

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 12

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Hugo GONÇALVES né le 02/07/1995 à Mainvilliers (28)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29 Mars 2024

« LES NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE :
APPLICATION À LA DERMATITE ATOPIQUE »

JURY

Président :

- Véronique MAUPOIL-DAVID, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie-TOURS

Directeur :

- Xavier POURRAT, Pharmacien, Praticien Hospitalier, CHRU-TOURS

Membre :

- Nicolas Gaël, Pharmacien d'Officine, NOGENT-LE-ROTHOU

ANNEE : 2023 – 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Émilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITE

ALLARD-VANNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	PHYSIQUE CHIMIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHÉO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITE ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	SANTE PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE & EPIDEMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS EMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

36 MAITRES DE CONFERENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LOUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIÉ	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE ET BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	CHIMIE MINERALE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Émilie	SANTE PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUE, EPIDEMIOLOGIE
ZHANG	Bei Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFERENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

POUPIN	Pierre	BIOSTATISTIQUES ET SANTE PUBLIQUE
RAMDANI	Yanis	IMMUNOLOGIE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

3 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

AMRANE	Dyha	CHIMIE ORGANIQUE
--------	------	------------------

1 PRAG

VEWALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-------------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Vendredi 29 mars 2024

L'étudiant : Gonçalves Hugo

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciements

À ma présidente de thèse, Madame le professeur Véronique MAUPOIL-DAVID,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse. Je tiens à vous remercier pour votre disponibilité, mais aussi pour votre bienveillance durant mes années universitaires.

À mon directeur de thèse, Monsieur le docteur XAVIER POURRAT,

Je vous remercie infiniment pour votre accompagnement et votre disponibilité de la 5^{ème} année à la fin de la rédaction de cette thèse. Du fait de votre gentillesse, de votre savoir, de votre accessibilité et de votre bienveillance, vous avez été une personne singulière durant mes études. J'ai adoré apprendre à vos côtés durant mes stages hospitaliers. Je vous exprime ma profonde gratitude.

À mon membre du jury, Monsieur le docteur NICOLAS Gaël,

Je ne sais comment vous remercier avec Madame NICOLAS pour tout ce que vous m'avez apporté. Je suis arrivé dans votre pharmacie à un moment où je voulais tout arrêter et je suis maintenant totalement épanoui dans ce que je fais. Tout ce que vous savez, et ce que vous savez faire, m'a toujours captivé. Vous êtes un pharmacien formidable qui me pousse à toujours essayer de m'améliorer. Avoir travaillé pour vous restera ma madeleine de Proust.

À Madame NICOLAS Stéphanie, Alisson, Justine, Océane, Charlotte, Victoire, Fabienne, Jean-Philippe, Sébastien

Merci pour toutes ces belles années où travailler était un réel plaisir. Vous m'avez transmis tant de choses avec bienveillance. J'ai énormément apprécié apprendre, travailler et rigoler à vos côtés. J'en garde un souvenir impérissable. Vous me manquez.

À Thomann Claire et Berthy Élise,

Je vous remercie pour toutes les choses que vous m'avez apprises durant mon externat.

À mes collègues de la pharmacie de la mairie du 17^e,

Merci pour votre aide au quotidien, votre gentillesse et votre bienveillance. Travailler avec vous est un plaisir.

À mes parents,

Je n'aurais jamais pu réussir sans votre soutien indéfectible et votre amour. À mes yeux, aucune réussite ne vaudra les vôtres. Notre famille, aimante et unie, est le résultat de tous vos sacrifices et de tout votre amour. Je suis tellement reconnaissant de vous avoir comme parents. Je vous aime de tout mon cœur.

À mes frères, Marius, Émeline, mon loulou et ma lolo,

Merci de me faire partie de ma vie, de me faire rire, de me soutenir, de partager de si bons moments et de toujours être présent pour moi. Avancer dans la vie est bien plus simple quand on a des proches comme vous. Je ne pourrais pas rêver meilleure famille.

À ma mamie et mon papi,

Merci pour tout ce que vous avez accompli afin de permettre à notre famille d'avoir des jours meilleurs.

À mes amis d'enfance,

Vous avez été durant toutes ces années ma bouffée d'air frais qui me changeait les idées quand c'était compliqué. Depuis maintenant 25 ans, vous êtes ma seconde famille. Vous êtes parfait. Merci !

À mon Lev,

Sans toi, mes années pharma n'auraient pas eu la même saveur. Grâce à toi, j'ai beaucoup d'histoires à raconter pour encore pas mal d'années.

À Lehue,

On aura passé tant de bons moments, de rigolades et de péripéties durant ces années. Une grosse partie de mon épanouissement durant cette période provient de toi. Merci pour tout.

À mes amis,

À mes amis de la fac, Babouche, Greg, Manon et tant d'autres, mais aussi du lycée, Philou, Thibault, Berge, Juliette. J'ai passé de merveilleuses années à vos côtés.

À Patrick, Baptiste, David, et toutes les personnes du club de judo de Saint-Georges-sur-Eure,

Tant de souvenirs et de si belles années. J'ai grandi à vos côtés et une partie de ce que je suis aujourd'hui vient des valeurs que vous m'avez transmises.

À Madame Lemery,

Je vous remercie de nous avoir tendu la main à notre arrivée à Paris. Votre aide nous a été précieuse et je vous en suis reconnaissant. Merci pour votre gentillesse. À travers ces quelques mots, la grande histoire que votre famille noue avec la pharmacie perdurera encore un peu plus.

À Camille,

Voilà maintenant presque 5 ans que ta gentillesse et ta bienveillance me portent. Merci pour ta patience, tes conseils et ton aide, sans lesquels finir ce travail aurait été beaucoup plus laborieux. Je t'aime.

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
PARTIE 1 : DERMATITE ATOPIQUE	12
1 DEFINITION	12
2 ÉPIDEMIOLOGIE.....	12
2.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	12
2.2 VARIATIONS EPIDEMIOLOGIQUES.....	13
3 ATOPIE	14
3.1 GENERALITES	14
3.2 MARCHE ATOPIQUE.....	14
4 PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
4.1 PHYSIOLOGIE CUTANEE	16
4.2 ANOMALIES GENETIQUES CONSTITUTIVES.....	17
4.3 ANOMALIE DE L'IMMUNITE INNEE ET ADAPTATIVE	20
4.4 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	24
5 CLINIQUE DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	24
5.1 VARIABILITE CLINIQUE SELON L'AGE	25
5.2 VARIABILITE CLINIQUE ETHNIQUE	27
5.3 DIAGNOSTIC	28
5.4 ÉVALUATION DE LA PATHOLOGIE	30
5.5 COMPLICATIONS.....	32
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	35
1 RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	35
1.1 RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES POUR L'ADULTE	36
1.2 RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES POUR L'ENFANT	38
2 ÉVICTION DES FACTEURS FAVORISANTS	39
2.1 FACTEURS FAVORISANTS NON SPECIFIQUES.....	40
2.2 FACTEURS FAVORISANTS SPECIFIQUES	42
3 RESTAURATION DE LA BARRIERE CUTANEE	44
3.1 FORMULATION DES EMOLLIENTS	44
3.2 HYDRATATION CUTANEE.....	46
4 TRAITEMENTS DE PREMIERE INTENTION DES POUSSEES INFLAMMATOIRES	47
4.1 DERMOCORTICOÏDES	47
4.2 IMMUNOSUPPRESSEURS TOPIQUES	53
4.3 ANTIHISTAMINIQUES	56
5 TRAITEMENTS DE FOND DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	57
5.1 PHOTOTHERAPIE.....	58
5.2 IMMUNOSUPPRESSEURS SYSTEMIQUES	59
5.2.1 <i>Ciclosporine</i>	59
5.2.2 <i>Immunosuppresseurs hors AMM</i>	62
6 INHIBITEURS DE JANUS-KINASES	64
6.1 BARICITINIB	65

6.2	UPADACITINIB	68
6.3	ABROCITINIB	71
7	INHIBITEURS D'INTERLEUKINES	74
7.1	DUPILUMAB.....	75
7.2	TRALOKINUMAB	78
PARTIE 3 : ÉLABORATION DE FICHES TECHNIQUES DESTINEES AUX OFFICINES POUR L'ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE DERMATITE ATOPIQUES TRAITES PAR IMMUNOTHERAPIES.....		81
1	ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.....	81
1.1	OUTIL DE PHARMACIE CLINIQUE	81
1.2	ÉTAT DES LIEUX DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES EN FRANCE	82
1.3	OBJECTIFS DES ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES SELON LA SFPC	83
1.4	PARTICIPATION DU PHARMACIEN AUX ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES.....	86
1.5	INTERET DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE DANS LA DERMATITE ATOPIQUE.....	86
2	PROPOSITION DE CONDUITE D'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE	87
2.1	PREREQUIS	87
2.2	MISE EN PLACE	88
2.3	PROLOGUE DE L'ENTRETIEN.....	89
2.4	PREPARATION DE L'ENTRETIEN	89
2.5	ENTRETIEN D'ÉVALUATION	90
2.6	DEROULEMENT DE L'ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE	93
2.7	INSTRUCTIONS POUR LE PATIENT	93
2.7.1	<i>Inhibiteurs de JAK et d'interleukines</i>	<i>94</i>
2.7.2	<i>Ciclosporine</i>	<i>100</i>
2.7.3	<i>Traitements topiques</i>	<i>104</i>
2.7.4	<i>Règles hygiéno-diététiques de la DA</i>	<i>105</i>
2.8	CLOTURE DE L'ENTRETIEN	106
2.9	TRANSMISSION DES INFORMATIONS AUX PROFESSIONNELS DE SANTE.....	106
2.10	SUIVI AU COMPTOIR : CONSEILS DESTINES AUX PHARMACIENS	107
3	REALISATION D'ENTRETIENS PHARMACEUTIQUES DANS UNE PHARMACIE D'OFFICINE	107
3.1	ENTRETIEN D'UN PATIENT AYANT EU UNE INSTAURATION RECENTE DE DUPILUMAB.....	108
3.2	ENTRETIEN D'UN PATIENT INSUFFISAMMENT CONTROLE SOUS DERMOCORTICOÏDES.....	109
4	DISCUSSION.....	111
	ATTEINTE DES OBJECTIFS.....	111
	SUPPORTS DEJA PUBLIES	112
	INTERETS DES ENTRETIENS	112
	LIMITES ET PERSPECTIVES	113
5	CONCLUSION	114
	BIBLIOGRAPHIE	116
	ANNEXE 1	126
	ANNEXE 2	127
	ANNEXE 3	128

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Chronologie d'apparition par moyenne d'âge des différentes manifestations atopiques.
- Figure 2 : L'épiderme, épithélium de revêtement pluristratifié, pavimenteux et kératinisé
- Figure 3 : Évolution de l'inflammation de la DA
- Figure 4 : Manifestation clinique typique de la DA
- Figure 5 : Planches de représentations cliniques de la DA
- Figure 6 : Localisation préférentielle de la DA chez l'adulte
- Figure 7 : Variation ethnique phénotypique de la DA
- Figure 8 : Critères diagnostic du groupe de travail britannique
- Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte selon les recommandations de la haute autorité de santé
- Figure 10 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte selon les recommandations de la haute autorité de santé
- Figure 11 : Adaptation du nombre d'unité phalangette en fonction de la zone corporelle à traiter et de l'âge du patient
- Figure 12 : Voie de signalisation JAK-STAT
- Figure 13 : Mécanisme d'action du Dupilumab
- Figure 14 : Traitement et adhésion des inhibiteurs de JAK et d'interleukines
- Figure 15 : Conservation et administration des inhibiteurs de JAK et d'interleukines
- Figure 16 : Que faire en cas d'oubli de prise
- Figure 17 : Règles hygiéno-diététiques des inhibiteurs de JAK et d'interleukines
- Figure 18 : Voyages et période estivale des inhibiteurs de JAK et d'interleukines
- Figure 19 : Signes d'alerte des inhibiteurs de JAK et d'interleukines
- Figure 20 : Traitement et adhésion de la ciclosporine
- Figure 21 : Posologie, conservation et administration de la ciclosporine
- Figure 22 : Voyages et période estivale pour la ciclosporine
- Figure 23 : Règles hygiéno-diététiques de la ciclosporine
- Figure 24 : Signes d'alerte de la ciclosporine
- Figure 25 : traitements topiques
- Figure 26 : Règles hygiéno-diététiques de la DA

LISTE DES ABREVIATIONS

DA : Dermatite atopique
ISAAC : Internationale sur l'asthme et les allergies de l'enfant
IgE : Immunoglobuline E
CC : Couche cornée
FLG : Filaggrine
NMF : Natural Moisturizing Factor
SCCE : Stratum corneum chymotryptic enzyme
LEKTI : Lympho-epithelial kazal-related inhibitor
JS : Jonctions serrées
IL : Interleukine
LT : Lymphocyte T
CD : Cellule dendritique
CL : Cellule de Langerhans
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
TSLP : Lymphopoiétine stromale thymique
ILC2 : Cellule lymphoïde innée de groupe 2
PNB : Polynucléaire basophile
PNE : Polynucléaire éosinophile
S.aureus : Staphylococcus aureus
SCORAD : Scoring of atopic dermatitis
PO-SCORAD : Patient-oriented scoring of atopic dermatitis
EASI : Eczema area and severity index
SASSAD : Six area, six sign atopic dermatitis
TPMT : Thiopurine méthyltransférase
HSV-1 : Herpès-simplex 1
HAS : Haute autorité de santé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
DC : Dermocorticoïdes
GC : Glucocorticoïdes
EI : Effets indésirables
GR α : Récepteurs intracellulaires spécifiques aux glucocorticoïdes
GRE : Éléments de réponse aux glucocorticoïdes
ITC : Inhibiteurs topiques de la calcineurine
Anti-H1 : Antihistaminiques
CICLO : Ciclosporine
AZA : Azathioprine
MTX : Méthotrexate
MMF : Mycophénolate mofétil
JAK : Janus Kinase
STAT : Facteurs de transcription cytoplasmiques
BAR : Baricitinib
UPA : Upadacitinib
ABRO : Abrocitinib
DUPI : Dupilumab
TRALO : Tralokinumab
SFPC : Société française de pharmacie clinique
ETP : Éducation thérapeutique du patient

Partie 1 : Dermatite atopique

1 Définition

La dermatite atopique (DA) est une forme particulière d'eczéma. Son nom regroupe les anciens termes utilisés qu'étaient « eczéma constitutionnel », « eczéma atopique » ou encore « eczéma du nourrisson ». C'est une dermatose inflammatoire prurigineuse chronique évoluant par poussées plus ou moins sévères entrecoupées de phases d'accalmies.

Les enfants sont majoritairement touchés avec une résolution spontanée, pour la majeure partie d'entre eux, avant la fin de l'adolescence. On retrouve également, bien que de façon minoritaire, des adultes atteints de DA. Son origine multifactorielle associe des facteurs environnementaux, une anomalie constitutive de la barrière de l'épiderme et une dérégulation du système immunitaire.

L'aspect clinique de la maladie varie selon l'âge du malade. Cependant, le caractère invalidant de la maladie, dû au prurit et à l'inesthétisme, reste lui constant.

2 Épidémiologie

2.1 Données épidémiologiques

La DA est une maladie touchant des centaines de millions de personnes à travers le monde. En Europe, environ 10 à 15% des enfants et 4% des adultes sont concernés par la DA (1). L'estimation de la DA reste cependant compliquée, car il existe des variations de prévalence importantes entre les pays et même entre les différentes régions d'un même pays. Une étude réalisée chez des adultes âgés de 27 à 56 ans, dans 25 centres Européens ainsi qu'à Portland montre une variation de prévalence allant de 2,2% en Suisse à 17,6% en Estonie (2).

Pouvant se développer à tout âge de la vie, la DA débute préférentiellement pendant l'enfance en faisant, dans les pays industrialisés, la maladie inflammatoire chronique la plus courante chez l'enfant. La DA va régresser spontanément avant l'âge de 5 ans pour la majorité des patients et persister jusqu'à l'âge adulte pour 15% d'entre eux. Les adultes atteints n'étant pas obligatoirement atteints de DA lors de leur enfance ou adolescence. En effet, certaines formes seront des formes récidivantes de la maladie, d'autres seront des formes persistantes et enfin, il existe également des formes tardives de la maladie, se développant donc à l'âge adulte. (1,3)

2.2 Variations épidémiologiques

Les variations de prévalence de la DA dans le temps, mais aussi entre les différentes populations mondiales, laisse supposer que certains facteurs en favorisent l'apparition. Ces fluctuations géographiques et temporelles sont mises en lumière notamment par l'étude internationale sur l'asthme et les allergies de l'enfant (ISAAC) portant sur près de 2 millions d'enfants dans 100 pays. La phase 1 de cette étude clinique montre une fourchette de prévalence de la DA pour les enfants de 6 à 7 ans allant de 0,9% en Inde à 22,5% en Équateur ainsi qu'une fourchette allant de 0,2% en Chine à 24,6% en Colombie pour les enfants de 13 à 14 ans. La phase 3 réalisée en moyenne 7 ans après la phase 1 nous montre quant à elle qu'un plateau semble être atteint dans les pays ayant la prévalence la plus élevée, comme le Royaume-Uni et la Nouvelle-Zélande. En revanche, la prévalence continue d'augmenter, notamment chez les jeunes et dans les zones à faible revenu, comme l'Amérique latine ou l'Asie du Sud-Est (4).

Ces variations de prévalence laissent donc supposer que l'industrialisation jouerait un rôle important dans l'augmentation de l'incidence de la DA par l'intermédiaire de l'accroissement de la pollution atmosphérique de l'air urbain. Une étude chronologique sur une période de 4 ans réalisée en république de Corée a mis en relation dans la région d'Incheon 513 870 visites de soins médicaux pour des DA avec les niveaux moyens de polluants. Les données de pollution ont été obtenues auprès du ministère de l'Environnement. Il a été montré que les patients étaient plus susceptibles de se rendre en consultation au printemps ou en été, de plus lors de l'étude la température était significativement corrélée avec la pollution atmosphérique (5).

3 Atopie

3.1 Généralités

L'étymologie de la DA est étroitement liée aux avancées immunologiques du début XX^e siècle. La clarification et l'ébauche de la classification des hypersensibilités a mis en évidence la notion d'atopie, considérée comme une prédisposition familiale à certaines maladies telles que l'asthme, la rhino-conjonctivite et l'intolérance digestive. Le lien entre l'atopie et une maladie classée jusqu'à là comme eczéma sera fait par Wise et Sulzberger en 1933 qui proposeront d'appeler « dermatite atopique » les eczémas ayant des tests d'hypersensibilité positifs. (6)

L'atopie se définit aujourd'hui comme une tendance individuelle ou familiale à produire des immunoglobulines E (IgE) en réponse à des petites doses d'antigènes, le plus souvent protidique, et à développer des symptômes typiques tels que l'asthme, l'allergie alimentaire, la rhinite, la conjonctivite ou l'eczéma. Ce terme va ainsi définir un trait clinique ou une prédisposition et non une maladie. (7,8)

3.2 Marche atopique

Une corrélation temporelle entre les différentes formes cliniques de l'atopie a été mise en évidence à travers différentes études dans lesquelles il est constaté que la DA, par son apparition précoce, semble être le point d'appel à d'autres manifestations atopiques plus tardives. Ce lien chronologique se nomme « marche atopique ». (9,10) La marche atopique correspond donc à une succession de manifestations atopiques au cours de la vie, commençant par la DA et l'allergie alimentaire, très jeune, précédant l'asthme et la rhinite allergique. Une connexité entre la sévérité de la DA et la probabilité d'apparition d'allergie alimentaire, d'asthme et de rhinite allergique a été établie. (11,12)

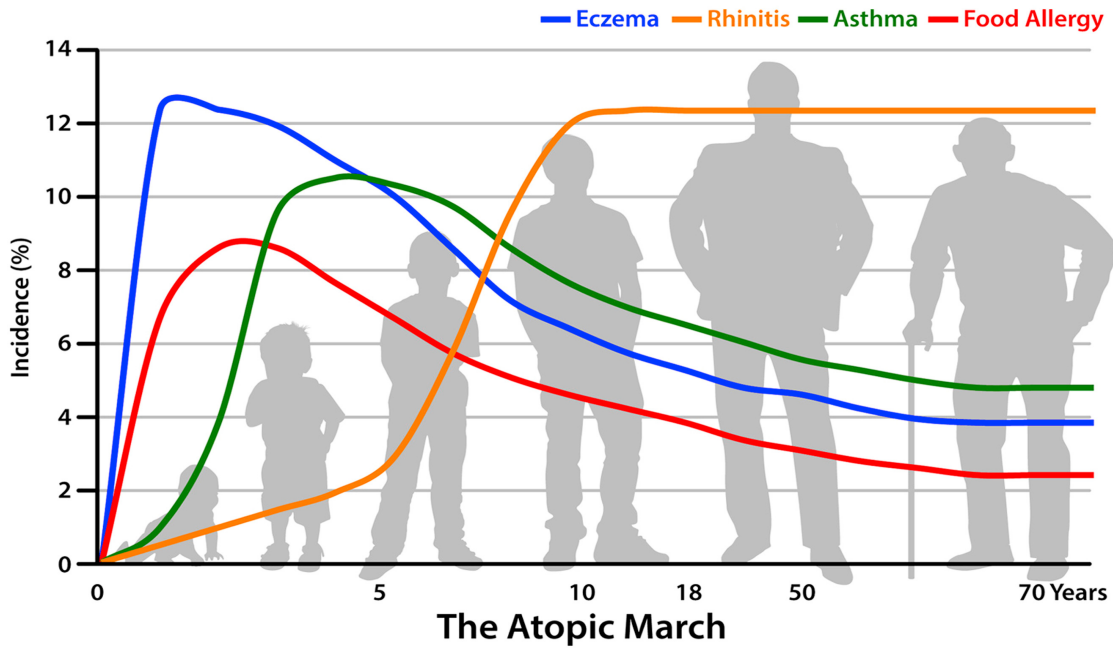


Figure 1: Chronologie d'apparition par moyenne d'âge des différentes manifestations atopiques.

Le dysfonctionnement épidermique engendré par la DA serait à l'origine d'une sensibilisation épigénétique d'allergène alimentaire et d'aéroallergène générant des réactions intestinales et respiratoires. Cette hypothèse a été vérifiée dans le modèle murin, mais pas encore chez l'homme. Bien que ce lien ait été mis en exergue, il n'en demeure pas automatique pour autant. Tous les enfants atteints de DA ne ferment pas la marche atopique et tous les patients atteints d'asthme allergique n'ont pas systématiquement présenté de DA par le passé. La marche atopique existe bien, mais elle n'est observée que dans une minorité de cas. (13–15)

4 Physiopathologie

La DA est une pathologie dermatologique inflammatoire multifactorielle résultant de l'intrication de facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Complexe et encore partiellement inconnu, il est difficile de différencier les événements primaires conduisant à la DA, des événements secondaires en résultant. Ces dernières années, les découvertes immunologiques misent en perspectives avec les données génétiques et cliniques laissent à penser qu'il existe plusieurs phénotypes et endotypes de DA.

4.1 Physiologie cutanée

La peau est un organe constitué de trois couches formant une barrière physique, biochimique, immunologique, microbienne et neurosensorielle entre l'environnement et notre organisme. Cette fonctionnalité de barrière est principalement localisée au niveau de sa couche la plus externe, l'épiderme. Celui-ci est un épithélium pavimenteux, organisé en strates correspondant à un état de différenciation croissant des kératinocytes allant de la couche basale à la couche cornée (CC), stratum le plus superficiel. Les kératinocytes vont se renouveler au niveau de l'assise germinative avant de se différencier et migrer vers la CC où ils finiront anucléés. À ce stade, ce ne sont plus de kératinocytes mais de cornéocytes. Ces derniers sont alors des cellules mortes, principalement composées de kératine et reliées entre elles par des cornéodesmosomes, desmosomes exprimant de la cornéodesmosine. Ces deux caractéristiques assurent la structure de la CC, elles lui confèrent aussi une certaine résistance et participent à son imperméabilité.

Le produit de dégradation de la filaggrine (FLG), protéine servant à l'agrégation des filaments de kératine, donne un mélange de molécules hygroscopiques, majoritairement des acides aminés, appelé le Natural Moisturizing Factor (NMF). Le NMF, grâce à ses caractéristiques hygroscopiques, va agir comme humectant intracellulaire des cornéocytes.

Entre les cornéocytes, se trouve une structure lipidique extracellulaire multilamellaire, issue des corps lamellaires, nommée ciment intercornéocytaire. Cette structure se compose de céramides, de cholestérol et d'acides gras libres, participant, eux aussi, à l'imperméabilité de la peau envers les substances hydrosolubles. Le ciment intercornéocytaire permet de limiter le phénomène de perte insensible d'eau correspondant à une légère perte d'eau transépidermique physiologique. La peau n'est donc pas totalement imperméable aux substances hydrosolubles.

La peau a une teneur en eau importante (70%) et celle-ci joue un rôle dans l'homéostasie cutanée puisqu'elle participe au processus enzymatique hydrolytique nécessaire à la desquamation. En cas de concentration trop faible, cette fonction est altérée, les cornéocytes s'accumulent alors à la surface de l'épiderme dû à une adhésion anormale et le phénotype de sécheresse cutanée apparaît. La teneur cutanée en eau chute fortement à la jonction entre la couche granuleuse et la CC (15 à 30%). Cette discontinuité aura comme conséquence d'isoler

la CC du reste du corps afin d'aider à la conservation de l'eau et des solutés importants dans l'épiderme viable. Ce fort gradient hydrique est à l'origine du déclenchement des fonctions keratinocytaires importantes telles que la protéolyse de la FLG, et par conséquent, la production de NMF dans la partie plus profonde de la CC. Cette discontinuité de concentration hydrique est aussi corrélée à l'augmentation de sécrétion lipidique, autre processus essentiel à l'hydratation de la CC.

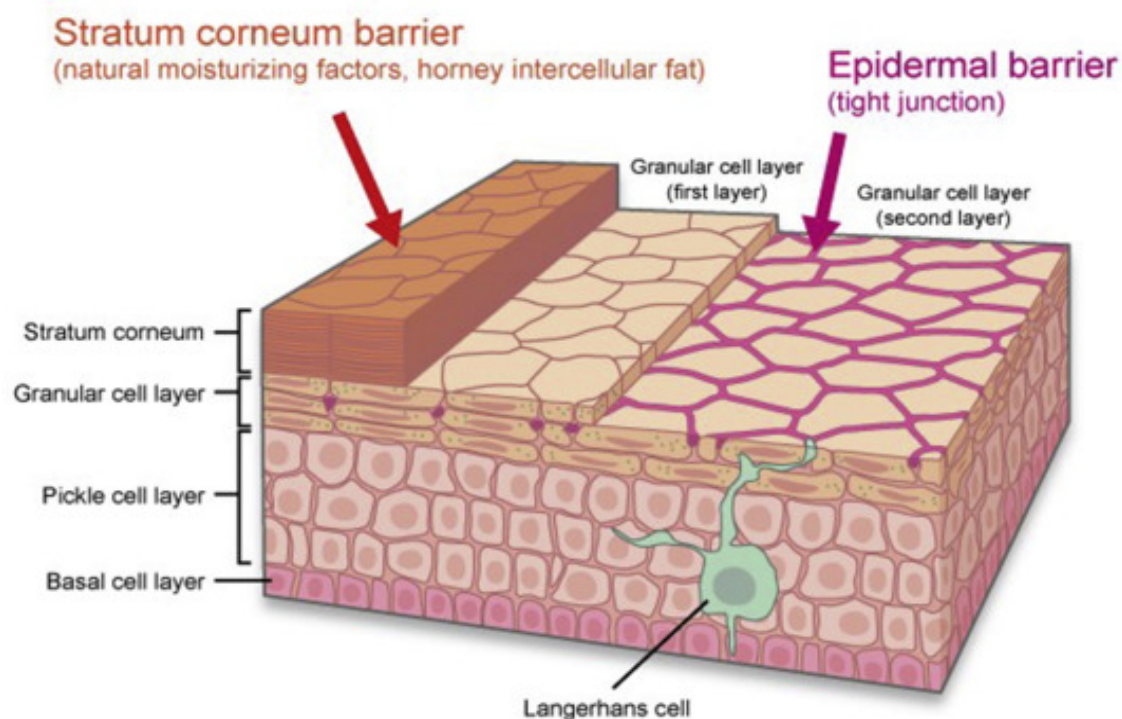


Figure 2 : L'épiderme, épithélium de revêtement pluristratifié, pavimenteux et kératinisé

4.2 Anomalies génétiques constitutives

Le fait que la prévalence de DA soit plus importante chez les enfants ayant des antécédents familiaux de DA a depuis longtemps suggéré l'implication de la génétique dans cette pathologie. L'implication est d'autant plus probable que l'incidence de la DA à un taux de concordance de 77% chez les jumeaux monozygotes contre seulement 23% chez les jumeaux dizygotes. (16)

En revanche, les connaissances actuelles montrent que la présence de ces anomalies n'est ni obligatoire, ni déterminante dans la survenue de la DA. Elles sont simplement considérées comme des facteurs de risque de développement de la pathologie.

- **La filaggrine**

La filaggrine est une protéine jouant un rôle important dans la formation de la couche cornée. Synthétisée sous forme de précurseur par les kératinocytes granuleux, elle constitue le composant principal des grains de kératohyaline. Lors de la différenciation terminale des cellules granuleuses, la profilaggrine sera diphosphorylée puis clivée en monomère de FLG entraînant l'arrangement des filaments de kératine et participant à la formation de l'enveloppe cellulaire de la CC. La FLG sera ensuite progressivement dégradée en pool d'acides aminés hydrophiles et en acide urocanique. Les acides aminés hydrophiles font partie de ce qui s'appelle les « Natural Moisturizing Factor » ; ils jouent un rôle central dans le maintien de l'hydratation de la couche cornée, le maintien du pH cutané, l'imperméabilité de la barrière cutanée et la défense antimicrobienne. Un déficit en FLG est associé à de nombreuses caractéristiques cliniques de la DA comme l'augmentation de la perte d'eau transépidermique, le pH et la sécheresse de la couche cornée ainsi qu'une colonisation bactérienne anormale. (17,18)

Il existe des mutations homozygotes et hétérozygotes des gènes codant pour la FLG, menant à une absence partielle ou complète de FLG. Aujourd'hui, la corrélation entre ces mutations et l'accroissement des probabilités de développer une DA a été établie. Les mutations FLG sont actuellement considérées comme un facteur de risque majeur de développement de la DA et plus particulièrement de DA précoce, sévère et persistante. Cependant, ces mutations ne suffisent pas à expliquer à elles seules la physiopathologie de la DA, car elles sont présentes que chez une partie des patients et à l'inverse 40% des porteurs de ces mutations ne sont pas atteints de DA. On note également que 50% des patients atteints de DA et porteurs de ces mutations finissent par guérir. (19)

- **Les cornéodesmosomes**

La liaison qu'apportent les cornéodesmosomes entre les cornéocytes maintient l'intégrité structurelle de la couche cornée évitant la pénétration cutanée d'agents irritants ou allergènes. La dégradation de ces cornéodesmosomes est effectuée par des protéases spécifiques de la peau appelées « stratum corneum chymotryptic enzyme » (SCCE) ; leur activité est régulée par des inhibiteurs de protéase tels que la « lympho-epithelial kazal-related inhibitor » (LEKTI). Cette action est à l'origine de la desquamation naturelle de l'épiderme. Une corrélation entre une mutation du gène codant pour SCCE et la DA « intrinsèque » a été décelée. Cette mutation entraîne une expression accrue des SCCE et par conséquent une augmentation de leur activité menant à une CC plus fine. Des mutations du gène SPINK5 codant pour LEKTI sont également associées à la DA. (20)

- **Les jonctions serrées**

L'épiderme possède deux structures barrières, l'enveloppe cornée et les jonctions serrées (JS). Les JS assurent le passage paracellulaire de l'eau, des ions, ainsi que l'étanchéité de la peau. Elles se composent de protéines comme les claudines, l'occludine et la tricelluline qui autorisent un contact extrêmement étroit entre deux kératinocytes adjacents de la couche granuleuse. La peau non lésionnelle d'un patient atteint de DA a une expression très réduite de claudine-1 et de claudine-23 diminuant ainsi la fonction des JS. Ces données suggèrent que les JS contribueraient au dysfonctionnement de la barrière cutanée par augmentation de la perte d'eau transépidermique, ainsi qu'à la dérégulation immunitaire observée dans la DA en facilitant l'accès des cellules de Langerhans aux antigènes. Une étude a d'ailleurs associé le polymorphisme de claudine-1 à la susceptibilité de développer une DA. (21,22)

Une anomalie des JS est aussi retrouvée au niveau des glandes sudoripares des patients atteints de DA entraînant un mauvais fonctionnement de celles-ci. Lors de la sudation, la sueur produite s'échappe dans le derme et l'épiderme autour des glandes et des canaux sudoripares dû à la fragilité des JS. Cette fragilité des JS est attribuable à une expression réduite de claudine-3 causée par l'exposition à l'histamine consécutive à l'inflammation allergique. Un état d'anhidrose se met alors en place amenant une rétention de chaleur, une sécheresse cutanée et une sensibilité accrue aux infections, car la sueur contient des peptides antimicrobiens. (23)

- **L'immunité**

Plusieurs polymorphismes génétiques liés à l'immunité innée et adaptative ont été observés chez des patients atteints de DA. Plus de 12% des patients atteints possèdent une mutation du gène TLR codant pour les récepteurs toll-like, ces mutations sont associées à un phénotype plus sévère de la maladie. La sévérité de la maladie est aussi associée à plusieurs polymorphismes du gène codant pour les β -defensines. Enfin, ces polymorphismes concernent aussi les gènes codant pour les interleukines (IL) 4, 13, 31, et 17 ainsi que les gènes codant pour leurs récepteurs. Certains seront associés à un risque accru de développer une DA, tandis que d'autres seront associés à un potentiel protecteur vis-à-vis de celle-ci. (24)

4.3 Anomalie de l'immunité innée et adaptative

Les lésions cutanées provoquées par la DA s'accompagnent d'une activation immunitaire. Cependant, l'activation immunitaire n'est pas la simple causalité d'une altération de la barrière épidermique. Chez un patient atteint de DA, il y a une augmentation de l'infiltrat cutané par les Lymphocytes T (LT) et des cellules dendritiques (CD), dont la plupart ont un phénotype inflammatoire. En parallèle, une augmentation de la production de cytokines et chimiokines par ces derniers est observée.

- **Les différents types de dermatite atopique**

Sous l'entité que représente la DA, se trouve en réalité une dichotomie phénotypique menant à différencier les DA dites « extrinsèques », des DA dites « intrinsèques ». L'idée de classer la pathologie est née à la fin des années 1980, même s'il n'y a pas de réel consensus sur le sujet à l'heure actuelle, l'idée semble partagée et adoptée par la communauté scientifique au vu de son utilisation récurrente. Cette nomenclature fait suite à celle ayant été attribuée à l'asthme de façon antérieure, dans un but de différencier les manifestations cliniques allergiques de celles qui ne le sont pas. (25)

Malgré la présence d'un infiltrat lésionnel de LT à prédominance Th2 commun aux deux formes, la DA extrinsèque s'oppose à l'intrinsèque par la présence d'IgE sériques, celles-ci seront spécifiques d'allergènes ubiquitaires de notre environnement. Cette présence d'IgE

résulte d'un mécanisme physiopathologique différent entre les deux manifestations. La DA extrinsèque, représentant 80% des patients, est le résultat d'une réaction d'hypersensibilité contrairement à la DA intrinsèque dont le mécanisme d'action est encore inconnu. De plus, contrairement à la DA « allergique », la DA intrinsèque se démarque par l'absence de mutation du gène codant pour la FLG et une expression cytokinique plus faible. (25)

- **Phase de sensibilisation**

Mettant en jeu une réaction d'hypersensibilité, la DA passe par une phase de sensibilisation, asymptomatique, d'une durée variant de plusieurs mois à plusieurs années. L'anomalie cutanée autorise le passage transcutané de molécules de haut poids moléculaire comme les allergènes et les agents irritants, facilitant leur rencontre avec les cellules de Langerhans (CL) épidermiques. Cette rencontre mène à l'internalisation de l'allergène et à la migration des CL vers les ganglions lymphoïdes secondaires afin de les présenter aux LT naïfs. Cette présentation se fait par l'intermédiaire d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et aboutit à l'activation de LT naïfs en LT effecteurs et mémoires. (23)

De façon concomitante à la pénétration cutanée d'allergènes, l'altération cutanée entraîne une sécrétion par les kératinocytes de lymphopoiétine stromale thymique (TSLP), d'IL-25 et d'IL-33. Ces cytokines sont aussi appelées des « alarmines » et vont générer :

- l'activation des CD dermiques
- l'activation des cellules lymphoïdes innées de groupe 2 (ILC2)
- l'expression du ligand OX40 par les CL et CD permettant l'orientation TH2 des LT lorsqu'elles jouent leur rôle de cellule présentatrice d'antigène (23,26)

L'expression du ligand OX40 et la libération d'IL-25 génère une réponse immunitaire Th2 par l'intermédiaire des CL et CD activés. Par la libération d'IL-6, TGF- β et de TNF- α , les CD engendrent également la production de LT Th22 et Th17. Une fois différenciés, les LT effecteurs et les LT mémoires migrent vers le derme créant un infiltrat lymphocytaire. (23,27)

Les ILC2 activées et les LT Th2, par leur production de cytokines Th2 vont induire une sécrétion d'IgE plasmocytaire. Ces IgE viendront se fixer sur les récepteurs spécifiques (Fc ϵ R1) des CD, des mastocytes et des polynucléaires basophiles (PNB). La production d'IL-5 va quant à elle induire un infiltrat de polynucléaires éosinophiles (PNE). (23)

- **Phase effectrice**

Une fois sensibilisé, le même mécanisme se produira de façon plus rapide dû à la présence d'IgE spécifiques à la surface des CD inflammatoires, ainsi qu'à la présence de LT mémoires dans le derme. De plus, la production de chimiokines CCL17 par les CD activées entraîne un recrutement accru de cellules Th2 et leur multiplication.

La peau du patient est alors composée d'un important infiltrat inflammatoire avec une forte libération de cytokines par les cellules Th2 (IL-4 ; IL-5 ; IL-13 ; IL-31), une forte libération d'IL-22 par les LT Th22, ainsi que dans une moindre mesure, une libération d'IL-17 par des LT Th17. Dans un même temps, la sécrétion d'IgE par les plasmocytes s'accroît et la dégranulation des PNE et des cellules porteuses de récepteurs FcεR1 (PNB/Mastocytes) induit une libération de médiateurs inflammatoires participant à l'entretien de l'inflammation. (23)

Les cytokines Th2 ont une action délétère envers l'intégrité physique de la barrière cutanée. Leur sécrétion va accroître la perméabilité cutanée via différentes actions :

- inhibition de la production d'AMP et β-defensine : Principal moyen de défense cutané contre *Staphylococcus aureus* (S.aureus).
- régulation négative de l'expression du complexe de différenciation épidermique : La loricrine, l'involucrine et la FLG sont des protéines majeures de l'enveloppe cornée et la diminution de leur expression altérera le processus de cornification
- diminution de la production de lipide dans l'enveloppe cornée : La diminution de la teneur en céramide dans l'EC conduit à une barrière défectueuse moins compacte.
- suppression de la différenciation des kératinocytes
- prurit : Beaucoup de ces cytokines (TSLP, Histamine, IL-4, IL-13, IL-31, IL-33) induiront un prurit cutané à l'origine d'une dégradation de l'état de l'épiderme (23)

L'IL-22 va, elle aussi, avoir un effet délétère par la dérégulation de l'expression du complexe de différenciation épidermique entraînant une diminution de l'expression de céramide, loricrine, involucrine, FLG, ainsi qu'en augmentant l'expression des protéines S100, de façon synergique avec l'IL-17. De plus, l'IL-22 induit une migration des kératinocytes à l'endroit des lésions entraînant un phénomène d'hyperplasie cutanée de la zone. (23,27).

Au fil du temps, la DA devient chronique, caractérisée par une inflammation générale accrue, principalement de type Th2 et Th22. Cela entraîne une altération plus importante de la barrière cutanée et une hyperplasie cutanée marquée. Les lésions chroniques se distinguent des lésions aiguës par l'apparition d'une inflammation de type Th1. Cette inflammation se manifeste principalement par la sécrétion d'interféron gamma, qui active les kératinocytes et induit leur apoptose. Elle entraîne également une sécrétion de GM-CSF, qui favorise la survie des cellules granulocytaires et monocytaires dans le derme, contribuant ainsi à la chronicité de l'inflammation. (28)

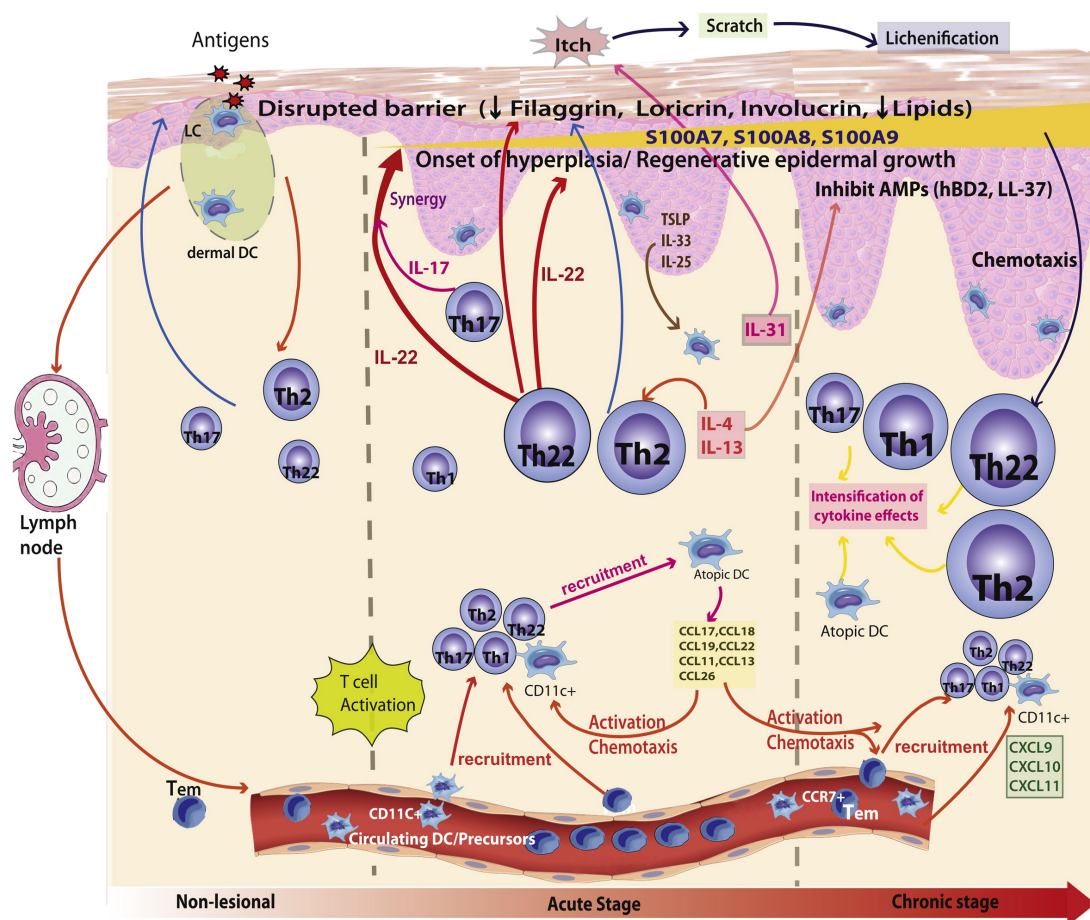


Figure 3: Évolution de l'inflammation dans la DA

4.4 Facteurs environnementaux

La prévalence croissante de la DA dans les pays industrialisés, couplée à la différence de prévalence entre ville et campagne, font suspecter un rôle de l'environnement dans la physiopathologie de la DA. De ce constat, la théorie dite « hygiéniste » est née, le fait de vivre en « campagne » facilite une rencontre accrue aux microbes et différents allergènes, à l'instar de « l'asepsie » des zones urbaines. Ce phénomène aseptique mène à une dysbiose cutanée semblant jouer un rôle dans le développement de l'atopie. Ce manque de diversité commensale s'accroît, menant à une recrudescence de la présence épidermique de *S.aureus*. (29)

Les facteurs environnementaux paraissent jouer un rôle dans le déclenchement et l'entretien des crises inflammatoires, notamment dû à la perméabilité cutanée du malade. C'est le cas du stress, des irritants, de certains aliments ou encore de l'hygrométrie qui sont considérés comme particulièrement important dans l'induction et l'exacerbation de la DA. (30)

5 Clinique de la dermatite atopique

La DA présente une expression clinique variable en fonction de l'âge, du stade de la maladie et des groupes ethniques. Cette diversité de symptômes se reflète dans les critères diagnostiques, tels que les critères Hanifin et Rajka, largement reconnus et faisant état de 27 critères.

La DA se manifeste généralement au cours de la première année de vie, voire dès l'âge de 2 à 3 mois pour les formes les plus précoces. Elle se caractérise par des poussées définies par l'apparition de plaques rouges érythémateuses, dont la localisation varie en fonction de l'âge du patient. Ces plaques vont ensuite se surélever légèrement et s'accompagner d'une xérose, donnant une texture rugueuse à la zone affectée. De petites vésicules translucides s'affichent ensuite discrètement sur ces plaques. Un suintement lié au grattage stimulé par les démangeaisons de ces dernières est possible. Après la rupture des vésicules, des croûtes se forment sur les vésicules s'étant rompues, marquant la phase de "croûtes" de la maladie. (Figure 4). (1,3,31)

En phase chronique, des lésions apparaissent même en dehors des phases de poussées. Elles correspondent à une lichénification de la peau due à un prurigo. Ces lésions sont profondes et entraînent un épaissement cutané. En parallèle, on observe une sécheresse cutanée généralisée permanente, associée à une sensation de prurit persistant, même en dehors des poussées. (1,3,31,32)

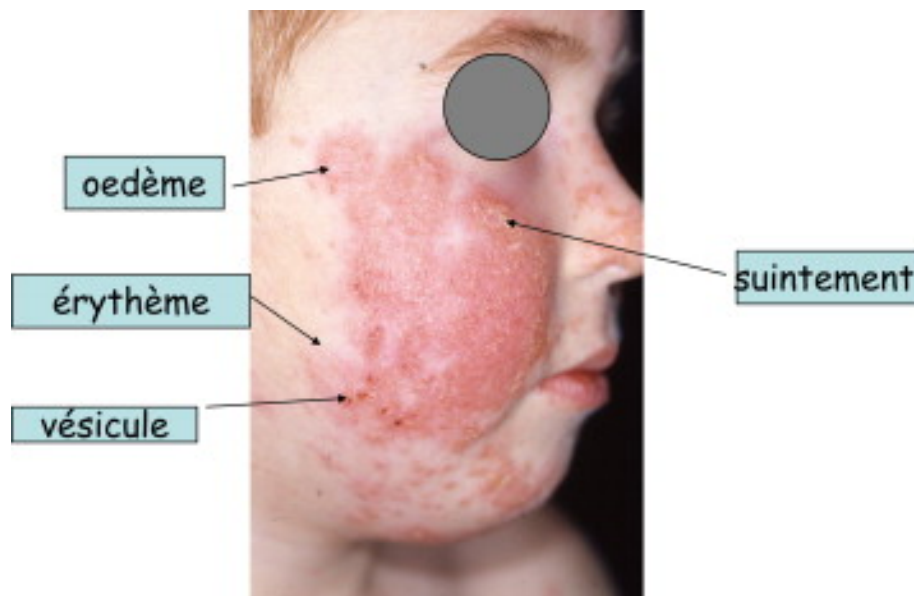


Figure 4 : Manifestation clinique typique de la DA

La chronologie des lésions aiguës est parfaitement visible sur cette photo avec l'érythème œdémateux, les vésicules puis la phase crouteuse due au suintement des vésicules rompues par les grattages de l'enfant.

5.1 Variabilité clinique selon l'âge

La DA débute souvent chez le nourrisson qui voit ses premières lésions apparaître au niveau des zones convexes du corps, principalement localisées sur le visage, la face externe des membres et sur le tronc (Figure 5A). L'érythème facial épargnera le nez et sera prédominant sur les joues, le front, le menton et le cuir chevelu (Figure 5B). De façon périphérique aux lésions, des adénopathies seront palpables et feront état de l'inflammation. Sur le reste du corps, la chronicité de la pathologie sera caractérisée par une xérose (Figure 5E). (1,3)

En grandissant, la topographie de la DA chez l'enfant évolue et les éruptions cutanées sur le visage diminuent. Les zones cliniques d'intérêt se concentrent sur le cou, les plis de flexion des membres (Figure 5C-D), les mains et les chevilles. Des marques d'intenses démangeaisons, appelées excoriations, deviennent visibles. Chez les enfants plus âgés, la lichénification apparaît en raison du grattage persistant (Figure 5G). La sécheresse cutanée devient plus constante en raison de la chronicité de la maladie bien établie (Figure 5E). Chez certains enfants, le signe de Dennie-Morgan se manifeste, caractérisé par un épaississement des plis sous les palpébraux qui donne un aspect de dédoublement (Figure 6).



Figure 5 : Planche de représentations cliniques de la DA

Pour la minorité des patients dont la DA persiste à l'adolescence, de même que pour les DA se déclarant tardivement, les atteintes se trouvent habituellement au cou et au visage (Figure 6). Le visage sera préférentiellement atteint autour de la bouche, aux paupières et derrière les oreilles. Pour les DA persistantes, l'atteinte se porte potentiellement sur l'intégralité du corps (Figure 5F) et une lichénification franche est souvent observée sur les membres. Cette lichénification s'accompagne fréquemment d'une hyperpigmentation cutanée. Par ailleurs, certaines localisations rares, mais typiques, sont retrouvées chez l'adulte telle que les mamelons, les grandes lèvres pour la femme, les lèvres donnant des chéilites atopiques ou encore les mains, souvent aggravée par une activité professionnelle. (30,32)



Figure 6 : Localisation préférentielle de la DA chez l'adulte

5.2 Variabilité clinique ethnique

Le caractère ethnique des individus s'avère jouer un rôle dans la diversité phénotypique de la DA. En effet, malgré des proximités, les différentes ethnies possèdent des singularités affirmant des représentations cliniques différentes les unes des autres. Dans la population asiatique, une tendance à avoir des lésions érythémateuses mieux délimitées et surélevées que la population blanche est observée (Figure 7A). Une desquamation et une lichénification plus accrue également observée. La population africaine aura une topographie différente avec une atteinte préférentielle des extenseurs par rapport aux zones de flexions. Les peaux foncées seront également plus atteintes au niveau du tronc que les peaux claires. Tout comme la localisation, l'aspect des lésions varie aussi entre les différentes ethnies. Une peau foncée aura un érythème plus susceptible d'apparaître violacé, donc moins perceptible par effet de moindre contraste de couleur (Figure 7B). Les peaux foncées développeront plus de xérose diffuse, de signe de Dennie-Morgan, de cernes péri-orbitaires ainsi qu'une lichénification plus importante. Enfin, les peaux foncées sont plus à risque de subir une dyspigmentation post-inflammatoire (Figure 7C) transitoire ou définitive, notamment si elles font suites à des excoriations chroniques (Figure 7D). (33)

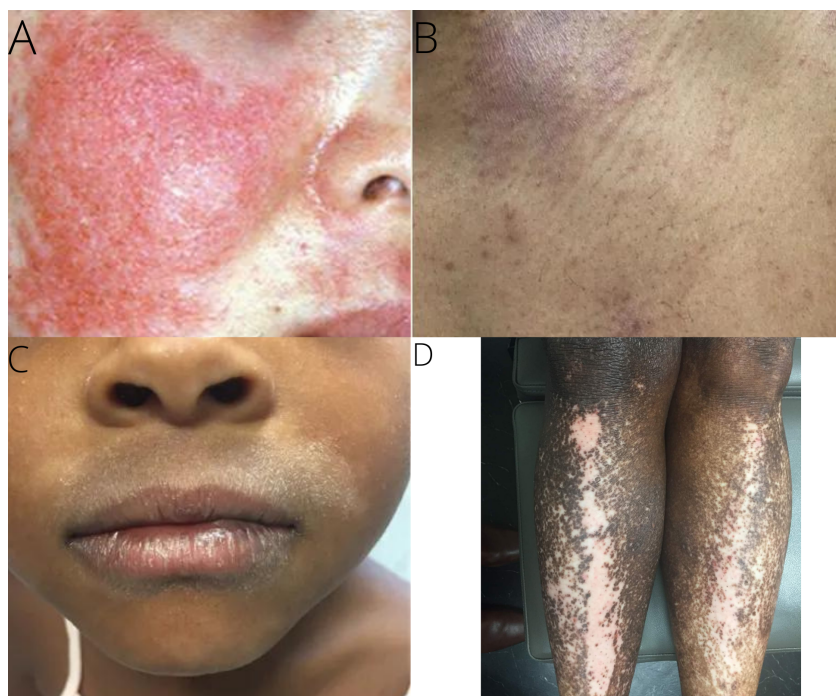


Figure 7 : Variation phénotypique ethnique de la DA

Cette planche photo montre différentes spécifications phénotypiques de DA des peaux de couleurs comme la surélévation des lésions, la couleur violacée de l'érythème ou encore la dyspigmentation.

5.3 Diagnostic

Le diagnostic de la DA est posé cliniquement en se basant sur des critères regroupés en catégories "majeures" et "mineures". Les critères de référence depuis 1980 sont les critères de Hanifin et Rajka, qui exigent la présence de 3 des 4 critères majeurs et de 3 des 23 critères mineurs pour poser le diagnostic de DA. Cependant, l'application de ces critères complexes est difficile en pratique. Afin de simplifier le diagnostic, un groupe de travail britannique a développé des critères basés sur la positivité d'un critère obligatoire et de 3 des 5 critères mineurs minimum (Figure 7). Ces critères, ainsi que ceux de Hanifin et Rajka, ont été testés et validés dans différentes populations, bien que les critères britanniques soient moins sensibles et ne puissent pas être utilisés chez les très jeunes enfants. En plus de ces critères, une révision des critères de Hanifin et Rajka a été effectuée en 2003 dans le but de rendre les critères plus rationnels et plus adéquats à chacune des tranches d'âge. Bien que ces critères n'aient pas été évalués par des études de validité, ils sont considérés comme une approche pragmatique adaptée à la pratique clinique. (34,35)

Critère obligatoire

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

Associé à au moins 3 critères suivants :

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

Figure 8 : Critère diagnostique du groupe de travail britannique

• Diagnostic différentiel

En plus de devoir répondre à certains critères, il est important de réaliser un diagnostic différentiel, car plusieurs affections cutanées sont susceptibles d'être confondues avec la DA, coexister et/ou compliquer cette dernière.

Lors de la petite enfance, deux affections cutanées ressemblent particulièrement à une DA, la dermatite séborrhéique et le psoriasis. Tout comme la DA, la dermatite séborrhéique se manifeste aux abords du 2^{ème} mois avec une topographie relativement similaire. Cependant, celle-ci diffère par un prurit beaucoup moins intense, voire inexistant, une zone du siège souvent atteinte et enfin par la couche squameuse et grasseuse jaune recouvrant ses lésions. Le psoriasis quant à lui, s'il se déclenche pendant l'enfance dans un tiers des cas, aura des similitudes avec la DA et la dermatite séborrhéique. La localisation lésionnelle sera proche et les lésions ne seront pas encore recouvertes d'une épaisse couche squameuse blanche caractéristique comme chez l'adulte. Les délimitations nettes des lésions, l'atteinte du siège s'il y a, la fine couche squameuse blanche recouvrant les plaques et la démangeaison inexistante différenciera le psoriasis de la DA. (36)

En cas d'apparition tardive ou de réactivation non diagnostiquée pendant l'enfance, la pose du diagnostic se complique et doit forcément passer par le diagnostic différentiel. Il est important de penser à d'autres dermatoses ayant des similitudes à la DA comme la gale, certains lymphomes, l'eczéma de contact, la toxidermie eczématiforme ou encore le psoriasis. Des examens complémentaires comme la biopsie cutanée, la numération des globules blancs, le dosage des IgE mais aussi les tests de contact seront une aide pour cette différenciation diagnostic. (32)

5.4 Évaluation de la pathologie

Oscillant entre phases de poussée et phases de rémission, une évaluation clinique de la gravité de la maladie doit régulièrement être effectuée afin d'avoir un point de comparaison entre les différentes consultations et optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

Plusieurs scores cliniques validés permettent une évaluation de la gravité de la maladie à travers des critères objectifs comme l'intensité clinique ou encore la surface corporelle atteinte, mais aussi pour certains, à travers des critères subjectifs à l'image de la qualité du sommeil ou l'intensité ressentie du prurit. (32)

- **SCORAD et PO-SCORAD**

Le SCORAD, acronyme anglais de « scoring of atopic dermatitis » est un indice de sévérité de la DA développé en 1993 par l'European Task Force on Atopic Dermatitis. Cette méthode standardisée est considérée comme l'outil de référence offrant aux cliniciens l'évaluation et le suivi de la pathologie. Elle comporte trois items :

- L'étendue des lésions (A) : Le score varie de 0 à 100 et compte pour 20% du score final.
- L'intensité des lésions (B) : Cet item se divise en six sous-parties dont le score varie de 0 à 3 pour chacune des sous parties donnant un score total sur 18 points comptant pour 60% du score final. Ces sous items sont :
 - érythème
 - œdème/papule
 - lésions suintantes/crouteuses

- excoriations
- lichénification
- sècheresse cutanée
- Les symptômes subjectifs (C) : Cet item se divise en deux intensités de symptômes ressentis que sont la perte de sommeil et le prurit. Chacun a une note sur 10 pour faire un score sur 20, comptant pour 20% du score final. (37) 17/04/2024 10:18:00

Le calcul de ce score se fait à l'aide d'une formule qu'est : $A/5 + 7B + C$. Le résultat sera sur 103 et selon le score un indice de sévérité de la maladie sera attribué :

- score inférieur à 25 : DA bénigne
- score compris entre 25 et 50 : DA modérée
- score supérieur à 50 : DA sévère

Le SCORAD s'avère fiable et c'est l'instrument d'évaluation de la gravité le plus validé. Cependant, bien qu'il s'agisse d'un score combiné, les trois parties sont indépendantes et utilisées de façon individuelle. Cette possibilité est intéressante, car certaines études suggèrent que les symptômes subjectifs (C) ne sont pas corrélés significativement aux critères objectifs, de ce fait deux personnes avec le même score ont possiblement des profils différents. Enfin, bien que limité, il existe une légère variabilité inter-observateur notamment sur lichenification et l'étendue de la maladie pouvant diminuer légèrement la fiabilité de ce test pour un patient changeant régulièrement de praticien ou lors de l'évaluation de différentes études cliniques. (36–38)

Les fortes variations cliniques possibles entre deux consultations font que l'évaluation périodique des cliniciens demeure insuffisante pour avoir un point de vue exhaustif sur l'évolution de la pathologie et sur l'efficacité thérapeutique. L'auto-évaluation, faite de manière fiable est consciencieuse, conçoit un suivi représentatif du processus pathologique. Cette réflexion a mené l'European Task Force of Atopic Dermatitis à développer le PO-SCORAD en 2009, acronyme de « patient-oriented SCORAD ». Ce score utilise essentiellement les mêmes critères que le SCORAD à travers un document adapté aux patients et une corrélation linéaire entre ces deux scores a été démontrée, ce qui donne un intérêt certain à l'application de l'auto-évaluation par les patients ou leur entourage. Le faible temps à devoir accorder au test est un argument de poids dans l'utilisation de ce dernier par le patient ; en moyenne les patients n'y passent que 5 minutes. (39)

- **EASI**

L'EASI, acronyme de « eczema area and severity index » est, lui aussi, largement utilisé, notamment en étude clinique. Inspiré du système d'évaluation de la gravité du psoriasis « PASI », ce test ne comporte que des symptômes objectifs et se base sur l'étendue de la maladie au niveau de quatre zones corporelles ainsi que sur la mesure de quatre signes cliniques que sont l'érythème, l'induration/papulation, l'excoriation et la lichénification. Bien que l'EASI soit standardisé, fiable et validé, tout comme le SCORAD, il comporte une variabilité inter-observateur, particulièrement sur l'évaluation de l'induration/papulation. (40)

- **SASSAD**

Le SASSAD « six area, six sign atopic dermatitis » est lui aussi majoritairement utilisé dans les études cliniques. Il ne va évaluer que les caractères objectifs et se base sur l'évaluation de six signes cliniques (érythème, exsudation, sécheresse, craquelures, excoriation et lichenification) sur six sites corporels (tête/cou, tronc, bras, mains, jambes et pieds). (41)

5.5 Complications

Par sa physiopathologie, la DA est bien souvent le théâtre de complications, qu'elles soient cliniques ou sociales. Les patients connaissent une diminution de leur qualité de vie due à une perturbation de leur sommeil, de leur activité journalière à l'école ou au travail, ainsi qu'un isolement social plus ou moins important. En plus de ces complications sociales, les patients courent aussi un risque accru d'infections, la prévalence infectieuse y est plus élevée que dans la population non atteinte de DA. (42)

- **Surinfection cutanée**

La prédisposition aux surinfections cutanée résulte de l'intrication de différents éléments physiopathologiques. Le défaut de barrière cutanée intrinsèquement lié à la DA, à l'origine d'une CC plus fine et perméable, un pH cutané moins acide facilitant la prolifération de *S. aureus*, une barrière chimique déficiente due à la dérégulation immunitaire. La dysbiose cutanée en résultant facilite la virulence des microbes à la surface cutanée. (42)

La surinfection bactérienne par *S. aureus* est fréquente dans la DA et elle se traduit principalement par l'impétigo même si des cellulites, érysipèles et abcès cutanés sont possibles. Le diagnostic clinique de l'impétigo n'est pas simple et s'appuie sur un écoulement purulent, des lésions vesico-bulleuses ainsi que sur la présence de croûtes jaunes. Ces signes ne doivent pas être confondus avec le suintement et l'inflammation cutanée de la DA lorsque cette dernière est sévère. La surinfection, éventuellement, se complique en bactériémie, ostéomyélite, endocardite ou en arthrite en autre. (32,42)

La surinfection virale par le virus de l'herpès-simplex 1 (HSV-1), aussi appelé syndrome de Kaposi-Juliusberg. C'est une complication touchant 3% des patients atteints de DA. Cette surinfection résulte probablement d'une vulnérabilité génétique et immunologique, car peu de patient sont concernés alors que l'exposition est courante dans la population générale. Un polymorphisme du récepteur 1 à l'interféron alpha et une production réduite de ce dernier contribuant à une réponse immunitaire amoindrie envers HSV-1 ont été rapportés. Cette surinfection est possible lors d'une primo-infection, lors d'une réactivation herpétique ou encore après un contact avec un sujet porteur. Elle se traduit par une aggravation brutale de la maladie avec l'apparition de lésions vésiculeuses multiples suivie d'une érosion perforée de ces vésicules ou de croûtes hémorragiques. Une fièvre est parfois présente et accompagne l'infection. Cette dernière se transforme alors en virémie ou en encéphalite. (3,32,42)

Les patients atteints de DA sont aussi plus susceptibles de contracter une infection à *Molluscum contagiosum* dû au défaut de barrière cutanée. De plus, le grattage chronique causé par la DA conduit à la propagation du virus par auto-inoculation. (42)

- **Impact négatif sur la qualité de vie**

Souvent sous-estimé par le grand public, la DA n'est pas une dermatose « superficielle » facile à vivre, bien au contraire puisqu'elle est classée comme la seconde pathologie chronique pédiatrique la plus dommageable en termes de qualité de vie derrière la paralysie cérébrale. Ce retentissement négatif touche aussi les adultes atteints de DA et l'entourage de ces personnes. La persistance du prurit va causer une perturbation durable du sommeil qui aura pour près de 30% des patients des répercussions sur les activités diurnes que sont la scolarité ou le travail. L'altération globale de la qualité de vie passe pour beaucoup par une détérioration de leur santé mentale, se traduisant différemment selon l'âge de la personne.

L'enfant a tendance à avoir une mésestime de soi qui se traduit par un isolement social, tandis que l'adulte, lui, a plus tendance à souffrir d'anxiété, de dépression et d'idées suicidaires. (43)

La DA affecte aussi significativement la qualité de vie de l'entourage. Globalement, les répercussions sont sensiblement les mêmes à des degrés moindres. Près de 60% des parents dont les enfants ont une DA disent se réveiller deux fois ou plus dans la nuit. De plus, il a été montré une corrélation entre la fatigue de l'aidant et le degré de sévérité de la maladie de l'enfant. Cette corrélation est due à l'augmentation du temps hebdomadaire que doit accorder l'aidant quand la sévérité de la maladie est plus importante, mais aussi à l'anxiété et au sentiment de culpabilité que ces derniers ont par rapport à la pathologie de leur enfant. (43,44)

Partie 2 : Prise en charge thérapeutique de la dermatite atopique

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour la DA. L'objectif de la prise en charge est d'améliorer les symptômes de la maladie, de la contrôler et de prévenir les poussées inflammatoires. Une approche en plusieurs volets est utilisée, adaptée aux différents stades de la maladie. Le traitement de base consiste à éviter les facteurs déclenchant et à utiliser des émollients afin de réparer la peau lésée, quel que soit le stade de la maladie. Pour traiter les poussées inflammatoires de la DA, l'utilisation de topiques anti-inflammatoires contenant des corticoïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine est recommandée. Si ces traitements ne contrôlent pas efficacement la DA, il est alors conseillé d'envisager la photothérapie ou l'utilisation d'immunosuppresseurs systémiques. Depuis peu, les avancées dans la compréhension immunologique de la physiopathologie de la DA ont conduit au développement de biothérapies pour la prise en charge des patients insuffisamment répondeurs aux traitements systémiques utilisés jusqu'alors.

1 Recommandations de prise en charge de la dermatite atopique

Les recommandations générales de prise en charge de la DA ne sont pas standardisées, elles diffèrent selon les pays et selon l'âge du patient. Malgré quelques divergences, elles comportent tout de même un socle commun avec des similitudes dans la prise en charge des DA légères et modérées. Les principales divergences thérapeutiques concernent les patients insuffisamment répondeurs ou intolérants aux corticostéroïdes topiques.

1.1 Recommandations thérapeutiques pour l'adulte

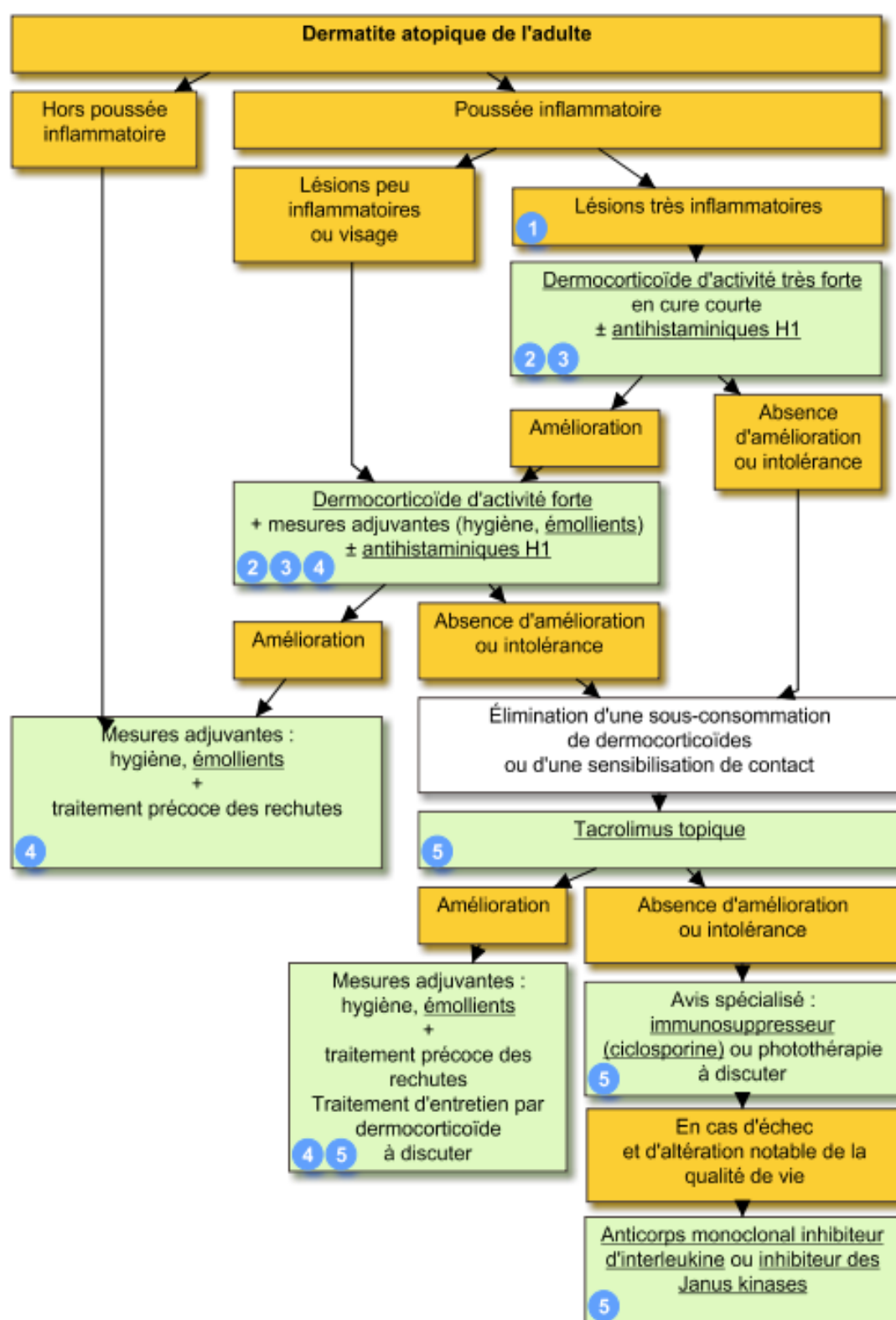


Figure 9 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte selon les recommandations de la haute autorité de santé

En dehors des périodes de poussées inflammatoires, il est préconisé aux adultes atteints de DA d'appliquer quotidiennement des émollients sur l'ensemble de leur corps et de suivre des règles hygiéno-diététiques telles qu'une courte toilette à l'eau tiède, avec des produits sans savon, associé à l'éviction d'allergènes cliniquement pertinents. Ces mesures s'appliquent également en période de poussées inflammatoires, conjointement à l'utilisation de dermocorticoïdes, plus ou moins fort selon l'intensité et la localisation des poussées. En cas de prurit handicapant lors des poussées inflammatoires, l'utilisation d'antihistaminiques est possible. Pour les patients intolérants aux corticostéroïdes ou subissant des poussées inflammatoires sévères, réfractaires aux corticostéroïdes, la haute autorité de santé (HAS) recommande l'utilisation du tacrolimus sous forme topique. (45,46)

Une fois l'épisode aigu traité, certains dermocorticoïdes bénéficient d'un avis favorable à leur remboursement en tant que traitement proactif. Leur application doit se faire sur les zones précédemment lésées ou à risque de récurrence. À la différence des dernières lignes directives européennes, la HAS a émis un avis défavorable au remboursement du tacrolimus topique en tant que traitement proactif. Le Protopic® a néanmoins l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. (45–47)

Pour les personnes insuffisamment répondeuses aux traitements topiques ou intolérantes à ceux-ci, un avis spécialisé est nécessaire afin de passer à une immunosuppression systémique ou à une photothérapie. La ciclosporine est le seul immunosuppresseur à avoir une AMM dans la DA, mais d'autres immunosuppresseurs se sont montrés efficaces dans cette indication et sont utilisés dans des pays étrangers ou hors AMM en France. C'est le cas du méthotrexate, du mycophénolate mofétil et de l'azathioprine. Le coût important pour réaliser des études cliniques associé à l'avènement de l'immunothérapie dans la prise en charge de la DA fait que leur utilisation devrait rester marginale et hors AMM en France. (45,48)

De nouveaux traitements sont apparus dans la DA autorisant une prise en charge des patients qui étaient jusqu'alors en impasse thérapeutique. Parmi ces immunothérapies, on retrouve des anticorps monoclonaux tels que le dupilumab et le tralokinumab, ainsi que des inhibiteurs de Janus kinase tels que le baricitinib, l'abrocitinib et l'upadacitinib. Ces immunothérapies sont des traitements systémiques de seconde intention, car ils n'ont pas encore subi d'études comparatives démontrant leur supériorité, que ce soit entre elles ou vis-à-vis de la ciclosporine, traitement à moindre coût. (45,48)

1.2 Recommandations thérapeutiques pour l'enfant

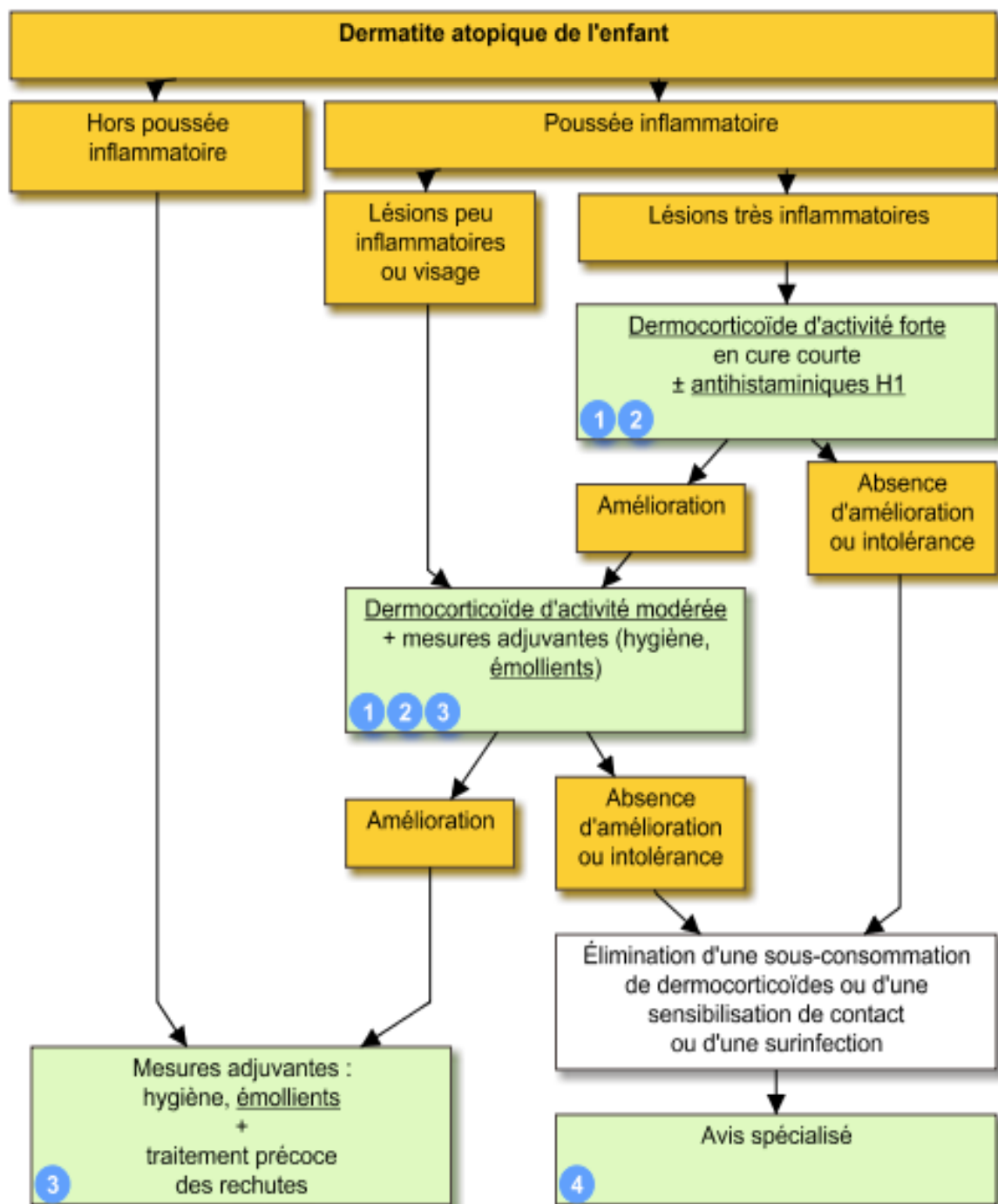


Figure 10 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant selon les recommandations de la haute autorité de santé

Les recommandations émissent par la HAS dans le traitement de première intention des poussées de l'enfant ressemblent à celles émissent pour l'adulte. La première différence réside dans l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité forte et non très forte pour les lésions très inflammatoires. L'utilisation de dermocorticoïdes d'activité très forte est proscrite chez l'enfant. L'autre différence demeure lors d'absence d'amélioration après l'utilisation de dermocorticoïdes ou d'intolérance à ces derniers. Contrairement aux recommandations européennes, la HAS ne préconise pas l'utilisation de tacrolimus topique pour l'adolescent de moins de 16 ans, jugeant la tolérance du médicament défavorable à long terme. En revanche, le Protopic® dispose de l'AMM dans cette indication, son utilisation est donc possible chez les enfants de plus de 2 ans, à une concentration plus faible que chez l'adulte. (47–49)

Pour les enfants et adolescents atteints de DA réfractaire ou intolérant aux dermocorticoïdes, nécessitant un traitement systémique, la HAS recommande l'utilisation de dupilumab ou d'upadacitinib. L'utilisation du dupilumab et de l'upadacitinib est recommandée chez les adolescents de plus de 12 ans, atteint de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique. Contrairement à l'upadacitinib, le dupilumab est également utilisé pour les DA sévères chez les enfants de 6 mois à 11 ans. (48–50)

L'administration d'immunosuppresseurs systémiques en seconde intention à la place d'immunothérapie est possible. Bien que seule la ciclosporine dispose d'une AMM pour les enfants de plus de 16 ans atteints de DA sévère, l'utilisation de mycophénolate mofétil, d'azathioprine ou encore ciclosporine chez les enfants de moins de 16 ans est documentée et apparaît dans les dernières lignes directives européennes. Leur utilisation est cependant hors AMM et non recommandée par la HAS. (48,49)

2 Éviction des facteurs favorisants

La physiopathologie de la DA mêle hypersensibilité et anomalie de la barrière cutanée, expliquant que de nombreux facteurs entraînent des poussées inflammatoires ou exacerbent ces dernières. Par leur éviction, les patients ont des phases de rémission plus longues avec une diminution importante des symptômes. Cependant, il n'existe pas de recommandations générales, chaque stratégie doit être individualisée et se baser sur des antécédents d'aggravation ainsi que des tests d'allergie. (46)

2.1 Facteurs favorisant non spécifiques

Les facteurs favorisant non spécifiques sont des facteurs qui n'entraînent pas de réactions d'hypersensibilités chez les patients atteints de DA, mais qui potentiellement favorisent et accentuent celles-ci.

• Polluants atmosphériques

Dans le cas de la DA, l'exposition aux composés organiques volatils dans un environnement intérieur entraîne une perturbation de la barrière cutanée, ainsi qu'une intensification des réactions d'hypersensibilité aux aéroallergènes lors de tests épicutanés. Cet élément est à prendre en compte principalement dans les pays industrialisés où un habitant passe en moyenne 80% de son temps en intérieur. (51)

Une double corrélation existe entre le tabac et la DA. Il a été démontré par mesure de la cotinine urinaire, principal métabolite de la nicotine, que le tabagisme passif durant l'enfance augmente la prévalence de la DA de façon proportionnelle à son exposition. Il a aussi été établi que la DA accroît la probabilité de tabagisme actif chez l'enfant et l'adulte sans que la raison ait été encore identifiée. Ainsi, un effet de cascade a lieu chez l'enfant né de parents atopiques, car il est plus susceptible de développer une DA par rapport aux enfants nés de parents non atopiques et il est aussi plus susceptible de subir un tabagisme passif, facteur favorisant l'apparition de la DA. (52)

Tout comme les polluants atmosphériques d'intérieur, ceux polluant l'atmosphère extérieure ont également une incidence sur la DA. Certains comme le dioxyde d'azote, le dioxyde de soufre, le trioxyde de soufre et les particules fines augmentent la prévalence infantile de la DA. Tandis que d'autres comme le nitrate, le monoxyde de carbone et les particules fines sont associés à des DA plus sévères, bien qu'ils soient associés à une prévalence plus faible. Leur exposition semble augmenter la sensibilisation allergénique dans le cadre de la DA. (53,54)

• Sueur

L'altération du mécanisme de sudation liée à la DA entraîne une diffusion de sueur dans le derme et l'épiderme ayant plusieurs conséquences. Premièrement, ça assèche la peau du malade, car une sudation fonctionnelle augmente l'hydratation à la surface cutanée. Deuxièmement, ça exacerbe l'inflammation déjà présente dans la DA, puisque la sueur est composée de cytokines inflammatoires comme l'IL-1 et l'IL-6. Troisièmement, la sueur contenant des peptides antimicrobiens, la sensibilité des patients aux infections cutanées est alors accrue. Dans le but de restaurer une sudation efficace, l'organisme met en place une hyperhidrose compensatoire. Pourtant, ce mécanisme sera toujours inefficace et il sera en mesure d'entraîner une quatrième conséquence, une sensibilisation autologue à la sueur chez des patients ayant une DA sévère. Malgré cela, il ne faut pas mettre des mesures en place afin de limiter la transpiration, car elle participe à l'homéostasie cutanée. En revanche, pour diminuer le prurit et l'exacerbation de la pathologie, il faut essayer de se laver ou se sécher la peau lorsque celle-ci a un excès de sueur à sa surface. (55,56)

• Chaleur

La chaleur est également capable d'engendrer une accentuation clinique de la DA, en dehors de la sudation qui en résulte. Les patients atteints de DA ont une hyperesthésie anormale ou toute stimulation thermique entraîne un ressenti de prurit. Il a été démontré que la peau lésionnelle de la DA a une expression importante d'artemine, facteur neurotrophique induit par les fibroblastes. Ce facteur qui n'est pas retrouvé dans la peau saine d'une personne lambda a montré son implication dans l'hyperesthésie lors d'une expérience dans le domaine murin. Dans la DA, il convient donc de réguler la température quand cela est possible en préférant à la chaleur, les douches tièdes, les pièces fraîches, ainsi que les zones ombragées. Il faut par ailleurs prévenir les changements brusques de température autant que possible, car ils sont aussi pruritogènes. (57)

- **Irritants**

Le défaut de la barrière cutanée dans la DA confère à la peau une plus grande sensibilité aux substances irritantes. Le contact avec ces substances cause des lésions eczémateuses et intensifie celles déjà présentes. Pour limiter ce phénomène, il est donc important de diminuer au maximum l'exposition aux irritants, qu'ils soient d'origine mécanique telle que les mouvements abrasifs pour se sécher, les textiles synthétiques, en laine, ou qu'ils soient d'origine chimique telle que les solvants, les savons et les détergents. Pour ce faire, il faut préférer se doucher avec des produits adaptés au pH cutané, légèrement acide, et donc éviter les produits à base de savon, substance alcaline. Les produits utilisés doivent être le plus simple possible, en limitant la présence de tensioactif. Ensuite, il faut se rincer abondamment pour ne pas laisser de résidu, puis se sécher de façon douce et non abrasive. Concernant le textile, il faut préférer les vêtements en coton, en lin et en soie qui ne sont pas irritants et qui sont plus respirants, tout en privilégiant les coupes larges. Ces vêtements doivent être lavés avec des lessives sans parfum, sans colorant et sans ajout d'assouplissant. (46,58)

2.2 Facteurs favorisants spécifiques

Par opposition aux facteurs favorisants non spécifiques, les facteurs spécifiques sont des facteurs capables d'induire et d'exacerber une poussée de DA par l'intermédiaire d'une réaction d'hypersensibilité chez un patient sensibilisé à cet allergène.

- **Aéroallergènes**

Plusieurs études allemandes sur des patients atopiques ont démontré, par la réalisation de prick-tests, de patch-tests et par mesure d'IgE, que des aéroallergènes sont capables par contact épicutané d'entraîner des réactions hypersensibilité retardée à l'origine de lésions eczémateuses. Les principaux aéroallergènes concernés sont les acariens de la poussière de maison, le pollen et les squames d'animaux. (59,60)

Les acariens se nourrissent de squames de peau et ils affectionnent les environnements sombres, chauds et humides. Ils sont donc abondants dans la poussière de matelas, de literie et des sols de chambre. Pour réduire leur présence, il est conseillé d'opter pour des sols en parquets, de limiter la présence de tissu et de peluche, de laver fréquemment les draps à haute température, d'envelopper le matelas d'une housse antiacariens, d'aérer, ainsi que de nettoyer fréquemment les espaces de vie. (58,61)

Les pollens sont des aéroallergènes présents toute l'année dans l'environnement extérieur, avec un pic d'activité au printemps. Leur éviction totale est impossible, mais leur présence est réductible. À l'intérieur, il est recommandé d'aérer pendant au moins 10 minutes par jour, de préférence tôt le matin ou tard le soir. Des filtres à pollen sont disponibles pour les systèmes de climatisation. Lors des sorties, il est préférable ne pas ouvrir les fenêtres de la voiture et de choisir des moments où les indices polliniques sont bas. Il est également conseillé de changer de vêtements dès son retour en intérieur et de se laver rapidement le visage et les cheveux afin d'éliminer les résidus de pollen. (46,62)

Les mesures de prévention secondaires vis-à-vis des animaux sont les mêmes pour tous, lorsqu'une sensibilisation est avérée, il faut limiter autant que possible la présence de l'animal. En revanche, les mesures de prévention primaires varient selon les animaux. En effet, l'exposition aux épithéliums de chats est considérée comme un facteur de risque, nécessitant des mesures d'éviction, contrairement aux épithéliums canins qui sembleraient être un facteur protecteur. (46)

• Trophallergènes

L'implication des allergènes alimentaire dans la pathogénicité de la DA est controversé. Différents types de réactions cliniques aux aliments sont retrouvés chez les patients atteints de DA. Les réactions immédiates surviennent peu de temps après l'ingestion et se traduisent par une urticaire, des symptômes gastro-intestinaux et respiratoires, tandis que les réactions retardées se manifestent plus tard par des lésions eczémateuses. (63,64)

Pour évaluer ces réactions, des mesures d'IgE sérique spécifiques couplées à des prick-tests cutanés sont réalisés. Ces tests ont une forte valeur prédictive négative, mais une mauvaise spécificité et valeur prédictive positive. S'ils n'éliminent pas un allergène ayant des antécédents d'aggravation clinique, un journal alimentaire permet de surveiller la corrélation entre la symptomatologie et l'apport alimentaire. En cas de corrélation, un régime d'éviction doit être mis en place et si ce dernier permet une amélioration symptomatologique, un test par provocation orale doit être réalisé pour confirmer la sensibilisation, car l'amélioration clinique est possiblement fortuite. Les restrictions alimentaires ne doivent être entreprises qu'en cas d'allergie alimentaire documentée et pertinente. (63,64)

3 Restauration de la barrière cutanée

Le défaut de barrière cutanée est au cœur de la physiopathologie de la DA. Cette altération entraîne une augmentation de la perte insensible en eau, ce qui génère une pénétration cutanée accrue des allergènes environnementaux et des organismes infectieux qui sont à l'origine de l'inflammation cutanée persistante.

3.1 Formulation des émollients

Pour parler des topiques hydratants, l'emploi du terme « émollient » est très fréquent. Ils sont communément considérés comme des substances de type véhicule, dépourvues de principes actifs, composés d'un ou plusieurs humectants pour favoriser l'hydratation cutanée, d'un ou plusieurs occlusifs afin de limiter la perte insensible en eau de la peau et à cela s'ajoute éventuellement une ou plusieurs substances émollientes, de manière à rendre la surface cutanée plus lisse. L'ajout d'une substance occlusive à un humectant est important. En effet, celui-ci entraîne un mouvement hydrique allant du derme à l'épiderme et lorsque la barrière cutanée est défectueuse, il y aura une perte d'eau transépidermique si aucun occlusif n'est ajouté à la formulation. (65,66)

La formulation prédominante est l'émulsion, système multiphasique non homogène dans lequel une phase contient des gouttelettes de l'autre. À l'aide de tensioactifs, des émulsions « huile dans eau » ou « eau dans huile » sont obtenues et stabilisées afin d'obtenir des lotions, des crèmes ou encore des pommades. Des émulsions plus complexes de type « huile dans eau dans huile » ou encore les sérums, laits ou les sprays améliorent l'absorption et la stabilité de certains hydratants. L'un des principaux atouts de l'émulsion est l'obtention de textures diverses permettant une prise en charge adaptée à l'état cutané et à la localisation de la zone traitée. Les laits et les lotions sont fluides, ils s'étalent et pénètrent facilement la peau, mais ils ont une capacité nutritive moindre que les crèmes et pommades. Les crèmes sont riches et grasses, elles conviennent aux patients atopiques, car elles sont nourrissantes et filmogènes. Elles sont souvent préférées aux pommades, puisqu'elles sont moins grasses et s'étalent plus aisément. Les pommades sont très nutritives et filmogènes, elles sont adéquates pour la xérose cutanée importante de la DA, mais elles sont moins bien tolérées et moins adaptées aux zones pileuses. Pour hydrater en profondeur des petites zones du corps, il est aussi possible d'utiliser des cérats qui ne sont pas des émulsions, mais des produits anhydres, des mélanges monophasiques homogènes de corps gras, très riches et très nutritifs. (67,68)

- **Émollients thérapeutiques**

Les émollients thérapeutiques traitent des symptômes spécifiques à certaines affections dermatologiques en améliorant la barrière cutanée, l'hydratation et en réduisant l'inflammation et les démangeaisons. La restauration épidermique implique l'application de graisses produites physiologiquement par les kératinocytes, telles que les céramides, les acides gras libres et le cholestérol. Des études ont montré que l'apport exogène de composés du NMF, tels que l'acide lactique ou l'urée, favorise la production de céramides. L'acidification du pH cutanée, anormalement élevé dans la DA, optimise le fonctionnement de différentes hydrolases impliquées dans la synthèse de céramides. La farine d'avoine colloïdale contient divers composés ayant des actions très intéressantes dans la DA. Les amidons et les β -glucanes créent une barrière occlusive qui va hydrater la peau et soulager des démangeaisons, tandis que les avenanthramides, la vitamine E et l'acide férulique sont des anti-oxydants aux propriétés anti-inflammatoires. Enfin, le Licochalcone A ainsi que l'acide glycyrrhétinique, tous deux originaire du réglisse, ont des propriétés anti-oxydants et anti-inflammatoires intéressantes dans la DA. (65,69–73)

3.2 Hydratation cutanée

L'hydratation cutanée quotidienne est essentielle dans la prise en charge de la DA, comme le confirment les recommandations internationales. Elles préconisent l'utilisation d'émollient au moins deux fois par jour comme traitement de première intention des DA légères chez l'enfant et l'adulte, ainsi qu'en traitement d'appoint pour les formes modérées à sévères. Son application régulière améliore la fonction de la barrière cutanée, améliore l'hydratation cutanée et réduit la TEWL, ce qui est bénéfique aussi bien dans le traitement actif que proactif de la DA. L'utilisation combinée de dermocorticoïdes et d'émollients réduit l'indice de sévérité de la DA par rapport aux dermocorticoïdes seuls. L'hydratation proactive réduit les poussées inflammatoires et prolonge les périodes de rémissions chez l'enfant et l'adulte. Chez les nourrissons à risque de développer une DA, elle réduit l'incidence de la maladie. Enfin, l'utilisation d'hydratants, que ce soit de façon active ou proactive, épargne les corticostéroïdes dans la gestion de la DA. (69,74–76)

- **Bon usage des émollients**

L'application régulière et généreuse d'émollient est essentielle chez les patients atteints de DA. Idéalement, il faut les appliquer au moins deux fois par jour, de préférence après le bain pour favoriser l'hydratation cutanée. Les hydratants à base hydrophiles sont couramment utilisés, car ils sont plus fluides et donc préférés par les patients. Cependant, selon le degré de sécheresse cutanée, les bases lipophiles sont susceptibles d'être plus adéquates, bien qu'elles puissent diminuer l'adhésion au traitement. Il est crucial de traiter l'inflammation avant ou en même temps que l'application d'émollient, parce qu'une utilisation directe et exclusive sur une peau enflammée est mal tolérée. En termes de quantité, l'unité du bout des doigts (FTU) est utilisée. Elle représente la quantité d'émollient à appliquer à partir d'un tube avec une buse de 5 millimètres. Un FTU correspond à la quantité de crème s'étendant du pli distal de l'index jusqu'à son extrémité distale et cette quantité est adaptée à une surface corporelle équivalente à deux paumes de mains chez l'adulte, soit environ 2% de la surface corporelle. La quantité d'émollient nécessaire chez un patient atopique est donc considérable, allant jusqu'à 100 g par semaine pour un enfant et jusqu'à 500 g pour un adulte. (77–79)

Il est important d'être prudent quant à la composition des émollients, car certaines substances ont des EI. L'urée est susceptible de causer des problèmes rénaux chez les nourrissons et doit donc être évité à cet âge. Elle est également être irritante et à une concentration supérieure à 10%, l'urée entraîne une kératolyse. Le propylène glycol dispose de cette même propriété irritante, en particulier chez les jeunes enfants, et il présente une toxicité qui le rend inapproprié pour les enfants de moins de deux ans. L'utilisation de vaseline et d'huile minérale sur des zones pileuses peut entraîner une folliculite occlusive. De plus, l'utilisation d'émollient contenant des protéines intactes, comme la lanoline, l'avoine ou l'arachide, doit être faite avec prudence en raison d'un risque accru de sensibilisation cutanée et d'allergie. (77,80)

4 Traitements de première intention des poussées inflammatoires

Le traitement de première intention des poussées inflammatoires passe par l'application de topique anti-inflammatoire sur les zones lésées. Pour les patients intolérants aux dermocorticoïdes (DC) ou subissant des poussées inflammatoires sévères, réfractaires aux corticostéroïdes, l'utilisation de tacrolimus topique est recommandée.

4.1 Dermocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GC) sont des stéroïdes dérivés d'hormones produites naturellement par les glandes surrénales, telles que la cortisone ou l'hydrocortisone. Ils ont une structure de base prégnance avec des caractéristiques structurales qui leur confèrent leur activité glucocorticoïde, comme une double liaison en C4 ou une fonction cétone en C3 et C2. Les modifications structurales des GC ont été apportées pour améliorer leurs propriétés anti-inflammatoires tout en limitant leurs effets indésirables (EI) dus à leur action minéralocorticoïde. L'halogénéation en C6 et en C9 est une modification courante, donnant des GC mono-fluorés ou di-fluorés plus puissants que les GC non fluorés. (81,82)

La classification des DC est basée sur leur puissance, évaluée par le test de vasoconstriction ou test de blanchiment. Ce test consiste à appliquer différentes concentrations de DC sur les avant-bras de volontaires sains et à évaluer le degré de blanchiment après une occlusion prolongée. Plus un DC induit blanchiment cutané important, plus celui-ci est puissant. La classification varie selon les pays, avec 7 groupes aux États-Unis et 4 groupes en France, selon un ordre de puissance décroissant pour les États-Unis et croissant pour la France. (Annexe 1). (83)

- **Mécanisme d'action**

- *Action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antimitotique*

Après diffusion passive de la membrane cellulaire, les GC se lient aux récepteurs intracellulaires spécifiques aux glucocorticoïdes (GR α). Cette liaison entraîne une dissociation du récepteur aux protéines chaperonnes, puis le complexe ligand-récepteur effectue une translocation nucléaire. Dans le noyau cellulaire, le récepteur change de configuration et se dimérise afin de se lier aux éléments de réponse aux glucocorticoïdes (GRE) localisés dans les régions promotrices géniques. Les GRE vont alors entraîner une transactivation de gènes codant pour des médiateurs anti-inflammatoires et une transrepression de gènes codant pour des médiateurs inflammatoires. Le complexe GC-GR α engendre également une inhibition directe de facteurs de transcription sans passer par les GRE. L'inhibition de facteurs de transcription comme AP-1 et NF- κ B régule négativement la synthèse de cytokines et médiateurs inflammatoires de façon synergiques aux GRE. (81,84)

L'action immunosuppressive des GC passe essentiellement par une inhibition de la réponse immunitaire à médiation cellulaire avec une lymphopénie et une monocytopenie réversible, ainsi qu'une altération fonctionnelle des cellules immunitaires effectrices tels que les LT, les PMN, les monocytes et les macrophages. (85)

○ *Effets indésirables locaux*

Les DC ont une action antimitotique inhibant la multiplication cellulaire et la synthèse de l'ADN dans différentes cellules cutanées telles que les kératinocytes et les mélanocytes. Cela entraîne une atrophie cutanée réversible et une dépigmentation lors d'une utilisation prolongée et importante des DC, principalement sur des zones à forte absorption comme le visage et les plis cutanés. L'atrophie cutanée se manifeste par un amincissement et une fragilité cutanée, une couperose conduisant possiblement à une dermite péri-orale similaire à l'acné rosacée localisée. L'action antimitotique affecte le derme en diminuant la synthèse de collagène par les fibroblastes, ce qui entraîne une atrophie cutanée, la formation de vergetures et de cicatrices hypertrophiques difficilement réversibles. Bien que ces EI puissent survenir, l'action antimitotique des DC est bénéfique dans le traitement de dermatoses lichénifiées telles que le psoriasis. (81,83)

L'introduction de DC entraîne possiblement l'apparition d'une acné cortisonique dans les 2 à 4 semaines suivantes. Cette acné se caractérise par des petites papules inflammatoires, souvent localisées sur le visage, qui évolue rapidement en pustules et se propagent sur le reste du corps. Elle résiste couramment aux traitements conventionnels et ne s'améliore qu'avec la diminution, voire l'arrêt de la corticothérapie. En outre, l'utilisation prolongée de DC provoque des télangiectasies et des purpuras locaux en stimulant les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins dans la peau. Une augmentation de la pilosité est également observée dans les zones traitées par les glucocorticoïdes. (86,87)

L'immunosuppression due à l'utilisation de DC expose à un risque local d'infection. Des surinfections herpétiques ou impétigineuses sont possibles dans la zone traitée, avec la possibilité de développer un syndrome de Kaposi et Juliusberg nécessitant une hospitalisation. De plus, la perturbation du microbiome cutané associée à la DA et à l'immunosuppression des DC favorise les infections fongiques et parasitaires telles que la gale, les candidoses, les dermatophyties et le pityriasis versicolor. (88)

Bien que le développement de glaucome et de cataracte ait été observé après l'application de DC au niveau de la zone périorbitaire, le risque de complication oculaire due à l'utilisation de DC est très faible. (89)

- *Effets indésirables systémiques*

Les EI systémiques sont rares aux doses recommandées, mais leur crainte conduit à une sous-utilisation des DC, surtout chez les enfants. Une revue systématique n'a montré aucun effet significatif de freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien lors d'un traitement par DC chez les adultes. Les variations de cortisolémie chez les enfants traités se normalisent rapidement et sont sans conséquences cliniques. L'hypercorticisme dû à un apport exogène de cortisol par l'application de DC est rare. La littérature répertorie 43 cas d'hypercorticisme, principalement avec le Clobétasol, chez des enfants traités avec un DC très fort au niveau du siège, et chez des adultes, après en moyenne 3,8 mois d'application d'un DC fort pour le traitement du psoriasis sévère. (83,90)

Les autres EI souvent cités à tort lorsqu'on évoque les DC sont les problèmes d'ostéopénies, ostéoporoses et de retard de croissance. Plusieurs études ont démontré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'ostéopénie, l'ostéoporose et l'usage de DC. L'utilisation de DC fort de façon prolongée est susceptible d'induire un retard de croissance. Cependant, celui-ci est temporaire, réversible à l'arrêt du traitement et sans incidence sur la taille à l'âge adulte. (83,91,92)

Les DC sont susceptibles de provoquer un eczéma de contact par réaction d'hypersensibilité. Cette réaction, relativement fréquente, touche environ 3,4 % de la population française et se présente de manière atypique en raison des propriétés anti-inflammatoires des DC. Elle se manifeste soit par une résistance de la dermatose inflammatoire, soit par un eczéma de contact œdémateux ou purpurique. En cas d'hypersensibilité, l'utilisation de DC est contre-indiquée et de nombreuses spécialités orales et injectables sont également capables de présenter une réaction croisée. (83,93)

- **Bon usage**

L'utilisation des DC dans la DA est soit réactive, pour traiter les lésions jusqu'à leur disparition, soit proactive, sur les zones préalablement touchées par les poussées inflammatoires. La durée du traitement proactif dépend de la sévérité et de la récurrence des poussées. En revanche, il est important de limiter la durée d'utilisation des DC afin de réduire les EI. Dans le traitement réactif, il est recommandé d'adapter la quantité d'application en

fonction de la gravité des lésions et de répartir les applications quotidiennes pour une rémission rapide. La quantité utilisée dans le traitement proactif se limite à 30g par mois pour les enfants et 60g par mois pour les adolescents et les adultes. (32,77)

La quantité de DC à appliquer est régie par la même unité de mesure que les émoullients, le FTU (cf émoullients). Le FTU apporte en clarté et améliore l'observance du patient. Cette unité est maintenant dotée d'adaptation posologique permettant son application chez l'enfant.

					
	Face et cou	Bras et main	Jambe et pied	Tronc (face antérieure)	Tronc (face postérieure)
Âge	Nombre de FTU				
3-6 mois	1	1	1 1/2	1	1 1/2
1-2 ans	1 1/2	1 1/2	2	2	3
3-5 ans	1 1/2	2	3	3	3 1/2
6-10 ans	2	2 1/2	4 1/2	3 1/2	5

Figure 11 : Adaptation du nombre d'unité phalangelette en fonction de la zone corporelle à traiter et de l'âge du patient

Le choix des DC est crucial dans le traitement de la DA. Outre l'intensité des lésions à traiter, d'autres facteurs influent sur le choix du DC en raison de leur impact sur son absorption. Ces facteurs comprennent l'âge (les enfants ont une peau plus fine et un rapport surface/poids plus élevé, ce qui augmente l'absorption), la localisation des lésions (les zones fines, humides et chaudes absorbent davantage de DC), l'étendue des lésions, l'intégrité cutanée altérée (une peau lésée absorbe plus de DC) et la formulation galénique (les pommades étant plus occlusives que les crèmes et lotions, ça augmente l'absorption du DC). (94)

Au regard de ces différentes données, l'utilisation des DC varie selon leur intensité, afin notamment de limiter leur passage systémique et les EI locaux. Les DC très forts ne sont pas recommandés dans le traitement de la DA et sont contre-indiqués chez les nourrissons, les jeunes enfants et certaines zones corporelles à forte absorption comme le visage, les plis et la zone du siège. Les DC forts sont indiqués chez l'enfant et l'adulte, mais contre-indiqués chez les nourrissons de moins de 3 mois. Les DC modérés sont recommandés chez l'enfant, l'adulte et le nourrisson, ils s'utilisent sur le visage et le corps. Les DC faibles sont rarement utilisés en France pour la DA, mais il est possible de les appliquer sur des zones corporelles fragiles comme les paupières et le visage. (3)

Une revue systématique de type Cochrane n'a trouvé aucune association causale entre l'exposition maternelle aux DC et des complications obstétriques ou post-partum, indépendamment de la puissance des DC utilisés. Toutefois, un lien potentiel entre le poids de l'enfant à la naissance et une utilisation intensive de DC fort ou très fort pendant la grossesse nécessite encore d'être confirmé. (95,96)

Le choix de la forme galénique est adapté en fonction de la zone du corps à traiter. Ainsi, les pommades sont recommandées pour les zones lichénifiées et sèches, les crèmes sont appropriées pour les zones suintantes, les plis et les grandes surfaces cutanées, les lotions conviennent aux zones pileuses et aux plis, tandis que les gels sont utilisés spécifiquement pour le cuir chevelu. (3)

- **Corticophobie**

La corticophobie, peur excessive des corticoïdes, est largement répandue dans la population, tant chez les patients que chez les parents d'enfants atteints de DA. Des études montrent que la corticophobie touche 38 à 80% des patients. Cette crainte découle souvent d'une désinformation de l'entourage, mais aussi de professionnels de santé tels que les médecins et les pharmaciens. La corticophobie induite par le corps médical provient d'une mauvaise connaissance des DC se traduisant par une crainte irrationnelle de potentiels EI. Ça a comme conséquence une mauvaise observance à l'origine d'un contrôle insuffisant de la maladie, là où il est essentiel d'utiliser rapidement et de manière intensive les DC afin d'obtenir une résolution clinique rapide de la DA, tout en réduisant l'exposition au DC dans le temps. (97,98)

4.2 Immunosuppresseurs topiques

Les immunosuppresseurs topiques sont précieux dans l'arsenal thérapeutique de la DA puisqu'ils sont une alternative thérapeutique aux DA insuffisamment contrôlées par les DC, aux patients intolérants aux DC, mais aussi pour les zones corporelles sensibles telles que les paupières, le cou ou encore les plis, là où les DC risquent de causer une atrophie cutanée. Deux molécules sont utilisées, le Tacrolimus et le Pimécrolimus, ce sont tous deux des inhibiteurs de la calcineurine. (99)

Une étude randomisée en double aveugle de 3 semaines a comparé l'efficacité de la pommade de tacrolimus 0,1% et de la pommade de butyrate d'hydrocortisone 0,1%, montrant une efficacité similaire, toutes deux supérieures au tacrolimus 0,03%. Une autre étude en double aveugle de 6 mois a montré que la pommade de tacrolimus 0,1% était plus efficace que la pommade de butyrate d'hydrocortisone 0,1% sur le tronc et les extrémités, ainsi que l'hydrocortisone 1% sur le visage et le cou. Enfin, en population pédiatrique, une étude comparative randomisée de 3 semaines a montré une supériorité du tacrolimus 0,03% par rapport à l'hydrocortisone 0,1% dans le traitement de la DA. (100–102)

- **Mécanisme d'action**

L'action immunosuppressive des inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC) résulte de la suppression de l'activité de la calcineurine participant à l'activation des LT. La reconnaissance lymphocytaire d'un Ag entraîne une augmentation intracellulaire de calcium qui active la calcineurine. La calcineurine est une phosphatase qui une fois activée va déphosphoryler le facteur nucléaire des lymphocytes T activés, facteur de transcription de l'IL-2 notamment. Le Tacrolimus shunte ce mécanisme en se liant à la protéine FKBP12, formant un complexe qui inhibe la calcineurine de manière non compétitive, inhibant les signaux de transduction lymphocytaire calcium-dépendant et empêchant la transcription d'une partie des gènes codant pour les lymphokines (IL-2 ; IL-3 ; IL-4 ; IL-5 ; INF-gamma ; GM-CSF). L'inhibition des lymphokines est cruciale dans le mécanisme immunosuppresseur, car ça empêche la prolifération lymphocytaire et la polarisation Th2. De plus, les ITC inhibent la libération de médiateurs préformés par les mastocytes et les basophiles présents dans la couche cornée et ils amoindrissent l'expression des récepteurs FcεR1 sur les cellules de Langerhans.

Enfin, les ITC diminuent également l'apoptose des kératinocytes induit par les LT activés, spécifiquement par l'inhibition directe des LT. Ces mécanismes font que le tacrolimus a une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive permettant un contrôle de la DA. (103,104)

- *Effets indésirables*

L'innocuité systémique du tacrolimus topique a été démontrée par de nombreuses études sur le court et long terme. L'absorption systémique de l'immunosuppresseur est faible malgré une plus forte absorption sur la peau affectée, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant. La majorité des personnes traitées auront une tacrolémie inférieure à 1 ng/mL de sang. De plus, l'application répétée de tacrolimus n'entraîne pas d'accumulation systémique. (103,105)

Malgré l'innocuité systémique des ITC, des EI locaux sont susceptibles de survenir, mais ils sont moins importants que ceux causés par les DC. Peu après l'application, l'apparition sur le site traité d'une réaction transitoire est possible, avec un érythème, une rougeur, des démangeaisons, une sensation de brûlure, des picotements et une douleur. Ces sensations sont généralement temporaires et atteignent leur intensité maximale au début du traitement, avant de diminuer progressivement. De plus, des infections cutanées, principalement virales, telles que l'eczéma herpeticum ou l'eczéma molluscum, ont été observées chez des patients traités par ITC. Cependant, il n'y a pas de risque accru d'infection cutanée associé à l'utilisation des ITC. L'un des principaux avantages des ITC est qu'ils n'entraînent pas d'atrophie cutanée, contrairement aux DC, et qu'ils favorisent la synthèse de collagène et l'épaississement de la peau. (77,103)

- **Bon usage**

Le tacrolimus sous forme topique est un « médicament d'exception », faisant partie de la liste 1, dont la prescription est restreinte aux dermatologues et aux pédiatres. Sa prescription doit être réalisée sur une ordonnance d'exception à 4 volets. (106,107)

Les ITC doivent être appliqués deux fois par jour, dès l'apparition des premiers signes de sécheresse cutanée et de prurit. Une amélioration clinique significative est généralement notable dans la semaine suivant le début du traitement. En cas d'amélioration clinique, le traitement réactif doit être poursuivi au maximum 6 semaines. Pour les patients traités avec du tacrolimus 0,03%, une réduction de la posologie doit être envisagée en cas d'amélioration clinique. Pour les adolescents et les adultes traités avec du tacrolimus 0,1%, une réduction de la posologie ou un passage au tacrolimus 0,03% doit être envisagé en cas d'amélioration significative. Contrairement aux DC, les ITC n'entraînent ni tachyphylaxie, ni rebond à l'arrêt du traitement, ce qui permet d'interrompre le traitement en cas de rémission complète. Un traitement proactif avec une application bihebdomadaire est envisageable chez les patients ayant au moins 4 exacerbations par an. (103,106,107)

En dépit de la faible absorption du tacrolimus, afin de limiter de potentiels EI, il convient de ne pas utiliser les ITC sur les muqueuses ou sur les zones très érosives et ulcéreuses, car l'absorption y serait augmentée. Il est préférable d'utiliser un DC sur ces zones et de passer aux ITC lorsque l'amélioration clinique est observée. Une prudence particulière est recommandée lors de l'utilisation des ITC sur de grandes zones, ou lors d'un traitement prolongé, surtout chez les enfants. Les ITC ne doivent pas être utilisés chez les patients immunodéprimés ou présentant un déficit immunitaire. Malgré cela, aucune précaution spécifique n'est nécessaire concernant la vaccination lors d'un traitement par ITC. (30,104)

L'application des ITC ne doit pas se faire sur une zone infectée donc en cas de signe clinique d'infection, celle-ci doit être traitée en amont de l'application de ITC. L'application des ITC doit se faire à distance d'au moins 2 heures des émollients afin de ne pas modifier leur absorption, ni de les diluer. (106,107)

Bien que la photocarcinogénicité des ITC n'ait pas été établie, il est recommandé aux patients qui les utilisent de prendre des précautions lors de leur exposition au soleil. Cela inclut la réduction du temps d'exposition, l'utilisation d'une protection solaire et la couverture de la peau avec des vêtements, autant que possible. Il est également déconseillé d'utiliser simultanément les ITC avec une thérapie PUVA. (103,106,107)

4.3 Antihistaminiques

Du fait de l'impact négatif qu'il occasionne sur la qualité de vie diurne et nocturne des patients, le prurit est un EI dommageable de la DA. Sa prise en charge est un point non négligeable dans la démarche thérapeutique, elle passe par l'application de topiques à l'instar des DC et des ITC, mais aussi par la prise orale d'antihistaminiques (anti-H1).

Les anti-H1 utilisés pour la prise en charge de la DA ont été évalués dans des revues systématiques de type Cochrane, en monothérapie et en traitement adjuvant. Cependant, les preuves de l'efficacité en monothérapie sont limitées en raison de l'utilisation concomitante d'autres médicaments dans la plupart des études. Les essais randomisés en monothérapie antihistaminique dans la DA sont difficiles à réaliser sur le plan éthique. En tant que traitement adjuvant, seuls les résultats du fexofenadine montrent une légère amélioration du prurit. Le bénéfice des anti-H1 dans la DA réside principalement dans leur effet sédatif, en particulier pour les molécules de première génération. Ils procurent un certain confort aux patients, car ils soulagent partiellement les démangeaisons nocturnes. (77,108,109)

- **Mécanisme d'action**

- *Action anti-inflammatoire et sédatif*

Les anti-H1 sont des agonistes inverses des récepteurs histaminiques H1, ils stabilisent la forme inactive des récepteurs et déplacent l'équilibre vers l'état inactif. La liaison de l'histamine aux récepteurs H1 entraîne la libération de médiateurs inflammatoires par les PNB et les mastocytes, ainsi qu'une vasodilatation participant aux réactions allergiques immédiates. L'histamine entraîne aussi une augmentation de la capacité des CPA et elle accroît la synthèse des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6), chimiokines (IL-8, RANTES) et des molécules d'adhésions (VCAM-1, P-selectine) par l'activation du facteur de transcription NF-κB. Ces mécanismes participent au maintien de la réaction allergique. Les récepteurs H1 étant principalement présents sur les LT Th1, l'histamine polarise la réponse inflammatoire sans que celle-ci soit exclusivement Th1. (110)

L'explication de l'inefficacité des anti-H1 dans la DA provient du fait que l'inflammation allergique de la DA implique essentiellement les récepteurs histaminiques H4. Leur stimulation diminue la sécrétion par les CPA de cytokines Th1, telles que l'IL-12 et l'IL-18, ce qui favorise la polarisation Th2 en phase aiguë de DA. La stimulation de ces récepteurs génère aussi la chimiotaxie des CPA, des PNE, des mastocytes et régule positivement la production d'IL-31 et de TSLP, important dans l'inflammation Th2 et le prurit atopique. (111)

Les anti-H1 se divisent en deux générations. Ceux de première génération passent la barrière hémato-encéphalique et la perturbation de la neurotransmission histaminergique les rend sédatifs et hypnotiques.

- *Effets indésirables*

Les EI concernent majoritairement les anti-H1 de première génération dû à leur mauvaise sélectivité à l'origine notamment d'une action anticholinergique, source récurrente d'état confusionnel, de rétention urinaire, de constipation, de sécheresse buccale et de troubles du rythme cardiaque. Par leur action anti-muscarinique et anti- α -adrénergique, ils sont également capables d'occasionner un allongement du QT dose dépendant. (112)

- **Bon usage**

En raison de leur faible bénéfice, les anti-H1 sont peu recommandés dans la DA. Ils sont proposés sur une courte durée pour soulager les troubles du sommeil lors d'une poussée aiguë. L'utilisation d'un anti-H1 sédatif comme l'hydroxyzine doit seulement être envisagée chez les patients âgés de 30 mois ou plus. (3)

5 Traitements de fond de la dermatite atopique

Les traitements systémiques ne sont pas des traitements de première intention. Ils sont réservés aux formes sévères de la maladie répondant insuffisamment ou ne répondant pas aux formes topiques, mais aussi aux personnes intolérantes aux traitements locaux.

5.1 Photothérapie

Les rayonnements UV solaires améliorent la DA grâce à leur action immunosuppressive, immunomodulatrice, anti-inflammatoire et antiprurigineuse sur la peau. De surcroît, ils ont une action antimicrobienne contre *S. aureus*, prépondérant dans la DA. (48)

- **Mécanisme d'action**

La photothérapie expose le patient à des rayons UV-B ou UV-A, absorbés par des chromophores dans la peau, provoquant des modifications à l'origine de l'apoptose de kératinocytes, de lymphocytes. De plus, ils induisent aussi la suppression de l'expression de cytokines Th2 tels que l'IL-5, 13 et 31. L'utilisation de psoralène en combinaison avec les rayonnements UV-A renforce l'action antiproliférative et apoptotique. (113)

Le mécanisme d'action induit un potentiel mutagène à l'origine de cancer cutané et mélanique. Le traitement par photothérapie UV-B à bande étroite semble être le plus sûr, même si l'évaluation carcinogène des traitements hors Puvathérapie se limite actuellement à des études rétrospectives. La photothérapie est aussi à l'origine de modification de pigmentation et d'un photo vieillissement cutané, notamment les UV-A qui atteignent les couches profondes du derme. La photothérapie induit quelques fois l'apparition d'un érythème, d'un prurit et l'administration de psoralène per os est régulièrement à l'origine de troubles gastro-intestinaux. Selon l'intensité de ceux-ci, la poursuite du traitement doit être discutée. (113)

- **Bon usage**

Avant d'instaurer un traitement par photothérapie, il est primordial d'effectuer une évaluation dermatologique complète du patient, de ces téguments, de l'étendue de la dermatose, ainsi que de ses naevus. La photothérapie nécessite un traitement de 6 à 12 semaines où le patient réalise 3 à 5 séances par semaine. Seuls les UV-A sont indiqués dans le stade aigue de la DA, sinon la photothérapie se fait en dehors des phases de poussées, c'est-à-dire sur des zones chroniques, prurigineuses et lichénifiées. Lors de l'instauration du traitement, un traitement topique par DC et émollient doit être mis en place afin de prévenir une poussée inflammatoire. (48,113)

Le port d'une protection oculaire lors des séances et dans les 12 heures qui suivent prévient les problèmes oculaires tels que la conjonctivite ou la cataracte. Lors de la séance, la protection des organes génitaux masculins évite la formation de carcinomes épidermoïdes à cette zone. Les 12 heures suivant la séance ne doivent pas comporter d'exposition solaire dû à la photosensibilisation. En cas d'intolérance digestive au psoralène, une réduction des doses doit être envisagée, celui-ci doit être administré après le repas et une prise d'antiémétique avant le repas doit être effectué. (113)

5.2 Immunosuppresseurs systémiques

En France, seule la Ciclosporine dispose de l'AMM pour les formes sévères de l'adulte, résistantes ou intolérantes aux premières lignes de traitement. Malgré cela, d'autres immunosuppresseurs systémiques tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou encore le méthotrexate sont utilisés hors AMM.

5.2.1 Ciclosporine

Une méta-analyse d'essais contrôlés et non contrôlés relatif à l'usage de Ciclosporine (CICLO) dans le cadre de DA a montré une diminution moyenne de la sévérité de la DA de 55% après 6 à 8 semaines de traitement. Ces résultats vont dans le sens d'une étude rétrospective coréenne incorporant des patients ayant reçu en moyenne 2,7 mg/Kg/jour de CICLO pendant 13,5 mois. Cette étude montre une diminution moyenne du SCORAD à 6 mois de 22,7 points et une amélioration significative fût observée dès le premier mois de traitement. Cependant, l'efficacité de la CICLO n'est pas intemporelle et les rechutes surviennent assez rapidement après l'arrêt du traitement. (114,115)

Bien que la CICLO ne dispose pas d'AMM en France pour les DA sévères de l'enfant et l'adolescent, son utilisation à travers le monde autorise un recul sur celle-ci. Une étude rétrospective canadienne de 2000 à 2013 portant sur 63 enfants montre que la CICLO est efficace dans les DA sévère de l'enfant, mais aussi qu'elle est bien tolérée. (116)

- **Mécanisme d'action**

La CICLO est un inhibiteur de la calcineurine, son mécanisme d'action est proche de celui du Tacrolimus (Cf immunosuppresseur topique). La différence entre les deux molécules réside dans le fait que la CICLO ne se lie pas à FKBP12 mais à la cyclophiline pour former un complexe qui se lie de façon non compétitive à la calcineurine et inhibe son activité phosphatase. (117)

- *Effets indésirables*

Les principaux EI de la CICLO sont la néphrotoxicité, l'hypertension artérielle et la malignité. La néphrotoxicité est rare dans la DA, car elle survient principalement à des doses et durées supérieures à celles utilisées dans la DA. De plus, à ces posologies, les atteintes rénales sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement. La malignité est également corrélée à la posologie et à la durée de traitement et contrairement aux patients transplantés, il n'existe pas de preuve de malignité liée à l'usage de la CICLO dans la DA. Une hypertension est possible sous CICLO, cette dernière, contrairement à la néphrotoxicité, n'a pas une incidence proportionnelle à la posologie et à la durée de traitement. (118)

D'autres EI moins importants sont possibles avec la CICLO. Cela inclut des effets neurologiques tels que des céphalées, des tremblements et des paresthésies, ainsi que des effets digestifs tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées. Des troubles métaboliques sont aussi rapportés, notamment des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies, des hyperkaliémies, des hyperuricémies et des hypomagnésémies. Des effets spécifiques liés à la CICLO comprennent des hypertrichoses et des hyperplasies gingivales, plus fréquente chez les enfants. Les effets secondaires infectieux sont rares et rarement graves, et il n'y a pas de risque de réactivation tuberculeuse. (118)

- **Bon usage**

La CICLO est un médicament faisant partie de la liste 1 et nécessite une prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois. Son utilisation dans la DA doit se faire sur une durée guidée par l'efficacité du traitement, mais elle ne doit pas dépasser 2 ans de traitement

continue. Bien que des patients tolèrent un traitement plus long, les EI liés à une utilisation sur le long cours plaide contre celle-ci et préconise un arrêt de 3 à 6 mois. L'instauration se fait avec une dose initiale maximale de 5mg/Kg/jour, répartie en 2 prises à heure fixe, puis une fois l'efficacité clinique atteinte, une réduction de la posologie doit être mise en place jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien qui doit être la dose minimale efficace. En cas d'oubli de prise, la CICLO doit être prise dès que possible, sauf si l'heure de la prochaine dose est trop rapprochée. Dans ce cas, il faut attendre la prochaine prise sans doubler la dose journalière. (48)

○ *Précautions d'emploi*

La CICLO nécessite des précautions en raison de ses EI potentiels. Elle est contre-indiquée chez les personnes souffrant d'hypertension non contrôlée, de maladies rénales, d'antécédents de malignité et chez celles ayant reçu une dose cumulative élevée de PUVA thérapie. Un suivi régulier de la fonction rénale est essentiel afin de surveiller la néphrotoxicité de la molécule. (118)

En cas d'infection grave, la CICLO est contre-indiquée, mais les infections cutanées secondaires à la DA ne sont pas une contre-indication absolue, même s'il est préférable de traiter le patient avec une antibiothérapie adaptée avant l'usage de l'immunosuppresseur. Concernant la vaccination, les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant le traitement et pour les vaccins inactivés, ils sont quant à eux recommandés en début de traitement bien que la réponse immunitaire puisse être sous-optimale. Il est aussi recommandé de réaliser une vaccination annuelle antigrippale et antipneumococcique. (118)

Une forte consommation d'alcool entraîne une augmentation de la toxicité de la CICLO par inhibition du cytochrome P450. Il est important d'être vigilant à toutes les interactions médicamenteuses interférant sur les concentrations plasmatiques de CICLO par inhibition du cytochrome P450 (macrolides, inhibiteurs calciques, antifongiques azolés, statines, etc). La CICLO inhibe fortement la glycoprotéine P, il faut être attentif aux interactions médicamenteuses en résultant. (118)

5.2.2 Immunosuppresseurs hors AMM

- **Azathioprine**

Dans un essai clinique randomisé, contrôlé et croisé de 6 mois impliquant des adultes, l'azathioprine (AZA) a induit une diminution significative de 26% du score de sévérité cutanée (SASSAD) contre seulement 3% pour le groupe placebo. Le prurit, le sommeil et la fatigue étaient également significativement améliorés. L'efficacité de l'AZA a aussi été démontrée dans un essai clinique randomisé, contrôlé, d'une durée de 12 semaines. Cet essai incluait 63 patients et l'AZA a réduit le SASSAD de 37% contre 20% pour le groupe témoin. (116,119)

L'AZA est un immunosuppresseur qui inhibe les bases puriques. Dans l'organisme, il est converti en 6-mercaptopurines, lui-même converti en 6-thioguanine (6-TNG), métabolite inhibant la synthèse de l'ADN par concurrence avec les bases puriques endogènes et par inhibition enzymatique. Cela affecte principalement les cellules à taux de prolifération élevé, comme les lymphocytes, qui dépendent de la synthèse de purines de novo. De plus, l'AZA altère la fonctionnalité des lymphocytes T en inhibant la voie de transduction du signal CD28, ce qui induit l'apoptose des lymphocytes T. Le fait que l'AZA interfère sur la synthèse et le métabolisme des purines explique son délai d'action, les premiers effets cliniques sont généralement visibles après 1 à 2 mois de traitement. (120)

La posologie de l'AZA est de 1 à 4 mg/Kg/jour chez la population pédiatrique et 1 à 3mg/Kg/jour chez la population adulte. Il existe des différences interindividuelles dans le métabolisme de l'AZA dû à un polymorphisme du gène codant pour l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT), enzyme participant au catabolisme du 6-MP. Il est important d'évaluer le phénotype de la TPMT avant l'instauration du traitement afin d'adapter la posologie si nécessaire. Les EI susceptibles d'apparaître sous AZA sont des troubles gastro-intestinaux, une hématotoxicité, une hépatotoxicité, un risque accru d'infection, plus particulièrement d'infection cutanée, mais aussi pulmonaire et enfin un accroissement du risque cancer cutané. Il est contre-indiqué de prendre de façon concomitante à l'AZA de l'allopurinol ou du fébuxostat. En effet, la Xanthine oxydase participe au catabolisme du 6-MP et ça serait à l'origine une insuffisance médullaire grave. La vaccination par vaccin vivant atténué est contre-indiquée lors du traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. (120,121)

- **Méthotrexate**

Une étude rétrospective sur des adultes non répondeurs aux traitements topiques ainsi qu'au moins un des traitements de seconde intention a été menée. Les patients étaient traités par des doses de méthotrexate (MTX) allant de 10mg/semaines à 25mg/semaine. Une amélioration clinique a été observée pour 80 % des patients après 8 à 12 semaines de traitement avec une diminution du SCORAD de 44,3 points. Plus récemment, une étude coréenne évaluait le MTX sur des patients ayant un âge médian de 22 ans et recevant une dose initiale hebdomadaire médiane de 10,3 mg qui était ensuite augmentée jusqu'à atteindre une dose maximale médiane de 17,5 mg/semaine. Dans cette étude, 60,8% des patients ont bien répondu au traitement selon le score d'évaluation globale de l'investigateur (IGA). (122,123)

Le MTX est un anti-folate qui interfère avec l'acide folique et son système enzymatique via l'inhibition de la dihydrofolate réductase nécessaire à la réduction de la dihydrofolate en tétrahydrofolate, forme active des folates, mais aussi via l'inhibition de la thymidylate synthétase nécessaire à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le MTX va donc inhiber la division cellulaire des cellules tumorales, hématopoïétiques et autres cellules à division rapide. (124)

En termes de posologie, le MTX est administré dans une fourchette comprise entre 7,5mg et 25mg par semaine, avec une prise d'acide folique, généralement deux jours après afin de limiter sa toxicité principalement hématologique, hépatique, rénale et pulmonaire. (124)

- **Mycophénolate mofétil**

En 2011, un essai contrôlé randomisé comparant le mycophénolate mofétil (MMF) à l'AZA a révélé que l'amélioration clinique de la DA était plus rapide lors d'un traitement par MMF, mais que les deux médicaments étaient tout aussi efficaces en traitement d'entretien. De plus, cette étude a montré que le MMF entraînait une phase de rémission plus longue. Une étude comparative MMFv/sAZA, portant sur une population pédiatrique a conclu à une efficacité similaire entre les deux médicaments, avec un profil de sécurité supérieur pour le MMF. (125,126)

Le MMF est une prodrogue, rapidement hydrolysée par l'organisme en acide mycophénolique, inhibiteur sélectif des lymphocytes. L'acide mycophénolique inhibe de manière non compétitive, sélective et réversible l'inosine monophosphate déshydrogénase, nécessaire à la synthèse des purines et donc de l'ADN et de l'ARN. (124)

Les posologies ne sont pas prédéfinies, mais les études montrent des posologies de 40 à 50mg/Kg chez les jeunes enfants, 30 à 40mg/Kg chez les adolescents et jusqu'à 2g/jour chez les adultes. Le MMF est mieux toléré que les autres IS avec comme principaux EI, des EI gastro-intestinaux en début de traitement ainsi qu'une hématotoxicité. (48)

6 Inhibiteurs de Janus-kinases

Les Janus-kinases (JAK) sont des enzymes liées aux facteurs de transcription cytoplasmiques (STAT) formant les voies de signalisation JAK-STAT. Ces voies transmettent des messages extracellulaires au noyau, induisant la transcription de nombreux gènes. La liaison des cytokines à leur récepteur entraîne une dimérisation du récepteur donnant lieu à un rapprochement des JAK associés au domaine cytoplasmique du récepteur. Ce rapprochement est à l'origine d'une trans phosphorylation des JAK qui les active. Dès lors qu'elles sont activées, elles phosphorylent les résidus tyrosines du récepteur afin de créer un site d'amarrage aux protéines STAT. Une fois recrutées, les protéines STAT sont phosphorylées par les JAK, elles sont activées et se dimérisent. Les protéines STAT activées se transloquent vers le noyau dans le but d'induire une transcription génique liée aux cytokines à l'origine de la cascade enzymatique. (127)

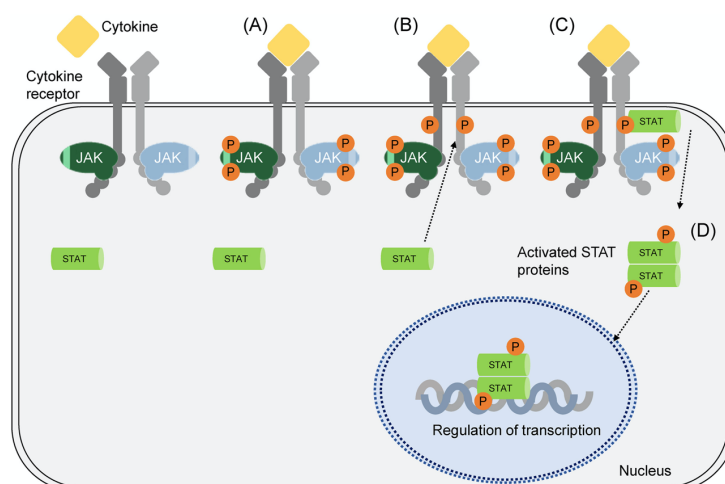


Figure 12 : Voie de signalisation JAK-STAT

- **Mécanisme d'action**

La voie de signalisation JAK-STAT module plusieurs axes immunitaires impliqués dans l'immunopathogenèse de la DA. Elle intervient dans la transduction du signal des cytokines Th2 via les l'IL-4, IL-5, IL-13, IL-31 et la TSLP. La voie de signalisation JAK-STAT prend également part à la transduction du signal de nombreuses cytokines participant à l'inflammation chronique de la pathologie. Elle transmet les signaux des cytokines IL-12, IFN- γ et l'IL-22, participant à l'inflammation Th1 et Th22. Concernant l'IL-17, la voie JAK-STAT est impliquée dans la signalisation des IL-6, IL-21 et IL-23, interleukines stimulant la différenciation Th17 et augmentant la production d'IL-17. En interférant dans la signalisation de ces cytokines, les inhibiteurs de JAK exercent des effets immunomodulateurs et antiprolifératifs ayant un réel intérêt dans la prise en charge de la DA. (Annexe 2) (128,129)

Molécules	Mécanisme d'action	Types d'inflammations impactées	Principales Interleukines affectées	Autres cytokines affectées
Baricitinib	Inhibition réversible de JAK1 et JAK2	Th2 ++ ; Th1 ; Th17 ; Th22	IL-4, 5, 6, 21, 13, 31	GM-CSF, G-CSF, IFN γ
Upadacitinib	Inhibition sélective réversible de JAK1	Th2 ++ ; Th1 ; Th17 ; Th22	IL-4, 6, 21, 13, 31	G-CSF, IFN γ
Abrocitinib	Inhibition sélective réversible de JAK1	Th2 ++ ; Th1 ; Th17 ; Th22	IL-4, 6, 21, 13, 31	G-CSF, IFN γ

6.1 Baricitinib

Depuis février 2021, la HAS a promu le baricitinib (BAR) comme traitement systémique de seconde intention pour les adultes atteints de DA modéré à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la CICLO. Faute de donnée comparative, elle ne bénéficie pas de remboursement pour les adultes naïf de CICLO. (130)

En association aux DC, le BAR a montré une amélioration significative de l'EASI dès 4 semaines d'utilisation, associé à une amélioration du prurit et du sommeil dès la 1^{re} semaine d'utilisation dans une étude clinique de phase II. Les ECR de phase III, en monothérapie et en double aveugle, ont confirmé ces résultats sur 16 semaines. Enfin, un essai multicentrique de phase III réalisé avec les patients répondeurs et répondeurs partiels lors des deux ECR de phase 3 démontre une efficacité sur le long terme du BAR. (131–133)

- **Effets indésirables**

Une méta-analyse d'essais randomisés confirme la sécurité du BAR, bien qu'il puisse entraîner des EI tels que des céphalées et des troubles gastro-intestinaux. Des infections légères à modérées, notamment des infections des voies respiratoires et de l'herpès simplex, ont été rapportés, mais aucune incidence sur les infections graves ou opportunistes n'a été constatée. Sur le plan hématologique, des neutropénies, des hypercholestérolémies et des thrombocytoses ont été observées sans complications graves associées. Toutefois, un cas de décès lié à une hémorragie gastro-intestinale a été rapporté lors d'une étude. (134)

- **Bon usage**

Le BAR est un médicament d'exception faisant partie de la liste 1. Il nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle et sa prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie et en rhumatologie. (135)

Le BAR est recommandé à une posologie de 4 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture, et sa prise se réalise à n'importe quel moment de la journée. Il est utilisable en concomitance avec des DC et des ITC. En cas d'oubli de prise, le BAR doit être pris dès que possible si la journée n'est pas écoulée, mais si la journée est passée, il faut attendre la prochaine prise sans doubler la dose journalière. Si le patient ne présente pas d'amélioration clinique après 8 semaines de traitement, l'arrêt du médicament doit être envisagé. La posologie du BAR doit être réduite à 2 mg dans certaines situations, en raison de précautions de classe. Ces situations comprennent les patients à haut risque thromboembolique, cardiovasculaire ou malin, les patients de plus de 65 ans, ceux ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes, une clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, ainsi que les patients dont la maladie est durablement contrôlée avec une posologie de 4 mg. (135)

- **Précautions d'emploi**

Le BAR n'est pas recommandé pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. (135)

Avant et pendant le traitement par BAR, il est essentiel de surveiller certains facteurs tels que l'hémoglobine, les leucocytes, les polynucléaires neutrophiles, les transaminases et les paramètres lipidiques en raison des possibles perturbations hématologiques. Si une élévation des transaminases est détectée lors d'un contrôle et qu'une lésion hépatique est suspectée, le traitement doit être suspendu temporairement jusqu'à l'exclusion de ce diagnostic. Après 12 semaines de traitement, un contrôle du taux de cholestérol est recommandé, et si une hypercholestérolémie due au BAR est observée, un traitement conforme aux recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies doit être mis en place. (135)

Le BAR expose les patients à un risque accru d'infections et des infections graves ont été rapportés chez des utilisateurs d'inhibiteur de JAK. Une évaluation du rapport bénéfice-risque est essentielle avant d'instaurer le traitement, notamment chez les personnes âgées et diabétiques et celles présentant des infections actives, chroniques ou récurrentes. Le dépistage de la tuberculose et des hépatites virales est nécessaire avant l'initiation du traitement. Les tuberculoses actives et les hépatites contre-indiquent le traitement, tandis que les tuberculoses latentes doivent être traitées en amont de l'instauration du BAR. En cas d'infection non résolue ou de zona pendant le traitement, une suspension temporaire du BAR est recommandée. (135)

Des cas de diverticulites et de perforations gastro-intestinales ont été signalés, donc une prudence particulière est nécessaire chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux et pour les personnes à risque diverticulaire, particulièrement chez les patients ayant un usage chronique concomitant de corticoïdes, opioïdes et d'AINS. (135)

Le BAR est un substrat de différentes enzymes, notamment transporteur d'anions organique, la glycoprotéine-P et le CYP3A4, mais il présente une faible interaction avec ces enzymes. Seule une précaution est nécessaire en cas d'administration concomitante avec du léflunomide ou du probénécide, qui inhibent tous deux l'OAT. Il est également déconseillé d'utiliser d'autres immunosuppresseurs puissants ou inhibiteurs des JAK en même temps que le BAR, car cela entraînerait une immunosuppression excessive. (135,136)

Le BAR inhibe la voie JAK/STAT, entraînant une possible affection du développement embryonnaire précoce. Des études précliniques ont montré un effet tératogène chez les animaux. Ainsi, l'utilisation du BAR pendant la grossesse n'est pas recommandée et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement et une semaine après son arrêt. L'allaitement n'est pas recommandé en raison du manque de données sur l'excrétion du médicament dans le lait maternel. (135)

Dû à un manque de donnée concernant la vaccination par vaccin vivant atténué, il n'est pas recommandé de réaliser ce type de vaccin pendant le traitement par BAR ou juste avant celui-ci. Il est donc important de vérifier le statut vaccinal des patients avant toute initialisation de traitement afin d'être à jour selon les recommandations actuelles. (135)

6.2 Upadacitinib

Depuis décembre 2021, l'upadacitinib (UPA) a obtenu un avis favorable à son remboursement dans le cadre de la DA modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la CICLO. Faute de données comparative, il ne bénéficie pas de remboursement pour les adultes naïf de CICLO. À la différence du BAR, l'UPA est également indiqué pour la DA modérée à sévère chez l'adolescent de plus de 12 ans nécessitant un traitement systémique. (137)

Un ECR de phase 2 incluant des adultes atteints de DA modérées à sévères a montré une amélioration significative de la pathologie avec l'UPA versus placebo. L'essai a montré une amélioration clinique significative dose-dépendante et pour la moitié des patients traités par UPA 30 mg, une amélioration de l'EASI d'au moins 90% et un score vIGA-AD de 0 à la 16^{ème} semaine de traitement. Deux ECR multicentriques de phase 3 portant sur des patients âgés de 12 à 75 ans sont venus corroborer ces résultats puisqu'ils ont également établi une supériorité significative de l'UPA envers le placebo à la 16^{ème} semaine de traitement. Dans ces essais, l'efficacité obtenue à la 16^{ème} semaine a été maintenue pendant les 52 semaines de traitement, démontrant une efficacité à long terme de l'UPA pour les patients atteints de DA modérée à sévères. (138,139)

- **Effets indésirables**

Au travers des études cliniques dans la DA, l'UPA démontre une bonne tolérance. Les EI les plus courants sont l'acné, les infections des voies respiratoires supérieures, l'aggravation de la DA, la toux, les maux de tête, les zonas et les herpès. Des infections graves associées au traitement ont été rapportées, notamment des pneumonies, des tuberculoses, des eczémas herpétiques et quelques cas graves de zonas. Des anomalies hématologiques doses dépendantes ont été observées, telles que des lymphopénies, des neutropénies, des anémies, des élévations des CPK, du cholestérol et des transaminases. Ces anomalies sont généralement de gravité légère à modérée, transitoires et asymptomatiques. Bien que plus rares, des anomalies hématologiques plus graves ont également été signalées. Enfin, l'UPA augmenterait le risque de cancers de la peau autres que les mélanomes. (138,139)

- **Bon usage**

L'UPA est un médicament d'exception faisant partie de la liste 1, il nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle et sa prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en médecine interne, en allergologie et en hépato-gastro-entérologie. (137)

L'UPA est recommandé à une posologie de 30 mg, en une seule prise, avec ou sans nourriture, indifféremment dans la journée et les comprimés doivent être avalés entiers. La posologie est réduite à 15mg par jour pour les adolescents de plus de 12 ans pesant plus de 30 kg. Cependant, comme pour le BAR, il bénéficie de précautions de classe, sa posologie doit être réduite à 15 mg dans certaines conditions (Cf baricitinib). En cas d'oubli de prise, l'UPA doit être pris dès que possible si la journée n'est pas écoulée, si ce n'est pas le cas, il faut attendre la prochaine prise, sans doubler la dose journalière. L'UPA est utilisable en concomitance avec des DC et des inhibiteurs de la calcineurine. Si aucune amélioration clinique n'est constatée après 12 semaines de traitement, l'arrêt du médicament doit être envisagé. (137)

- **Précautions d'emploi**

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatiques sévère, mais aucune adaptation posologique n'est à réaliser en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée (137)

L'utilisation de l'UPA exige une vigilance renforcée en raison du risque accru d'infections, y compris les formes graves. En cas d'infection sévère ou opportuniste, le traitement doit être interrompu et repris une fois l'infection sous contrôle. Avant de débiter le traitement, il est essentiel d'évaluer attentivement le rapport bénéfice-risque pour les patients de plus de 65 ans, diabétiques, ayant des infections chroniques ou récurrentes, des antécédents d'infection grave ou opportuniste, ou ayant résidé ou voyagé dans des zones de tuberculose ou de mycose endémiques. (137)

Les précautions vis-à-vis de la tuberculose, des hépatites, herpes, zona, de la vaccination et des perforations gastro-intestinales sont les mêmes que pour le BAR (Cf baricitinib). (137)

L'UPA, tout comme le BAR, a montré une tératogénicité chez le rat et le lapin lors des études précliniques, entraînant des effets sur les os et le cœur de ces animaux. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 4 semaines après son arrêt. L'allaitement n'est pas recommandé en raison du manque de données sur l'excrétion du médicament dans le lait maternel. (137)

L'utilisation d'inhibiteurs de JAK, y compris l'UPA, a été associée à des cas de tumeurs malignes. Le risque semble plus élevé avec le dosage quotidien de 30 mg par rapport à 15 mg. Par conséquent, l'UPA doit être utilisé avec précaution chez les populations à risque, lorsque d'autres options thérapeutiques ne sont pas disponibles. (137)

Sur le plan hématologique, le traitement ne doit pas être initié et doit être interrompu lorsque le patient a un nombre absolu de lymphocytes inférieur à 0.5×10^9 cellule/l, de neutrophile inférieur à 1×10^9 cellules/l ou encore un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl de sang. Lors du traitement, si une élévation des transaminases s'accompagne d'une suspicion de lésion hépatique, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu. Enfin, il convient de contrôler le taux de cholestérol sanguin du patient et d'instaurer un traitement par statine si l'UPA est à l'origine d'hypercholestérolémie. (137)

Des événements indésirables cardiovasculaires majeurs et des maladies thromboemboliques veineuses ont été observés lors d'études cliniques avec l'UPA et le tofacitinib. L'utilisation de l'UPA doit donc être réservée aux cas sans alternatives thérapeutiques chez les patients à risque cardiovasculaire et thromboembolique. Une réévaluation régulière du rapport bénéfice-risque est nécessaire. (137)

L'UPA est principalement métabolisé par le CYP3A4, et l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 entraîne des variations de la concentration plasmatique de l'UPA. Par exemple, la co-administration avec le kétoconazole augmente la concentration maximale (C_{max}) de l'UPA de 70%, tandis que la co-administration avec la rifampicine la diminue de 50%. L'UPA est également un faible inducteur du CYP3A4 et du CYP2D6. Il est déconseillé d'administrer simultanément d'autres immunosuppresseurs puissants ou d'autres inhibiteurs des JAK avec l'UPA car cela entraînerait un risque d'immunosuppression supplémentaire. (137)

6.3 Abrocitinib

Depuis Mars 2022, l'abrocitinib (ABRO) bénéficie d'un avis favorable à son remboursement dans le cadre du traitement de la DA modéré à sévère chez l'adulte, nécessitant un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la CICLO. Faute de donnée comparative, un avis défavorable a été prononcé pour les patients naïfs de CICLO. (140)

L'efficacité de l'ABRO a été démontrée lors d'essais cliniques de phase 2 et 3 contrôlés par placebo, en utilisant les critères d'évaluation IGA et EASI-75. Dès les deux premières semaines de traitement, une amélioration significative dose-dépendante a été observée, se maintenant dans la durée. Dans un essai clinique ouvert de phase 3, l'efficacité de l'ABRO a été maintenue pendant 40 semaines chez les patients répondant au traitement à 200 mg. De plus, lors d'un essai comparatif de phase 3 impliquant des adultes atteints de DA modérée à sévère, l'ABRO s'est révélé supérieur au dupilumab, offrant une amélioration précoce de la DA et une réduction du prurit, résultats maintenus jusqu'à la 16ème semaine de traitement, malgré une diminution de la différence d'efficacité avec le dupilumab au fil du temps. (141–144)

- **Effets indésirables**

Lors des essais cliniques, l'ABRO a démontré un bon profil de tolérance. Les EI les plus fréquemment signalés comprennent les infections des voies respiratoires supérieures, les céphalées, les nausées, les herpes, les zonas, les thrombocytopénies doses dépendantes, les hypercholestérolémies et l'acné. Bien que rares, des EI graves ont été recensés, tels que des cas de pneumonies, d'eczémas herpétiques, le développement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), une pancréatite et des pathologies thromboemboliques. (141–144)

- **Bon usage**

L'ABRO est un médicament d'exception faisant partie de la liste 1, il nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle et sa prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie ou en rhumatologie. Sa prescription doit se faire sur une ordonnance d'exception. (145)

La posologie recommandée pour le traitement de la DA est de 200 mg en une seule prise quotidienne, de préférence à heure fixe et pendant un repas pour limiter les nausées. En cas d'oubli de prise, celle-ci doit être faite dès que possible sauf si la prochaine prise se trouve à moins de 12 heures. Si aucune amélioration n'est constatée après 24 semaines, l'arrêt du traitement doit être envisagé. L'ABRO est utilisable en concomitance avec des DC et des inhibiteurs de la calcineurine. (145,146)

Selon certaines conditions spécifiques, la posologie est ajustable : pour les patients de plus de 65 ans, la dose initiale est de 100 mg par jour, pour ceux avec une insuffisance rénale de stade 3, la dose initiale est de 100 mg ou 50 mg par jour, pour ceux avec une insuffisance rénale de stade 4, la dose initiale est de 50 mg par jour. En cas de risque d'interaction médicamenteuse, la dose initiale doit être à 100 mg ou 50 mg selon la nature de l'interaction. Si les symptômes sont maîtrisés après 12 semaines, une réduction posologique à 100 mg une fois par jour est envisageable. (145,146)

- **Précautions d'emploi**

Avant d'amorcer le traitement par ABRO, une vérification préalable de la numération de la formule sanguine, des paramètres lipidiques, ainsi que l'absence d'infection systémique grave, comme la tuberculose ou l'hépatite, est indispensable. De plus, ces paramètres doivent être surveillés régulièrement pendant la prise du médicament. Le traitement ne doit pas être initié et il doit être interrompu chez les patients présentant une numération plaquettaire inférieure à $150 \times 10^3/\text{mm}^3$, une numération lymphocytaire absolue inférieure à $0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, un nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1 \times 10^3/\text{mm}^3$ ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl. Les paramètres lipidiques sont à surveiller en fonction du risque cardiovasculaire des patients. (145,146)

L'ABRO bénéficie des mêmes précautions de classe que les autres inhibiteurs de JAK concernant les patients à risque de cancer, de problèmes cardiovasculaires et thromboemboliques (Cf baricitinib). En raison de son action tératogène et immunosuppressive, les recommandations pour les femmes enceintes, allaitantes, les infections et leur prévention, ainsi que les vaccins vivants atténués sont similaires à celles pour l'UPA (Cf upadacitinib). L'ABRO est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère. Il contient du lactose, donc les patients intolérants au galactose, ayant un déficit total en lactase ou ayant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas en prendre. (145,146)

L'ABRO implique dans son métabolisme les CYP2C19 et CYP2C9 à l'origine de potentielles interactions médicamenteuses. La prise d'ABRO n'est pas recommandée avec des inducteurs modérés ou puissants des CYP2C19 et CYP2C9 tels que la rifampycine, l'apalutamide, l'éfavirenz, l'enzalutamide ou encore la phénitoïne. En revanche, la prise d'ABRO avec des inhibiteurs puissants du CYP2C19 et modérés du CYP2C9 ou seulement avec des inhibiteurs puissants du CYP2C19 sans action sur le CYP2C9 est possible, mais nécessite une adaptation posologique. Cela concerne des molécules comme la fluvoxamine, le fluconazole, la fluoxétine et la ticlopinide. Lors d'une association avec ces molécules, la dose initiale d'ABRO doit être diminuée à 100mg ou 50mg par jours en une seule prise. Il est déconseillé d'administrer simultanément d'autres immunosuppresseurs puissants ou d'autres inhibiteurs des JAK avec l'ABRO, car cela entraînerait un risque d'immunosuppression supplémentaire. (145,146)

7 Inhibiteurs d'interleukines

Les anticorps monoclonaux ont été développés pour cibler spécifiquement l'inflammation Th2 de la DA, tout en diminuant les EI liés à une immunosuppression à large spectre. Les anticorps monoclonaux disponibles sur le marché français ciblent l'IL-4 et l'IL-13. Ces cytokines sont centrales dans la DA, elles stimulent la production d'IgE, favorisent la différenciation Th2, participent à la perturbation de la barrière épidermique et au prurit.

- **Mécanisme d'action**

Molécules	Mécanisme d'action	Type d'inflammation ciblée
Dupilumab	Inhibition de la transduction des signaux de l'IL-4 et de l'IL-13 par liaison compétitive à la sous unité IL-4R α commune aux recepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13.	Th2
Tralokinumab	Inhibition de la transduction des signaux de l'IL-13 par liaison compétitive aux sous unités IL-13R α 1 et IL-13R α 2 grâce à un épitope chevauchant les deux sites de liaisons	Th2

La liaison du DUPI étant compétitive, son impact différentiel sur les complexes récepteurs respectifs est possiblement influencé par la quantité des sous-unités IL-4R α et IL-13R α 1 présentes. Le mécanisme d'action précis du DUPI n'est pas encore parfaitement connu. Sa liaison à la sous unité IL-4R α inhiberait la liaison de l'IL-4 à la chaîne et/ou inhiberait le recrutement de la chaîne γ C et/ou inhiberait le recrutement de l'IL-4R α . La liaison de l'IL-4 à l'IL-4R α et de l'IL-13 à l'IL-13R α 1 entraîne le recrutement de l'autre sous unité du récepteur permettant ensuite la signalisation par les voies JAK-STAT. Ainsi, si le DUPI agit sur l'assemblage du récepteur de type I, la « fuite » de signalisation du récepteur de type II est en mesure d'expliquer la résistance au traitement de certains patients. À l'inverse, une préférence pour le récepteur de type II impacterait la capacité du DUPI à agir directement sur les cellules Treg TH2, qui expriment le récepteur de type I, pour restaurer leur fonction. (147)

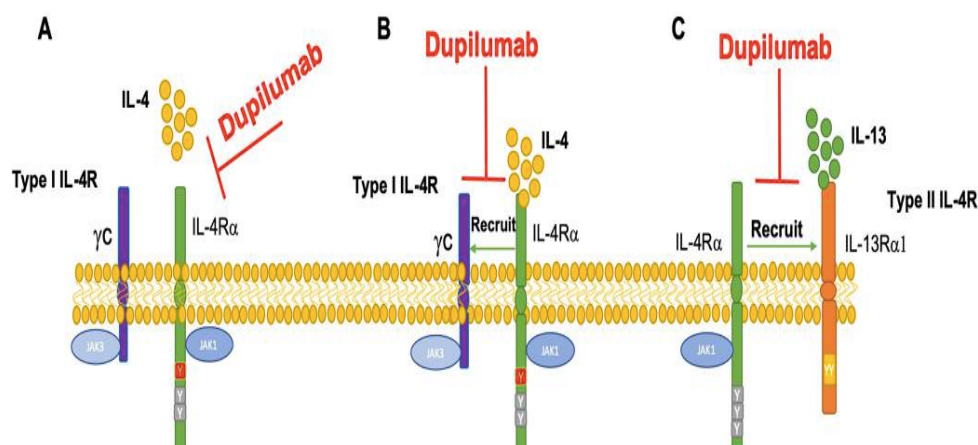


Figure 13 : Mécanisme d'action du dupilumab

L'IL-13Rα1 est une sous unité du récepteur à l'IL-13 tandis que l'IL-13Rα2 semble être un récepteur leurre de l'IL-13 qui participe à un mécanisme de régulation endogène de l'IL-13. Le TRALO a une moins bonne affinité que l'IL-13 pour la sous unité l'IL-13Rα2, son impact sur ce système de régulation est donc limité. En revanche, son impact sur la signalisation de l'IL-13 est beaucoup plus prononcé, ce qui est très intéressant dans la DA, car l'IL-13 est l'une des cytokines dominantes de la DA. (148)

7.1 Dupilumab

Depuis mars 2020, le dupilumab (DUPI) bénéficie d'un avis favorable à son remboursement par la HAS dans le traitement de la DA modéré à sévère de l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans nécessitant un traitement systémique. La HAS a ensuite élargi son remboursement à l'enfant âgé de 6 à 11 ans atteint de DA sévère nécessitant un traitement systémique. Puis, un nouvel élargissement a été approuvé aux enfants âgés de 6 mois à 5 ans atteints de DA sévère nécessitant un traitement systémique. (149)

Deux ECR de phase 3, contrôlés par placebo, regroupant des adultes atteints de DA modérées à sévères ayant une réponse inadéquate ou une contre-indication aux traitements topiques, ont démontré une amélioration significative de la DA sous DUPI après 16 semaines de traitement. Dans ces deux essais, 36 et 38% des patients traités par DUPI avaient un IGA clair ou presque clair avec une réduction d'au moins 2 points à la 16^{ème} semaine de traitement

par rapport à l'inclusion. Le DUPI était également associé à une réduction du prurit, de l'anxiété et de la dépression. Les patients ayant répondu positivement au DUPI dans ces deux ECR ont été incorporés dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. Les patients des groupes recevant 300 mg de DUPI par semaine ou toutes les deux semaines ont maintenu le niveau d'efficacité obtenue après 16 semaines de traitement pendant les 36 semaines de traitement supplémentaires. L'efficacité et la sécurité du DUPI en association à un traitement topique à elle aussi été démontré par un ECR. (150–152)

- **Effets indésirables**

Le DUPI bénéficie d'un très bon profil de sécurité, les EI les plus couramment observés chez les patients atteints de DA sont les réactions au site d'injection, les hyperéosinophilies, les boutons de fièvre, les conjonctivites, les blépharites, les kératites, le prurit et la sécheresse oculaire. La plupart des EI observés dans les essais cliniques sont d'intensité légère ou modérée. Des rhinopharyngites et des céphalées ont également été signalées à une fréquence plus élevée chez les patients recevant du DUPI et la survenue d'infections virales de l'herpès a également été observée dans certains cas. Bien que peu fréquent, le DUPI est susceptible d'être à l'origine d'EI plus sévère, avec notamment des cas d'arthrite et d'enthésite inflammatoire, qui semblent néanmoins réversibles à l'arrêt du traitement. (153–155)

- **Bon usage**

Le DUPI fait partie de la liste 1. Il nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle et sa prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie, en pneumologie, en pédiatrie, en médecine interne, en oto-rhino-laryngologie et en allergologie. Étant donné que le DUPI est classé comme médicament d'exception, sa prescription doit se faire sur une ordonnance d'exception à 4 volets.

Sa conservation doit être au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Avant utilisation, le stylo doit être laissé à température ambiante pendant 45 minutes, ne dépassant pas 25°C. Après utilisation, le stylo doit être placé dans un collecteur DASRI. Si le DUPI est laissé hors du réfrigérateur, il ne doit pas y être remis et doit être utilisé dans les 14 jours, puis jeté dans un collecteur DASRI passé ce délai. (153)

La posologie varie en fonction de l'âge et du poids du patient, avec une dose de charge suivie de doses d'entretien. Prescrit seul ou en association avec des DC ou des ITC, réservés aux zones sensibles. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci devra être administrée le plus tôt possible. Si elle intervient dans les 7 jours, continuer le schéma aux dates prévues, sinon, administrer la prochaine dose dans 2 semaines. En cas d'absence d'amélioration après 16 semaines de traitement, une interruption du traitement doit être envisagée. (153)

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
Adultes		
Indifféremment du poids	600 mg (2 injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines
Adolescents âgés de 12 ans à 17 ans		
Moins de 60 Kg	400 mg (2 injections de 200 mg)	200 mg toutes les 2 semaines
Plus de 60 Kg	600 mg (2 injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines
Enfants âgés de 6 ans à 11 ans		
De 15 Kg à 60 Kg	300 mg au jour 1, puis au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (à partir de la dose du J15)
Plus de 60 Kg	600 mg (2 injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines
Enfants âgés de 6 mois à 5 ans		
De 5 Kg à 15 Kg	200 mg (une injection)	200 mg toutes les 4 semaines
De 15 Kg à 30 Kg	300 mg (une injection)	300 mg toutes les 4 semaines

- **Précautions d'emploi**

Le DUPI est contre-indiqué pour les patients présentant une hypersensibilité aux protéines de hamster ou à l'un de ses excipients. Concernant la vaccination, il est possible d'administrer des vaccins inactivés ou non vivants aux patients contrairement aux vaccins vivants et vivants atténués qui doivent être évités. Il est donc recommandé que les patients soient à jours de ces types de vaccins avant d'initier le traitement. (153)

Les patients ayant des infections par des helminthes doivent être traités préalablement à l'instauration du DUPI et si l'infection intervient pendant sa prise, un traitement anti-helminthe doit être instauré. Si le patient ne répond pas favorablement, le DUPI doit être interrompu jusqu'à guérison du patient. (153)

En cas d'apparition de symptômes oculaires évoquant une conjonctivite ou une kératite, il convient aux patients d'en informer leur médecin. En présence d'une conjonctivite ne guérissant pas malgré un traitement adapté ou lors d'une kératite, il est recommandé aux patients de passer un examen ophtalmologique. (153)

Malgré le fait que les études précliniques sur l'animal n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la reproduction, les données sur l'utilisation de celui-ci chez la femme enceinte sont limitées. Il est donc conseillé de n'utiliser le DUPI pendant la grossesse que lorsque le risque attendu est supérieur au risque sur le fœtus. De plus, par manque de donnée, l'allaitement n'est pas recommandé pour les patientes traitées, il faudra donc interrompre soit l'allaitement, soit le traitement durant cette période. (153)

7.2 Tralokinumab

Depuis janvier 2022, le tralokinumab (TRALO) bénéficie d'un avis favorable à son remboursement pour les adultes atteints de DA modéré à sévère nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la CICLO. (156)

L'efficacité du TRALO dans la DA a été étudiée à l'aide de 3 ECR de phase 3, contrôlés par placebo. Ces essais incluaient des adultes atteints de DA obtenant une réponse inadéquate aux DC. ECZTRA-1 et 2 évaluaient le TRALO en monothérapie pendant 52 semaines et dans ces études, le TRALO 300 mg toutes les deux semaines était significativement supérieur au placebo après 16 semaines de traitement selon les critères d'évaluation IGA et EASI-75. De plus, des améliorations précoces du prurit et du sommeil ont aussi été observées. Les patients répondeurs ont été randomisés pour 36 nouvelles semaines de traitement ou le TRALO toutes les 4 semaines s'est avéré efficace pour maintenir les résultats obtenus à la semaine 16. ECZTRA-3 est quant à lui un ECR de phase 3, contrôle par placebo visant à évaluer l'efficacité du TRALO en association avec des DC. Après 16 semaines de traitement, l'association TRALO et DC était significativement supérieure au placebo et DC. De plus, après 16 semaines de traitement, les patients sous TRALO ont utilisé 50% de DC en moins, ce qui suggère qu'une partie des résultats obtenus par le groupe placebo provient d'une « surconsommation » de DC. (157,158)

- **Effets indésirables**

Les résultats de 5 essais cliniques portant sur des adultes atteints de DA modéré à sévère ont été regroupés, au total 1605 patients ont reçu le TRALO et 680 ont reçu le placebo avec une incidence d'EI similaire. Les EI étaient pour la majorité d'intensité légère à modéré et les EI graves sont survenues moins fréquemment dans les groupes TRALO. Les EI les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures, les conjonctivites, les éosinophilies, les maux de tête ainsi que les réactions sur le site d'injection. L'évaluation du profil de sécurité sur le long terme correspondait à celui sur le court terme. (157–159)

- **Bon usage**

Le TRALO est un médicament faisant partie de la liste 1, il nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle et sa prescription initiale ainsi que son renouvellement sont réservés aux spécialistes en dermatologie, en pédiatrie, en médecine interne et en allergologie. Étant donné que le TRALO est classé comme médicament d'exception, sa prescription doit également se faire sur une ordonnance d'exception à 4 volets. (156)

Le TRALO doit être conservé au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C. Avant utilisation, le stylo doit être laissé à température ambiante, inférieur à 25°C, pendant 30 minutes. Une fois utilisé, le stylo doit être mis dans un collecteur DASRI. Si le TRALO est laissé en dehors du frigo, il doit être utilisé dans les 14 jours, puis jeté dans un collecteur DASRI. La solution doit être limpide à opalescente, incolore à jaune pâle. Si elle est trouble, décolorée ou contient des particules visibles, elle ne doit pas être utilisée. (156)

La posologie recommandée pour les adolescents et adultes atteints de DA est de 600 mg en dose de charge (4 injections de 150 mg), puis 300 mg toutes les deux semaines en sous-cutanée. Une diminution posologique à 300 mg toutes les 4 semaines doit être envisagée après 16 semaines de traitement, mais elle n'est pas appropriée pour les patients de plus de 100 kg. En cas d'oubli de dose, la dose doit être administrée dès que possible et le schéma d'administration doit être conservé aux dates prévues. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de plus de 65 ans, les insuffisants rénaux et hépatiques. Le

TRALO est utilisable avec DC ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ces derniers doivent être réservés aux zones sensibles. (156)

Les 4 injections de charges doivent être réalisées consécutivement, en choisissant des sites d'injections différents dans la même zone corporelle. Il est recommandé de changer de zone d'injection entre chaque injection et elles ne doivent pas avoir lieu dans les zones où la peau est sensible, endommagée ou en présence de cicatrice. Les injections se réalisent dans la cuisse, l'abdomen, dans un périmètre ne comprenant pas 5 centimètres autour du nombril, dans le haut du bras si l'injection est réalisée par un tiers. (156)

- **Précautions d'emploi**

Les précautions d'emploi par rapport à la vaccination, aux infections par des helminthes, aux réactions d'hypersensibilités, aux conjonctivites, kératites et vis-à-vis de la femme enceintes et allaitantes sont les mêmes que celles pour le DUPI (Cf dupilumab). (156)

Partie 3 : Élaboration de fiches techniques destinées aux officines pour l'accompagnement des patients atteints de dermatite atopiques traités par immunothérapies

1 Entretiens pharmaceutiques

1.1 Outil de pharmacie clinique

La société française de pharmacie clinique (SFPC) qualifie les entretiens pharmaceutiques comme « un moment d'échange privilégié entre le patient et son pharmacien, durant lequel le pharmacien recueille des informations, conseille le patient, émet des messages d'éducation et de prévention ». Les entretiens pharmaceutiques font partie intégrante de la pharmacie clinique, discipline « centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins ». (160,161)

En France, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance reste l'activité principale du pharmacien. Cependant, l'éducation thérapeutique se développe de plus en plus, à l'instar de la pratique pharmaceutique nord-américaine. C'est pourquoi la SFPC la place au cœur de ce qu'elle appelle le « plan pharmaceutique personnalisé ». À la suite d'un bilan de médication ou à la suite de la sollicitation directe de l'équipe de soin, un entretien pharmaceutique sera réalisé avec le patient. Cet entretien sera ciblé et aura pour objectif la pharmacothérapie et/ou l'adhésion du patient et/ou l'éducation thérapeutique. Le patient bénéficie entre autres à travers ce processus d'une expertise pharmaceutique clinique de ses données, de conseils de bon usage des produits de santé, ainsi que d'un plan de prise adéquat à sa situation. La personnalisation de la prise en charge autorise une adaptation optimale de celle-ci tant sur le plan pharmacologique que sur l'adhésion du patient. (161)

1.2 État des lieux des entretiens pharmaceutiques en France

À la suite de l'avènement de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans les années 1980-1990, l'organisation mondiale de la santé a décidé de proposer de la définir en 1996 comme une pratique qui « vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient ». (162)

Malgré son existence tacite, l'ETP n'est reconnue qu'en 2007 par la HAS. Elle est ensuite inscrite dans la loi Hôpital Patient Santé et Territoire de 2009 et dans la convention pharmaceutique de 2012. Elle autorise ARS à gérer les programmes d'ETP, et, octroie de nouvelles missions aux pharmaciens d'officine, dont celles consistant à participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement du patient. Dans le sillage du développement de l'ETP en France, des nouvelles missions autorisent le pharmacien d'officine à réaliser des entretiens pharmaceutiques d'accompagnement thérapeutique à leurs patients. (163)

À ce jour, 4 types d'entretiens pharmaceutiques réalisés par les pharmaciens officinaux bénéficient d'une rémunération par l'assurance maladie. Il s'agit du suivi des patients ayant un traitement chronique par anticoagulants oraux, de celui des patients ayant un traitement chronique par corticoïdes inhalés pour traiter un asthme, de celui des patients sous traitement anticancéreux par voie orale et dernièrement des entretiens de sensibilisation auprès des femmes enceintes. Différents textes réglementaires précisent les contours du financement des entretiens pharmaceutiques, mais ces textes décrivent pour beaucoup la relation entre l'assurance maladie et la profession. (164)

En tant que société savante, la SFPC a défini les entretiens pharmaceutiques, puis a élaboré un outil recensant les différents types d'entretiens adjoints aux objectifs à viser et à des informations pratiques. Par cet outil, la SFPC définit clairement un cadre général des entretiens pharmaceutiques facilitant leur mise en place et les pérennisant. (160)

1.3 Objectifs des entretiens pharmaceutiques selon la SFPC

- **Repérer les problèmes pharmacothérapeutiques**

Lors de l'entretien, à l'aide des éléments apportés par le patient, le pharmacien enrichi l'expertise pharmaceutique clinique ayant lieu en amont ou en aval de l'entretien. Cette analyse donne lieu éventuellement à des interventions pharmaceutiques au médecin prescripteur, à d'autre professionnel de santé, au patient, à son aidant en vue d'une amélioration de la prise en charge. (160,161)

- **Évaluer le comportement du patient**

L'un des intérêts premiers de l'entretien pharmaceutique est l'évaluation comportementale du patient dans sa gestion de la maladie et de son traitement. La bonne gestion thérapeutique du patient passe par un apprentissage pour gérer de façon pérenne des situations à risque comme l'anticipation d'un voyage, des vomissements, des diarrhées, d'une grossesse ou encore d'un désir de grossesse. (160)

Un autre point crucial de cette étape est l'évaluation de l'adhésion du patient à son traitement. Celle-ci se réalise à l'aide de scores validés ou par l'analyse de la régularité des renouvellements des traitements du patient. L'adhésion du patient à son traitement fluctue généralement dans le temps, il est important de ne pas préjuger d'une bonne ou d'une mauvaise adhésion de celui-ci, mais plutôt d'essayer d'identifier les difficultés rencontrées par le patient dans son adhésion thérapeutique. (160)

Le pharmacien évaluera également la prise médicamenteuse du patient relevant de l'automédication. Il est essentiel de rappeler au patient, l'importance d'avoir l'avis d'un professionnel de santé avant d'y recourir. Toute automédication ne provenant pas d'une pharmacie d'officine est donc à proscrire. Le rôle du pharmacien sera d'indiquer au patient les médicaments et les aliments pourvoyeurs d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques avec ses médicaments, ou incompatibles avec sa maladie. Il est aussi important d'inciter le patient à faire inscrire au dossier pharmaceutique par son pharmacien d'officine les médicaments, puisqu'ils ne sont pas forcément prescrits. (160)

- **Évaluer les connaissances et les compétences du patient**

L'entretien passera par l'évaluation des connaissances et des compétences du patient concernant sa pathologie, l'indication thérapeutique de ses médicaments et leurs mécanismes d'action, la posologie et le mode de prise de ceux-ci, le suivi clinico-biologique de sa maladie et de ses traitements et enfin, le suivi des EI possibles. Cette évaluation a lieu sous la forme de questions ouvertes, de jeux d'identification réalisés à l'aide de boîtes de médicaments ou de prescriptions, mais aussi via des questionnaires et des auto-questionnaires. (160)

L'amélioration de la gestion des EI conditionne de façon importante l'adhésion du patient au traitement. Pour cela, il faut évaluer la tolérance du patient à ses traitements, afin d'en évaluer l'impact sur sa qualité de vie. Si des EI imputables aux traitements sont identifiés, il est important de :

- les prévenir autant que possible en indiquant au patient les modalités de prise et les règles hygiéno-diététiques permettant les limitant au maximum
- d'indiquer la conduite à tenir en cas de survenue d'EI (consultation médicale, les urgences, la prise d'un traitement correcteur, une alternative thérapeutique ou un changement de galénique)
- éventuellement faire une déclaration de pharmacovigilance (160)

- **Évaluer l'organisation et l'autonomie du patient**

Pour être la plus objective possible, cette évaluation doit se faire en concertation avec les aidants. Il s'agit-là de proposer la solution la plus adaptée au patient en cas de problème tels qu'une livraison de médicament à domicile, la préparation de piluliers, la mise en place d'alarme afin de ne pas oublier la prise de médicament ou encore par des applications téléphoniques d'aide dans la gestion thérapeutique. Il est également important d'évaluer et d'informer le patient quant au parcours de soins dans lequel il évolue, partager des informations sur les rôles et les modalités de contact des différents acteurs de ce parcours. (160)

- **Repérer les besoins du patient**

En fonction des précédentes évaluations, le pharmacien établit les besoins et les freins du patient, notamment grâce à l'aide de questions ouvertes. Ceux-ci sont multiples et varient selon les patients : (160)

- besoins : amélioration symptomatique, diminution des EI, meilleure adéquation entre les traitements et le mode de vie, aidants, accès aux soins
- freins : moment des prises, isolement, complexité du schéma thérapeutiques, appétence au traitement (taille, comprimé, goût), ressources financières et couverture sociale, accès à l'information, motivations

Le pharmacien doit aider le patient à trouver ces solutions, ou proposer l'intervention de professionnels plus compétents tels que l'assistance sociale, diététicien, psychologue, kiné, médecin, etc. (160)

- **Évaluer de la compréhension du patient**

Le pharmacien doit s'assurer que toutes les informations ou conseils dispensés lors des échanges ont bien été compris. Cette étape clôture l'entretien avec un bilan sur les actions menées. (160)

- **Transmissions interprofessionnelles**

Le cœur de l'entretien pharmaceutique réside dans l'apport de compétence par une action pluridisciplinaire adaptée au patient. Au terme de l'entretien, il est donc important de transmettre les informations importantes aux autres professionnels de santé. Si des actions sont à entreprendre, elles doivent être clairement notifiées dans le document produit afin de faciliter l'interprofessionnalité. Il est préférable que cette transmission soit effectuée à l'aide d'outils sécurisés tels que des messageries sécurisées, le dossier médical partagé et le dossier pharmaceutique. (160)

1.4 Participation du pharmacien aux entretiens pharmaceutiques

À ce jour, contrairement à d'autres nouvelles missions qui ont su être rapidement adoptées par les officinaux, très peu de pharmaciens proposent des entretiens pharmaceutiques. Les différentes raisons évoquées sont le manque de temps, le manque de personnel, le manque de formation, l'absence d'un espace dédié, ainsi que des démarches administratives trop chronophages. Il y a donc une dichotomie entre le réel intérêt que porte la profession à ses nouvelles missions et la participation des officinaux à celles-ci. De plus, l'ubiquité qu'a demandée la gestion de la crise de la COVID-19 ces dernières années n'a fait qu'accroître cette antinomie, par sa mobilisation fréquente de l'espace de confidentialité, mais surtout par sa mobilisation constante des équipes officinales à travers les TROD et la vaccination. (165,166)

1.5 Intérêt de l'entretien pharmaceutique dans la dermatite atopique

La DA est une affection cutanée chronique ayant un impact significatif sur leur qualité de vie. De nombreux échecs thérapeutiques sont constatés, souvent en raison de divers facteurs, notamment (167) :

- la lassitude des parents et des patients face à la récurrence des poussées de la maladie
- la complexité des traitements prescrits
- la corticophobie des patients et des professionnels de santé (dont le pharmacien)
- les effets secondaires de certains traitements
- les échecs thérapeutiques précédents et le coût des médicaments
- un manque d'information ou, au contraire, une surcharge d'informations contradictoires provenant de différentes sources de santé

2 Proposition de conduite d'entretien pharmaceutique

2.1 Prérequis

- **Aménagement d'un espace de confidentialité**

Pour mener à bien l'entretien pharmaceutique, il est obligatoire de disposer d'un espace confidentiel aménagé. Cela garantit la confidentialité du dialogue et crée un environnement calme propice au confort du patient, contribuant ainsi à améliorer la qualité de l'échange. Ce lieu dédié prend la forme d'un comptoir isolé, d'un bureau ou d'une salle spécifique.

- **Formation du personnel**

Le bon déroulé de l'entretien réside dans la transmission de compétences entre le professionnel de santé et le patient. Il est donc primordial que celles-ci soient bonnes et actualisées. Les compétences nécessaires à l'entretien pharmaceutique sont des compétences :

- techniques : afin d'informer le patient avec des informations correctes et actuelles. Le pharmacien a la capacité de se former s'il le souhaite via le développement de formation continu (obligation légale), mais aussi par des supports validés, tels que des e-learning, de la veille documentaire avec des revues pharmaceutiques, des congrès et conférences.
- relationnelles et pédagogiques : pour favoriser le partenariat, le professionnel adopte une posture éducative, choisit des outils pédagogiques adaptés afin de faciliter l'adhésion et l'acquisition de compétences par le patient.
- organisationnelles : pour planifier les actions et conduire le projet jusqu'à la fin, gérer le temps des entretiens sans déborder, maintenir des dossiers patient complets et précis permettant un bon suivi du patient et une bonne communication interprofessionnelle

- **Aménagement d'un temps dédié**

Allouer un créneau spécifique pour l'entretien pharmaceutique est crucial. Idéalement, il devrait coïncider avec la visite pour la dispensation de l'ordonnance. En cas de contraintes de temps, fixer un rendez-vous est préférable pour garantir la qualité de l'entretien plutôt que de le raccourcir. Les entretiens de suivi peuvent se faire sur un comptoir isolé lors des renouvellements d'ordonnances, car ils sont plus brefs.

2.2 Mise en place

- **Patients cibles**

Il y a trois types de catégories de patients éligibles à l'entretien pharmaceutique :

- patients traités par inhibiteurs de JAK/interleukines
- patients traités par CICLO
- patients traités par des DC/ITC

Les individus sous traitement DC dont le contrôle de la DA demeure insatisfaisant sont généralement pris en charge par leur médecin généraliste. Contrairement à ces patients, ceux traités par ITC sont forcément suivis par un dermatologue. Cependant, la désertification médicale, qui touche aussi bien les médecins traitants que les dermatologues, mène à des prescriptions couvrant de longues périodes potentiellement inadaptées à un moment donné. Il est utile de rappeler à ces patients les règles de bon usage de leur traitement, de discuter des alternatives thérapeutiques si la situation ne s'améliore pas à l'avenir, mais aussi de les encourager à voir ou revoir un dermatologue.

- **Objectifs généraux**

Les objectifs globaux orientant le ou les entretiens sont simples, visant à restreindre le nombre d'entretiens tout en se concentrant sur les aspects essentiels pour le patient.

- Patients traités par CICLO ou inhibiteurs de JAK/Interleukines :
 - bon usage de leur traitement
 - amélioration de l'adhésion thérapeutique et de l'observance
 - bon usage des traitements topiques
 - connaître les règles hygiéno-diététiques de la DA
 - encourager à revoir un spécialiste si besoin
- Patients traités par des DC/ITC et insuffisamment contrôlés :
 - bon usage des traitements topiques
 - amélioration de l'adhésion thérapeutique et de l'observance
 - connaître les règles hygiéno-diététiques de la DA
 - encourager à revoir un spécialiste si besoin

- **Nombre et durée des entretiens**

Il est préférable de ne mettre en place qu'un seul entretien pharmaceutique d'une trentaine de minutes, car les patients cibles sont jeunes, donc généralement peu disponibles. L'objectif est d'augmenter le nombre de patients en mesure d'y participer, comme la fréquence et la durée de ces derniers constituent souvent un obstacle à leur réalisation, que ce soit du côté des patients, mais aussi des pharmaciens. Toutefois, le nombre d'entretiens est adaptable aux besoins spécifiques des patients. Afin d'optimiser au mieux cet entretien, il faut procéder à une évaluation préalable via un court entretien d'évaluation, permettant ainsi d'ajuster au maximum l'entretien aux patients. Une fois l'entretien accompli, il est envisageable de proposer un entretien de suivi annuel.

- **Consentement**

Si le patient est intéressé, le prélude de l'entretien est le recueil de son consentement ou de celui de ses représentants légaux. Rien ne commence sans cet accord et le patient doit être informé qu'il lui est possible de quitter la démarche à n'importe quel moment, sans préjudice.

2.3 Prologue de l'entretien

Pour débiter, le pharmacien se présente et établit une première rencontre, puis présente l'entretien pharmaceutique, explique l'intérêt de la participation, expose les objectifs, tout en vérifiant l'aptitude du patient à prendre part à cet entretien. Cette étape revêt une grande importance, car elle établit la relation entre le soignant et le soigné.

2.4 Préparation de l'entretien

En amont de l'entretien, le pharmacien collecte l'ensemble des informations nécessaires à sa réalisation. Ces informations émanent de différentes sources comme les ordonnances, les analyses médicales, les comptes rendus médicaux, le patient, son entourage, le dossier pharmaceutique, le dossier médical partagé. Le but de ce recueil est de réaliser une analyse pharmaceutique préalable, visant à déceler d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique.

Avant de recueillir toute information, il est essentiel d'expliquer aux patients la confidentialité de leurs données. Aucun partage de données, même avec un professionnel de santé, ne sera fait sans le consentement du patient. De plus, en ce qui concerne les données, il est impératif de mettre en place des procédures assurant la sécurité et la confidentialité de ces informations.

2.5 Entretien d'évaluation

Pour l'entretien, le pharmacien va personnaliser son expertise au profit du patient. L'entretien d'évaluation offre au pharmacien l'opportunité d'identifier les besoins et les obstacles du patient, ainsi que les axes de travail spécifiques pour atteindre les objectifs globaux de l'entretien.

La fiche d'aide à l'entretien d'évaluation a été conçue dans un format visuel et concis, facilitant ainsi son utilisation par le pharmacien d'officine. Ce bref entretien dure une dizaine de minutes. Sa courte durée lui assure de la flexibilité. Idéalement, si le patient accepte de participer à l'entretien pharmaceutique, l'entretien d'évaluation se déroule dans la continuité de sa présentation. En cas d'indisponibilité du patient à ce moment-là, un bref rendez-vous doit être proposé. Si cela n'est pas possible, l'entretien d'évaluation se réalise au début de l'entretien pharmaceutique, bien que cette option laisse moins de place à la préparation.

La fiche se divise en deux sections bien définies :

- la première partie recueille les informations générales concernant le patient ainsi que ses traitements.
- la deuxième partie propose des éléments pour l'évaluation de divers aspects tels que l'observance, les besoins, les freins, l'état psychologique, avec une zone dédiée pour les remarques. De plus, un espace est prévu pour que le pharmacien d'officine puisse ajouter un commentaire bilan.

Nom :	Prénom :
Age :	Poids :
Adresse :	
Médecin traitant :	Dermatologue/Pédiatre :

Inhibiteurs de JAK ou d'interleukines prescrits	Posologie	Médecin prescripteur
Médicaments prescrits au long cours	Posologie	Médecin prescripteur
Autres médicaments/compléments alimentaires/historique des prescriptions		

Pour gagner du temps, le pharmacien doit préalablement remplir la première section de la fiche avec les données issues de son logiciel et celles obtenues lors des prises d'informations antérieures auprès du patient. Pendant l'entretien, il est nécessaire de compléter les sections manquantes et de vérifier avec le patient que tous les traitements sont correctement consignés sur la fiche. Cette approche évaluera la compréhension du patient concernant ses traitements, notamment en ce qui concerne l'indication, la posologie et le mode d'administration, tout en identifiant d'éventuelles interventions pharmaceutiques nécessaires.

Adhésion thérapeutique du patient (Questionnaire Girerd) :

Avez-vous oublié de prendre vos médicaments aujourd'hui ? :

Depuis votre dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? :

Vous est-il arrivé de prendre vos médicaments en retard par rapport à l'heure habituelle ? :

Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? :

Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? :

Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? :

Quels sont les besoins et les freins du patient :

Etat psychologique du patient :

Comment le patient vit-il sa maladie de façon globale ? :

Sa pathologie le freine-t-il dans certaines situations (sport, activité) ? :

A-t-il une bonne qualité de sommeil ? :

Arrive-t-il à avoir une vie sociale comme il le souhaite ? :

A-t-il raté des journées d'écoles ou de travail dernièrement dû à sa pathologie ? :

Bilan de l'entretien d'évaluation :

Remarques/Questions du patient :

Date et heure de l'entretien pharmaceutique :

Figure 15 : Entretien d'évaluation

La seconde partie est principalement renseignée à l'aide de questions fermées et ouvertes, encourageant le patient à s'exprimer librement. Son objectif est d'explorer les attentes du patient, telles que la réduction des effets indésirables ou l'amélioration clinique, ainsi que d'identifier les obstacles potentiels, tels que des mesures hygiéno-diététiques contraignantes, une faible adhésion thérapeutique ou une forme galénique inadéquate. Grâce à ces données, le pharmacien d'officine proposera par la suite des solutions adaptées.

2.6 Déroulement de l'entretien pharmaceutique

L'entretien se concentrera sur des thèmes préalablement définis en fonction des besoins du patient. Pour faciliter cette approche, le guide d'entretien est compartimenté, offrant au pharmacien de sélectionner uniquement les thèmes nécessaires à l'entretien. Les sections relatives à la CICLO, aux règles hygiéno-diététiques et aux traitements topiques sont simplifiées pour une consultation aisée. En revanche, la partie sur les inhibiteurs de JAK/interleukines nécessite une préparation avec le surlignage des points spécifiques à aborder en fonction du médicament du patient. Il est important de noter que cet outil n'a pas pour objectif d'être suivi de manière rigide, l'entretien devant suivre sa propre dynamique. Ainsi, l'ordre des thèmes abordés dépendra des besoins du patient et du déroulement de l'entretien.

Pour commencer l'entretien, un accueil chaleureux et une ouverture non liée au sujet sont essentiels pour briser la glace. S'installer à côté du patient, à la même hauteur, faciliter la communication. Une structure logique, semi-directive, assure une conversation fluide avec des questions ouvertes hiérarchisées, permettant des ajustements en fonction des réponses. Cela demande une préparation minutieuse et une connaissance approfondie du sujet pour explorer les points pertinents. Le dialogue doit se faire avec des mots simples et compréhensibles par le patient. Les signes non verbaux, comme les sourires et les hochements de tête, sont importants, tout comme la reformulation et les relances pour clarifier et approfondir des propos. Il faut également laisser le patient s'exprimer et trouver ses propres solutions quand cela est possible.

2.7 Instructions pour le patient

Il est opportun d'initier l'entretien par la partie sur les inhibiteurs de JAK/interleukines ou sur la CICLO selon le médicament du patient. Il est préférable d'initier l'entretien par des questions ouvertes sur l'adhésion et l'observance du patient pour donner plus de cohérence au déroulé de l'entretien. Cependant, la suite de la partie est modulable selon le cheminement qui prend l'entretien et les points qu'aborde le patient. Pour le patient traité par DC ou par ITC, l'entretien sera plus succinct et portera dans un premier temps sur les traitements topiques, puis sur les règles hygiéno-diététiques.

2.7.1 Inhibiteurs de JAK et d'interleukines

- **Traitement et adhésion**

Traitement et adhésion



- **Seul le prescripteur est habilité à changer la posologie au regard des données clinico-biologiques**
- **Insister sur l'adhésion (pilulier si besoin, alarmes, endroit stratégique)**
- **Ne pas attendre de ne plus avoir de médicaments avant d'aller à la pharmacie**



- **Informer les professionnels de santé de son traitement (Médecin traitant, infirmier, pharmacien)**
- **Éviter l'automédication et demander conseil à son pharmacien**
- **Avoir une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer**

Figure 16 : Traitement et adhésion des inhibiteurs de JAK et d'interleukines

Pour assurer l'adhésion au traitement, il est impératif que le patient ait une compréhension claire de sa médication. Ces médicaments agissent en tant qu'immunosuppresseurs, réduisant ainsi le dysfonctionnement immunitaire associé à la DA. Il est essentiel que le patient comprenne que le traitement vise à atténuer la fréquence et la gravité des poussées aiguës, mais qu'il ne conduit pas à une résolution complète de la maladie.

L'adhésion au traitement contrôle au mieux la DA, ceci implique la stricte observance de la posologie prescrite, mais aussi la prévention de tout oubli de prise. Pour parer à ces oublis, il est conseillé d'intégrer la prise médicamenteuse à une activité quotidienne régulière, comme un repas ou une routine. Dans le cas des injections de DUPI/TRALO, l'utilisation de rappels sur le smartphone facilite la gestion des prises. De plus, pour éviter tout oubli ou retard, il est recommandé au patient d'adopter des mesures proactives, telles que contacter la pharmacie dès qu'il ne reste plus qu'une semaine de traitement, que ce soit pour renouveler l'ordonnance ou commander ses médicaments.

Le rôle du pharmacien d'officine revêt une importance cruciale dans la sensibilisation à l'automédication. Lorsqu'il est sollicité pour des conseils, il doit tenir compte de l'immunosuppression chez le patient sous traitement. Ainsi, il est vivement conseillé d'éviter toute forme d'automédication, en faveur d'une consultation préalable avec un professionnel de la santé. L'équipe officinale a également pour mission de vérifier les médicaments consommés par le patient. De plus, il est essentiel de sensibiliser le patient à l'importance de divulguer son traitement aux professionnels de la santé pour prévenir d'éventuelles interactions médicamenteuses et tout risque infectieux.

Le pharmacien d'officine doit insister sur la nécessité pour les femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant leur traitement avec des inhibiteurs de JAK/interleukines, en raison du risque tératogène associé. Il faut toutefois rassurer la patiente en précisant que la contraception est nécessaire uniquement jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement pour l'UPA et l'ABRO au-delà duquel une grossesse est envisageable. Le délai pour le BAR est d'une semaine, tandis que le DUPI et le TRALO ne requièrent pas de délai entre l'arrêt du traitement et la fin de la contraception.

- **Conservation et administration**

Conservation et Administration

- **Conservation au frigo, entre 2 et 8°C (Dupilumab/Tralokinumab)**
- **Conservation 14 jours à <25°C : noter la date de sortie sur la boîte (Dupilumab/Tralokinumab)**
- **Injection en SC à intervalles réguliers (Dupilumab/Tralokinumab)**
- **Changer de site à chaque injection : Cuisse /abdomen et deltoïde par un tiers (Dupilumab/Tralokinumab)**
- **Ne pas réaliser d'injections sur une zone présentant un hématome/cicatrice (Dupilumab/Tralokinumab)**
- **La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle (Dupilumab/Tralokinumab)**
- **Sortir le médicament 30 à 45 minutes à température ambiante avant l'injection (Tralokinumab)**
- **Sortir le médicament 45 minutes à température ambiante avant l'injection (Dupilumab)**
- **Pas de modalités particulières de conservation (Jaki)**
- **Prise avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau, à heure fixe et régulière (Jaki)**
- **Prise avec nourriture en cas de nausées (Abrocitinib)**

Figure 17 : Conservation et administration des inhibiteurs de JAK et d'interleukines

Les inhibiteurs d'interleukines sont à conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 degrés Celsius sans interruption de la chaîne du froid, mais ils peuvent être sortis à une température maximale de 25 degrés Celsius pendant 14 jours maximum sur la durée de vie du médicament. Le patient doit noter la date d'interruption de la chaîne du froid sur l'emballage s'il conserve le médicament hors du réfrigérateur.

Il est recommandé de sortir le TRALO du réfrigérateur 30 minutes avant une injection avec une seringue, 45 minutes avec un stylo, tandis que le DUPI doit être retiré 45 minutes avant l'injection. La solution doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle. Les stylos et les seringues sont à usage unique, et les injections, administrées en sous-cutané dans la cuisse, l'abdomen ou le deltoïde, nécessitent une rotation des sites pour éviter des réactions locales. Les sites d'injection ne doivent pas présenter d'hématome ni de cicatrice.

Les inhibiteurs de JAK ne nécessitent pas de conditions de conservation spécifiques. Il est recommandé de les prendre à heure fixe, soit pendant un repas, soit en dehors, accompagnés d'un grand verre d'eau. En cas de nausées, l'ABRO devrait être pris durant un repas pour atténuer ces symptômes.

- **Oubli de prise**

Que faire en cas d'oubli de prise

- 
- Prendre le comprimé dès que possible si la journée n'est pas passée et reprendre le schéma habituel le lendemain. Si la journée est passée, sauter la prise et prendre le comprimé suivant à l'heure prévue, sans doubler la dose (Baricitinib/Upadacitinib)
 - Prendre le comprimé dès que possible si l'heure de prise prévue était il y a moins de 12h00 et reprendre le schéma habituel. Si elle était il y a plus de 12h00, sauter la prise et prendre le comprimé suivant à l'heure prévue, sans doubler la dose (Abrocitinib)
- 
- Réaliser l'injection dès que possible. Si elle est réalisée dans les 7 jours, reprendre le schéma classique (tous les 14 jours ou tous les 28j) sans rien changer. Si les injections sont hebdomadaires ou si l'oubli est >7 jours, réaliser l'injection et décaler la date de la prochaine injection (Dupilumab)
 - Réaliser l'injection dès que possible et reprendre le schéma aux dates prévues (Tralokinumab)

Figure 18 : Que faire en cas d'oubli de prise des inhibiteurs de JAK et d'interleukines

Il est crucial que le patient développe les compétences nécessaires pour réagir en cas d'oubli de prise, car la marche à suivre varie en fonction du médicament et du délai de l'oubli. Parallèlement, il est fondamental de rappeler au patient qu'en aucun cas, il ne doit doubler les doses pour compléter un oubli éventuel. En cas de doute, il doit contacter un professionnel de la santé tel que son médecin ou son pharmacien, qui confirmera la démarche à suivre.

- **Règle hygiéno-diététiques**

Règles hygiéno-diététiques

- 
- Prévenir au maximum le risque infectieux
 - En cas de plaie : lavage à l'eau savonneuse puis désinfecter avec un antiseptique local (Jaki)
- 
- Vaccination à jour : Les vaccins vivants sont CI pendant le traitement
 - Éviter le tabac : Proposer les substituts nicotiniques (Jaki)
 - Ne pas manger de pamplemousse (Upadacitinib)
- 
- Avoir une alimentation équilibrée, car les JAKI sont hypercholestérolémiants (Jaki)
 - Devant l'augmentation du risque de cancer cutané : Éviter l'exposition solaire, appliquer de l'indice 50 lorsque l'exposition dépasse 20 minutes, consulter fréquemment un dermatologue (Jaki)

Figure 19 : Règles hygiéno-diététiques des inhibiteurs de JAK et d'interleukines

Dans un premier temps, il est important d'informer le patient que son traitement l'expose à un risque infectieux supérieur aux autres personnes. Selon le médicament utilisé, le risque infectieux diffère et donc les règles hygiéno-diététiques également.

Les inhibiteurs de JAK et le TRALO augmentent le risque d'infections des voies respiratoires. Afin de minimiser ce risque, quelques recommandations existent telles que le maintien d'une bonne hygiène des mains, l'évitement du contact étroit avec des personnes malades, le port du masque dans des endroits densément peuplés pendant les périodes épidémiques, le maintien des vaccinations à jour (notamment contre la grippe et les infections respiratoires), la ventilation régulière des espaces et le nettoyage fréquent des surfaces touchées.

Pour limiter la survenue d'épisodes de zona et d'herpes dont l'incidence augmente sous inhibiteur de JAK, il faut éviter les contacts directs avec les lésions actives ; utiliser des préservatifs ; se protéger du soleil, notamment au niveau labial et gérer son stress.

Les inhibiteurs de JAK accroissent également le risque d'infection urinaire. Ce risque étant plus faible chez les hommes, il convient de rappeler les règles hygiéno-diététiques que chez les femmes. Il faut avoir une bonne hydratation ; éviter la rétention urinaire ; se nettoyer de l'avant vers l'arrière ; avoir une miction après les rapports sexuels ; éviter les produits de toilette irritants ainsi que la sur toilette intime.

Le DUPI et le TRALO augmentent le risque de conjonctivites infectieuses et d'infections à helminthes. Afin de limiter ces risques, une bonne hygiène oculaire est recommandée ; l'utilisation de mouchoirs en papier jetables pour essuyer les yeux et de ne pas partager les objets tels que les serviettes ou le maquillage. Il faut aussi avoir une bonne hygiène des mains ; ne boire que de l'eau potable, bien cuire les viandes/poissons, laver soigneusement les fruits/légumes ; déparasiter régulièrement ses animaux de compagnie.

Les blessures constituent un risque d'infection, il est donc conseillé de surveiller toute coupure. Il faut effectuer un rinçage de la plaie à l'eau et au savon, puis utiliser un antiseptique incolore. De plus, il faut informer le patient des signes de surinfection tels que chaleur locale, rougeur, gonflement, augmentation de la douleur et présence d'un écoulement purulent.

Pour les inhibiteurs de JAK, une alimentation équilibrée et l'arrêt du tabac sont fortement recommandés pour prévenir les accidents cardiovasculaires. Une activité physique régulière, idéalement adaptée à la pathologie (éviter les piscines très chlorées ou la course en cas de pic de pollution), est également conseillée. À l'exception du pamplemousse, déconseillé avec l'UPA, aucune restriction alimentaire n'est imposée.

Les inhibiteurs de JAK accroissent le risque de cancer cutané. Pour minimiser ce risque, il est essentiel de se protéger du soleil en utilisant une crème solaire avec un facteur de protection solaire important, en portant des vêtements couvrants et en particulièrement l'exposition au soleil, surtout pendant les heures les plus chaudes.

- **Voyage et période estivale**

Voyages et période estivale



- **Consulter la médecine des voyages et des vaccinations internationales (Si besoin, dérogation de vaccination) : En cas de voyage dans des zones à "risque", un programme de vaccination adapté et une prévention infectieuse doivent être mis en place plusieurs mois avant le voyage**



- **Garantir son traitement sur place : Prévoir suffisamment de traitement pour le voyage, faire une ou deux copies de son ordonnance, adapter sa prise aux horaires locaux, anticiper la conservation des médicaments pendant le transport et sur place afin de ne pas avoir de rupture de la chaîne du froid**

- **Vérifier sa couverture d'assurance (couverture des frais médicaux, hospitalisation etc)**
- **Prendre suffisamment de protection solaire**

Figure 20 : Voyages et période estivale pour les inhibiteurs de JAK et d'interleukines

Le patient doit préparer son départ en vacances à l'étranger de manière consciencieuse. Avant le départ, une consultation auprès du service de médecine des voyages est essentielle pour les conseils sur les prophylaxies et les vaccinations s'il y a lieu. Il est impératif de vérifier si son assurance couvre les frais médicaux et inclut le rapatriement en cas de problème. Le patient doit aussi anticiper ses absences en constituant un approvisionnement adéquat en médicaments, nécessitant une dérogation de la sécurité sociale si le voyage se déroule sur une période supérieure à 3 mois. Pendant les voyages en avion, ses médicaments doivent être placés dans son bagage à main. Il convient de prévoir avec la compagnie le transport de médicaments adaptés à la chaîne du froid. Il est également pertinent de se rappeler que les DOM-TOM font partie de la France.

Il est conseillé au patient d'ajuster l'heure de prise de ses médicaments selon le fuseau horaire du pays où il se trouve, particulièrement en cas de décalage horaire dépassant quatre heures. Pour un décalage inférieur à quatre heures, il est recommandé de conserver la même heure de prise qu'en France.

Comme expliqué précédemment, les inhibiteurs de JAK exposent à un risque accru de cancer cutané. Il convient de leur rappeler d'être particulièrement vigilants pendant la période estivale vis-à-vis de l'exposition solaire.

- **Signes d'alertes**

Signes d'alerte

Des signes d'alerte sont à surveiller tout au long du traitement. Il est important que le patient sache les repérer et réagir rapidement pour avoir une prise en charge précoce et optimale.

- 
 - **Infection** : Fièvre, transpiration, diarrhée, nausée, vomissement, maux de gorge, toux, essoufflement, fatigue, brûlures mictionnelles, brûlures et démangeaisons vaginales, pertes blanchâtres, peau rouge enflée et douloureuse, plaques blanchâtres au niveau buccal, problèmes dentaires (Jaki +)
- 
 - **Zona** : Éruption cutanée ou ampoules, apparition unilatérale, démangeaisons, picotements, sensation de brûlure, fièvre (Jaki)
 - **Cancer cutané** : Apparition d'une lésion cutanée ou modification d'une lésion existante (Jaki)
 - **Problèmes hépatiques** : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleurs abdominales, urines foncées, nausées, vomissements (Jaki)
- 
 - **Anémie** : Fatigue, baisse d'énergie, essoufflement, teint pâle (Jaki)
 - **Problèmes thromboemboliques** : Douleur thoracique, douleur s'étendant à la mâchoire/bras, sueurs froides, difficulté à respirer, essoufflement, douleur/rougeur/gonflement/engourdissement d'un membre, difficulté d'élocution, paralysie unilatérale (Jaki)
- 
 - **Conjonctivite/Kératite** : Oeil rouge, larmoiement, démangeaison, œdème palpébral, picotements, vision flou, douleur, photosensibilisation (Dupilumab/Tralokinumab)
- 
 - **Infection par helminthe** : Diarrhées, nausées, vomissements, perte de poids, malaise général, ver dans les selles ou les sous-vêtements, prurit anal (Dupilumab/Tralokinumab)
 - **Arthralgie** : Douleur articulaire (Dupilumab)

Figure 21 : Signes d'alerte des inhibiteurs de JAK et d'interleukines

Le patient doit être conscient, sans que cela suscite de l'inquiétude, que tout traitement engendre possiblement des effets indésirables nécessitant une attention particulière et une consultation médicale. De façon générale, les inhibiteurs des JAK augmentent le risque d'infections, de cancers cutanés et de problèmes thromboemboliques. Il est donc crucial que le patient respecte les surveillances recommandées et consulte son médecin en cas de besoin. Il est également important de rester vigilant quant à tout signe d'anémie ou de problème hépatique. En ce qui concerne les inhibiteurs d'interleukines, les principaux effets indésirables sont les conjonctivites et les infections parasitaires, mais aussi l'arthralgie.

2.7.2 Ciclosporine

- **Traitement et adhésion**

Traitement et adhésion



- Seul le prescripteur est habilité à changer la posologie au regard des données clinico-biologiques
- Insister sur l'adhésion (pilulier si besoin, alarmes, endroit stratégique)
- Ne pas attendre de ne plus avoir de médicament avant d'aller à la pharmacie
- Informer les professionnels de santé de son traitement (Médecin traitant, infirmier, pharmacien)
- Éviter l'automédication ou demander conseil à son pharmacien
- Informer son praticien en cas de grossesse ou désir de grossesse

Figure 22 : Traitement et adhésion de la ciclosporine

Cette partie est la même que celle pour les inhibiteurs de JAK et d'interleukines, donc s'y référer (Cf 2.7.1 Inhibiteurs de JAK et d'interleukines). La seule différence réside dans le fait que la CICLO n'a pas montré d'action tératogène chez l'animal et les données chez l'humain sont rassurantes à cet égard. Cependant, il faut informer son praticien en cas de projet de grossesse, car le praticien pourrait envisager un changement de traitement afin de minimiser les risques potentiels. De plus, bien que très peu de CICLO passe dans le lait maternel (<1%), l'allaitement est déconseillé.

- **Posologie, conservation et administration**

Posologie, conservation et Administration



- Posologie répartie en 2 prises à 12h00 d'intervalle
- Cisloporinémie pour adapter la posologie
- La solution se dilue dans un liquide froid et doit être avalée directement après dilution
- Les capsules doivent être avalées avec un verre d'eau, mais il est possible de les macher
- La solution buvable se conserve 2 mois après ouverture, dans un endroit frais
- La pipette doit être rincée à l'eau et essuyée avec un mouchoir à usage unique après chaque utilisation avant d'être remise dans la solution
- En cas d'oubli : Si moins de 2h00 se sont écoulées, prendre la prise sans décaler la suivante. Si plus de 2h00 se sont écoulées, sauter la prise, mais sans décaler ni doubler la suivante
- En cas de vomissement dans l'heure suivant la prise, reprendre une prise sans décaler la suivante

Figure 23 : Posologie, conservation et administration de la ciclosporine

La CICLO doit être prise deux fois par jour, à un intervalle de 12 heures, bien que cet écart puisse être ajusté à 10 heures selon le mode de vie, en accord avec le médecin. Les dosages de CICLO doivent s'effectuer dans les 24 heures suivant la prise, généralement juste avant la prochaine prise. Ces dosages permettent de limiter la toxicité de la CICLO. Les capsules peuvent être avalées telles quelles ou mâchées, accompagnées d'un grand verre d'eau. Quant à la solution buvable, elle doit être diluée dans un liquide froid et consommée immédiatement après dilution. Après chaque prise, il est essentiel de rincer la pipette à l'eau et de l'essuyer avec un mouchoir à usage unique avant de la remettre dans le flacon. Une fois ouvert, le flacon peut être conservé pendant deux mois dans un endroit frais, sans nécessité de réfrigération.

En cas d'oubli de prise ou de vomissement, il est crucial que le patient soit familiarisé avec les procédures à suivre, car ces circonstances sont propices aux erreurs. En plus de la conduite à tenir, il est essentiel de lui communiquer que, en cas de doute, il peut se rapprocher de son médecin ou de son pharmacien pour obtenir des conseils sur la marche à suivre.

- **Voyages et période estivale**



Figure 24 : Voyages et période estivale pour la ciclosporine

Cette partie est la même que celle pour les inhibiteurs de JAK et d'interleukines, donc s'y référer (Cf 2.7.1 Inhibiteurs de JAK et d'interleukines).

- **Règles hygiéno-diététiques**

Règles hygiéno-diététiques

- 
- Les vaccination contre la grippe, la covid et les pneumocoques sont recommandées et les vaccins vivants sont CI
 - Bien se protéger du soleil même lors d'une faible exposition
- 
- Avoir une très bonne hygiène dentaire et consulter son dentiste tous les 6 mois
 - Bien respecter les contrôles tensionnels et connaître les normes afin d'informer le prescripteur en cas de problème
- 
- Les prises de sang de contrôle de la concentration sanguine de Ciclosporine doivent être faites le matin sans avoir pris la Ciclosporine
 - Médicament MMTE, il faut donc conserver la spécialité avec laquelle on est stabilisé
 - Boire 1,5 L d'eau par jour
 - Éviter la consommation de pamplemousse et celle d'alcool
 - Prévenir au maximum le risque infectieux
 - En cas de plaie : lavage à l'eau savonneuse puis désinfecter avec un antiseptique local

Figure 25 : Règles hygiéno-diététiques de la ciclosporine

En tant qu'immunosuppresseur, la CICLO requiert une observance de règles hygiéno-diététiques. Les vaccinations contre la grippe, le COVID et les pneumocoques sont vivement recommandées, tandis que l'administration de vaccins vivants atténués est contre-indiquée.

En raison de son association avec un risque accru de cancer cutané, il est impératif que le patient prenne des mesures préventives, telles que l'application régulière d'une crème solaire à fort indice de protection, même lors des journées à faible exposition au soleil.

La CICLO est un médicament à marge thérapeutique étroite, il faut donc conserver la spécialité avec laquelle le patient s'est stabilisé. De plus, durant le traitement, il est important de réaliser des ciclosporinémies et des créatinémies. La consommation de pamplemousse et d'alcool interfère avec le métabolisme hépatique de la CICLO, elle est donc déconseillée.

La CICLO, en tant qu'immunosuppresseur, augmente le risque d'infections. Les personnes sous CICLO doivent prendre des précautions pour réduire ce risque, notamment en se lavant régulièrement les mains, en évitant les personnes malades et en suivant les directives médicales (cf. 2.7.1 Inhibiteurs de JAK et d'interleukines). Il est également recommandé de boire au moins 1,5 L d'eau par jour pour minimiser l'atteinte rénale.

Les prises de sang visant à contrôler la concentration sanguine de CICLO doivent être effectuées le matin, avant la prise du médicament. Le patient est encouragé à apporter sa dose avec lui et à la prendre immédiatement après le prélèvement sanguin.

En raison des effets potentiels de la CICLO sur la tension artérielle et le développement d'hypertrophies gingivales, le patient doit être vigilant en vérifiant régulièrement sa tension artérielle et l'état de ses gencives. Il est impératif qu'il soit conscient des normes tensionnelles recommandées et qu'il consulte son dentiste tous les 6 mois pour un suivi dentaire régulier. Cette vigilance contribue à la gestion proactive des effets secondaires associés à la CICLO.

• Signes d'alerte

Signes d'alerte

Des signes d'alerte sont à surveiller tout au long du traitement. Il est important que le patient sache les repérer et réagir rapidement pour avoir une prise en charge précoce et optimal.

- 
 - **Infection : Fièvre, transpiration, diarrhée, nausée, vomissement, maux de gorge, toux, essoufflement, fatigue, brûlures mictionnelles, brûlures et démangeaisons vaginales, pertes blanchâtres, peau rouge enflée et douloureuse, plaques blanchâtres au niveau buccal, problèmes dentaires**
 - **Hypertension artérielle : Maux de tête, bourdonnement dans les oreilles, vision floue, vertiges, mesures tensionnelles hautes**
- 
 - **Cancer cutané : Apparition d'une lésion cutanée ou modification d'une lésion existante**
 - **Problèmes hépatiques : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleurs abdominales, urines foncées, nausées, vomissements**
- 
 - **Problèmes renaux : Fatigue, oligurie, hématurie, nausées/vomissements, oedème des membres inférieurs**
 - **Problèmes bucco-dentaires : hypertrophie gingivale, saignement des gencives, œdème**
 - **Problèmes neurologiques : Convulsions, tremblements, maux de tête sévères, changements d'humeur**

Figure 26 : Signes d'alerte de la ciclosporine

Il est essentiel que le patient, sans céder à l'inquiétude, soit conscient que tout traitement, y compris le sien, peut engendrer des effets indésirables. La vigilance s'impose, les patients doivent être attentifs aux signes évoquant une infection et consulter en cas de doute. Comme mentionné précédemment, la surveillance fréquente de la tension artérielle et de l'état des gencives est incontournable, et toute anomalie devrait inciter à consulter un praticien. En cas de manifestations cutanées, de tremblements ou de convulsions, la consultation médicale est impérative. Enfin, la CICLO étant néphrotoxique et hépatotoxique, les patients doivent signaler tout signe clinique évocateur à leur médecin.

2.7.3 Traitements topiques



- **L'hydratation varie selon la galénique : Baume > Crème > Lait**
- **L'application d'émollient doit être effectuée une à deux fois par jour**
- **L'application doit être réalisée après la toilette**



- **Pas d'émollient sur les zones eczémateuses en phase de poussée**
- **Les DC et les ITC ne s'appliquent que sur les zones eczémateuses**



- **L'application des DC/ITC débute dès les premiers symptômes**
- **Une application par jour pour les DC et deux pour les ITC**
- **La texture et l'intensité des DC varient selon la zone à traiter**



- **La quantité de DC/ITC à appliquer est régie par l'unité phalangienne**
- **Ne pas sous utiliser les DC/ITC**

Figure 27 : Traitements topiques

Cette partie revêt une importance tant pour le patient sous inhibiteurs de JAK/interleukines que pour celui traité uniquement par topiques. En effet, l'utilisation appropriée de ces traitements conditionne la gestion de la DA. Pour le patient sous inhibiteurs de JAK/interleukines, il est essentiel de comprendre que son traitement réduit l'incidence et l'intensité des poussées aiguës sans les faire disparaître. Quant au patient traité par topiques, mais dont la DA est insuffisamment contrôlée, il est important de vérifier avec lui si le problème ne provient pas d'une mauvaise utilisation de ses traitements.

Les émollients sont utilisés pour traiter les symptômes de la DA, tels que la peau sèche et les démangeaisons, tout en jouant un rôle préventif contre les récurrences des poussées inflammatoires. Il est recommandé de les appliquer une à deux fois par jour, de préférence après la douche. La qualité de l'hydratation dépend de la forme galénique choisie ; le baume est le plus hydratant, mais il présente des problèmes d'adhésion en raison de sa texture. Si c'est le cas, il est préférable d'orienter le patient vers des formulations plus légères pour améliorer l'observance. Cependant, l'application d'émollients sur des zones actives pendant une poussée aiguë aggrave l'irritation et augmente le risque de prolifération bactérienne, ce qui doit être évité.

L'utilisation précoce et adéquate des DC/ITC en période de poussées inflammatoires réduit significativement leur durée et leur intensité. Il est important de ne pas les sous-utiliser. Ils nécessitent une bonne maîtrise de l'unité phalangienne et une connaissance précise des zones d'application selon les spécialités prescrites par le médecin. Ces traitements doivent être utilisés jusqu'à la résorption complète des symptômes. Lors de leur utilisation, il faut souligner que l'approche de l'utilisation dégressive des DC pour prévenir les phénomènes de rebond n'est plus d'actualité.

2.7.4 Règles hygiéno-diététiques de la DA

-  • Éviter la présence des tensioactifs (lessive, savon)
-  • Limiter les irritations mécaniques (séchage serviette)
-  • Éviter les vêtements en laine qui sont irritants
-  • Limiter les fibres synthétiques qui retiennent la sueur
-  • Éviction des aéroallergènes et des trophallergènes avérés
-  • Aérer pour limiter la pollution intérieur (tôt le matin ou tard le soir)
-  • Limiter les sorties extérieures lors des pics de pollution
-  • Limiter l'exposition tabagique
-  • Éviter les fortes chaleurs et changements brusques de température
-  • Se laver ou se sécher après une sudation importante
-  • Préférer les douches tièdes et courtes
-  • Utiliser des huiles de douche à Ph physiologique sans parfum

Figure 28 : Règles hygiéno-diététiques de la DA

En plus de maîtriser efficacement les traitements topiques, il est essentiel de rappeler au patient quelques principes hygiéno-diététiques de la DA. Ces conseils visent à optimiser l'action des traitements, mais aussi à limiter la survenue et l'intensité des poussées inflammatoires. Il faut minimiser les agressions sur la barrière cutanée, telles que les produits irritants, les allergènes aéroportés, les vêtements en laine, la pollution et le tabac. Il est également recommandé de limiter l'exposition à la chaleur et de réduire les effets de la sudation, car ces facteurs entretiennent la DA.

2.8 Clôture de l'entretien

Il est important d'évaluer la séance avec le patient, car cette étape fait la synthèse de l'entretien avec le patient. Elle a pour but d'évaluer l'entretien pharmaceutique réalisé par rapport à la réalisation des objectifs fixés conjointement en amont de celui-ci. Un bilan est établi au regard de ce que le patient a acquis et il est important de lui signifier ce qu'il lui reste à acquérir si tous les objectifs ne sont pas remplis. Cette étape sert également de feed-back au programme, il faut demander le ressenti du patient vis-à-vis du programme, ce qu'il a apprécié et ce qu'il a moins aimé.

Pour clôturer l'entretien, des outils et de la documentation peuvent être remis au patient afin d'améliorer sa compréhension globale, mais aussi dans le but de l'aider dans la mémorisation des informations communiquées. D'autres types d'informations sont ajoutés comme des adresses de site validées ou des coordonnées d'associations, par exemple. L'intérêt de ce geste est de laisser une trace écrite à laquelle le patient a la possibilité de se référer s'il en a le besoin.

Il est important de remercier le patient pour la réalisation de l'entretien, ainsi que du temps accordé. Il faut finir l'entretien sur une note positive et encourager le patient dans sa démarche.

2.9 Transmission des informations aux professionnels de santé

Les entretiens pharmaceutiques exigent une collaboration entre les divers intervenants du parcours de soins du patient. En cas d'approbation du patient, toutes les informations essentielles à l'optimisation de sa prise en charge doivent être partagées de manière sécurisée avec les autres professionnels de la santé. Cette transmission doit se faire via des moyens tels que la messagerie sécurisée ou le dossier médical partagé.

Par ailleurs, le pharmacien d'officine devra enregistrer toutes les informations pertinentes obtenues pendant l'entretien sur un document pour assurer la traçabilité de l'entretien.

2.10 Suivi au comptoir : Conseils destinés aux pharmaciens

Passé l'entretien pharmaceutique, il faut proposer au patient un entretien de suivi annuel et il faut également que le pharmacien d'officine contrôle certains points lors des délivrances de médicaments :

- vérifier que le patient suive correctement la posologie indiquée par son praticien
- vérifier que les renouvellements sont réalisés au bon moment et qu'il n'y a pas de retard
- faire le point sur l'adhérence thérapeutique du patient
- détecter des signes d'effets indésirables ou de problèmes liés au traitement
- répéter les conseils associés à la prise médicamenteuse
- s'assurer de l'état psychologique du patient
- s'assurer que le patient réalise bien les contrôles sanguins prescrits par son praticien

3 Réalisation d'entretiens pharmaceutiques dans une pharmacie d'officine

Deux entretiens pharmaceutiques ont été conduits au sein d'une pharmacie située dans le 17ème arrondissement de Paris. Le premier entretien a eu lieu avec un individu souffrant de DA chez qui le DUPI a été récemment introduit, tentant ainsi de résoudre l'impasse thérapeutique à laquelle ce patient était confronté. Le deuxième entretien a concerné un patient atteint de DA depuis de nombreuses années, gérée plus ou moins efficacement par l'utilisation de DC.

Ces patients ont été sélectionnés lors de leur passage à la pharmacie. Lors de la délivrance de leurs ordonnances, l'entretien leur a été présenté, son objectif expliqué, et la durée approximative a été communiquée. Les patients ont manifesté de l'intérêt et des rendez-vous ont été fixés. Pour préparer au mieux ces entretiens, un bilan médicamenteux a été préalablement effectué avec les données disponibles à la pharmacie, permettant ainsi de réaliser une analyse pharmaceutique et de cibler les conseils à transmettre lors des entretiens.

3.1 Entretien d'un patient ayant eu une instauration récente de Dupilumab

Monsieur H est âgé de 17 ans, il est atteint d'un DA très sévère depuis son plus jeune âge, résistant aux traitements topiques. Depuis novembre 2023, Mr H est sous DUPI 300mg toutes les deux semaines. En parallèle de son traitement pour sa DA, Mr H est également sous dosulépine 25 mg pour traiter une dépression depuis 2021.

L'entretien a été réalisé dans un espace de confidentialité où l'interlocuteur et le patient étaient assis côte à côte sur une table et à la même hauteur. L'entretien pharmaceutique a commencé par une présentation de l'intérêt de celui-ci, ainsi qu'une explication brève de son déroulé. Ensuite, il a été expliqué au patient que la teneur de l'échange était tenue au secret médical et resterait donc confidentielle.

L'entretien a débuté par l'entretien d'évaluation qui n'avait pas pu être effectué auparavant. Avant l'instauration du DUPI, sa vie quotidienne était difficile, marquée par des troubles du sommeil, des restrictions (sport, piscine) et un absentéisme scolaire, conduisant à une dépression. L'introduction récente du DUPI a considérablement amélioré sa vie quotidienne. Son bien-être psychologique s'est amélioré : un sommeil de meilleure qualité, la volonté de reprendre une activité physique et la disparition des obstacles quotidiens. Cependant, il exprime une appréhension des injections en raison de son aversion pour les piqûres. Le score Girerd de 0 indique une excellente observance, et Mr H n'a pas soulevé de questions spécifiques.

Lors de l'entretien pharmaceutique, il est apparu que M. H maîtrisait bien son traitement et sa posologie. Organisé, il planifie avec sa mère les étapes de commande et de récupération à la pharmacie, ainsi que la date d'injection, prévoyant une marge en cas de problème. Le patient était conscient du mode de conservation, mais ignorait que, en cas de besoin ou de rupture de la chaîne du froid, le médicament pouvait se conserver 14 jours à moins de 25 degrés. Il maîtrisait les sites d'injection et le principe de rotation des sites. Cependant, le patient ne savait pas exactement combien de temps avant l'injection le médicament devait être sorti du réfrigérateur. De plus, il n'était pas bien informé sur la procédure à suivre en cas d'oubli, excepté l'importance de procéder à l'injection dès que possible.

Mr H a confié ne pas être féru de voyage, mais avoir été informé par son praticien de la nécessité de les anticiper et de bien les préparer. Il était également au courant que l'anticipation portait essentiellement sur la vaccination, car il ne pouvait pas toutes les réaliser tant qu'il prenait son traitement.

Pour finir, Mr H était vaguement au courant des signes cliniques à surveiller. Il savait que le traitement pouvait engendrer différentes atteintes oculaires, mais aussi douleurs musculaires et articulaires. Il lui a été aussi signifié le potentiel risque infectieux à helminthes.

Enfin, concernant les traitements topiques et les règles hygiéno-diététiques, Mr H était parfaitement au fait des choses à faire et celles à éviter. Compte tenu de l'ampleur de sa DA, son praticien l'a informé de l'importance de continuer à utiliser les DC de façon rapide et en quantité suffisante sur les plaques actives, mais aussi de bien continuer à hydrater sa peau deux fois par jour en dehors de ses zones lésionnelles.

Mr H a confié être très satisfait par l'entretien qui a duré approximativement 40 minutes. Ça lui a permis d'apprendre certaines choses, d'être conforté dans les choses qu'il faisait et qu'il savait. Le patient a trouvé que la réalisation de l'entretien permettait de sécuriser son parcours de soin.

3.2 Entretien d'un patient insuffisamment contrôlé sous dermocorticoïdes

Monsieur C, âgé de 40 ans, souffre de DA modérée depuis son plus jeune âge, ainsi que d'asthme allergique et d'allergies alimentaires qui, eux, se sont développées plus tardivement. Son asthme est traité par corticoïde inhalé associé à un bronchodilatateur (Symbicort), il est très bien stabilisé. Pour sa DA, il bénéficie d'un traitement à base d'émollients et de DC, mais il a également effectué des cures thermales pendant son adolescence qu'il a trouvé bénéfiques. Entre 25 et 30 ans, ses symptômes se sont atténués, mais ont réapparu et empiré par la suite. Actuellement, Monsieur C est suivi par une dermatologue spécialisée en pédiatrie qui le prend en charge en même temps que ces deux enfants, eux aussi atteints de DA.

L'entretien a été réalisé dans un espace de confidentialité où l'interlocuteur et le patient étaient assis côte à côte sur une table et à la même hauteur. L'entretien pharmaceutique a commencé par une présentation de l'intérêt de celui-ci, ainsi qu'une explication brève de son déroulé. Ensuite, il a été expliqué au patient que la teneur de l'échange était tenue au secret médical et resterait donc confidentielle.

L'entretien a commencé par l'évaluation, qui n'avait pas pu être réalisée auparavant. Monsieur C suit un traitement à base de DC de classe 1 et 2, adaptés aux zones affectées et à l'intensité des poussées. Sa dermatologue lui prescrit également des préparations magistrales à base de glycérolé d'amidon et de cold cream, à appliquer deux fois par jour pour hydrater son corps et son visage.

Monsieur C se montre assidu dans son traitement, comme l'indique son score de 0 au questionnaire Girerd. Son état psychologique est positif, car sa DA est actuellement bien contrôlée. Il restreint occasionnellement certaines activités sportives pendant les périodes de poussée inflammatoire, mais en dehors de cela, il n'a pas de restrictions particulières. Cependant, il appréhende la saison du printemps, où sa pathologie tend à s'aggraver. De même, la période hivernale voit une activité accrue de sa DA, bien que de manière modérée par rapport au printemps. Monsieur C n'a soulevé aucune question lors de l'entretien d'évaluation

L'utilisation des DC topiques par le patient était généralement adéquate, même si des erreurs ont été commises. Il arrive au patient d'appliquer un DC de classe 2 pour traiter les rares poussées hivernales au niveau des lèvres. Cette automédication découle du fait qu'il ne consulte sa dermatologue qu'une fois par an, et la prescription initiale était destinée aux crises récurrentes sur ses mains. Nous avons souligné au patient que les DC sont classés en fonction de leur puissance, et que la crème de Diprosone, bien adaptée pour les extrémités, est moins appropriée pour le visage. Le patient ayant rendez-vous très prochainement, nous lui avons conseillé de parler de cette zone de poussée à son dermatologue afin qu'il se voie prescrire un DC adapté.

Le patient était conscient de l'importance d'une utilisation rapide et en quantité suffisante des DC pour contrôler efficacement la poussée. Nous lui avons rappelé de ne pas hésiter à déborder de la zone de poussée lors de l'application des DC. De plus, le patient n'était pas familier avec l'unité phalange, ce qui lui a été expliqué avec la remise d'un tableau explicatif indiquant le nombre d'unités phalanges à utiliser selon la zone corporelle.

Enfin, le patient avait l'habitude d'utiliser fréquemment des émollients sur les zones de poussées inflammatoires, ce qui peut diluer les DC et donc diminuer leur efficacité. Nous lui avons expliqué ce risque et lui avons également expliqué que l'application d'émollients sur les zones de poussées pouvait aggraver l'inflammation.

Les règles hygiéno-diététiques étaient parfaitement connues par le patient ; aucun point à aborder n'était pas maîtrisé par celui-ci.

Monsieur C était un patient plutôt volubile, ce qui a rendu l'entretien légèrement plus long que prévu. Cependant, il a exprimé une grande satisfaction, soulignant que cela lui avait permis d'améliorer ses compétences dans la gestion de sa pathologie. Même s'il était bien informé sur sa maladie et les règles d'hygiène diététique, ses connaissances concernant la partie médicamenteuse étaient moins approfondies.

4 Discussion

Atteinte des objectifs

Le but de ce travail était de développer un outil destiné aux pharmaciens d'officine, leur fournissant la capacité d'offrir un accompagnement optimal à leurs patients souffrant de DA, quel que soit le traitement spécifique qu'ils suivent.

Les nouvelles responsabilités confiées aux pharmaciens d'officine en font des acteurs de santé de premier plan, activement engagés dans l'accompagnement de leurs patients, en particulier à travers la mise en place d'entretiens pharmaceutiques. Dans cette perspective, un guide d'entretien pharmaceutique a été élaboré spécifiquement pour les officinaux afin de servir de référence dans la réalisation d'entretiens à leurs patients atteints de DA. Ce guide s'aligne parfaitement sur les évolutions actuelles de la profession, offrant aux pharmaciens d'officine l'opportunité de s'adapter à l'élargissement de leurs missions tout en promouvant l'utilisation adéquate des médicaments.

Le choix de la DA s'est fait en raison de sa prévalence élevée parmi les dermatoses inflammatoires chroniques dans les pays industrialisés, touchant ainsi un grand nombre de patients. De plus, cette pathologie connaît de nombreuses avancées thérapeutiques récentes,

offrant des options innovantes pour une partie des patients présentant des formes sévères. L'entretien s'adresse aussi bien aux adolescents et aux adultes atteints de DA qu'aux enfants accompagnés de leurs parents. Bien que sa pertinence soit plus marquée lors de l'instauration d'un traitement, il peut être réalisé à tout moment du parcours de soin du patient, comme l'illustre le deuxième entretien test effectué pour cette thèse.

L'objectif principal de ce travail est l'amélioration de l'adhérence du patient à son traitement et, plus globalement, l'adhésion du patient dans la prise en charge de sa pathologie.

Supports déjà publiés

L'analyse de la littérature a montré l'existence d'un support déjà établi par Terrat (169), destiné aux entretiens pharmaceutiques sur la DA à l'officine. Néanmoins, si nos travaux convergent vers le même objectif, de nombreux médicaments comme le tralokinumab, le baricitinib, l'abrocitinib et l'upadacitinib n'étaient à l'époque pas encore disponibles aux pharmaciens d'officine. Également, le travail fourni par Terrat est plus proche d'un concept d'ETP que d'entretien pharmaceutique, avec un focus sur la globalité de la pathologie et non sur le médicament. De notre point de vue, si des rappels sur la pathologie sont souvent nécessaires dans les entretiens, le pharmacien doit se focaliser sur son expertise et les produits de santé.

Intérêts des entretiens

Le principal avantage de ces entretiens réside dans l'amélioration des connaissances et des compétences des patients pour mieux gérer la prise en charge de leur pathologie, favorisant ainsi une optimisation thérapeutique. Les deux entretiens tests réalisés ont confirmé cette tendance en permettant aux patients d'acquérir des connaissances et compétences supplémentaires. Les retours des patients ont été extrêmement positifs, soulignant un véritable intérêt pour la réalisation de ces entretiens. Une thèse datant de 2022 vient renforcer ces constatations, avec une étude portant sur des patients atteints de DA à travers la France, révélant que 51% d'entre eux sont en faveur d'une personnalisation de leur prise en charge au sein de leur pharmacie. (170)

En outre, il est avantageux pour le pharmacien officinal de réaliser ces entretiens, même en l'absence de rémunération directe. En s'engageant dans ces entretiens, le pharmacien officinal renforce son rôle d'acteur de santé auprès du patient, contribuant ainsi à renforcer la relation de confiance entre eux. La personnalisation de la prise en charge s'inscrit dans une démarche actuelle favorisant la sécurisation et le bon usage du médicament, une action cruciale pour le pharmacien d'officine. Selon une enquête menée dans la thèse mentionnée précédemment, 93% des pharmaciens officinaux interrogés estimaient qu'une prise en charge personnalisée pour les patients atteints de DA était nécessaire, et 83% d'entre eux se montraient intéressés par sa mise en place. (170)

Limites et perspectives

Une première limite réside dans le fait que tous les traitements ne sont pas pris en considération au cours de ces entretiens. La photothérapie, notamment, ne fait pas partie de la discussion pour diverses raisons. Tout d'abord, les patients sous photothérapie suivent des protocoles très structurés, où toutes les informations nécessaires leur sont déjà clairement expliquées, ce qui rend l'entretien pharmaceutique moins pertinent dans ce contexte. De plus, l'incidence des patients traités par photothérapie est relativement faible et tend à diminuer avec l'émergence de nouvelles alternatives thérapeutiques. Ainsi, pour garantir la concision et la facilité d'utilisation du document, cette modalité de traitement n'a pas été prise en compte.

Ensuite, la formation du pharmacien d'officine dans les modalités de réalisation des entretiens pharmaceutiques. Beaucoup d'universités enseignent une formation théorique d'éducation thérapeutique du patient à leur étudiant en pharmacie. Cette formation n'est pas obligatoire pour la réalisation des entretiens, mais elle permet d'avoir les connaissances nécessaires à leur application. Pour les pharmaciens n'ayant pas eu la chance de se voir enseigner ce module, beaucoup d'organismes de formation continue le proposent.

La question de la formation du pharmacien d'officine sur la DA se pose. Les modules de dermatologie sont souvent plus succincts que dans d'autres matières telles que la cardiologie ou la neurologie, ce qui se traduit par des connaissances théoriques plus limitées. Bien que les points importants soient notifiés dans le guide, facilitant l'entretien par le pharmacien d'officine, le guide ne sera pas suffisant si le patient aborde des questions plus techniques

sortant du cadre défini. Il est donc essentiel que le pharmacien d'officine souhaitant s'engager dans la réalisation de ces entretiens se forme au préalable en acquérant des connaissances scientifiques sur la pathologie et ses traitements.

En outre, ce guide risque d'être confronté à des pharmaciens ne pratiquant pas les entretiens pharmaceutiques par manque d'intérêt, par absence de rémunération dédiée ou manquant de temps à accorder aux patients au comptoir. Il est judicieux de rappeler que ces entretiens approfondissent les connaissances des patients vis-à-vis de leur traitement, améliorent la relation avec les patients et améliorent le suivi et l'adhésion des patients. Ceux-ci permettent la réalisation d'une activité enrichissante et renforcent le rôle du pharmacien en santé publique. Les entretiens pharmaceutiques demeurent aujourd'hui l'avenir de la profession. Ils représentent, en partie, la future rémunération des pharmaciens d'officine.

5 Conclusion

Le pharmacien d'officine occupe une position centrale dans le parcours de soins des Français, particulièrement dans le contexte des affections dermatologiques. En effet, les patients ont tendance à solliciter ses conseils en premier lieu en raison de sa grande disponibilité. Au-delà de son rôle traditionnel dans la dispensation et le conseil, l'évolution de la profession, notamment suite à la loi HPST, renforce le rôle d'éducation thérapeutique attribué au pharmacien d'officine.

La DA, dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente dans les pays industrialisés, souffre souvent d'un diagnostic insuffisant et d'une prise en charge non optimale. Le pharmacien d'officine, grâce à ses connaissances et sa disponibilité, devrait jouer un rôle crucial dans la prise en charge de cette affection. Il peut éduquer les patients sur la pharmacothérapie qui leur est prescrite, améliorant ainsi l'efficacité thérapeutique. De plus, il doit contribuer à renforcer l'observance thérapeutique, prodiguer des conseils hygiéno-diététiques, orienter les patients en errance thérapeutique, ou encore encourager d'autres patients à consulter.

Nous nous trouvons à un carrefour pour la profession qui, traditionnellement axée sur la sécurisation de la délivrance médicamenteuse, voit aujourd'hui ses missions s'élargir de manière diversifiée. Il n'y a pas si longtemps, un nouvel entretien pharmaceutique dédié aux

femmes enceintes bénéficiait d'un remboursement, soulignant l'intérêt manifeste de la réalisation de ces entretiens par la profession. Malgré l'enthousiasme suscité par l'expansion des missions du pharmacien, surtout chez la jeune génération, la pratique des entretiens pharmaceutiques n'est pas encore pleinement intégrée dans les officines françaises, en raison de divers obstacles tels que le manque de temps, de personnel et de rémunération. Dans l'espérance que des solutions seront trouvées pour garantir la pérennité de ces nouvelles missions confiées au pharmacien d'officine et pour que les entretiens pharmaceutiques continuent de s'étendre à de nouvelles pathologies, car cela profitera à tous.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dermato-Info. dermato-info.fr. la dermatite atopique. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique>
2. Harrop J, Chinn S, Verlato G, Olivieri M, Norbäck D, Wjst M, et al. Eczema, atopy and allergen exposure in adults: a population-based study. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007;37(4):526-35.
3. Marniquet ME, Barbarot S. Dermatite atopique de l'enfant et de l'adolescent. *Revue Française d'Allergologie*. 1 oct 2020;60(6):469-75.
4. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *ANM*. 2015;66(Suppl. 1):8-16.
5. Baek JO, Cho J, Roh JY. Associations between ambient air pollution and medical care visits for atopic dermatitis. *Environmental Research*. 1 avr 2021;195:110153.
6. Histoire de la Dermatite Atopique [Internet]. Association Française de l'eczéma. 2017 [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/histoire-de-la-dermatite-atopique/>
7. Meyer P, Co Minh HB, Demoly P. Révision de la nomenclature des termes en allergologie. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 1 juin 2003;43(4):278-80.
8. INDICATIONS DU DOSAGE DES IGE SPÉCIFIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES MALADIES ALLERGIQUES. 2005;145.
9. Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, Burgess JA, Osborne N, Lowe AJ, et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: A prospective cohort study over 4 decades. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juin 2011;127(6):1473-1479.e1.
10. Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, Dai D, Lou WYW, Subbarao P, et al. Predicting the atopic march: Results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2018;141(2):601-607.e8.
11. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 14 févr 2011;3(2):67-73.
12. Dhar S, Srinivas SM. Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):645-8.
13. Bartnikas LM, Gurish MF, Burton OT, Leisten S, Janssen E, Oettgen HC, et al. Epicutaneous sensitization results in IgE-dependent intestinal mast cell expansion and food-induced anaphylaxis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 févr 2013;131(2):451-460.e6.
14. Han H, Ziegler SF. Intradermal administration of IL-33 induces allergic airway inflammation. *Sci Rep*. 10 mai 2017;7(1):1706.
15. Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, Berin CM, Boguniewicz M, Busse WW, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions". *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mars 2019;143(3):894-913.
16. Morar N, Willis-Owen SAG, Moffatt MF, Cookson WOCM. The genetics of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juill 2006;118(1):24-34.
17. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 oct 2008;122(4):689-93.
18. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Méchin MC, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *Journal of Allergy and*

Clinical Immunology. 1 avr 2013;131(4):1094-102.

19. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two Common Loss-of-Function Mutations within the Filaggrin Gene Predispose for Early Onset of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 mars 2007;127(3):722-4.
20. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: Gene–environment interactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juill 2006;118(1):3-21.
21. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mars 2011;127(3):773-786.e7.
22. Yu HS, Kang MJ, Kwon JW, Lee SY, Lee E, Yang SI, et al. Claudin-1 polymorphism modifies the effect of mold exposure on the development of atopic dermatitis and production of IgE. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mars 2015;135(3):827-830.e5.
23. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 30 juill 2016;17(8):1234.
24. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 30 juill 2016;17(8):1234.
25. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*. 1 avr 2010;58(1):1-7.
26. Nakajima S, Tie D, Nomura T, Kabashima K. Novel pathogenesis of atopic dermatitis from the view of cytokines in mice and humans. *Cytokine*. 1 déc 2021;148:155664.
27. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 Inhibits Epidermal Differentiation and Induces Proinflammatory Gene Expression and Migration of Human Keratinocytes. *The Journal of Immunology*. 15 mars 2005;174(6):3695-702.
28. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 déc 2012;130(6):1344-54.
29. Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique: Pathophysiology of atopic dermatitis. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 1 janv 2017;144:S14-20.
30. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergology International*. 1 juill 2020;69(3):356-69.
31. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 25 mars 2021;384(12):1136-43.
32. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2016;37(2):91-9.
33. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups—Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Experimental Dermatology*. 2018;27(4):340-57.
34. Vakharia PP, Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Characteristics and Management. *Am J Clin Dermatol*. 1 déc 2019;20(6):771-9.
35. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 2014;70(2):338-51.
36. Krol A, Krafchik B. The differential diagnosis of atopic dermatitis in childhood. *Dermatologic Therapy*. 2006;19(2):73-82.
37. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *DRM*. 1997;195(1):10-9.
38. Hon KLE, Leung TF, Wong Y, Fok TF. Lesson from performing SCORADs in children

- with atopic dermatitis: Subjective symptoms do not correlate well with disease extent or intensity. *International Journal of Dermatology*. 2006;45(6):728-30.
39. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011;66(8):1114-21.
 40. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*. 2001;10(1):11-8.
 41. Rehal B, Armstrong A. Health Outcome Measures in Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Trends in Disease Severity and Quality-of-Life Instruments 1985–2010. *PLoS One*. 13 avr 2011;6(4):e17520.
 42. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1 janv 2021;126(1):3-12.
 43. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 janv 2017;137(1):26-30.
 44. Capozza K, Gadd H, Kelley K, Russell S, Shi V, Schwartz A. Insights From Caregivers on the Impact of Pediatric Atopic Dermatitis on Families: “I’m Tired, Overwhelmed, and Feel Like I’m Failing as a Mother”. *Dermatitis®*. juin 2020;31(3):223-7.
 45. VIDAL [Internet]. [cité 21 sept 2022]. Recommandations Dermatite atopique de l’adulte. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-adulte-2731.html>
 46. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(5):657-82.
 47. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 déc 2022]. PROTOPIC (tacrolimus monohydraté) - dermatite atopique sévère. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3361535/fr/protopic-tacrolimus-monohydrate-dermatite-atopique-severe
 48. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(6):850-78.
 49. VIDAL [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Recommandations Dermatite atopique de l’enfant. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-enfant-1712.html>
 50. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 juin 2023]. DUPIXENT (dupilumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab
 51. Huss-Marp J, Eberlein-König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, et al. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clinical & Experimental Allergy*. 2006;36(3):338-45.
 52. Krämer U, Lemmen C h., Behrendt H, Link E, Schäfer T, Gostomzyk J, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *British Journal of Dermatology*. 2004;150(1):111-8.
 53. Kathuria P, Silverberg JL. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27(5):478-85.
 54. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic Diseases, Allergic Sensitization, and Exposure to Traffic-related Air Pollution in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2008;177(12):1331-7.

55. Shiohara T, Mizukawa Y, Shimoda-Komatsu Y, Aoyama Y. Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. *Allergology International*. 1 oct 2018;67(4):442-7.
56. Mochizuki H, Muramatsu R, Tadaki H, Mizuno T, Arakawa H, Morikawa A. Effects of Skin Care with Shower Therapy on Children with Atopic Dermatitis in Elementary Schools. *Pediatric Dermatology*. 2009;26(2):223-5.
57. Murota H, Katayama I. Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis. *Allergology International*. 1 janv 2017;66(1):8-13.
58. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 11 avr 2020;21(8):2671.
59. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: A randomized, double-blind multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 1999;40(2):187-93.
60. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wüthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy*. 2004;59(12):1318-25.
61. CHUV [Internet]. [cité 11 nov 2022]. Mesures d'éviction des acariens. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/ial/ial-home/patients-et-familles/maladies/maladies-allergiques/allergies-respiratoires/mesures-deviction-des-acariens>
62. Allergies aux pollens : les gestes à adopter - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/air-exterieur/pollens-et-allergies/article/allergies-aux-pollens-les-gestes-a-adopter>
63. Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2014;71(6):1218-33.
64. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012;26(8):1045-60.
65. Rippke F, Schreiner V, Schwanitz HJ. The Acidic Milieu of the Horny Layer. *Am J Clin Dermatol*. 1 juin 2002;3(4):261-72.
66. Numéro 5 ST 10. Hydratants : ce qu'ils sont et une approche pratique de la sélection des produits [Internet]. 2005 [cité 14 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/eczema/moisturizers-selection/>
67. Barnes TM, Mijaljica D, Townley JP, Spada F, Harrison IP. Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmaceutics*. déc 2021;13(12):2012.
68. Moisturizer technology versus clinical performance - Rawlings - 2004 - *Dermatologic Therapy* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.scd.univ-tours.fr/doi/full/10.1111/j.1396-0296.2004.04S1006.x?sid=nlm%3Apubmed>
69. Hebert AA, Rippke F, Weber TM, Nicol NH. Efficacy of Nonprescription Moisturizers for Atopic Dermatitis: An Updated Review of Clinical Evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(5):641-55.
70. Kolbe L, Immeyer J, Batzer J, Wensorra U, Dieck K tom, Mundt C, et al. Anti-inflammatory efficacy of Licochalcone A: correlation of clinical potency and in vitro effects. *Arch Dermatol Res*. 1 juin 2006;298(1):23-30.
71. Kowalska A, Kalinowska-Lis U. 18 β -Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications. *International Journal of Cosmetic Science*.

2019;41(4):325-31.

72. Rawlings AV, Davies A, Carlomusto M, Pillai S, Zhang K, Kosturko R, et al. Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function. *Arch Dermatol Res*. 1 juin 1996;288(7):383-90.
73. Pigatto P, Bigardi A, Cannistraci C, Picardo M. 10% urea cream (Laceran) for atopic dermatitis: A clinical and laboratory evaluation. *Journal of Dermatological Treatment*. 1 janv 1996;7(3):171-5.
74. Zuuren EJ van, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen AP, Arents BW. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 [cité 13 déc 2022];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012119.pub2/full>
75. Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009;23(11):1267-72.
76. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 oct 2014;134(4):818-23.
77. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(5):657-82.
78. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2019;36(1):36-65.
79. Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A, Borok J, Udkoff J, Boguniewicz M. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 avr 2017;139(4, Supplement):S49-57.
80. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review - PMC [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi-nlm-nih-gov.proxy.scd.univ-tours.fr/pmc/articles/PMC5849435/>
81. 2018LILUE028.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2018/2018LILUE028.pdf
82. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, Godse KV, Gautam M, Agarwal S. Topical corticosteroids in dermatology. *IJDVL*. 1 juill 2016;82:371.
83. Guichard A. La puissance des dermocorticoïdes: Vers une nouvelle approche de la classification.
84. Sibilio J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. M ISE AU POINT. 2003;
85. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *The Lancet*. 29 nov 2003;362(9398):1828-38.
86. Guillot B. Effets indésirables cutanés des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*. 1 mai 2013;34(5):310-4.
87. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 janv 2006;54(1):1-15.
88. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-425/dermocorticoïdes-incontournables-et-redoutes>
89. Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 févr 2011;64(2):275-81.

90. Tempark T, Phatarakijirund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wananukul S. Exogenous Cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: case report and review literature. *Endocr.* 1 déc 2010;38(3):328-34.
91. van Velsen SGA, Knol MJ, van Eijk RLA, de Vroede MA, de Wit TC, Lam MGEH, et al. Bone mineral density in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 nov 2010;63(5):824-31.
92. Patel L, Clayton P, Jenney M, Ferguson J, David T. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* juin 1997;76(6):505-8.
93. Raffin D, Giraudeau B, Samimi M, Machet L, Pourrat X, Maruani A. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venerol.* 2016;96(2):177-80.
94. VIDAL [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Les médicaments contre la dermatite atopique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/medicaments.html>
95. [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=687
96. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [cité 10 févr 2023];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007346.pub3/full>
97. Smith SD, Hong E, Fearn S, Blaszczyński A, Fischer G. Corticosteroid phobia and other confounders in the treatment of childhood atopic dermatitis explored using parent focus groups. *Australasian Journal of Dermatology.* 2010;51(3):168-74.
98. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2157>
99. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 mai 2005;52(5):810-22.
100. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1 mars 2002;109(3):547-55.
101. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Fölster-Holst R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology.* 1 juin 2005;152(6):1282-9.
102. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *British Journal of Dermatology.* 1 mars 2004;150(3):554-62.
103. Baldo A, Cafiero M, Di Caterino P, Di Costanzo L. Tacrolimus ointment in the management of atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 27 janv 2009;2:1-7.
104. Remitz A, De Pità O, Mota A, Serra-Baldrich E, Vakirlis E, Kapp A. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018;32(12):2074-82.
105. Lebwohl M, Gower T. A Safety Assessment of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Atopic Dermatitis. *MedGenMed.* 10 oct 2006;8(4):8.
106. VIDAL [Internet]. [cité 20 févr 2023]. PROTOPIC 0,03 % pom. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/protopic-0-03-pom-19561.html>

107. VIDAL [Internet]. [cité 20 févr 2023]. TAKROZEM 0,1 % pom. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/takrozem-0-1-pom-191833.html>
108. Matteredne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2019 [cité 22 févr 2023];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012167.pub2/full/fr>
109. Apfelbacher CJ, Zuuren EJ van, Fedorowicz Z, Jupiter A, Matteredne U, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 [cité 22 févr 2023];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007770.pub2/full/fr>
110. Akdis CA, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 juill 2003;112(1):15-22.
111. Schaper-Gerhardt K, Rossbach K, Nikolouli E, Werfel T, Gutzmer R, Mommert S. The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Pharmacol*. févr 2020;177(3):490-502.
112. Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 déc 2011;128(6):1139-1150.e4.
113. Barros N de M, Sbroglia LL, Buffara M de O, Baka JLC e S, Pessoa A de S, Azulay-Abulafia L. Phototherapy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1 juill 2021;96(4):397-407.
114. Haw S, Shin MK, Haw CR. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology*. 1 févr 2010;22(1):9-15.
115. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis - Schmitt - 2007 - *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.scd.univ-tours.fr/doi/10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x>
116. Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B, Torrelo A, Pérez-Martin M a., Aparicio-López C, et al. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(5):837-42.
117. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 1 mai 2000;47(2):119-25.
118. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 déc 2010;63(6):949-72.
119. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *British Journal of Dermatology*. 2002;147(2):324-30.
120. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: The past, the present, and the future. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 sept 2006;55(3):369-89.
121. Bracho-Borro M, Franco-Ruiz PA, Magaña M. The use of azathioprine in atopic dermatitis: A review. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(9):e15665.
122. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010;24(1):43-9.
123. Lee JH, Yun SJ, Lee JB, Lee SC. Therapeutic Efficacy and Safety of Methotrexate in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of Korean Patients at Tertiary Referral Hospital. *Annals of Dermatology*. 1 oct 2020;32(5):402-8.
124. Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatologic Therapy*. 2007;20(4):216-28.

125. Haeck IM, Knol MJ, ten Berge O, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juin 2011;64(6):1074-84.
126. Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS. Systemic Treatment of Pediatric Atopic Dermatitis with Azathioprine and Mycophenolate Mofetil. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(6):689-94.
127. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergology International*. 1 janv 2022;71(1):40-6.
128. Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 8 déc 2022;13:1068260.
129. Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select*. 27 août 2021;5:293-304.
130. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 avr 2023]. OLUMIANT - Dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte (baricitinib). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237060/fr/olumiant-dermatite-atopique-moderée-a-sevère-de-l-adulte-baricitinib
131. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 avr 2019;80(4):913-921.e9.
132. Simpson EL, Lacour J -P., Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, 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. *British Journal of Dermatology*. 1 août 2020;183(2):242-55.
133. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders. *JAMA Dermatol*. juin 2021;157(6):1-9.
134. Bieber T, Thyssen J p., Reich K, Simpson E l., Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021;35(2):476-85.
135. VIDAL [Internet]. [cité 26 mai 2023]. OLUMIANT 4 mg cp pellic. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/olumiant-4-mg-cp-pellic-178594.html>
136. Hoy SM. Baricitinib: A Review in Moderate to Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):409-20.
137. VIDAL [Internet]. [cité 13 juin 2023]. RINVOQ 15 mg cp LP. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/rinvoq-15-mg-cp-lp-208584.html>
138. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC ho, Katoh N, 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 Dermatology*. 1 avr 2022;158(4):404-13.
139. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mars 2020;145(3):877-84.
140. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 juin 2023]. CIBINQO (abrocitinib). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325534/fr/cibinqo-abrocitinib
141. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic

Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 1 déc 2019;155(12):1371-9.

142. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, 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. *The Lancet*. 25 juill 2020;396(10246):255-66.

143. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 janv 2022;86(1):104-12.

144. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *The Lancet*. 23 juill 2022;400(10348):273-82.

145. VIDAL [Internet]. [cité 18 juin 2023]. Abrocitinib : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/abrocitinib-100323.html>

146. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 23 janv 2023;15(2):385.

147. Harb H, Chatila T. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. janv 2020;50(1):5-14.

148. Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T. Tralokinumab for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 1 sept 2021;22(5):625-38.

149. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 18 juin 2023]. DUPIXENT (dupilumab) - Dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3433401/fr/dupixent-dupilumab-dermatite-atopique-severe-de-l-enfant-age-de-6-mois-a-5-ans

150. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 15 déc 2016;375(24):2335-48.

151. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. févr 2020;156(2):131-43.

152. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 10 juin 2017;389(10086):2287-303.

153. VIDAL [Internet]. [cité 24 juin 2023]. DUPIXENT 300 mg sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/dupixent-300-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-210174.html>

154. Gade A, Ghani H, Rubenstein R. Dupilumab. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585114/>

155. Jay R, Rodger J, Zirwas M. Review of dupilumab-associated inflammatory arthritis: An approach to clinical analysis and management. *JAAD Case Rep*. 6 janv 2022;21:14-8.

156. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 24 juin 2023]. ADTRALZA 150 mg (tralokinumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305309/fr/adtralza-150-mg-tralokinumab

157. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J -P., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and

ECZTRA 2). Br J Dermatol. mars 2021;184(3):437-49.

158. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. Br J Dermatol. mars 2021;184(3):450-63.

159. Simpson E, Merola JF, Silverberg JI, Zachariae R, Olsen CK, Wollenberg A. P0218 Safety of specifically targeting interleukin 13 with tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe.

160. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 1 déc 2019;54(4):417-23.

161. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. mars 2019;54(1):56-63.

162. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp

163. Labbé É. Valorisation des activités de pharmacie clinique et coordination en éducation thérapeutique du patient.

164. Honoraires et actes des pharmaciens [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/pharmacien/exercice-professionnel/remunerations/honoraires-actes-pharmaciens>

165. Mongaret C, Daguet-Gallois A, Chopard V, Aubert L, Lestrille A, Malblanc S, et al. Freins et leviers à la réalisation des bilans partagés de médication en officine : retour sur une expérimentation dans la région Grand Est. Annales Pharmaceutiques Françaises. 1 mars 2021;79(2):119-24.

166. Le « oui mais » des pharmaciens d'officine aux nouvelles missions [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.unpf.eu/actualites/actualites/le-oui-mais-des-pharmaciens-dofficine-aux-nouvelles-missions-sondage-titulaires-toutes-les-regions-france>

167. Launay F, Stalder JF, Derbré S. Dermatite atopique et éducation thérapeutique. Actualités Pharmaceutiques. 1 mars 2014;53(534, Supplément):16-20.

168. 2020_Pharmacie_KerielManon.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Disponible sur: http://www.applis.univ-tours.fr/scd/Pharmacie/TPE/2020/2020_Pharmacie_KerielManon.pdf

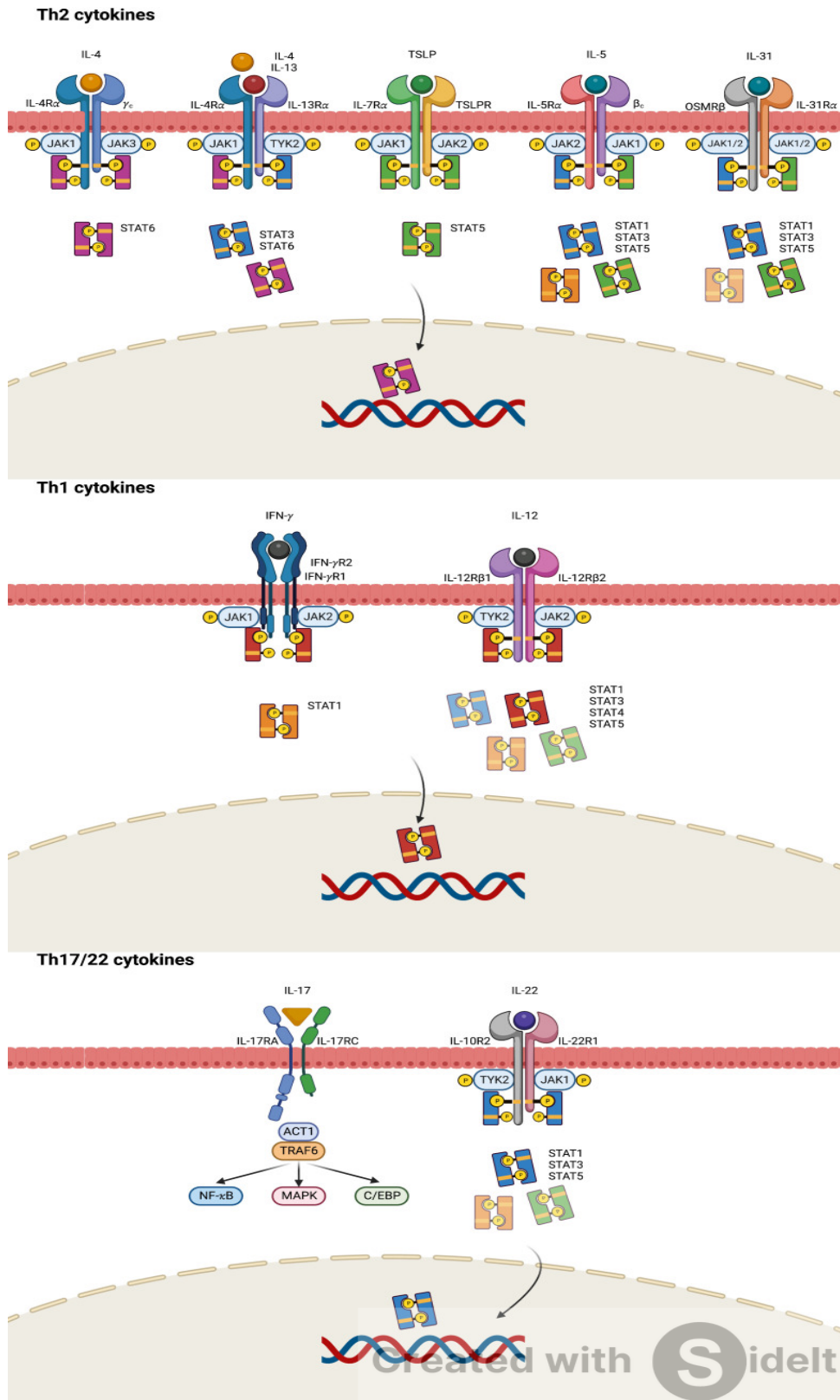
169. Terrat C. La dermatite atopique chez l'adulte: la création d'un guide d'entretien pharmaceutique à destination du pharmacien d'officine [Internet] [Thèse d'exercice]. [Lyon ; 1971-....., France]: Université Claude Bernard; 2022 [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: <https://n2t.net/ark:/47881/m6dv1jqg>

170. Besson C. Évaluation des besoins pour une prise en charge spécifique à l'officine des patients atteints de dermatite atopique.

Annexe 1

Activité anti-inflammatoire	DCI	Spécialité	Galénique	Concentration
Très forte	Clobétasol propionate	CLARELUX®	Crème Mousse capillaire	0,05% 0,05%
		DERMOVAL®	Crème Gel capillaire	0,05% 0,05%
	Bétaméthasone dipropionate	DIPROLENE®	Pommade	0,05%
Forte	Bétaméthasone	BETAMETHASONE®	Crème	0,05%
	Bétaméthasone valérate	BETESIL®	Emplâtre	2,25mg
		BETNEVAL®	Crème Pommade	0,1% 0,1%
		BETNEVAL LOTION®	Émulsion	0,1%
	Bétaméthasone dipropionate	DIPROSONE®	Crème Lotion Pommade	0,05% 0,05% 0,05%
	Acéponate d'hydrocortisone	EFFICORT®	Crème hydrophile Crème lipophile	0,127% 0,127%
	Difluprednate	EPITOPIC®	Crème	0,05%
	Fluticasone propionate	FLIXOVATE®	Pommade Crème	0,005% 0,05%
	Désonide	LOCATOP®	Crème	0,1%
	Hydrocortisone 17-butyrate	LOCOID®	Crème Émulsion Crème épaisse Lotion Pommade	0,1% 0,1% 0,1% 0,1% 0,1%
	Diflucortolone valérate	NERISONE®	Crème Pommade	0,1% 0,1%
		NERISONE GRAS®	Pommade	0,1%
Modérée	Désonide	LOCAPRED®	Crème	0,1%
		TRIDESONIT®	Crème	0,05%
Faible	Acétate d'hydrocortisone	CORTAPAI SYL®	Crème	0,5%
	Hydrocortisone	CORTISEDERMYL®	Crème	0,5%
		DERMOFENAC DEMANGEAISON®	Crème	0,5%
		HYDROCORTISON KERAPHARM®	Crème	1%

Annexe 2



Annexe 3

Fiche d'information

Nom :

Prénom :

Age :

Poids :

Adresse :

Médecin traitant :

Dermatologue/pédiatre :

Inhibiteurs de JAK ou d'interleukines prescrits	Posologie	Médecin prescripteur
Médicaments prescrits au long cours	Posologie	Médecin prescripteur
Autres médicaments/compléments alimentaires/historique des prescriptions		

Entretien d'évaluation

Adhésion thérapeutique du patient (Questionnaire Girerd) :

Avez-vous oublié de prendre vos médicaments aujourd'hui ? :

Depuis votre dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ? :

Vous est-il arrivé de prendre vos médicaments en retard par rapport à l'heure habituelle ? :

Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? :

Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ? :

Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ? :

Quels sont les besoins et les freins du patient :

Etat psychologique du patient :

Comment le patient vit-il sa maladie de façon globale ? :

Sa pathologie le freine-t-il dans certaines situations (sport, activité) ? :

A-t-il une bonne qualité de sommeil ? :

Arrive-t-il à avoir une vie sociale comme il le souhaite ? :

A-t-il raté des journées d'écoles ou de travail dernièrement dû à sa pathologie ? :

Bilan de l'entretien d'évaluation :

Remarques/Questions du patient :

Date et heure de l'entretien pharmaceutique :

Inhibiteurs d'interleukines et de JAK

Traitement et adhésion



- Seul le prescripteur est habilité à changer la posologie au regard des données clinico-biologiques
- Insister sur l'adhésion (pilulier si besoin, alarmes, endroit stratégique)
- Ne pas attendre de ne plus avoir de médicaments avant d'aller à la pharmacie
- Informer les professionnels de santé de son traitement (Médecin traitant, infirmier, pharmacien)
- Éviter l'automédication et demander conseil à son pharmacien
- Avoir une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer



Conservation et Administration



- Conservation au frigo, entre 2 et 8°C (Dupilumab/Tralokinumab)
- Conservation 14 jours à <25°C : noter la date de sortie sur la boîte (Dupilumab/Tralokinumab)
- Injection en SC à intervalles réguliers (Dupilumab/Tralokinumab)
- Changer de site à chaque injection : Cuisse / abdomen et deltoïde par un tiers (Dupilumab/Tralokinumab)
- Ne pas réaliser d'injections sur une zone présentant un hématome/cicatrice (Dupilumab/Tralokinumab)
- La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle (Dupilumab/Tralokinumab)
- Sortir le médicament 30 à 45 minutes à température ambiante avant l'injection (Tralokinumab)
- Sortir le médicament 45 minutes à température ambiante avant l'injection (Dupilumab)
- Pas de modalités particulières de conservation (Jaki)
- Prise avec ou sans nourriture, avec un verre d'eau, à heure fixe et régulière (Jaki)
- Prise avec nourriture en cas de nausées (Abrocitinib)

Règles hygiéno-diététiques



- Prévenir au maximum le risque infectieux
- En cas de plaie : lavage à l'eau savonneuse puis désinfecter avec un antiseptique local (Jaki)
- Vaccination à jour : Les vaccins vivants sont CI pendant le traitement
- Éviter le tabac : Proposer les substituts nicotiniques (Jaki)
- Ne pas manger de pamplemousse (Upadacitinib)
- Avoir une alimentation équilibrée, car les JAKI sont hypercholestérolémiants (Jaki)
- Devant l'augmentation du risque de cancer cutané : Éviter l'exposition solaire, appliquer de l'indice 50 lorsque l'exposition dépasse 20 minutes, consulter fréquemment un dermatologue (Jaki)

Que faire en cas d'oubli de prise



- Prendre le comprimé dès que possible si la journée n'est pas passée et reprendre le schéma habituel le lendemain. Si la journée est passée, sauter la prise et prendre le comprimé suivant à l'heure prévue, sans doubler la dose (Baricitinib/Upadacitinib)

- Prendre le comprimé dès que possible si l'heure de prise prévue était il y a moins de 12h00 et reprendre le schéma habituel. Si elle était il y a plus de 12h00, sauter la prise et prendre le comprimé suivant à l'heure prévue, sans doubler la dose (Abrocitinib)



- Réaliser l'injection dès que possible. Si elle est réalisée dans les 7 jours, reprendre le schéma classique (tous les 14 jours ou tous les 28j) sans rien changer. Si les injections sont hebdomadaires ou si l'oubli est >7 jours, réaliser l'injection et décaler la date de la prochaine injection (Dupilumab)

- Réaliser l'injection dès que possible et reprendre le schéma aux dates prévues (Tralokinumab)

Voyages et période estivale



- Consulter la médecine des voyages et des vaccinations internationales (Si besoin, dérogation de vaccination) : En cas de voyage dans des zones à "risque", un programme de vaccination adapté et une prévention infectieuse doivent être mis en place plusieurs mois avant le voyage



- Garantir son traitement sur place : Prévoir suffisamment de traitement pour le voyage, faire une ou deux copies de son ordonnance, adapter sa prise aux horaires locaux, anticiper la conservation des médicaments pendant le transport et sur place afin de ne pas avoir de rupture de la chaîne du froid

- Vérifier sa couverture d'assurance (couverture des frais médicaux, hospitalisation etc)

- Prendre suffisamment de protection solaire

Signes d'alerte

Des signes d'alerte sont à surveiller tout au long du traitement. Il est important que le patient sache les repérer et réagir rapidement pour avoir une prise en charge précoce et optimal.



- Infection : Fièvre, transpiration, diarrhée, nausée, vomissement, maux de gorge, toux, essoufflement, fatigue, brûlures mictionnelles, brûlures et démangeaisons vaginales, pertes blanchâtres, peau rouge enflée et douloureuse, plaques blanchâtres au niveau buccal, problèmes dentaires (Jaki +)

- Zona : Éruption cutanée ou ampoules, apparition unilatérale, démangeaisons, picotements, sensation de brûlure, fièvre (Jaki)



- Cancer cutané : Apparition d'une lésion cutanée ou modification d'une lésion existante (Jaki)

- Problèmes hépatiques : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleurs abdominales, urines foncées, nausées, vomissements (Jaki)



- Anémie : Fatigue, baisse d'énergie, essoufflement, teint pâle (Jaki)

- Problèmes thromboemboliques : Douleur thoracique, douleur s'étendant à la mâchoire/bras, sueurs froides, difficulté à respirer, essoufflement, douleur/rougeur/gonflement/engourdissement d'un membre, difficulté d'élocution, paralysie unilatérale (Jaki)



- Conjonctivite/Kératite : Oeil rouge, larmoiement, démangeaison, œdème palpébral, picotements, vision flou, douleur, photosensibilisation (Dupilumab/Tralokinumab)



- Infection par helminthe : Diarrhées, nausées, vomissements, perte de poids, malaise général, ver dans les selles ou les sous-vêtements, prurit anal (Dupilumab/Tralokinumab)

- Arthralgie : Douleur articulaire (Dupilumab)

Ciclosporine

Traitement et adhésion



- Seul le prescripteur est habilité à changer la posologie au regard des données clinico-biologiques
- Insister sur l'adhésion (pilulier si besoin, alarmes, endroit stratégique)
- Ne pas attendre de ne plus avoir de médicament avant d'aller à la pharmacie



- Informer les professionnels de santé de son traitement (Médecin traitant, infirmier, pharmacien)
- Éviter l'automédication ou demander conseil à son pharmacien
- Informer son praticien en cas de grossesse ou désir de grossesse

Posologie, conservation et Administration



- Posologie répartie en 2 prises à 12h00 d'intervalle



- Cisloporinémie pour adapter la posologie
- La solution se dilue dans un liquide froid et doit être avalée directement après dilution
- Les capsules doivent être avalées avec un verre d'eau, mais il est possible de les macher
- La solution buvable se conserve 2 mois après ouverture, dans un endroit frais
- La pipette doit être rincée à l'eau et essuyée avec un mouchoir à usage unique après chaque utilisation avant d'être remise dans la solution



- En cas d'oubli : Si moins de 2h00 se sont écoulées, prendre la prise sans décaler la suivante. Si plus de 2h00 se sont écoulées, sauter la prise, mais sans décaler ni doubler la suivante
- En cas de vomissement dans l'heure suivant la prise, reprendre une prise sans décaler la suivante

Voyages et période estivale



- Consulter la médecine des voyages et des vaccinations internationales (Si besoin, dérogation de vaccination) : En cas de voyage dans des zones à "risque", un programme de vaccination adapté et une prévention infectieuse doivent être mise en place plusieurs mois avant le voyage



- Garantir son traitement sur place : Prévoir suffisamment de traitement pour le voyage, faire une copie de son ordonnance, adapter sa prise aux horaires locaux, anticiper la conservation des médicaments pendant le transport et sur place afin de ne pas avoir de rupture de la chaîne du froid
- Vérifier sa couverture d'assurance (couverture des frais médicaux, hospitalisation etc)
- Prendre suffisamment de protection solaire

Règles hygiéno-diététiques



- Les vaccination contre la grippe, la covid et les pneumocoques sont recommandées et les vaccins vivants sont CI

- Bien se protéger du soleil même lors d'une faible exposition

- Avoir une très bonne hygiène dentaire et consulter son dentiste tous les 6 mois



- Bien respecter les contrôles tensionnels et connaître les normes afin d'informer le prescripteur en cas de problème

- Les prises de sang de contrôle de la concentration sanguine de Ciclosporine doivent être faites le matin sans avoir pris la Ciclosporine

- Médicament MMTE, il faut donc conserver la spécialité avec laquelle on est stabilisé



- Boire 1,5 L d'eau par jour

- Éviter la consommation de pamplemousse et celle d'alcool

- Prévenir au maximum le risque infectieux

- En cas de plaie : lavage à l'eau savonneuse puis désinfecter avec un antiseptique local

Signes d'alerte

Des signes d'alerte sont à surveiller tout au long du traitement. Il est important que le patient sache les repérer et réagir rapidement pour avoir une prise en charge précoce et optimal.



- **Infection** : Fièvre, transpiration, diarrhée, nausée, vomissement, maux de gorge, toux, essoufflement, fatigue, brulures mictionnelles, brulures et démangeaisons vaginales, pertes blanchâtres, peau rouge enflée et douloureuse, plaques blanchâtres au niveau buccal, problèmes dentaires

- **Hypertension artérielle** : Maux de tête, bourdonnement dans les oreilles, vision floue, vertiges, mesures tensionnelles hautes



- **Cancer cutané** : Apparition d'une lésion cutanée ou modification d'une lésion existante

- **Problèmes hépatiques**: Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, douleurs abdominales, urines foncées, nausées, vomissements



- **Problèmes renaux** : Fatigue, oligurie, hématurie, nausées/vomissements, oedème des membres inférieurs

- **Problèmes bucco-dentaires** : hypertrophie gingivale, saignement des gencives, œdème

- **Problèmes neurologiques** : Convulsions, tremblements, maux de tête sévères, changements d'humeur

Règles hygiéno-diététiques et traitements topiques



- L'hydratation varie selon la galénique : Baume > Crème > Lait
- L'application d'émollient doit être effectuée une à deux fois par jour
- L'application doit être réalisée après la toilette



- Pas d'émollient sur les zones eczémateuses en phase de poussée
- Les DC et les ITC ne s'appliquent que sur les zones eczémateuses



- L'application des DC/ITC débute dès les premiers symptômes
- Une application par jour pour les DC et deux pour les ITC
- La texture et l'intensité des DC varient selon la zone à traiter
- La quantité de DC/ITC à appliquer est régie par l'unité phalangienne
- Ne pas sous utiliser les DC/ITC
- Se protéger du soleil



- Éviter la présence des tensioactifs (lessive, savon)
- Limiter les irritations mécaniques (séchage serviette)



- Éviter les vêtements en laine qui sont irritants
- Limiter les fibres synthétiques qui retiennent la sueur



- Éviction des aéroallergènes et des trophallergènes avérés
- Aérer pour limiter la pollution intérieur (tôt le matin ou tard le soir)



- Limiter les sorties extérieures lors des pics de pollution
- Limiter l'exposition tabagique



- Éviter les fortes chaleurs et changements brusques de température
- Se laver ou se sécher après une sudation importante



- Préférer les douches tièdes et courtes
- Utiliser des huiles de douche à Ph physiologique sans parfum

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Hugo GONÇALVES

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21403583**

N° Thèse : **12**

Nom et Prénom : **GONÇALVES Hugo**

Sujet : **LES NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE : APPLICATION
À LA DERMATITE ATOPIQUE**

Tours, le : 16/04/2024

Le Directeur de Thèse :

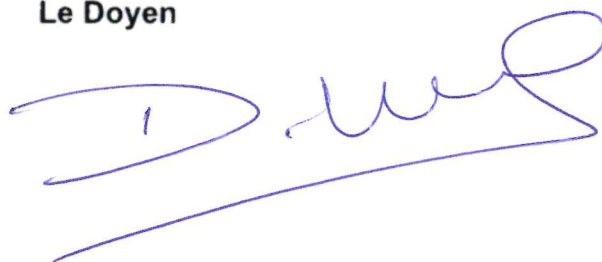
Nom et signature

XAVIER POURRAT

Dr Xavier POURRAT
Chef de service
Pharmacie
C.H.R.U. de Tours
Section 118 947 H

Vu et Transmis :

Le Doyen



TITRE DE LA THÈSE

*LES NOUVELLES MISSIONS DU PHARMACIEN D'OFFICINE : ~APPLICATION A LA DERMATITE
atopique HUGO GONCALVES n°12*

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La dermatite atopique, une pathologie inflammatoire chronique largement répandue, touche principalement les enfants et demeure souvent sous-diagnostiquée malgré les progrès dans la compréhension de sa physiopathologie. Les implications psychologiques et sociales de cette maladie sont fréquemment minimisées. Sur le plan thérapeutique, la corticophobie, présente chez les patients et le corps médical, entraîne une adhérence limitée aux traitements de première ligne, aggravant ainsi la maladie. Les nouvelles lignes thérapeutiques ont vu l'émergence de nombreux traitements ces dernières années, offrant des alternatives pour les patients en impasse thérapeutique. Bien que novateurs, ces médicaments agissent sur le système immunitaire, nécessitant une compréhension et une utilisation adéquate. Les entretiens pharmaceutiques, en plein essor en France, se présentent comme une solution potentielle. En les intégrant, les pharmaciens peuvent promouvoir le bon usage des médicaments, prodiguer des conseils hygiéno-diététiques, souligner l'importance de l'hydratation cutanée et encourager les consultations dermatologiques nécessaires. Une meilleure adhérence thérapeutique pourrait entraîner un meilleur contrôle de la maladie, réduire les coûts pour la sécurité sociale et optimiser l'emploi du temps des praticiens.

MOTS-CLÉS : Dermatite Pharmaciens

JURY

PRÉSIDENT : **Pr MAUPOIL-DAVID Véronique** – Professeur des Universités, Faculté de pharmacie de Tours

MEMBRES : **Dr POURRAT Xavier** – Praticien Hospitalier, CHRU de Tours

Dr NICOLAS Gaël – Pharmacien Titulaire d'Officine, à Nogent-le-Rotrou

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le vendredi 29 mars 2024, à la Faculté de pharmacie (Tours)