez l'adulte est moindre que chez l'enfant (1,28) mais elle reste significative.

3. Pollution

Les particules fines générées par la pollution atmosphérique sont particulièrement dangereuses en raison de leur capacité à pénétrer profondément dans le système respiratoire, le sang, le système nerveux central et la peau. Les particules fines de moins de 2,5 microns de

I L'Année thérapeutique

diamètre (PM_{2,5}) sont principalement associées aux maladies respiratoires et cardiovasculaires. Les polluants atmosphériques sont susceptibles d'aggraver la DA en altérant la barrière cutanée et le système immunitaire.

Les polluants de l'air intérieur et extérieur sont considérés comme des facteurs de risque potentiels de DA. Parmi ceux-ci, les particules fines inférieures à 10 microns (PM₁₀) et les PM_{2,5} sont devenus une grande préoccupation pour la santé publique, notamment en Asie (surtout en Chine et en Asie du Sud-Est), en raison de leurs émissions importantes.

Une équipe coréenne [3] a mené une étude de cohorte rétrospective sur 209 168 sujets pour étudier la relation causale entre les polluants atmosphériques et l'incidence de la DA. Elle a trouvé deux résultats importants :

>>> Premièrement, l'exposition à long terme aux polluants atmosphériques a été significativement associée à un risque accru de développer une DA dans la population générale. Une augmentation de 1 mg/m³ de PM_{2,5} et PM₁₀ a accru l'incidence de la DA de 42 % et 33,3 % respectivement. L'exposition à long terme aux polluants gazeux de l'air, dont le SO₂, le NO₂ et le CO₂, était associée à un risque accru de développer une DA.

>>> Deuxièmement, le seuil au-dessus duquel la DA augmentait était de 24,78 µg/m³ pour PM_{2,5} et de 48,93 µg/m³ pour PM₁₀.

Une étude longitudinale australienne [4] a porté sur les effets de la pollution atmosphérique sur le développement et la persistance d'un eczéma atopique ou non atopique. Dans cette cohorte de 3 153 participants suivis de 43 à 53 ans, il a été trouvé que, chez les hommes, une exposition plus élevée à la pollution de l'air ambiant était associée à un risque accru d'eczéma. Une augmentation de 2,3 ppb du NO₂ de base était asso-

ciée à une prévalence accrue d'eczéma (OR : 1,15 ; IC95 % : 0,98-1,36) et de DA (OR : 1,26 ; 1,00-1,59). Ces associations n'ont pas été observées chez les femmes. Pour les deux sexes, une augmentation de 1,6 µg/m³ de l'exposition aux PM_{2,5} était associée à un risque accru de sensibilisation aux aéroallergènes (OR : 1,15 [1,03-1,30]).

■ Comorbidités

1. Pathologie cardiovasculaire [5, 6]

Ces dernières années, des études ont trouvé des associations entre la DA et des comorbidités qui s'étendent au-delà des allergies, notamment les maladies cardiovasculaires. Une question non résolue est de savoir si la dermatite atopique est un risque cardiovasculaire indépendant lié à l'inflammation systémique comme le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. Des facteurs de risque vasculaire tels que l'obésité, le tabagisme et les troubles du sommeil sont également fréquents au cours de la dermatite atopique.

Une revue systématique et une méta-analyse ont été menées pour enquêter sur l'association entre la dermatite atopique et l'hypertension, un facteur de risque majeur de maladies cardiovasculaires. Dans l'ensemble, la dermatite atopique était associée à un risque plus élevé d'hypertension par rapport aux témoins [OR : 1,16 ; IC95 % : 1,04-1,30]. L'étude a permis d'individualiser plusieurs sous-groupes. La dermatite atopique modérée à sévère était significativement associée à l'hypertension (OR : 2,33 ; IC95 % : 1,10-4,94) mais la dermatite atopique légère ne l'était pas (OR : 0,98 ; IC95 % : 0,83-1,15), suggérant que la sévérité de la dermatite atopique pourrait être un facteur important. Une précédente méta-analyse avait déjà trouvé une association entre la sévérité croissante de la dermatite atopique et les maladies cardiovasculaires.

En outre, le risque d'hypertension était significativement augmenté dans

les études aux États-Unis (OR : 1,34 ; IC95 % : 1,22-1,47), mais pas en Europe ou en Asie. Ces différences régionales peuvent refléter des différences dans les facteurs de risque cardiovasculaire, suggérant l'hypothèse que les facteurs de risque cardiovasculaire sont les principaux médiateurs de l'association entre la dermatite atopique et les maladies cardiovasculaires. L'association de la DA avec l'hypertension est probablement multifactorielle, en plus de l'inflammation systémique : troubles chroniques du sommeil, obésité, troubles de la santé mentale, diminution de l'activité physique, tabagisme, consommation d'alcool excessive, corticostéroïdes systémiques, ciclosporine A. Toutefois, la DA était associée à un risque plus faible d'hypertension par rapport aux patients témoins atteints de psoriasis.

La conséquence pratique est importante. Le dépistage de l'hypertension est recommandé chez tous les adultes, de même que la recherche des autres facteurs de risque : surpoids, tabagisme... chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

2. Dépression [7]

Le prurit, les douleurs cutanées, l'insomnie, les lésions cutanées affaiblissantes et la stigmatisation contribuent tous à la diminution de l'estime de soi, la dépression et l'augmentation des idées suicidaires chez les patients atteints de DA. Des publications anciennes avaient montré l'existence de dépression majeure et de symptômes dépressifs au cours de la DA. Une publication plus récente avait trouvé qu'environ 1 adulte sur 3 atteint de DA aux États-Unis présentait au moins 1 symptôme de dépression et remplissait les critères diagnostiques de trouble dépressif majeur.

Une étude américaine a évalué pour la première fois l'évolution longitudinale et la persistance des symptômes dépressifs ainsi que la façon dont les symptômes dépressifs fluctuent selon la

sévérité de la DA. Au début de l'étude, sur les 695 participants, 65,32 % avaient une dépression minime, elle était légère chez 20 %, modérée chez 8,20 %, modérément sévère chez 3,88 % et sévère chez 2,59 % d'entre eux. La plupart avaient des niveaux fluctuants de symptômes dépressifs. Les associations les plus fortes avec des signes dépressifs étaient une DA sévère, le prurit, l'érythème des plis de flexion, une kératose pileuse, les troubles graves du sommeil secondaires à l'eczéma et l'ichtyose. Se sentir mal, avoir des pensées d'automutilation, des difficultés de concentration et des mouvements lents étaient les symptômes les plus persistants. Les indicateurs de dépression persistante étaient l'âge avancé, les personnes non blanches, le sexe masculin, une assurance publique ou une absence d'assurance, un prurit plus sévère, des douleurs cutanées, un érythème facial, un eczéma des mamelons, un sommeil perturbé et un pityriasis alba.

Par conséquent, les patients atteints de dermatite atopique sévère devraient faire l'objet d'un suivi régulier à la recherche de signes de dépression et bénéficier d'une prise en charge adaptée au besoin.

3. Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) [8]

Une étude américaine cas-témoins a évalué l'association TDAH-DA. La prévalence du TDAH était significativement plus élevée dans le groupe DA que dans le groupe témoins appariés (4,9 % contre 1,8 %, respectivement; $p < 0,001$). Après contrôle des facteurs de confusion dans l'analyse multivariée, la DA est restée significativement associée au TDAH (OR: 2,66; IC95 % : 2,37-2,99; $p < 0,001$). Dans cette cohorte, les adultes atteints de DA avaient 2,66 fois plus de risques d'avoir un diagnostic de TDAH par rapport aux adultes sans DA.

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer l'association de la DA avec le TDAH. Des études prospectives sur des enfants ont montré que la DA

précède le diagnostic de TDAH, suggérant que des facteurs tels que le stress psychosocial de la DA et des cytokines inflammatoires ayant un impact neurologique pourraient prédisposer au développement du TDAH.

4. Maladies auto-immunes [9]

L'inflammation Th2 est depuis longtemps connue pour avoir une responsabilité majeure dans les DA aiguës. Cependant, ces dernières années, il a été montré le rôle important de l'inflammation Th1, Th17 et Th22 dans les DA chroniques qui est également souvent associée à des maladies auto-immunes. Des études antérieures ont montré l'association de la dermatite atopique avec la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires du tube digestif. Ces études n'avaient pas observé si la gravité de la DA modifiait le risque de maladie auto-immune.

Utilisant une cohorte basée sur une population de personnes nouvellement diagnostiquées pour la DA (173 709 enfants et adultes), une équipe anglaise s'est attachée à détecter la présence des maladies auto-immunes les plus courantes et à évaluer si le risque de maladie auto-immune était lié à la sévérité de la DA. Les maladies auto-immunes préexistantes étaient plus fréquentes chez les patients atteints de DA par rapport aux témoins (5,8 % contre 4,3 %). En excluant les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante, il y avait une association entre la DA et l'incidence de maladie auto-immune d'apparition récente (aHR [adjusted hazard ratio, rapport des risques ajustés] 1,28; IC95 % : 1,23-1,34). Le risque était plus élevé pour les DA plus sévères (aHR: 1,99; IC95 % : 1,77-2,23) que pour les DA modérées (aHR: 1,33; IC95 % : 1,19-1,49) ou les DA légères (aHR: 1,22; IC95 % : 1,16-1,28).

Les patients atteints de DA avaient un risque significativement accru de développer rhumatisme psoriasique, syndrome de Gougerot-Sjögren, mala-

die de Crohn, vitiligo, pelade, maladie de Biermer, rectocolite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde et hypothyroïdie (aHR: 1,17-2,06). En revanche, il n'a pas été observé d'association entre la DA et le diabète de type 1, la maladie de Basedow, la spondylarthrite ankylosante, le lupus érythémateux disséminé ou la sclérose en plaques.

Chez les enfants, un risque accru de maladie auto-immune n'a été observé que pour les DA plus sévères (aHR: 2,41; IC95 % : 1,88-3,07). Des associations ont été observées uniquement pour le vitiligo (aHR: 1,70; IC95 % : 1,38-2,11) et la pelade (aHR: 1,33; IC95 % : 1,07-1,64).

5. Troubles du comportement alimentaire [10]

Une équipe finlandaise a réalisé une étude rétrospective nationale pour déterminer si le risque de troubles du comportement alimentaire était plus élevé chez les patients atteints de DA (70 584) que dans la population générale. Seuls les patients de moins de 18 ans au moment du premier diagnostic de DA ont été inclus dans la population étudiée. L'association la plus élevée entre DA et troubles du comportement alimentaire a été trouvée pour la boulimie (OR ajusté: 2,31; IC95 % : 1,54-3,48), suivie par l'hyperphagie boulimique (*binge eating disorder*: mêmes caractéristiques que la boulimie exception faite des stratégies de contrôle du poids) (OR ajusté: 1,86; IC95 % : 1,29-2,68) à l'âge de 18 ans.

En conséquence, il est important de connaître les signes cutanés des troubles cachés du comportement alimentaire, de s'enquérir des habitudes alimentaires et de l'éventuelle anxiété liée à la nourriture chez les patients atteints de DA.

6. Obésité [11]

Des études antérieures ont trouvé des résultats divergents concernant l'association de l'obésité avec la DA dans l'enfance. Peu d'études étaient longitu-

I L'Année thérapeutique

dinales, par conséquent il est difficile de savoir si l'obésité cause la DA ou inversement. Une étude de cohorte longitudinale dès la naissance a été réalisée sur 4 898 enfants nés dans 20 grandes villes des États-Unis. Les résultats montrent que le fait d'être en surpoids/obèse ou obèse était associé à la DA à tous les âges de l'enfance évalués (OR brut [IC95 %] pour l'obésité : 1,25 [1,03-1,51]; OR brut [IC95 %] pour le surpoids/l'obésité : 1,22 [1,02-1,50]).

De plus, le fait d'être obèse et/ou en surpoids à l'âge de 5 ans (parmi ceux qui n'avaient pas de DA) était associé à la DA à l'âge de 9 ans ou 15 ans (OR ajusté [IC95 %] pour le surpoids/obésité : 1,37 [1,04-1,79]; OR ajusté [IC95 %] pour l'obésité : 1,42 [1,02-1,99]). Inversement, une DA à l'âge de 5 ans (chez ceux dont le poids était normal) n'était pas associée au surpoids ou à l'obésité à l'âge de 9 ou 15 ans (OR ajusté [IC95 %] pour surpoids/obésité : 1,10 [0,84-1,43]; OR ajusté [IC95 %] pour l'obésité : 1,18 [0,88-1,58]).

En résumé, le surpoids et l'obésité au début de l'enfance étaient associés à la DA plus tard dans l'enfance. Cependant, la DA pendant la petite enfance n'était pas associée au surpoids/obésité plus tard dans l'enfance ou l'adolescence. Donc, en schématisant, l'obésité pourrait causer une DA mais pas l'inverse. Le surpoids et l'obésité peuvent augmenter la libération des adipokines du tissu adipeux, entraînant des effets pro-inflammatoires susceptibles de favoriser la DA. L'adiponectine à de faibles niveaux s'est révélée liée à la DA.

7. Démence [12]

Des études ont trouvé des liens entre des maladies inflammatoires chroniques et la démence, mais on sait peu de chose sur le rôle de la DA qui touche de plus en plus de personnes âgées. Deux études antérieures ont constaté que la DA était associée à au moins une multiplication par deux du risque de démence, mais

ces études étaient de faible valeur en raison de diagnostics auto-déclarés et de la petite taille des échantillons. Des enquêtes plus approfondies sur une éventuelle association entre la DA et la démence sont importantes parce qu'elles peuvent fournir une piste pour l'identification des personnes à haut risque d'apparition de démence et pour la réduction des risques à long terme.

Une étude de cohorte longitudinale de 1 767 667 personnes âgées de 60 à 99 ans a été réalisée au Royaume-Uni. Son objectif était de déterminer si la DA active chez les personnes âgées était associée à la démence et de savoir si l'association augmentait avec la gravité de la DA. Les résultats montrent que la DA était associée à une augmentation de 27 % du risque de démence chez les personnes âgées. La magnitude de cette association était similaire parmi les sous-types de démence (maladie d'Alzheimer et démence vasculaire). Elle augmentait avec la sévérité de la DA. Elle n'était pas attribuable à l'utilisation de corticostéroïdes et n'a pas été entièrement expliquée par des comorbidités.

8. Alcoolisme [13]

La DA comme l'alcoolisme sont souvent associés à une dépression ou une anxiété. Une étude américaine a évalué l'hypothèse selon laquelle la DA est associée à l'alcoolisme, même après avoir contrôlé les facteurs démographiques, le revenu, le tabagisme, la dépression et l'anxiété.

Au total, 11 752 patients atteints de DA (âge moyen, 60 ans [DS, 16 ans]; 68 % de femmes) ont été appariés avec 47 008 contrôles. Le taux d'alcoolisme était significativement plus élevé chez les patients atteints de DA que chez les témoins (8,5 % contre 4,4 %; $p < 0,001$). Dans l'analyse multivariée, en contrôlant l'impact des facteurs confondants (dépression, anxiété...), la DA est restée significativement associée à l'alcoolisme (OR : 1,50; IC95 % : 1,37-1,64; $p < 0,001$).

9. Comorbidités dans le "monde réel" [14]

Une équipe américaine a relevé dans ce qui est qualifié de "monde réel" les comorbidités de 39 779 patients atteints de DA par rapport à 353 743 contrôles. Les résultats confirment, à quelques exceptions près, les articles cités plus haut. La meilleure reconnaissance de ces comorbidités et des facteurs de risque modifiables dans la DA peut aider à mettre œuvre des conseils et une prise en charge adaptés.

Les patients adultes atteints de DA étaient plus susceptibles de souffrir de troubles psychiatriques : trouble obsessionnel-compulsif (OR : 2,01), schizophrénie (OR : 1,45), anxiété (OR : 1,44), trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (OR : 1,43), trouble de l'alimentation (OR : 1,33) et trouble de l'humeur (OR : 1,31). Ces résultats confirment que la DA entraîne un lourd fardeau psychologique pour les patients adultes, ce qui peut avoir un impact sur leur productivité au travail et leur fonctionnement social. Cela souligne l'importance d'intégrer l'accompagnement psychologique dans la gestion de la DA pour minimiser son fardeau psychosocial.

De nombreuses infections étaient augmentées : *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (OR : 3,92), virus de l'herpès (OR : 2,24), VIH (OR : 2,00), *Helicobacter pylori* (OR : 1,70) et grippe (OR : 1,38).

Les patients atteints de DA avaient des probabilités plus élevées de maladies auto-immunes : pelade (OR : 6,01), vitiligo (OR : 4,44), dermato/polymyosite (OR : 3,54), lupus érythémateux systémique (OR : 2,46), connectivite (OR : 2,34) et syndrome de Sjögren (OR : 2,17).

Toutes les comorbidités dermatologiques explorées étaient augmentées sauf les infections virales à Coxsackie. Par ordre décroissant, on trouvait : *eczema herpeticum* (OR : 30,4), ichtyose vulgaire (OR : 18,3), dermite de contact allergique

I L'Année thérapeutique

(OR: 12,7), impétigo (OR: 9,72), dermite séborrhéique (OR: 6,24) et *molluscum contagiosum* (OR: 5,77).

Des tendances similaires étaient observées dans les comorbidités allergiques: allergies alimentaires (OR: 10,6), urticaire (OR: 7,25), rhinite allergique (OR: 4,03), asthme (OR: 3,31), œsophagite à éosinophiles (OR: 2,84) et conjonctivite atopique (OR: 1,92).

Il existait un risque plus élevé de cancer cutané non mélanocytaire mélanome (OR: 2,00), de tumeur maligne lymphoïde ou hématopoïétique (OR: 1,91) et de mélanome malin (OR: 1,52). Une méta-analyse plus ancienne avait montré une petite mais significative association entre DA et lymphome, avec la sévérité de la DA comme facteur de risque. Les données sur le risque de cancers de la peau associés à la DA sont divergentes dans la littérature, avec certaines études démontrant une association entre la DA et le mélanome et les cancers cutanés non mélanocytaires, d'autres des associations plus variables.

La probabilité de nombreuses pathologies systémiques était augmentée: athérosclérose périphérique (OR: 1,69), maladie pulmonaire obstructive chronique (OR: 1,52), syndrome métabolique (OR: 1,47), hyperlipidémie (OR: 1,37), angine de poitrine (OR: 1,33), maladie cérébrovasculaire (OR: 1,31), néphropathie chronique (OR: 1,28), hypertension (OR: 1,27), maladie coronarienne (OR: 1,23), diabète de type 2 (OR: 1,19) et troubles du sommeil (OR: 1,52).

Traitement

1. Dupilumab

>>> Dupilumab chez l'enfant de 6 mois à 5 ans

Dans un avis du 19/08/2022, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie, et Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dans l'indication thérapeutique: Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique.

>>> Vie réelle sur 1 an [15]

Une étude prospective longitudinale en "vie réelle" menée pendant 12 mois sur 699 patients américains confirme les bons résultats du dupilumab pour sa rapidité d'action et le maintien d'une bonne réponse. La plupart des patients ont atteint un contrôle adéquat de la maladie (score total ADCT) au 1^{er} mois 1 (60,9 %) avec une amélioration supplémentaire au 12^e mois 12 (77,4 %).

Au départ, 87,3 % des patients utilisaient d'autres traitements, notamment les dermocorticoïdes topiques (68,1 %) et les corticoïdes systémiques (34,9 %). Après traitement par dupilumab, leur utilisation était plus faible: 40,4 % pour les dermocorticoïdes et 6,2 % pour les corticoïdes systémiques.

À chaque suivi, les patients ont signalé une réduction des poussées, des démangeaisons, des symptômes et une amélioration du sommeil, de la qualité de vie liée à la santé et des activités quotidiennes par rapport à la valeur initiale.

>>> Drug survival [16]

La *drug survival*, que l'on pourrait traduire par "adhésion thérapeutique", mesure la durée jusqu'à l'arrêt d'un médicament. La durée pendant laquelle un patient prend un médicament dépend de plusieurs facteurs tels que la tolérance, les effets secondaires, le profil d'innocuité et l'efficacité.

La durée de prise du dupilumab était évaluée sur 715 patients sur des périodes de 1, 2 et 3 ans. Il a ainsi pu être possible de repérer les facteurs favorisant un arrêt

prématuré. Les facteurs associés à une adhésion médicamenteuse plus courte en raison d'une inefficacité étaient l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs à l'inclusion (risque relatif [HR]: 2,64; IC95 %: 1,10-6,37) et l'absence de réponse à 4 semaines (HR: 8,68; IC95 %: 2,97-25,35).

Les facteurs associés à une adhésion médicamenteuse plus courte en raison d'effets indésirables étaient l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs au départ (RR: 2,69; IC95 %: 1,32-5,48), l'âge de 65 ans ou plus (HR: 2,94; IC95 %: 1,10-7,87) et un score IGA de DA très sévère (RR: 3,51; IC95 %: 1,20-10,28).

>>> Espacement des injections [17]

Les injections de dupilumab pour les patients adultes sont faites à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines. Un intervalle de dosage plus long pourrait être proposé chez certains patients présentant des événements indésirables afin d'en réduire l'intensité. La même stratégie peut également être adoptée pour les patients ayant une bonne réponse clinique pour réduire le nombre total d'injections et la charge du traitement.

Une étude rétrospective française conduite par le GREAT (Groupe de recherche sur l'eczéma atopique) a évalué la stratégie consistant à allonger les intervalles entre les injections de dupilumab et déterminer les caractéristiques des patients pour lesquels elle peut être recommandée. Cette étude montre qu'un intervalle de dosage plus long du dupilumab (3 ou 4 semaines) chez les patients ayant obtenu une amélioration clinique a permis un maintien de l'efficacité chez les 2/3 des patients. Cette stratégie semble être plus efficace chez les patients âgés, chez les patients ayant une consommation plus basse de dermocorticoïdes et chez ceux chez qui l'espacement des doses a été mis en œuvre lorsque le patient avait eu une bonne réponse clinique et chez qui on voulait réduire le fardeau du traitement, plutôt

I L'Année thérapeutique

que pour diminuer un effet secondaire. Chez les patients présentant des effets indésirables, cette stratégie semble être efficace pour réduire leur intensité.

>>> “Head and neck dermatitis” induite par le dupilumab et IgE *Malassezia* [18]

Une DA tête et cou est observée chez 10 % des patients sous dupilumab. Bien que sa pathogénie ne soit pas complètement élucidée, de nombreux arguments plaident en faveur de la responsabilité de *Malassezia*. Une étude prospective australienne de cohorte a évalué si les taux d'IgE spécifiques *Malassezia* avant traitement étaient associés à l'apparition ou à l'aggravation d'une DA tête et cou chez les individus commençant un traitement par dupilumab pour une DA modérée à sévère. Il y avait une différence statistiquement significative dans le taux des IgE *Malassezia* entre les groupes DA tête et cou et le groupe non tête et cou (médiane 31,95 kU/L – 1 contre 2,27 kU/L – 1 ; $p = 0,005$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour le taux des IgE totales. En utilisant le seuil de 0,35 kU/mL, les IgE *Malassezia* à l'inclusion avaient une sensibilité de 94,1 % et une spécificité de 87,9 %.

2. Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal de haute affinité qui inhibe sélectivement l'interleukine 13 (IL13), une cytokine clé dans la pathogénie de la DA. ECZTEND (NCT03587805) étudiée à long terme sur 5 ans l'innocuité et l'efficacité du tralokinumab [19]. L'évaluation à 2 ans a montré une persistance de l'amélioration clinique : EASI 75 chez 82,5 % des patients.

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés (> 2 %) étaient les infections virales des voies respiratoires supérieures. La plupart des conjonctivites dans ECZTEND étaient légères à modérées. Elles étaient survenues chez 4,5/100 patients-années. Deux partici-

pants (0,2 %) ont signalé des cas graves et 1 patient (0,1 %) a arrêté le tralokinumab en raison de la conjonctivite. Des réactions au site d'injection ont été signalées chez 2,4 % des participants (3,9 événements/100 patients-années).

Les conjonctivites sous tralokinumab ont été évaluées à partir de la synthèse de 5 études de phase II ou III. Les conjonctivites étaient plus fréquentes avec le tralokinumab (7,5 %) qu'avec le placebo (3,2 %). La plupart des cas de conjonctivite étaient légers et résolus avec ou sans examen ophtalmologique. Les facteurs de risque étaient une DA sévère, des antécédents de conjonctivite/kératoconjonctivite atopique et le nombre de comorbidités atopiques (passées ou actuelles).

Certaines comorbidités atopiques présentaient un risque plus élevé de développer une conjonctivite : antécédents d'asthme et de conjonctivite/kératoconjonctivite atopique par rapport aux autres allergies (allergie alimentaire ou rhume des foins). Un autre facteur de risque était l'élévation des biomarqueurs de base de la maladie : éosinophiles, IgE et lactate déshydrogénase [20].

3. Inhibiteurs des Janus kinases (JAK)

>>> Risque thromboembolique [21]

La FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis a émis une “black box” concernant un risque accru de caillots sanguins pour le tofacitinib, le baricitinib et l'upadacitinib chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde et pour d'autres maladies inflammatoires chroniques. Néanmoins, des méta-analyses concernant plusieurs maladies inflammatoires telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) n'ont trouvé aucun risque accru significatif thromboembolique veineux (TEV) chez les patients recevant un traitement avec des inhibiteurs de JAK. Un récent essai clinique randomisé a cependant

rapporté un risque multiplié par 3,52 de TEV chez les patients traités par tofacitinib (10 mg, 2 fois par jour) pour une polyarthrite rhumatoïde, qui étaient âgés de 50 ans ou plus et qui avaient au moins un facteur de risque de maladie cardiovasculaire supplémentaire.

Une revue systématique et une méta-analyse ont évalué l'incidence des TEV chez les patients atteints de DA traités par inhibiteurs de JAK. Les études de cohorte n'ont révélé aucune association entre l'incidence de TEV et une DA. Globalement, le taux d'incidence de TEV était de 0,23 événement pour 100 patients-années chez les patients atteints de DA. Les études randomisées contrôlées n'ont démontré aucune différence significative dans le risque d'incidence de TEV entre les patients atteints de DA qui recevaient un traitement avec des inhibiteurs de JAK et les patients avec DA recevant un placebo ou le dupilumab. Le taux d'incidence de TEV était de 0,15 événement pour 100 patients-années chez les patients atteints de DA recevant des inhibiteurs de JAK.

>>> Upadacitinib

● Résultats à long terme : 1 an [22]

L'upadacitinib dans des études menées sur 16 semaines a montré sa supériorité sur le placebo dans toutes les évaluations d'activité de la maladie, du prurit, des douleurs cutanées et de l'impact de la DA sur la qualité de vie. Le profil bénéfice/risque était favorable chez les patients avec une DA modérée à sévère. Une régression du prurit était observée dès le 2^e jour et une amélioration de plus de 75 % de l'EASI était obtenue dès la 2^e semaine. Une nouvelle étude a permis de montrer que l'efficacité et la tolérance restaient bonnes à la semaine 52.

Bien que l'upadacitinib 15 mg ait atteint et maintenu des niveaux élevés d'efficacité, la dose de 30 mg a montré une supériorité. Bien qu'il y ait eu un taux plus élevé d'effets secondaires avec la dose de

I L'Année thérapeutique

30 mg d'upadacitinib, ces événements étaient pour la plupart légers à modérés et ont rarement conduit à l'arrêt du traitement. Les profils de risque pour les deux doses sont généralement comparables. Les infections graves, le zona et les anomalies biologiques ont été signalés plus fréquemment avec upadacitinib 30 mg *versus* 15 mg.

● Acné [23]

L'un des événements indésirables les plus fréquents rapportés avec l'upadacitinib est une éruption acnéiforme. L'incidence de l'acné varie de 7 à 13 % avec l'upadacitinib 15 mg et de 14 à 17 % avec upadacitinib 30 mg, contre 2 % avec le placebo. Il est à noter que l'acné est survenue à des taux inférieurs dans les études sur l'upadacitinib pour d'autres indications. Le taux d'acné dans les indications rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante) était de moins de 2 % et dans les indications gastroentérologiques de 6 %.

Une étude *post hoc* a permis de préciser les caractères de cette acné au cours de la DA. Elle survenait chez 9,8 % des patients sous 15 mg d'upadacitinib, 15,2 % des patients sous 30 mg d'upadacitinib et 2,2 % des patients sous placebo. Cependant, le délai d'apparition, la durée et le risque de récurrence étaient similaires entre les 2 doses d'upadacitinib. L'acné était légère ou modérée dans presque tous les cas, avec seulement 1 cas d'acné sévère signalé sur les 1 721 patients traités par l'upadacitinib. Seul 0,1 % des patients a dû arrêter le traitement en raison de cette acné.

L'acné survenait généralement après environ 6 semaines de traitement par l'upadacitinib et a duré environ 3 mois. L'apparition de l'acné n'avait pas eu d'effet sur la qualité de vie des patients, avec des scores DLQI similaires pour les répondeurs à l'upadacitinib avec/sans acné et les non-répondeurs avec/sans

acné. La moitié des patients ayant présenté une acné n'a pas nécessité de traitement. La plupart des patients qui ont nécessité un traitement n'ont utilisé que des topiques (antibiotiques, peroxyde de benzoyle, rétinoïdes, administrés seuls ou en combinaison). Les traitements systémiques étaient rarement utilisés ; 4,8 % et 7,6 % des patients ayant présenté une acné en prenant upadacitinib respectivement 15 mg et 30 mg ont eu un traitement oral, surtout une tétracycline. Un seul patient a eu de l'isotrétinoïne.

>>> Baricitinib [24]

BREEZE-AD4 est la première étude à évaluer l'efficacité et sécurité du baricitinib + dermocorticoïdes chez les patients atteints de DA qui ont eu une réponse inadéquate, une intolérance ou une contre-indication à ciclosporine. À la semaine 16, le baricitinib 4 mg + dermocorticoïdes était supérieur au placebo + dermocorticoïdes dans l'amélioration de plusieurs domaines de la DA : inflammation cutanée, prurit, douleurs cutanées et troubles du sommeil induits par le prurit. Le prurit était soulagé dès la 2^e semaine. L'amélioration a été maintenue jusqu'à 52 semaines de traitement.

Les événements indésirables liés au traitement étaient plus fréquents avec le baricitinib qu'avec le placebo (+ dermocorticoïdes) et la plupart étaient légers ou modérés. Les effets indésirables les plus fréquents avec le baricitinib 4 mg + dermocorticoïdes étaient la rhinopharyngite, l'herpès simplex, la grippe et les maux de tête. Il n'a pas été rapporté de décès ou de thrombose des veines profondes.

>>> Breprocitinib [25]

Le breprocitinib est une petite molécule inhibitrice à la fois de la tyrosine kinase 2 et de la Janus kinase (JAK) 1. Il a été précédemment administré par voie orale dans des essais portant sur d'autres dermatoses inflammatoires (pelade, psoriasis). Il a été utilisé par voie locale dans une étude de phase IIb. Le breprocitinib

topique était jugé significativement plus efficace que le véhicule par l'investigateur pour l'EASI, l'IGA et la surface atteinte et par les patients (amélioration ≥ 4 points de la PP-NRS et DLQI et amélioration du POEM). En particulier, une tendance dose-réponse a été observée.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient la rhinopharyngite et l'aggravation de la DA, surtout dans les groupes véhicules (8,1-8,3 %). Les taux plasmatiques de breprocitinib étaient faibles, souvent sous le seuil de détection, témoignant de la faible diffusion systémique du produit.

>>> Ruxolitinib [26]

Le ruxolitinib est un inhibiteur des Janus kinase 1 et Janus kinase 2. Sous forme de crème, il a déjà démontré une action anti-inflammatoire et antiprurigineuse dans des études de phase III. Le ruxolitinib sous forme de crème a été évalué pour obtenir un contrôle complet du prurit chez 1 208 patients. Un plus grand pourcentage des patients ayant appliqué la crème de ruxolitinib par rapport au véhicule a atteint un état sans prurit (score de prurit NRS 0/1) dans un délai de 36 heures. Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à la 8^e semaine.

4. Méta-analyse des traitements systémiques [27]

Une méta-analyse a été réalisée à partir des 60 études comprenant 16 579 patients. À la semaine 16 chez l'adulte, l'abrocitinib 200 mg par jour et l'upadacitinib 30 mg par jour étaient associés à une réduction de l'EASI un peu plus importante que le dupilumab 600 mg puis 300 mg toutes les 2 semaines. Abrocitinib 100 mg par jour, baricitinib 4 mg par jour, baricitinib 2 mg par jour et tralokinumab 600 mg puis 300 mg toutes les 2 semaines étaient associés à une réduction de l'EASI légèrement inférieure à celle du dupilumab. Il y avait peu ou aucune différence entre l'upadacitinib 15 mg par jour et le dupilumab.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAJWA H, BAGHCHECCHI M, MUJAHID M *et al.* Mixed evidence on the relationship between socioeconomic position and atopic dermatitis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:399-405.
2. DIEGO J, LOPEZ, ANKUR SINGH, NILAKSHI T. The association between domestic hard water and eczema in adults from the UK Biobank cohort study. *Br J Dermatol*, 2022;187:704-712.
3. PARK SK, KIM JS, SEO HM. Exposure to air pollution and incidence of atopic dermatitis in the general population: A national population-based retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1321-1327.
4. DIEGO J LOPEZ, CAROLINE J LODGE, DINH S BUI *et al.* Association between ambient air pollution and development and persistence of atopic and non-atopic eczema in a cohort of adults. *Allergy*, 2021;76:2524-2534.
5. BEN ABDALLAH H, VESTERGAARD C. Atopic dermatitis, hypertension and cardiovascular disease. *Br J Dermatol*, 2022; 186:203-204.
6. YOUSAF M, AYASSE M, AHMED A *et al.* Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2022; 186:227-235.
7. CHATRATH S, LEI D, YOUSAF M *et al.* Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:582-591.
8. FAN R, LEASURE AC, DAMSKY W *et al.* Association of atopic dermatitis with attention-deficit hyperactivity disorder among US adults in the "All of Us" research program: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:691-692.
9. DE LUSIGNAN S, ALEXANDER H, BRODERICK C *et al.* Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: Population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;150:709-713.
10. KAUPPI S, JOKELAINEN J, TIMONEN M *et al.* Atopic dermatitis and the risk of eating disorders: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87: 474-476.
11. MANJUNATH J, SILVERBERG JL. Association of obesity in early childhood with atopic dermatitis in late childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:426-427.
12. MAGYARI A, YE M, MARGOLIS DJ *et al.* Adult atopic eczema and the risk of dementia: A population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87: 314-322.
13. FAN R, LEASURE AC, DAMSKY W *et al.* Alcohol use disorder among adults with atopic dermatitis: A case-control study in the All of Us research program. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1378-1380.
14. ROH YS, HUANG AH, SUTARIA N *et al.* Real-world comorbidities of atopic dermatitis in the US adult ambulatory population. *J Am Acad Dermatol*, 2022; 6:835-845.
15. STROBER B, MALLYA UG, YANG M *et al.* Treatment Outcomes Associated With Dupilumab Use in Patients With Atopic Dermatitis: 1-Year Results From the RELIEVE-AD Study. *JAMA Dermatol*, 2022;158:142-150.
16. SPEKHORST LS, DE GRAAF M, ZUTHOFF NPA *et al.* Dupilumab Drug Survival and Associated Predictors in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Long-term Results From the Daily Practice BioDay Registry. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1048-1056.
17. JENDOUBI F, SHOURIK J, SENESCHAL J *et al.*; GREAT network (Groupe de Recherche sur l'Eczema ATopique of the French Society of Dermatology). Longer dupilumab dosing intervals in adult patients with atopic dermatitis: experience from a French multicentre retrospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2022;187:602-603.
18. KOZERA E, STEWART T, GILL K *et al.* Dupilumab-associated head and neck dermatitis is associated with elevated pre-treatment serum Malassezia-specific IgE: a multicentre, prospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2022;186:1050-1052.
19. BLAUVELT A, LANGLEY RG, LACOUR JP *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*, 2022;87:815-824.
20. WOLLENBERG A, BECK LA, DE BRUIN WELLER M *et al.* Conjunctivitis in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from five tralokinumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2022; 186:453-465.
21. CHEN TL, LEE LL, HUANG HK *et al.* Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1254-1261.
22. SIMPSON EL, PAPP KA, BLAUVELT A *et al.* Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*, 2022;158:404-413.
23. MENDES-BASTOS P, LADIZINSKI B, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:784-791.
24. BIEBER T, REICH K, PAUL C *et al.*; BREEZE-AD4 study group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol*, 2022; 187:338-352.
25. LANDIS MN, ARYA M, SMITH S *et al.* Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study. *Br J Dermatol*, 2022;187:878-887.
26. BLAUVELT A, SZEPIETOWSKI J, PAPP K *et al.* Itch-free state in patients with atopic dermatitis treated with ruxolitinib cream: A pooled analysis from two randomized phase 3 studies. *J Am Acad Dermatol*, 2022;S0190-9622(22)02688-3.
27. DRUCKER AM, MORRA DE, PRIETO-MERINO D *et al.* Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:523-532.

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