

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N° 8

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Maude DELABEAUX

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JANVIER 2026

**Prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère :
Place et perspectives de l'upadacitinib dans les stratégies
de traitement.**

JURY

Président : Mme DENEVAULT Caroline, Professeur, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

Membres : Mme MUNNIER Émilie, Professeur, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BIOTTEAU Louis, Chef de produit chez AbbVie, Pharmacien - ISSY-LES-MOULINEAUX

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	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 : 30 Janvier 2026

L'étudiant

Maude DELABEAUX

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

Remerciements

Aux membres de mon jury,

À Madame Caroline Denevault, qui me fait l'honneur d'assurer la présidence de ce jury. Je vous exprime ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à vous remercier sincèrement pour le temps que vous avez consacré à l'examen de mon travail et pour vos précieuses remarques qui ont contribué à l'enrichir.

À Madame Emilie Munnier, je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre grande disponibilité, votre rigueur scientifique et vos précieux conseils lors de nos échanges. Au-delà de l'aspect académique, je tiens à vous remercier pour votre bienveillance et votre gentillesse qui ont été déterminantes dans l'aboutissement de ce travail. J'espère que ce manuscrit sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez témoignée.

À Monsieur Louis Biotteau, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce travail. Apprendre à tes côtés a été une expérience professionnelle aussi formatrice qu'enrichissante pour la suite de mon parcours.

À mes proches,

À mes parents, pour votre amour inconditionnel et votre soutien sans faille qui m'ont portée tout au long de ces longues années d'études. Merci d'avoir cru en moi, même à distance, et d'avoir été mon ancrage dans les moments de doute. Une pensée toute particulière pour mon père, qui n'aura enfin plus besoin de me demander chaque jour où en est la rédaction de cette thèse. Vous êtes mes modèles de réussite et de vie. Ce diplôme est aussi le vôtre.

À mes amis, d'enfance et de faculté, merci d'enrichir ma vie de joie et d'éclats de rire. Même si je n'ai pas la chance de vous avoir tous à mes côtés au quotidien, savoir que je peux compter sur vous est une force. Merci pour ces années de complicité et de soutien indéfectible.

À Sarah, merci d'avoir cru en moi bien plus que je ne le faisais moi-même. Si j'écris ces lignes aujourd'hui, c'est grâce à ton soutien décisif au début de ce parcours. Merci pour tout

À Céleste, merci d'avoir répondu présente en ce jour si particulier. Quelle chance d'avoir partagé ces six années de pharmacie à tes côtés. Je suis fière et heureuse de te compter parmi mes amies, et futures consœurs !

À Maëla, merci au hasard de nous avoir réunies. Ta présence et ta bonne humeur ont rendu ces années d'études bien plus agréables. Merci d'avoir partagé ce parcours avec moi.

Enfin, à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail, un immense merci.

Table des matières

1. La dermatite atopique.....	10
1.1. Définition.....	10
1.2. Épidémiologie.....	10
1.2.1. Prévalence.....	10
1.2.2. Évolution.....	10
1.2.3. Sévérité.....	11
1.3. Étiologie.....	12
1.3.1. Prédisposition génétique.....	12
1.3.2. Dysfonctionnement du système immunitaire.....	12
1.3.3. Altérations de la barrière épidermique.....	13
1.4. Facteurs de risque et de protection.....	13
1.4.1. Marche atopique.....	13
1.4.2. Facteurs environnementaux de risque.....	14
1.4.3. Facteurs environnementaux protecteurs.....	14
1.5. Physiopathologie.....	14
1.5.1. Stade non lésionnel.....	15
1.5.2. Stade aigu.....	15
1.5.3. Stade chronique.....	15
1.6. Caractéristiques cliniques.....	15
1.6.1. Signes et symptômes fréquents.....	16
1.6.2. Évolution des symptômes selon l'âge.....	17
1.6.3. Comorbidités.....	17
1.7. Scores de gravité.....	18
1.7.1. validated Investigator's Global Assessment - Atopic Dermatitis (vIGA-AD).....	18
1.7.2. Eczema Area and Severity Index (EASI).....	18
1.7.3. Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD).....	18
1.7.4. Numerical Rating Scale (NRS).....	18
1.8. Impact sur la qualité de vie des patients.....	19
1.8.1. Fardeau global de la dermatite atopique.....	19
1.8.2. Prurit et troubles associés.....	19
1.8.3. Impact de la dermatite atopique à différents moments de la vie.....	20
1.8.4. Des patients non satisfaits avec un vrai retentissement sur leur qualité de vie.....	21

1.9.	Évaluation de la qualité de vie et du contrôle.....	21
1.9.1.	Dermatology Life Quality Index (DLQI)	21
1.9.2.	Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)	22
1.10.	Ambitions thérapeutiques.....	22
2.	Prise en charge	24
2.1.	Prise en charge non pharmacologique.....	25
2.1.1.	Hygiène et soins cutanés.....	25
2.1.2.	Éviction des facteurs déclenchants.....	26
2.1.3.	Éducation thérapeutique du patient.....	27
2.1.4.	Mesures diététiques	27
2.2.	Prise en charge classique.....	27
2.2.1.	Traitements topiques	28
2.2.1.1.	Principes généraux d'utilisation.....	28
2.2.1.2.	Dermocorticoïdes	28
2.2.1.3.	Inhibiteurs de la calcineurine.....	30
2.2.2.	Antihistaminiques	30
2.2.3.	Photothérapie	30
2.2.4.	Limitations et insuffisances	31
2.3.	Prise en charge moderne	32
2.3.1.	Traitements systémiques conventionnels	33
2.3.1.1.	Corticostéroïdes systémiques.....	33
2.3.1.2.	Ciclosporine	33
2.3.1.3.	Autres immunosuppresseurs conventionnels.....	34
2.3.2.	Traitements systémiques avancés	34
2.3.2.1.	Biothérapies	35
2.3.2.1.1.	DUPIXENT® (Dupilumab).....	35
2.3.2.1.2.	ADTRALZA® (Tralokinumab).....	36
2.3.2.1.3.	EBGLYSS® (Lebrikizumab).....	38
2.3.2.1.4.	Profil de tolérance des biothérapies.....	39
2.3.2.2.	Inhibiteurs de JAK	40
2.3.2.2.1.	OLUMIANT® (Baricitinib)	41
2.3.2.2.2.	RINVOQ® (Upadacitinib).....	42
2.3.2.2.3.	CIBINQO® (Abrocitinib).....	43

2.3.2.2.4.	Profil de tolérance des inhibiteurs de JAK	44
3.	Étude de cas - Place et perspectives de l'upadacitinib (RINVOQ®) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique.....	46
3.1.	Le contexte d'arrivée de l'upadacitinib : un parcours de soins complexe et un besoin thérapeutique non comblé	46
3.1.1.	Le parcours de soin du patient : difficulté d'accès aux soins et errance thérapeutique.....	46
3.1.2.	Le parcours de soin du patient : inertie des prescripteurs.....	48
3.1.3.	Le besoin non satisfait face aux traitements classiques et aux premières biothérapies.....	49
3.2.	Profil clinique de l'upadacitinib (RINVOQ®).....	51
3.2.1.	Un mécanisme d'action spécifique	51
3.2.1.1.	Positionnement et spécificité au sein de la classe des inhibiteurs de JAK.....	51
3.2.1.2.	Différenciation par rapport aux biothérapies (anti-interleukines).....	52
3.2.2.	Une efficacité clinique démontrée	53
3.2.2.1.	Analyse de l'efficacité par comparaison directe au dupilumab.....	53
3.2.2.2.	Une efficacité durable, confirmée à long terme et lors du changement de traitement.....	54
3.2.2.3.	Positionnement dans la hiérarchie thérapeutique confirmé par les méta-analyses	56
3.2.3.	Profil de tolérance	58
3.2.3.1.	Profil de tolérance comparé au dupilumab : des spectres d'effets distincts.....	59
3.2.3.2.	Analyse de la tolérance à long terme.....	59
3.2.3.3.	Positionnement du rapport bénéfice/risque dans les méta-analyses	60
3.2.4.	Un impact majeur sur la qualité de vie et résultats rapportés par les patients..	61
3.2.4.1.	Une restauration de la qualité de vie démontrée.....	61
3.2.4.2.	Positionnement sur le score POEM dans une méta-analyse.....	61
3.3.	Positionnement, stratégies et perspectives	62
3.3.1.	Positionnement dans la stratégie : entre recommandations cliniques et réalité réglementaire.....	62
3.3.2.	Facteurs d'adoption et ciblage des profils de patients	63
3.3.3.	Le rôle du pharmacien d'officine : dispensation, suivi et conseils	64
3.3.3.1.	Conditions de dispensation spécifiques.....	64
3.3.3.2.	Le conseil pharmaceutique : un accompagnement personnalisé	64

Liste des abréviations

Abro : Abrocitinib
ADCT : Atopic Dermatitis Control Tool
AHEAD : Aiming High in Eczema/Atopic Dermatitis
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AZA : Azathioprine
Bari : Baricitinib
CPK : Créatine phosphokinase
CyA : Ciclosporin
DA : Dermatite atopique
DLQI : Dermatology Life Quality Index
Dupi : Dupilumab
EASI : Eczema Area and Severity Index
FLG : Gène de la filaggrine
GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GREAT : Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique
HAS : Haute Autorité de Santé
IFN- γ : Interféron gamma
IGA : Investigator's Global Assessment
IL : Interleukine
JAK : Janus Kinase
MACE : Événements cardiovasculaires majeurs
MDA : Minimal Disease Activity
MTX : Methotrexate
NFAT : Nuclear Factor of Activated T-cells
NB-UVB : Narrow-band ultraviolet B
NRS : Numerical Rating Scale
OLE : Étude d'extension ouverte
PASI : Psoriasis Area and Severity Index
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
SCORAD : Scoring Atopic Dermatitis
SMR : Service Médical Rendu
TCI : Topical calcineurin inhibitors
TCS : Topical corticosteroids
TPMT : Thiopurine S-MéthylTransférase
Tralo : Tralokinumab
Upa : Upadacitinib
UV : Ultraviolet
vIGA-AD : validated Investigator's Global Assessment - Atopic Dermatitis
VTE : Thromboembolies veineuses
WP-NRS : Worst Pruritus Numerical Rating Scale

Liste des figures

Figure 1 : Dermatite atopique sévère. A) Chez l'enfant. B) Chez l'adulte	10
Figure 2 : Prévalence de plusieurs formes d'atopie en fonction de l'âge	13
Figure 3 : Mécanismes immunologiques liés aux différents stades de dermatite atopique	14
Figure 4 : L'apparence des lésions varie selon le stade de la dermatite atopique	16
Figure 5 : Algorithme de traitement européen pour les adultes atteints de dermatite atopique	24
Figure 6 : Mécanisme d'action du dupilumab	35
Figure 7: Résultats d'efficacité du dupilumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75 (Études SOLO 1 et 2)	36
Figure 8 : Mécanisme d'action du tralokinumab	37
Figure 9: Résultats d'efficacité du tralokinumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75 (Études ECZTRA 1 et 2)	37
Figure 10 : Mécanisme d'action du lebrikizumab	38
Figure 11 : Résultats d'efficacité du lebrikizumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75 (Études ADvocate 1 et 2)	39
Figure 12: Schéma général de la voie de signalisation JAK-STAT	40
Figure 13 : Résultats d'efficacité du baricitinib (2 mg et 4 mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité A) IGA 0/1. B) EASI-75. (Études BREEZE-AD 1 et 2)	41
Figure 14 : Résultats d'efficacité de l'upadacitinib (15 mg et 30 mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles EASI-75 et vIGA 0/1 (Études Measure Up 1 et 2)	42
Figure 15 : Résultats d'efficacité de l'abrocitinib (100 mg et 200 mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 12 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75. A) Étude JADE MONO-1. B) Étude JADE MONO-2.	44
Figure 16 : Répartition par spécialité des médecins ayant posé le diagnostic de dermatite atopique dans 8 pays (D'après l'étude internationale Barbarot et al., 2018)	47

Figure 17 : Proportion de patients avec un contrôle inadéquat de la maladie selon la classe thérapeutique reçue (D'après Weil et al., 2018)	50
Figure 18 : Voies de signalisation des cytokines dans la dermatite atopique et cibles des thérapies systémiques	53
Figure 19 : Comparaison des résultats d'efficacité de l'upadacitinib (30 mg) et du dupilumab (300mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles EASI-75, EASI-90 et EASI-100 (Étude Heads Up)	53
Figure 20 : Comparaison des résultats d'efficacité de l'upadacitinib (30 mg) et du dupilumab (300mg) sur la réduction du prurit à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint la réponse cible WP-NRS (Étude Heads Up)	54
Figure 21 : Résultats d'efficacité de l'upadacitinib (30 mg) lors de la poursuite de l'upadacitinib et après le changement de traitement depuis le dupilumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint le score de gravité cible EASI-90 (Étude d'extension Heads Up)	55
Figure 22 : Comparaison des résultats d'efficacité des traitements systémiques sur l'amélioration des lésions cutanées sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles EASI-75 et EASI-90 (Méta-analyse en réseau)	56
Figure 23 : Comparaison des résultats d'efficacité des traitements systémiques sur l'amélioration des lésions cutanées (sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint le score de gravité cible IGA 0/1) et la réduction du prurit (sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint la réponse cible WP-NRS) (Méta-analyse en réseau)	57
Figure 24 : Comparaison des résultats d'efficacité (sur l'amélioration des lésions sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint le score de gravité cible EASI-75) et de la tolérance (survenue d'effets indésirables) des traitements systémiques (Méta-analyse en réseau)	58
Figure 25 : Comparaison des résultats d'efficacité des traitements systémiques par rapport au dupilumab sur les scores rapportés par les patients (Méta-analyse en réseau)	62

Liste des tableaux

Tableau I : Principales gammes dermo-cosmétiques pour la dermatite atopique disponibles à l'officine en juillet 2025 (liste non exhaustive)	26
Tableau II : Classification des principaux dermocorticoïdes disponibles en France	29

Introduction

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique qui constitue l'une des maladies de peau les plus courantes à l'échelle mondiale. [1] [2] [3] Avec une prévalence estimée entre 15 et 20 % chez l'enfant et de 1 à 3 % chez l'adulte, elle ne se limite pas à des manifestations cutanées prurigineuses et invalidantes ; elle impose également un fardeau psychologique et social considérable qui altère profondément la qualité de vie des patients et de leur entourage. [1] [4] [5] [6] [7] Au fil des années, la compréhension de sa physiopathologie complexe a permis une évolution significative des stratégies thérapeutiques, complétant les traitements topiques traditionnels par l'arrivée de nouvelles thérapies systémiques. [6] [8] [9]

Malgré ces avancées, une part importante des patients atteints de formes modérées à sévères ne parvient pas à obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie avec les options thérapeutiques disponibles. Cette réalité met en lumière un besoin médical non comblé persistant, appelant au développement de thérapies plus efficaces et à action rapide pour véritablement changer le quotidien des patients. C'est dans ce contexte qu'est apparue une nouvelle classe thérapeutique prometteuse : les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK). [10]

Parmi eux, l'upadacitinib se distingue par son mécanisme d'action et des résultats cliniques suggérant un niveau d'efficacité et une rapidité d'action supérieurs aux standards de soins antérieurs. [11]

Cette thèse se propose d'analyser la place et les perspectives de l'upadacitinib dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique. En s'appuyant sur une revue complète de la littérature scientifique et des données cliniques disponibles, ce travail vise à évaluer comment cette innovation, par son profil d'efficacité et de tolérance, répond au besoin non satisfait et participe à l'évolution des standards de soin.

Pour ce faire, une première partie sera consacrée à la description de la dermatite atopique, son fardeau et ses mécanismes. La seconde partie détaillera le paysage thérapeutique, de la prise en charge classique à l'arrivée des thérapies ciblées. Enfin, une troisième partie, sous la forme d'une étude de cas, analysera en profondeur le profil clinique de l'upadacitinib, son positionnement stratégique et ses perspectives, afin de déterminer son potentiel à redéfinir le paysage du traitement de la dermatite atopique.

1. La dermatite atopique

1.1. Définition

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique qui se manifeste par une éruption cutanée prurigineuse pouvant être invalidante (Figure 1). L'évolution de la maladie est variable, alternant entre des périodes de poussées et des périodes de rémission. Elle a un impact physique, psychologique et économique majeur, tant pour le patient que pour la société. [1] [6] [7]

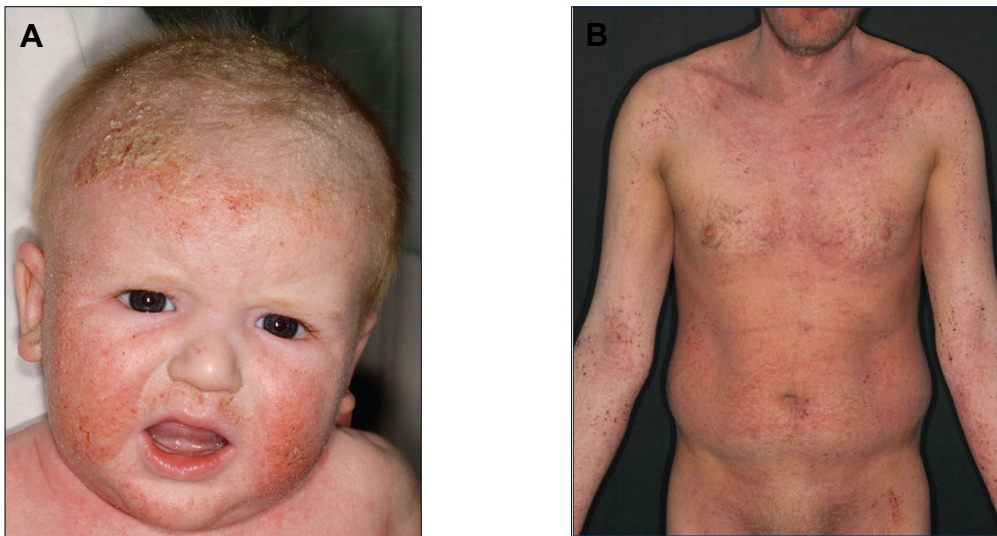


Figure 1 : Dermatite atopique sévère. A) Chez l'enfant. B) Chez l'adulte [6]

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Prévalence

La dermatite atopique est la dermatose la plus courante chez l'enfant, et est l'une des maladies inflammatoires cutanées les plus courantes à l'échelle mondiale. [1] [2] [3] Elle affecte environ 15 à 20 % des enfants dans le monde. Bien que la dermatite atopique soit plus fréquente chez les jeunes enfants, sa prévalence chez les adultes est estimée entre 1 et 3 % à l'échelle mondiale. [1] En Europe, entre 15 et 30 % des enfants et environ 4,4 % des adultes souffrent de dermatite atopique. [12] [13] [14] En France, la prévalence de la dermatite atopique chez les adultes est estimée à 3,6 %, ce qui signifie qu'environ 2 millions d'adultes sont affectés par cette maladie cutanée chronique. [13]

1.2.2. Évolution

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire non contagieuse, qui peut se manifester à tout âge de la vie, bien qu'elle débute généralement dans la petite enfance. Cette affection cutanée est caractérisée par une évolution chronique avec des périodes de poussées et de rémissions. [3]

On estime que 80 % des enfants atteints de dermatite atopique développent les premiers symptômes avant l'âge de 5 ans. Ces premières manifestations se présentent souvent sous forme de plaques rouges, de démangeaisons intenses et de sécheresse cutanée, affectant principalement le visage, les coudes et les genoux. [3] [15] [16] [17] En ce qui concerne la progression de la maladie, environ 50 % des lésions guérissent spontanément avant l'âge de 2 ans chez les enfants. [6] De plus, 60 % des cas qui apparaissent dans l'enfance se résolvent spontanément au début de l'adolescence. [18]

Cependant, bien que certains enfants puissent connaître une amélioration significative avec l'âge, environ 20 % à 50 % des cas de dermatite atopique diagnostiqués dans l'enfance persistent à l'âge adulte. Cette persistance peut être attribuée à divers facteurs, tels que la génétique, l'environnement et la réponse immunitaire de l'individu. Chez certains patients, les symptômes peuvent s'atténuer avec l'âge, tandis que d'autres continuent à souffrir de poussées régulières, nécessitant une gestion continue de la maladie. [19] [20] En revanche, environ 50 % des cas de dermatite atopique chez les enfants réapparaissent à l'âge adulte. [18]

Il est également intéressant de noter qu'environ un quart (26,1 %) des adultes atteints de dermatite atopique signalent que leur maladie a commencé à l'âge adulte. [21] Cependant, ce chiffre pourrait inclure des cas de récurrence mal identifiés. En effet, une étude sur la mémoire des patients montre qu'environ 30 % des adultes ayant un dossier médical confirmant de l'eczéma dans l'enfance déclarent ne pas en avoir souffert. [12] Ainsi, une partie des cas considérés comme débutant à l'âge adulte pourrait en réalité être une réapparition de la maladie après une longue période de rémission et d'oubli des symptômes infantiles. [21]

1.2.3. Sévérité

La sévérité de la dermatite atopique varie considérablement d'un individu à l'autre et selon les tranches d'âge. [13] Bien que la gravité soit souvent déterminée par les symptômes physiques et l'étendue de la surface corporelle touchée, l'impact sur le sommeil et la qualité de vie est également un facteur déterminant. [22]

La maladie est classée selon trois stades de sévérité. Le stade léger est caractérisé par des régions de peau sèche et des démangeaisons peu fréquentes, avec ou sans petites rougeurs. Le stade modéré est défini par des démangeaisons fréquentes et des rougeurs, avec ou sans fendillements ou durcissements localisés de la peau. Enfin, le stade sévère implique des régions étendues de peau sèche, des démangeaisons incessantes et des rougeurs, pouvant être accompagnées de fendillements, de durcissements étendus de la peau, de saignements, de suintements et d'une altération de la pigmentation. [22]

Chez les enfants, la dermatite atopique est classée comme légère chez 67 % d'entre eux, modérée chez 26 % d'entre eux et sévère chez 7 % d'entre eux. [23] Si les formes légères se manifestent principalement par des zones de peau sèche et des démangeaisons occasionnelles, les formes modérées à sévères représentent un fardeau bien plus important pour les jeunes patients et leur famille. [22]

Chez les adultes, la distribution de la sévérité change quelque peu : elle est considérée comme légère dans 53 % des cas, modérée dans 39 % des cas et sévère dans 8 % des cas. Cette répartition suggère qu'environ 1 million de patients adultes souffrent d'une dermatite atopique modérée à sévère en France. [13]

La prévalence de la sévérité varie selon l'âge, mais la majorité des personnes affectées présentent une forme légère de la maladie. [13] [23] Les formes modérées à sévères peuvent entraîner des symptômes invalidants comme la douleur cutanée, un retentissement social lié à l'aspect des lésions, une perturbation du sommeil et une altération globale de la qualité de vie. [24] [25] [26] [27] [28]

1.3. Étiologie

La dermatite atopique a une étiologie complexe et multifactorielle. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas entièrement compris, trois principaux facteurs sont reconnus pour contribuer à sa pathogenèse : la prédisposition génétique, le dysfonctionnement du système immunitaire et les altérations de la barrière épidermique. [29] [30] [31]

1.3.1. Prédisposition génétique

L'implication de la prédisposition génétique dans la dermatite atopique est clairement démontrée par le lien avec les antécédents familiaux, qui est le principal facteur de risque de la maladie. [8] Le risque est multiplié par 1,5 chez les enfants dont l'un des parents a des antécédents de maladie atopique. Il est multiplié par 3 si un parent et par 5 si les deux parents ont des antécédents de dermatite atopique. [9]

Les études d'association génomique ont identifié plusieurs loci génétiques associés à un risque accru de dermatite atopique. Parmi les plus importants figurent les mutations affectant le gène FLG, qui code pour la filaggrine, une protéine clé dans la formation et la maintenance de la barrière cutanée. Les mutations dans FLG entraînent une diminution de la fonction barrière de la peau, permettant une plus grande pénétration des allergènes et des irritants environnementaux, ce qui peut déclencher des réactions inflammatoires. [9]

1.3.2. Dysfonctionnement du système immunitaire

Le dysfonctionnement du système immunitaire joue un rôle crucial dans la pathogenèse de la dermatite atopique. Il y a une surexpression de gènes impliqués dans la production de cytokines de l'immunité innée, l'activation des lymphocytes T et leur différenciation en un profil de lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2). Les cytokines de type 2, telles que l'interleukine 4 (IL-4), l'interleukine 5 (IL-5) et l'interleukine 13 (IL-13), sont particulièrement impliquées dans la réponse immunitaire de la dermatite atopique et sont ainsi directement responsables de l'inflammation et du prurit caractéristiques de la maladie. [8] [9]

1.3.3. Altérations de la barrière épidermique

La fonction de la barrière cutanée est essentielle pour protéger la peau contre les agressions extérieures. Dans la dermatite atopique, cette barrière est souvent compromise en raison d'altérations de l'épiderme, telles que des mutations dans les gènes codant pour des protéines structurales et des protéases, une composition lipidique modifiée et un déséquilibre du microbiome cutané. Les mutations dans le gène FLG, déjà mentionnées, sont particulièrement importantes car la filaggrine est essentielle pour l'hydratation et l'intégrité de la couche cornée de l'épiderme. Une carence rend la peau sèche et plus susceptible aux irritants et aux allergènes. De plus, la composition lipidique de la peau est souvent altérée chez les personnes atteintes de dermatite atopique. Les céramides, qui sont des lipides cruciaux pour la fonction barrière, sont souvent diminués, ce qui perturbe la cohésion cellulaire et augmente la perméabilité cutanée. Enfin, le microbiome cutané, qui désigne l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons) résidant à la surface de la peau et agissant comme une première ligne de défense, est souvent déséquilibré dans la dermatite atopique. Un excès de *Staphylococcus aureus*, par exemple, peut exacerber l'inflammation et l'infection cutanée, aggravant les symptômes et les poussées de la maladie. [8] [32]

1.4. Facteurs de risque et de protection

1.4.1. Marche atopique

Le terme « marche atopique » décrit la progression des affections allergiques, débutant souvent dans l'enfance par la dermatite atopique (Figure 2). Cette dernière agit comme un point d'entrée pour les allergènes : l'altération de la barrière cutanée favorise la pénétration des allergènes et la sensibilisation précoce du système immunitaire, ouvrant la voie au développement ultérieur d'allergies alimentaires, d'asthme et de rhinite allergique. [33] [34] [35] [36]

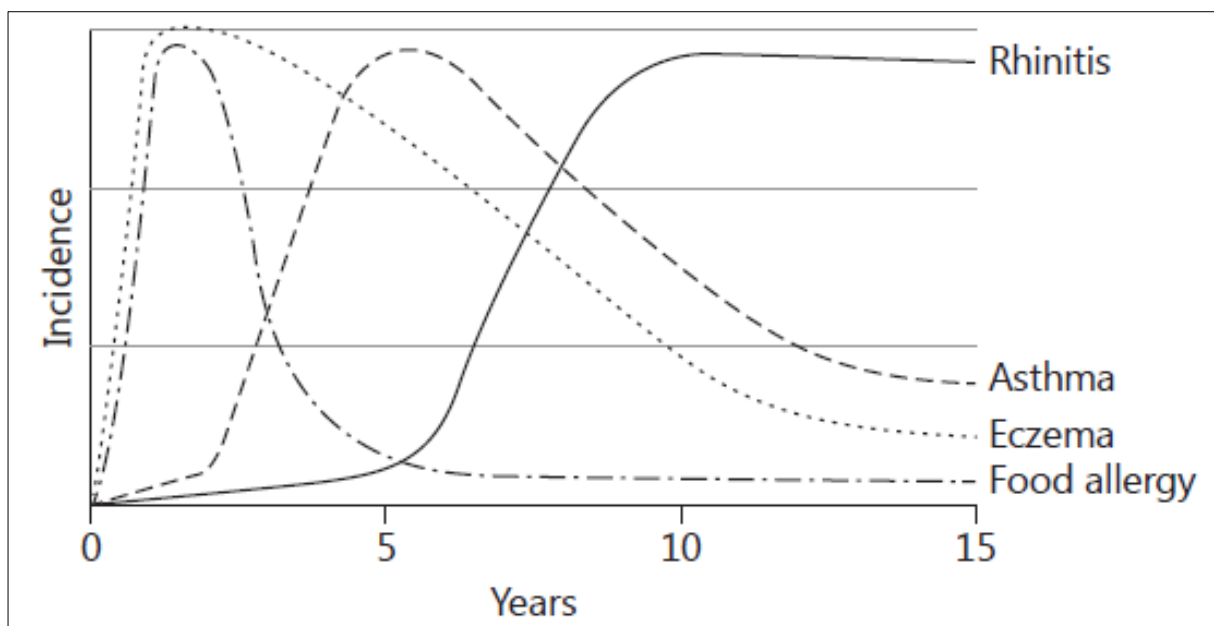


Figure 2 : Prévalence de plusieurs formes d'atopie en fonction de l'âge [35]

1.4.2. Facteurs environnementaux de risque

Les facteurs de risque environnementaux les mieux établis sont le climat (températures extérieures basses), l'environnement urbain, une mauvaise alimentation, l'obésité, la pollution, la fumée de tabac, l'exposition aux antibiotiques, l'exposition à des sources d'irritation cutanée et l'exposition aux animaux de compagnie (exemple : chats). [8] [35]

1.4.3. Facteurs environnementaux protecteurs

Certains facteurs environnementaux sont susceptibles de protéger contre la dermatite atopique. Ce sont l'exposition à la lumière UV, l'environnement rural, une alimentation équilibrée, l'allaitement, une exposition microbienne accrue dans l'enfance, une supplémentation probiotique pré- et postnatale, la consommation de lait non pasteurisé au cours des deux premières années de vie, et l'exposition aux animaux de compagnie (exemple : chiens). [8] [35]

1.5. Physiopathologie

La physiopathologie de la dermatite atopique évolue classiquement en trois stades : un stade non lésionnel, un stade aigu et un stade chronique (Figure 3). La réponse des lymphocytes T ainsi que la production de cytokines diffèrent selon le stade de la dermatite atopique. [7] [37]

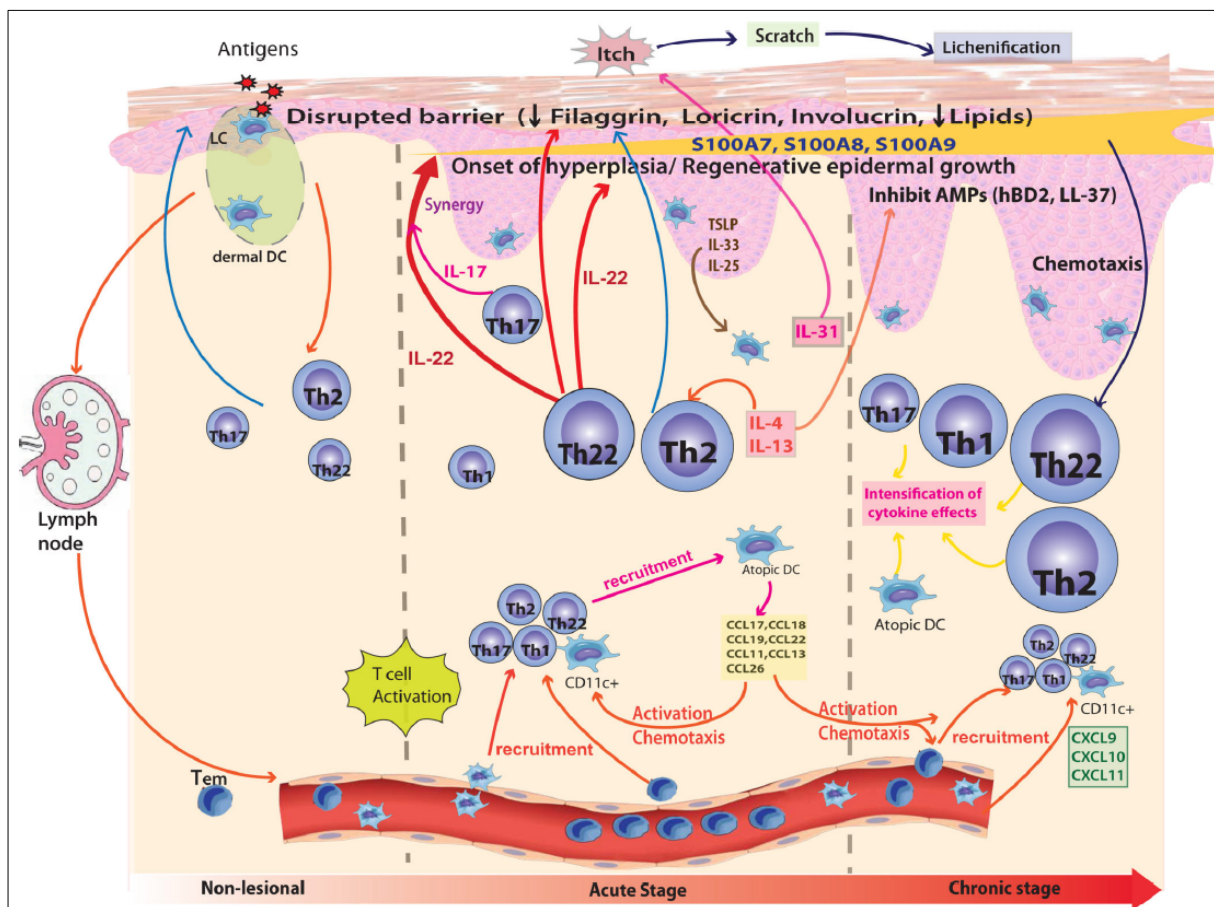


Figure 3 : Mécanismes immunologiques liés aux différents stades de dermatite atopique [37]

1.5.1. Stade non lésionnel

Au stade non lésionnel, l'activation du profil Th2 commence, caractérisée par une légère spongieuse (œdème intercellulaire de l'épiderme) et une infiltration cutanée par des lymphocytes Th2 qui produisent des cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13. Ces cytokines jouent un rôle crucial dans l'affaiblissement de la barrière cutanée en réduisant la production de filaggrine et en perturbant l'équilibre lipidique de l'épiderme. L'IL-4 et l'IL-13 augmentent également la perméabilité cutanée, facilitant la pénétration des allergènes et des irritants, ce qui peut entraîner une inflammation accrue. Cette phase est souvent asymptomatique, mais elle prépare le terrain pour les manifestations cliniques ultérieures de la dermatite atopique. [37] [38]

1.5.2. Stade aigu

Lors du stade aigu de la dermatite atopique, les cellules de Langerhans (cellules dendritiques épidermiques présentes en plus grand nombre chez les personnes atteintes de dermatite atopique) sont activées en partie par le contact avec les allergènes. Cette activation tend à orienter la réponse lymphocytaire T vers une amplification du profil Th2, mais également vers une activation du profil Th22, ainsi que du profil Th17. [24] [37] [38]

Le profil Th2 est caractérisé par la production de cytokines telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-9, l'IL-13 et l'IL-31. Ces cytokines contribuent à l'inflammation aiguë, au prurit et à l'activation des mastocytes et des éosinophiles. L'activation des lymphocytes Th22, associée à la production d'IL-22, joue un rôle dans la régénération épidermique et la réponse inflammatoire. De plus, le profil Th17, représenté par la production d'IL-17, est impliqué dans la défense contre les infections cutanées et l'inflammation chronique. [24] [37] [38]

1.5.3. Stade chronique

Au stade chronique de la dermatite atopique, les réponses Th2 et Th22 se poursuivent et une activation lymphocytaire T de type Th1 apparaît. Cette phase est caractérisée par une infiltration plus profonde de la peau par les lymphocytes T et les macrophages. Les lymphocytes Th1 produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ , le GM-CSF et l'IL-12. Ces cytokines recrutent et activent les macrophages, contribuant à une inflammation prolongée et à une hyperplasie épidermique. Le stade chronique se manifeste cliniquement par une peau épaissie et lichénifiée, résultat de la réponse immunitaire persistante et de la réparation tissulaire excessive. [24] [37] [38]

1.6. Caractéristiques cliniques

La dermatite atopique présente des caractéristiques très diverses en ce qui concerne la distribution et la morphologie des lésions, l'intensité des symptômes, la progression dans le temps et les comorbidités associées. [39]

1.6.1. Signes et symptômes fréquents

La présentation clinique de la dermatite atopique repose sur une triade de signes caractéristiques : les lésions d'eczéma, la xérose et le prurit. À ces signes s'ajoutent des symptômes associés de grand impact comme la douleur et les troubles du sommeil. [4] [9] [40] L'évaluation de la gravité de l'atteinte ne repose pas sur la simple présence de ces symptômes, mais sur leur intensité, leur étendue et leur retentissement sur le patient.

Les lésions eczémateuses sont la manifestation visible de l'inflammation (Figure 4). Dans la phase aiguë, elles sont prurigineuses et rouges, avec des vésicules et des croûtes suintantes. Lorsque la maladie devient chronique, souvent à cause du grattage répété, la peau s'épaissit et les stries cutanées s'accroissent (lichénification), se recouvrant de plaques squameuses où des fissures douloureuses peuvent apparaître. [4] [9] [40]

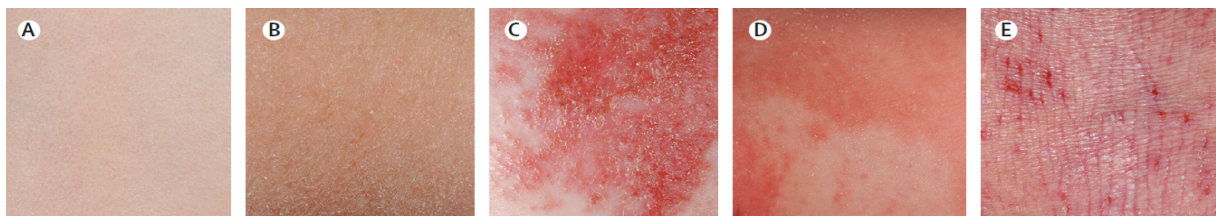


Figure 4 : L'apparence des lésions varie selon le stade de la dermatite atopique [8]

(A) peau normale, (B) dermatite atopique sans lésions, (C) dermatite atopique aiguë, (D) dermatite atopique subaiguë et (E) dermatite atopique chronique. [8]

La xérose (sécheresse cutanée) est une caractéristique fondamentale et quasi constante de la maladie. Cette sécheresse ne se limite pas aux zones de poussées, mais affecte également la peau en apparence saine, en dehors des zones atteintes par l'eczéma. Cette altération de la barrière cutanée constitue le terrain propice au développement des autres symptômes. [41]

Le prurit (démangeaisons) est le symptôme prédominant et essentiel au diagnostic de la dermatite atopique. [42] Son intensité est souvent majeure et son rythme quasi quotidien : une étude menée auprès de 304 patients atteints de dermatite atopique a montré que 91 % des patients rapportent au moins 1 épisode de démangeaisons par jour, et 68 % subissent plus de 5 épisodes de démangeaisons par jour. [43] Ce prurit intense déclenche un grattage qui, en plus d'altérer la barrière cutanée, entretient et aggrave l'inflammation, créant un cercle vicieux prurit-grattage qui pérennise la maladie. [44]

Enfin, d'autres symptômes importants aggravent le fardeau de la maladie. La douleur cutanée, souvent liée aux fissures et à l'inflammation, est un symptôme fréquent, décrit comme modéré à extrême par 76,8 % des patients dans une étude récente. [25]

Les perturbations du sommeil sont une conséquence directe du prurit nocturne et sont rapportées par 33 à 87,1 % des patients. [26] Elles sont considérées comme le deuxième symptôme le plus invalidant après les démangeaisons. [45]

1.6.2. Évolution des symptômes selon l'âge

La survenue des symptômes de la dermatite atopique varie selon l'âge. [46]

La dermatite atopique apparaît généralement au cours de la première année de vie, habituellement vers 2 à 3 mois, parfois plus tôt. Les lésions cutanées aiguës à cet âge sont de type érythémateux, avec des papules œdémateuses et des vésicules. Des grandes plaques suintantes et croûteuses peuvent se développer. Elles affectent symétriquement les zones convexes du visage. De plus, le cuir chevelu, le cou et le tronc peuvent être affectés. [47]

Chez les enfants de plus de 2 ans, des lésions aiguës peuvent continuer à apparaître, mais la nature chronique des lésions et le grattage tendent à prendre le dessus et sont responsables de la lichénification et des excoriations. Les lésions sont plus souvent localisées dans les plis et les zones de flexion, telles que les coudes et les genoux, mais elles affectent également les zones pérorificielles du visage. [47]

Chez les adolescents et les adultes, les lésions conservent généralement la même apparence que chez les enfants et la localisation est classique, affectant le visage, le cou et les plis de flexion (coudes et genoux). [47]

1.6.3. Comorbidités

De nombreuses comorbidités sont liées à la dermatite atopique, notamment l'asthme, l'allergie alimentaire et la rhinite allergique. [1] [48] [49] Ces affections s'inscrivent dans le phénomène de la « marche atopique », où la dermatite atopique est souvent considérée comme le point d'entrée vers d'autres pathologies allergiques. [33] [34] [35] [36]

La dermatite atopique a également été liée à une incidence plus élevée de troubles neuropsychiatriques chez les enfants et les adolescents. Ce risque est lié à l'ampleur des troubles du sommeil et à la gravité de la dermatite atopique. [1] [50]

De plus, les personnes atteintes de dermatite atopique ont un risque plus élevé de développer des infections cutanées ou extra-cutanées. En effet, elles sont souvent porteuses de *Staphylococcus aureus*. [1] [49] [50] [51]

La dermatite atopique est également liée à un risque accru d'obésité. Des études ont montré que les enfants et les adultes atteints de dermatite atopique sévère sont plus susceptibles d'avoir un indice de masse corporelle élevé, bien que les mécanismes sous-jacents à cette association ne soient pas encore entièrement compris. [1] [50]

Il existe aussi une association entre la dermatite atopique et plusieurs affections immunitaires, telles que les maladies inflammatoires intestinales et l'alopécie. [1] [50] [52] [53]

1.7. Scores de gravité

Afin de mieux quantifier l'impact de la dermatite atopique sur les patients, différents scores ont été développés pour évaluer la sévérité de la maladie et l'intensité du prurit. Ces outils permettent d'obtenir une vision plus objective du fardeau de la maladie et d'orienter les stratégies thérapeutiques en fonction des besoins individuels des patients.

1.7.1. validated Investigator's Global Assessment - Atopic Dermatitis (vIGA-AD)

Le score vIGA-AD est un outil d'évaluation standardisé permettant d'apprécier la sévérité de la dermatite atopique en fonction de la présence et de l'intensité de plusieurs signes cliniques caractéristiques. Ce score repose sur l'analyse de quatre critères principaux : érythème, induration / papules, suintement / croûtes, lichénification. Chaque critère est coté sur une échelle de 0 à 4, où 0 correspond à une peau saine et 4 à une atteinte sévère. Un score vIGA-AD égal à 3 indique une dermatite atopique modérée, tandis qu'un score vIGA-AD égal à 4 indique une dermatite atopique sévère. [54]

1.7.2. Eczema Area and Severity Index (EASI)

Le score EASI, inspiré du score Psoriasis Area and Severity Index (PASI) utilisé pour le psoriasis, a été publié en 2001. [55] [56] [57] [58] Il permet d'évaluer l'étendue de l'eczéma sur quatre zones spécifiques du corps : tête et cou, tronc, bras, jambes. Il permet ensuite de mesurer la sévérité de 4 signes cliniques : érythème, induration / papules, excoriations et lichénification. Le score EASI varie de 0 à 72 et permet de catégoriser la dermatite atopique en différents niveaux de gravité : une dermatite atopique légère ayant un score EASI compris entre 1 et 7, une dermatite atopique modérée ayant un score EASI allant de 8 à 21, et une dermatite atopique sévère ayant un score EASI supérieur ou égal à 21. [55] [58]

1.7.3. Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)

Le score SCORAD est un score développé pour évaluer la sévérité de la dermatite atopique de manière globale. Il repose sur l'analyse de trois paramètres essentiels : l'extension des lésions cutanées, l'intensité des signes cliniques et la sévérité des symptômes subjectifs, notamment le prurit et la perte de sommeil. Ces trois items sont ensuite combinés dans une formule permettant d'obtenir un score allant de 0 à 103, avec une dermatite atopique modérée à sévère définie par un score SCORAD supérieur à 25. [58]

1.7.4. Numerical Rating Scale (NRS)

L'échelle d'évaluation numérique est un outil validé permettant de mesurer l'intensité du prurit ressenti par le patient. [55] Simple et rapide à utiliser en consultation, elle consiste à attribuer une note de 0 à 10, où 0 correspond à l'absence totale de prurit et 10 au prurit le plus intense imaginable. [55] Un prurit est considéré comme léger lorsque le score NRS est inférieur ou égal à 3, modéré lorsqu'il se situe entre 4 et 6, et sévère lorsqu'il est égal ou supérieur à 7. [59]

1.8. Impact sur la qualité de vie des patients

1.8.1. Fardeau global de la dermatite atopique

La dermatite atopique a un impact significatif sur la qualité de vie des patients, principalement en raison de ses symptômes physiques, tels que les démangeaisons sévères et les lésions cutanées visibles. Ces symptômes peuvent altérer de manière importante le bien-être des patients, particulièrement dans les cas de dermatite atopique modérée à sévère. [13] En effet, les démangeaisons persistantes, les perturbations du sommeil, les troubles de l'humeur et l'aspect visible des lésions peuvent avoir un retentissement profond sur la vie sociale, professionnelle et intime des individus atteints de la maladie. [24]

Bien que la gravité de la dermatite atopique soit souvent corrélée à une altération plus marquée de la qualité de vie, il est important de souligner que cette altération n'est pas toujours proportionnelle à la gravité clinique de la dermatite atopique. Ainsi, une évaluation de la qualité de vie à l'aide d'un outil de mesure validé peut permettre de mieux comprendre l'impact de la maladie sur les patients. [13] [24] [27] [60] [61]

Une étude épidémiologique majeure menée en 2010, qui a évalué le fardeau global de 291 maladies dans 187 pays, a classé la dermatite atopique parmi les 25 maladies chroniques les plus invalidantes, la plaçant au 22^{ème} rang, devant des affections telles que la maladie d'Alzheimer. De plus, la dermatite atopique représentait le fardeau global le plus lourd parmi les pathologies cutanées inflammatoires chroniques, par rapport à 14 autres maladies. [24]

1.8.2. Prurit et troubles associés

Le prurit est l'un des symptômes les plus invalidants de la dermatite atopique et affecte profondément la qualité de vie de nombreux patients. [28] En effet, en moyenne, les patients atteints de dermatite atopique passent environ 2 heures par jour à se gratter, ce qui impacte leur bien-être général et leur vie quotidienne. [44] De plus, 9 patients sur 10 souffrent de démangeaisons au quotidien, et 2 patients sur 3 rapportent des démangeaisons persistantes pendant plus de 12 heures par jour, ce qui accentue la détresse liée à cette maladie. [62] L'impact du prurit sur la qualité de vie est particulièrement marqué chez les enfants. Plusieurs études ont montré que les conséquences de la dermatite atopique affectant le plus la qualité de vie chez les jeunes patients incluent le prurit et les troubles du sommeil. [24]

Le prurit entraîne également une détresse psychologique importante, en particulier chez les patients atteints de dermatite atopique. Il est souvent associé à des troubles de l'humeur, notamment l'anxiété, la dépression, et dans certains cas, des idées suicidaires. En effet, une étude menée en Norvège a révélé que la dermatite atopique avec prurit était fortement associée à des pensées suicidaires et à des problèmes de santé mentale. De même, une étude américaine a constaté que les adultes atteints de dermatite atopique et de fatigue étaient significativement plus susceptibles d'évaluer leur santé globale comme médiocre ou mauvaise par rapport à ceux sans eczéma ni fatigue. [24]

Les troubles du sommeil représentent également une conséquence fréquente de la dermatite atopique pour la plupart des patients. Plus de 50 % des patients rapportent avoir un sommeil non réparateur et sont insatisfaits de leur qualité de sommeil, citant des difficultés d'endormissement et des réveils nocturnes. [63] En ce qui concerne la durée du sommeil, elle est elle aussi perturbée puisque près de 47 % des patients déclarent voir la durée de leur sommeil raccourcie, avec moins de 6 heures de sommeil par nuit. [63] La qualité du sommeil est souvent perturbée, avec 1 patient sur 2 déclarant que son sommeil est perturbé au moins 5 nuits par semaine. [62] Cette privation de sommeil et l'inconfort généré par les démangeaisons contribuent à une détérioration du bien-être émotionnel et physique des patients.

Outre les symptômes physiques, le prurit et la douleur cutanée sont des facteurs de détresse psychologique considérables. Le prurit chronique est associé à un fardeau psychologique majeur, qui est souvent sous-estimé par les professionnels de santé. Des mécanismes de modulation centrale sont en jeu dans le développement et le maintien de ce prurit, et le stress a été démontré comme un facteur aggravant, intensifiant tant la gravité de la dermatite atopique que la sensation de démangeaison. Par conséquent, le traitement des aspects psychologiques du prurit, y compris la gestion du stress, est un élément crucial de la prise en charge du prurit chronique et de la dermatite atopique en général. [64]

1.8.3. Impact de la dermatite atopique à différents moments de la vie

La dermatite atopique affecte non seulement la qualité de vie physique et émotionnelle, mais aussi la vie quotidienne, en particulier en ce qui concerne les activités simples. Une étude a révélé que 35 % des patients estiment que leur dermatite atopique influence leurs choix vestimentaires, et 32 % signalent que la maladie limite leurs habitudes de rasage ou de maquillage. [27]

L'impact professionnel de la dermatite atopique est également notable : 42% des patients souffrent de l'impact de la maladie sur leur vie professionnelle ou leurs études, et 12,2 % d'entre eux ont rapporté une absence au travail d'au moins 1 à 2 jours au cours de l'année écoulée en raison de leur maladie. Par ailleurs, l'impact peut être plus fréquent dans les formes sévères : dans une étude clinique portant sur des patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère, 22,6 % des participants ont déclaré que leur peau les avait empêchés de travailler ou d'étudier au cours de la semaine précédente. [27] [62]

Sur le plan social, la maladie peut affecter les interactions et la confiance en soi. Par exemple, une enquête menée aux États-Unis auprès de 336 étudiants universitaires a rapporté que 25,5 % des participants déclarant souffrir d'eczéma estimaient que cela affectait leur vie sociale. Par ailleurs, l'Étude Internationale sur la Vie avec l'Eczéma Atopique, qui a interrogé 2002 patients, a révélé des impacts majeurs sur l'estime de soi : 36 % des patients ont déclaré que leur dermatite atopique altérerait leur confiance en eux et 27 % ont mentionné avoir déjà été moqués ou harcelés à cause de leur maladie. [27]

Selon une enquête de l'Association française de l'eczéma réalisée en 2017 sur 1024 patients, 17 % d'entre eux ont rapporté avoir rencontré des difficultés à l'embauche en raison de la visibilité de leur dermatite atopique. 75,5 % des patients ont également affirmé que leurs lésions cutanées et leur xérose affectaient leur sexualité. Concernant les répercussions psychologiques, 38 % des patients souffrant d'une dermatite atopique sévère se sentent en permanence tristes et déprimés, un sentiment renforcé par la gravité de leur condition. Le fardeau de l'anxiété est également majeur, touchant 67 % des personnes atteintes de formes sévères. [65] Les troubles du sommeil et le prurit sont également fréquemment rapportés comme des difficultés majeures. [28]

1.8.4. Des patients non satisfaits avec un vrai retentissement sur leur qualité de vie

La prise en charge de la dermatite atopique reste un défi pour de nombreux patients, en particulier ceux atteints de formes modérées à sévères. Une étude transversale publiée en 2018 et menée aux États-Unis a cherché à caractériser le fardeau de la maladie via des questionnaires auto-administrés. Cette étude a inclus 1519 patients recrutés dans 6 centres médicaux universitaires, tous atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Les résultats mettent en lumière une insatisfaction marquée quant au contrôle de leur maladie : environ 56 % des patients considèrent que leur dermatite atopique est mal contrôlée, et ce, malgré un recours aux immunosuppresseurs ou à la photothérapie. Cette perception d'un contrôle insuffisant est corrélée à une intensité accrue du prurit, à une fréquence plus élevée des épisodes de démangeaisons et à des troubles du sommeil plus importants. Le retentissement psychologique de la maladie est également notable. L'anxiété et la dépression sont significativement plus fréquentes chez ces patients, traduisant l'impact émotionnel et social de la dermatite atopique. En conséquence, 6 patients sur 10 rapportent une altération sévère de leur qualité de vie. Au-delà des symptômes physiques et psychologiques, le fardeau de la maladie se manifeste dans tous les aspects de la vie quotidienne. Les patients insatisfaits de leur prise en charge expriment un sentiment de frustration face aux traitements inefficaces ou aux effets secondaires des thérapies utilisées. Cette détresse peut engendrer un désengagement thérapeutique, une baisse de l'observance et une détérioration progressive de l'état de santé. [66]

1.9. Évaluation de la qualité de vie et du contrôle

1.9.1. Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Le score DLQI est un outil largement utilisé pour mesurer l'impact des maladies dermatologiques sur la qualité de vie, bien qu'il ne soit pas spécifique à la dermatite atopique. [55] Facile à administrer, ce score permet d'évaluer les conséquences de la maladie sur divers aspects du quotidien, notamment les activités professionnelles, sociales et les relations intimes. Allant de 0 à 30, le score DLQI reflète l'ampleur des répercussions de la maladie, une valeur élevée indiquant une altération plus marquée de la qualité de vie. Il permet ainsi de classer l'impact de la dermatite atopique en trois niveaux : un score DLQI inférieur ou égal à 5 indique une atteinte légère de la qualité de vie, tandis qu'un score compris entre 6 et 10 reflète une atteinte modérée. Enfin, une valeur supérieure ou égale à 11 traduit une altération sévère de la qualité de vie liée à la maladie. [65] [69]

1.9.2. Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)

L'ADCT est un outil récent qui a été développé pour évaluer le niveau de contrôle de la dermatite atopique du point de vue du patient. Il permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie, d'orienter les décisions thérapeutiques et de faciliter la communication entre le patient et son médecin. Cet auto-questionnaire s'intéresse aux symptômes et à leur impact sur la vie quotidienne au cours des 7 derniers jours. Il prend en compte six critères clés : la fréquence et l'intensité des démangeaisons, la sévérité globale des signes et symptômes, le niveau de gêne lié à la dermatite atopique, l'impact sur le sommeil, l'incidence sur les activités quotidiennes, et l'impact sur l'humeur et les émotions. [68] Chaque question est notée de 0 à 4 points, et la somme des réponses donne un score total compris entre 0 et 24. L'interprétation de ce score permet d'évaluer le degré de contrôle de la maladie : un score inférieur à 7 suggère une dermatite atopique bien contrôlée. Il est toutefois recommandé de continuer à surveiller l'évolution de la maladie de manière régulière. Un score supérieur ou égal à 7 ou une augmentation d'au moins 5 points depuis la dernière évaluation indiquent un contrôle insuffisant de la dermatite atopique. Dans ce cas, une consultation médicale est conseillée pour réévaluer la prise en charge thérapeutique. [68]

1.10. Ambitions thérapeutiques

L'évolution des connaissances et l'arrivée de nouvelles thérapies dans la dermatite atopique ont modifié les attentes des professionnels de santé et des patients. Pour définir les ambitions thérapeutiques modernes, il est essentiel de comprendre le fardeau réel de la maladie et le niveau de contrôle atteint avec les stratégies actuelles. L'étude internationale et multicentrique MEASURE-AD, menée dans 28 pays auprès de plus de 1500 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère, offre un éclairage précis sur cette réalité. [69]

Les résultats de cette étude mettent en évidence un besoin thérapeutique majeur non comblé. Il a été observé que le délai entre le diagnostic de la dermatite atopique et l'initiation d'un premier traitement systémique était particulièrement long, avec une moyenne de 17,4 ans pour l'ensemble de la population étudiée (18 ans chez les adultes). Cette observation souligne une prise en charge historiquement difficile et souvent insuffisante, puisque la majorité des patients (76 %) ayant reçu une monothérapie topique avant leur inclusion dans l'étude présentaient une réponse sous-optimale à celle-ci. [69] Bien que l'étude ne le mette pas directement en évidence, cet échec thérapeutique pourrait s'expliquer par la sévérité intrinsèque de la maladie qui dépasse l'efficacité des topiques seuls, mais également par des difficultés d'observance qui limitent l'efficacité réelle des traitements de première ligne.

L'étude démontre que même les patients bénéficiant déjà d'un traitement systémique continuent de subir un fardeau considérable et un contrôle inadéquat de leur maladie. Dans ce sous-groupe de patients traités, les scores moyens révélaient une maladie encore très active : un score EASI de 12,6, un SCORAD de 38,3, un prurit significatif et une qualité de vie toujours fortement altérée (DLQI de 9,1). Ces données prouvent que l'accès à une thérapie systémique ne suffit pas à atteindre un contrôle satisfaisant de la maladie pour une grande partie d'entre eux. [69]

En conclusion, ces résultats en vie réelle confirment l'existence d'un besoin non satisfait significatif dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère. Ce constat est le principal moteur de l'évolution des ambitions thérapeutiques. L'objectif n'est pas d'alourdir l'ordonnance, mais d'optimiser la stratégie thérapeutique en proposant des molécules plus ciblées et plus efficaces. Il s'agit de viser des objectifs de résultats plus élevés, tendant vers un contrôle quasi complet des signes et symptômes, afin de véritablement restaurer la qualité de vie des patients. [69]

Face à ce besoin non satisfait, un consensus international d'experts a récemment redéfini les ambitions thérapeutiques dans la dermatite atopique à travers les recommandations Aiming High in Eczema/Atopic Dermatitis (AHEAD). Ces nouvelles directives actent que les cibles thérapeutiques jusqu'alors acceptées ne sont plus suffisantes et qu'il est désormais possible de viser des objectifs plus élevés grâce à l'arrivée de thérapies plus efficaces. L'ambition ultime est d'atteindre un état d'activité minimale de la maladie (MDA), défini par l'atteinte simultanée de cibles optimales. Ces cibles incluent notamment l'obtention d'une peau quasi-blanchie (EASI-90 ou $EASI \leq 3$) et la disparition quasi-complète du prurit (NRS prurit ≤ 1), afin d'offrir au patient « un impact minimal sur la qualité de vie ». Cette nouvelle approche « treat-to-target », centrée sur le patient, marque un tournant majeur et élève le standard de soin, affirmant qu'un contrôle quasi-complet de la maladie est désormais un objectif réaliste et souhaitable. [70]

2. Prise en charge

La prise en charge de la dermatite atopique est multifactorielle et doit impérativement être adaptée à la sévérité et à la variabilité clinique de chaque patient. Elle poursuit un double objectif : traiter les poussées inflammatoires aiguës et maintenir des phases de rémission les plus longues possible afin de restaurer la qualité de vie. [71] [72] [73]

La gestion de la dermatite atopique est aujourd'hui codifiée par des consensus d'experts, avec comme référence majeure les recommandations européennes (EuroGuiDerm) publiées en 2022 (Figure 5). [74] Celles-ci proposent une approche stratégique et graduée par paliers, où les traitements sont sélectionnés en fonction de la sévérité de la maladie, comme l'illustre l'algorithme de traitement pour les adultes. [75] [76]

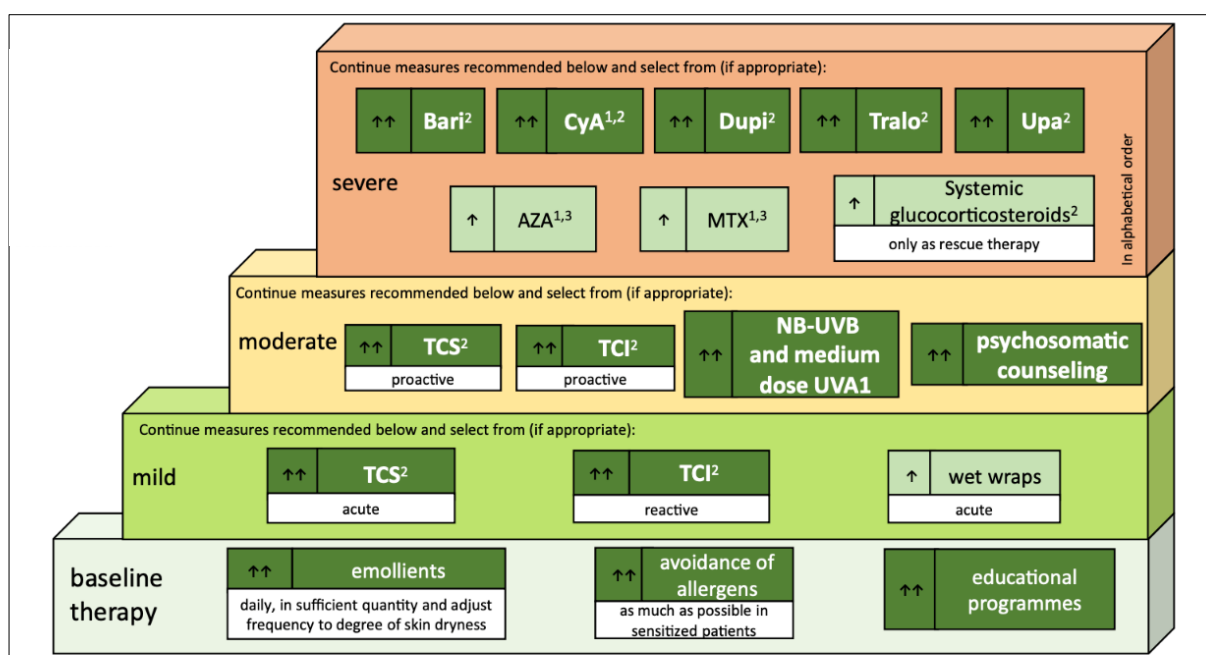


Figure 5 : Algorithme de traitement européen pour les adultes atteints de dermatite atopique [75] [76]

¹refer to guideline text for restrictions, ²licensed indication, ³off-label treatment

↑↑ (dark green) strong recommendation for the use of an intervention / ↑ (light green) weak recommendation for the use of an intervention

Très récemment, ces directives ont été adaptées au contexte français par le Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT) de la Société Française de Dermatologie, aboutissant à la publication en 2025 de recommandations et d'un algorithme de traitement spécifiquement conçus pour la pratique clinique en France. [74]

Cette section s'appuiera sur ces niveaux de référence pour analyser l'évolution des stratégies thérapeutiques, en distinguant la prise en charge non pharmacologique, socle de tout traitement, de la prise en charge dite « classique », et enfin de la prise en charge « moderne » qui inclut les traitements systémiques avancés. [71] [73] [74] [75] [76]

2.1. Prise en charge non pharmacologique

La prise en charge non pharmacologique, aussi appelée « thérapie de base » (Baseline therapy) dans les recommandations européennes, constitue le socle indispensable du traitement pour tous les patients, quel que soit leur niveau de sévérité. [3] [71] [73] [75] [76] Elle repose sur un ensemble de mesures visant à restaurer la fonction barrière de la peau, contrôler les symptômes et limiter l'influence des facteurs déclenchants. [3] Elle inclut les soins cutanés, l'éviction des facteurs aggravants, l'éducation thérapeutique et, dans certains cas, des mesures diététiques. [71] [72] [73]

2.1.1. Hygiène et soins cutanés

L'hygiène et l'hydratation sont la pierre angulaire du traitement, visant à combattre la xérose (sécheresse cutanée), caractéristique fondamentale de la dermatite atopique. [71] [72]

Le bain a pour but d'hydrater la peau, d'éliminer les croûtes et les agents irritants ou allergènes. Il est généralement conseillé de prendre des bains ou des douches courts (5 à 10 minutes) à l'eau tiède (27-30°C). Les recommandations françaises de 2025 précisent qu'une hygiène quotidienne ne modifie pas la sévérité de la maladie, laissant la fréquence au choix du patient, mais insistent sur l'utilisation de produits nettoyants doux, sans allergènes ni irritants potentiels, avec un pH situé entre 5 et 6. [71] [72] [74] [76]

Les émollients sont considérés comme une véritable thérapie de fond, dont l'efficacité est démontrée sur la sécheresse cutanée et la prévention des rechutes. Leur application quotidienne et fréquente est recommandée pour tous les patients, avec une stratégie adaptée aux phases de la maladie : utilisés seuls en traitement d'entretien entre les poussées, ils sont également appliqués pendant les poussées, en alternance avec les dermocorticoïdes (par exemple, le dermocorticoïde le matin et l'émollient le soir). En restaurant la barrière épidermique, ils augmentent l'hydratation et réduisent la perte en eau transépidermique. Il est prouvé que leur usage régulier diminue la sévérité de la maladie, soulage les symptômes comme le prurit, et réduit la quantité de traitements anti-inflammatoires nécessaires (effet d'épargne cortisonique). Pour une efficacité optimale, il est recommandé d'appliquer les émollients immédiatement après le bain sur une peau encore humide, selon la technique du « soak and seal » (« tremper et sceller »). Leur effet peut par ailleurs être potentialisé par l'utilisation d'enveloppements humides (« wet wrapping »). [71] [72] [77]

Le pharmacien d'officine dispose d'un large choix de produits dermo-cosmétiques spécifiquement formulés pour la peau atopique. Ces gammes, souvent déclinées en produits d'hygiène (syndets, huiles lavantes) et en soins émollients (baumes, crèmes), permettent d'adapter la prise en charge aux préférences du patient (texture, galénique). Le Tableau I recense les principales gammes disponibles à l'officine. [77]

Tableau I : Principales gammes dermo-cosmétiques pour la dermatite atopique disponibles à l'officine en juillet 2025 (liste non exhaustive) [77]

Marque (Gamme)	Mesures d'hygiène	Émollients
A-Derma (Exomega)	Exomega gel moussant / huile lavante	Exomega bain apaisant / baume
Avène (Xeracalm / Cold Cream)	Xeracalm A.D huile	Xeracalm A.D baume / Cold Cream
Bepanthen		BepanthenSensicalm crème
Bioderma (Atoderm)	Atoderm Intensive gel moussant	Atoderm PP baume
Cicabiafine	Cicabiafine crème douche	Cicabiafine crème
Codexial (Enocare)	Codexial soin lavant	Codexial baume / émulsion
Dexeryl		Dexeryl DM crème
Ducray (Ictyane)	Ictyane crème lavante / pain dermatologique	Ictyane HD crème
Eczebio	Eczebio savon	Eczebio crème
Eucerin (AtopiControl)	AtopiControl huile	AtopiControl corps / visage
Jaldes (Elteans)		Elteans crème
La Roche-Posay (Lipikar / Cold Cream)	Lipikar huile lavante / syndet	Lipikar baume AP+, Lipikar gel fluide / Cold Cream naturel
Noreva (Xerodiane AP+ / Cold Cream)	Xerodiane AP+ crème lavante / gel surgras	Xerodiane AP+ émollient / nutri-baume / Cold Cream
SVR (Topialyse)	Topialyse crème lavante	Topialyse crème barrière
Uriage (Xémose)	Xémose huile / syndet	Xémose cérat / crème

2.1.2. Éviction des facteurs déclenchants

L'identification et l'évitement des facteurs déclencheurs individuels sont cruciaux pour prolonger les phases de rémission. [71]

De nombreux facteurs environnementaux peuvent irriter la peau et provoquer des poussées. Il peut s'agir d'irritants mécaniques (exemple : laine), chimiques (exemples : détergents, solvants) ou climatiques. Les polluants atmosphériques et la fumée de tabac sont également des facteurs aggravants reconnus. [71] [76]

Chez les patients sensibilisés, les aéroallergènes comme les acariens (*Dermatophagoides pteronyssinus*) ou les pollens peuvent déclencher des poussées. Des mesures d'éviction (housses anti-acariens, etc.) peuvent être tentées, bien que leur efficacité reste débattue. [71]

En cas de positivité aux tests épicutanés (patch tests), les allergènes de contact pertinents doivent être évités. [71]

2.1.3. Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient est une composante essentielle de la prise en charge. Son but est de transférer des compétences au patient (ou à ses parents) pour lui permettre de gérer sa maladie de manière autonome et d'améliorer son observance. Les programmes d'éducation thérapeutique du patient, souvent dispensés par des équipes pluridisciplinaires, ont prouvé leur efficacité pour améliorer la qualité de vie, réduire la sévérité perçue de la maladie et renforcer le partenariat patient-soignant. Un obstacle majeur à cette adhésion thérapeutique est la corticophobie, définie comme une peur ou une méfiance injustifiée vis-à-vis des dermocorticoïdes. Souvent alimentée par la confusion avec les effets secondaires des corticoïdes systémiques ou par des informations contradictoires, elle conduit fréquemment à un sous-traitement. C'est pourquoi les recommandations françaises préconisent d'aborder ce sujet dès la première consultation et lors des sessions d'éducation thérapeutique, afin de déconstruire les fausses croyances et de rassurer le patient et son entourage. [73] [74]

2.1.4. Mesures diététiques

La relation entre alimentation et dermatite atopique est complexe et ne justifie pas de régime d'éviction généralisé. [71] [74] [76]

Une allergie alimentaire est documentée chez environ un tiers des enfants avec une dermatite atopique modérée à sévère. Les aliments les plus communs sont le lait de vache, l'œuf, l'arachide, le soja et le poisson. Un régime d'éviction ne doit être envisagé qu'après un diagnostic rigoureux basé sur des tests de provocation orale, car il représente une contrainte majeure. [71]

Les recommandations françaises préconisent une diversification alimentaire dès 4 mois pour tous les aliments, sans éviction préventive. [74]

Bien que certains probiotiques (notamment les souches de type *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) aient suscité un intérêt scientifique et montré des résultats ponctuels favorables, les preuves cliniques globales demeurent insuffisantes et contradictoires. Par conséquent, les directives européennes actuelles n'émettent pas de recommandation en faveur de leur utilisation systématique. De même, l'usage de l'huile d'onagre et de bourrache est formellement déconseillé par les recommandations françaises. [71] [74] [76]

2.2. Prise en charge classique

Lorsque les mesures non pharmacologiques ne suffisent pas, la prise en charge classique, qui repose principalement sur des traitements topiques, est initiée. Ces options thérapeutiques constituent le cœur du traitement des formes légères à modérées dans les algorithmes européens. Cette approche combine des traitements topiques, qui en sont la pierre angulaire, avec des modalités comme les antihistaminiques et la photothérapie. [71] [72] [75] [76]

2.2.1. Traitements topiques

Les agents topiques sont au cœur de la stratégie thérapeutique, agissant directement sur la peau pour réduire l'inflammation et soulager le prurit. L'efficacité de ces traitements repose sur trois principes fondamentaux : une puissance adaptée à la lésion et à la zone traitée, un dosage suffisant, et une application correctement réalisée. [71] [78]

2.2.1.1. Principes généraux d'utilisation

La formulation galénique a une influence significative sur l'efficacité et doit être adaptée aux lésions. Une crème sera préférée pour les lésions suintantes et les plis pour éviter la macération ; en effet, les pommades et onguents contiennent des excipients gras et occlusifs qui sont contre-indiqués sur un suintement car ils empêchent le drainage de la lésion. À l'inverse, ces formes grasses seront privilégiées pour les lésions sèches et/ou lichénifiées. Pour le cuir chevelu, une lotion ou une mousse sera plus adaptée. Pour un dosage adéquat, la règle de l'unité phalange (fingertip unit) est un repère utile : une FTU correspond à la quantité de produit déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte (environ 0,5 g) et permet de traiter une surface équivalente à deux paumes de main. [71] [76] [77]

L'application doit idéalement se faire sur une peau bien hydratée, par exemple juste après le bain (« soak and seal »), pour optimiser la pénétration du produit. Cependant, en cas de lésions très inflammatoires, érosives ou suintantes, l'application directe peut être mal tolérée. Dans ces situations, les pansements humides (ou wet-wrapping) représentent une approche efficace. Cette technique, qui consiste à appliquer un topique (souvent un dermocorticoïde dilué) sous un bandage humide puis un bandage sec, augmente l'hydratation et la pénétration du traitement, diminue la perte en eau et fournit une barrière physique contre le grattage. Bien qu'efficace, elle doit être utilisée avec prudence et sur une courte durée en raison du risque accru d'absorption systémique et d'infections cutanées (folliculites, impétiginisation), favorisées par l'environnement chaud et humide créé par l'occlusion. [71] [72]

Traditionnellement, le traitement topique anti-inflammatoire est réactif : il est appliqué sur les lésions jusqu'à leur disparition, puis arrêté. Une alternative moderne, le traitement proactif, a émergé pour les formes récurrentes. Il consiste, après avoir obtenu la disparition des lésions, à continuer d'appliquer un anti-inflammatoire (dermocorticoïdes ou inhibiteurs de la calcineurine) 2 fois par semaine sur les zones habituellement atteintes pour prévenir les récurrences. Cette stratégie est toujours associée à un usage intensif d'émollients sur l'ensemble du corps. [71] [76]

2.2.1.2. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes constituent le traitement anti-inflammatoire de première ligne pour les poussées de dermatite atopique. [76]

Leur puissance est classée en Europe de I (très forte) à IV (faible), et le choix dépend de l'âge du patient, de la zone à traiter et du type de lésion. [71] [74] [76] [77]

Les dermocorticoïdes d'activité forte (classe II) et modérée (classe III) sont les plus utilisés. L'algorithme français de 2025 préconise une approche simplifiée : des dermocorticoïdes forts sur le corps et modérés sur le visage, appliqués une fois par jour jusqu'à la résolution complète. La durée du traitement est généralement courte, de 7 à 15 jours sur les lésions inflammatoires, mais peut être plus prolongée si les lésions sont lichénifiées. Les dermocorticoïdes de classe I (très forte) sont réservés à ces lésions très résistantes, souvent sur les mains et les pieds, tandis que ceux de classe IV (faible) sont considérés comme inefficaces dans la dermatite atopique. [71] [74] [76] [77] Le Tableau II présente les principales molécules utilisées en France selon cette classification. [77]

Tableau II : Classification des principaux dermocorticoïdes disponibles en France [77]

Classe d'activité (Europe)	Molécule (DCI)	Exemples de spécialités*
Classe I (très forte)	Bétaméthasone	DIPROLENE® 0,05 % pom
	Clobétasol	CLARELUX® 500 µg/g mousse p appl cut en flacon pressurisé ; DERMOVAL® 0,05 % crème ; DERMOVAL® gel
Classe II (forte)	Acide fusidique + bétaméthasone	DERMAFUSONE® 20 mg/1 mg/g crème
	Bétaméthasone	BETESIL® 2,250 mg emplâtre médic ; BETNEVAL® 0,1 % crème ; BETNEVAL® 0,1 % pom ; DIPROSONE® 0,05 % crème ; DIPROSONE® 0,05 % lotion ; DIPROSONE® 0,05 % pom
	Désonide	LOCATOP® 0,1 % crème
	Difflocortolone	NERISONE® crème ; NERISONE® GRAS pom ; NERISONE® pom
	Diffloprednate	EPITOPIC® 0,05 % crème
	Fluticasone	FLIXOVATE® 0,005 % pom ; FLIXOVATE® 0,05 % crème
	Hydrocortisone	EFFICORT® HYDROPHILE 0,127 % crème ; EFFICORT® LIPOPHILE 0,127 % crème
Classe III (modérée)	Désonide	TRIDESONIT® 0,05 % crème
	Hydrocortisone	LOCOID® 0,1 % crème ; LOCOID® 0,1 % émuls p appl loc fluide ; LOCOID® crème épaisse ; LOCOID® lotion ; LOCOID® pom
Classe IV	Hydrocortisone	CORAZED® 1 % crème

*Liste non exhaustive. Les noms commerciaux sont donnés à titre indicatif.

Une prudence particulière est requise sur le visage, où l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes forts est à proscrire en raison des risques d'effets secondaires locaux. Le plus connu est l'atrophie cutanée, où la peau s'amincit et perd sa souplesse, un phénomène parfois décrit par les patients comme une « peau de carton ». Un autre risque est la dermite rosacéiforme, une éruption qui peut se manifester par des rougeurs persistantes et des bouffées de chaleur, créant un « effet flush » très inconfortable pour le patient. [77]

La crainte des effets secondaires des dermocorticoïdes, ou corticophobie, est un phénomène fréquent qui ne doit pas limiter leur prescription mais doit être identifié et géré par les professionnels de santé. Une communication claire et une éducation thérapeutique sont essentielles pour rassurer les patients, améliorer l'observance et éviter le sous-traitement, qui est préjudiciable au contrôle de la maladie. [71] [74] [76] [77]

2.2.1.3. Inhibiteurs de la calcineurine

Le tacrolimus est un immunosuppresseur topique de seconde intention. C'est une option de choix pour les zones sensibles où le risque d'atrophie cutanée liée aux dermocorticoïdes est plus élevé, comme le visage, les paupières, le cou et les plis. Son principal effet indésirable est une sensation de brûlure ou de picotement au début du traitement. Cet effet est transitoire et peut être atténué en initiant le traitement après un court relais par des dermocorticoïdes pour diminuer l'inflammation initiale. [71] [76] [77]

Le tacrolimus a démontré son efficacité et sa tolérance en traitement proactif (2 applications par semaine) pour réduire la fréquence des poussées et maintenir le contrôle de la maladie à long terme. Il est intéressant de noter que, bien que cette pratique soit validée par les recommandations européennes et l'adaptation française de 2025, elle a fait l'objet de débats en France. En effet, un avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) de juillet 2022 avait conclu que le tacrolimus topique n'avait pas de place dans la prévention des récives. [71] [74] [76] [77]

2.2.2. Antihistaminiques

Bien que fréquemment utilisés, les antihistaminiques (anti-H1) n'ont pas démontré d'efficacité pour améliorer l'eczéma ou réduire le prurit dans la dermatite atopique. Leur prescription se limite à une visée sédatrice de courte durée en cas de prurit nocturne intense, en utilisant les anti-H1 de première génération (exemples : hydroxyzine, dexchlorphéniramine). L'utilisation à long terme, en particulier chez l'enfant, est déconseillée. De plus, en raison de leur effet sédatif, une mise en garde s'impose concernant la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, les patients devant être informés du risque de somnolence diurne. [71] [73] [76] [77] [79]

2.2.3. Photothérapie

La photothérapie par ultraviolets est une option pour les formes modérées de dermatite atopique, en particulier les formes chroniques et lichénifiées. [71] [76]

Les modalités recommandées en Europe sont les UVB à bande étroite (NB-UVB) et les UVA1 à moyenne dose. Les NB-UVB sont préférés aux UVB à large bande en raison d'un meilleur profil de tolérance et d'efficacité. Contrairement au psoriasis où la puvathérapie (association d'un psoralène photosensibilisant et d'UVA) a longtemps été un standard, la dermatite atopique bénéficie préférentiellement de techniques sans agent photosensibilisant. [71] [76]

L'algorithme européen de 2022 place la photothérapie comme une option pour la dermatite atopique modérée, tandis que l'algorithme français de 2025 la positionne comme une alternative aux traitements systémiques en cas de contre-indication. [74] [76] Son accès limité et la durée des cures restreignent son utilisation en pratique courante. [71] [77] De plus, l'exposition cumulée aux UV présente un risque de vieillissement cutané prématuré et de cancer de la peau, nécessitant une surveillance de la dose totale délivrée. [71]

2.2.4. Limitations et insuffisances

Bien qu'elle constitue le socle historique du traitement de la dermatite atopique, la prise en charge classique présente des limites significatives qui laissent un grand nombre de patients dans une situation d'échec thérapeutique. [10]

L'insuffisance la plus manifeste est le manque de contrôle de la maladie pour une part importante des patients. Une étude de référence menée aux États-Unis a montré que, même avec les traitements disponibles, 53,9 % des patients sous traitements topiques seuls étaient considérés comme insuffisamment contrôlés par leurs médecins. Cet échec se traduit par la persistance de symptômes invalidants comme un prurit intense, des troubles du sommeil, et une altération marquée de la qualité de vie. [10]

Au-delà du plafond d'efficacité, les traitements classiques se heurtent à des difficultés pratiques et à des freins à l'observance. La gestion quotidienne des topiques est chronophage et peut être perçue comme une contrainte lourde, nécessitant parfois plus de 30 minutes par jour, ce qui nuit à l'observance sur le long terme. [80] De plus, la corticophobie est un obstacle psychologique majeur : la peur des effets secondaires des dermocorticoïdes conduit de nombreux patients à sous-utiliser leur traitement, menant inévitablement à une perte de contrôle de la maladie. [71] [74] [76] [80] Enfin, les effets indésirables, bien que gérables, limitent leur utilisation : le risque d'atrophie cutanée avec les dermocorticoïdes puissants sur les zones sensibles et la sensation de brûlure initiale des inhibiteurs de la calcineurine peuvent décourager les patients. [71] [76] [77]

Enfin, les traitements adjuvants classiques montrent un apport limité. Une revue systématique de 2019, regroupant 25 essais et plus de 3000 patients, a conclu qu'il n'existait aucune preuve convaincante de l'efficacité des antihistaminiques pour améliorer l'eczéma ou réduire le prurit. Leur usage se limite à un effet sédatif de courte durée pour certains patients. [79] La photothérapie, quant à elle, bien qu'efficace, souffre de contraintes majeures qui restreignent son utilisation en pratique courante : un accès limité à des centres spécialisés et la nécessité de séances fréquentes, généralement de 3 à 5 séances par semaine pour des cycles de 6 à 12 semaines, ce qui est difficilement compatible avec une activité professionnelle ou scolaire. [71]

L'ensemble de ces limites démontre clairement que la prise en charge classique, bien qu'indispensable, atteint un plafond thérapeutique pour les formes les plus sévères, créant un besoin médical majeur pour de nouvelles options thérapeutiques. [75] [79] [80]

2.3. Prise en charge moderne

Face aux limites de la prise en charge classique, la prise en charge moderne a pour objectif de proposer des solutions plus efficaces aux patients atteints de formes modérées à sévères. Cette nouvelle étape thérapeutique, qui repose sur l'utilisation de traitements systémiques, est envisagée lorsque les approches topiques et/ou la photothérapie ne permettent pas d'obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie. [74] [75] [76]

Les recommandations européennes de 2022 (EuroGuiDerm) définissent plusieurs critères pour identifier les patients candidats à un traitement systémique : une sévérité clinique élevée, par exemple un score SCORAD supérieur à 50 ; un échec clinique à un traitement topique bien conduit ; un impact majeur sur la qualité de vie, empêchant la participation aux activités quotidiennes malgré un traitement local adéquat. [74] [75] [76]

Une avancée majeure de ces recommandations françaises de 2025 réside dans le positionnement des traitements systémiques de première intention. Comme l'illustre l'algorithme de traitement, la ciclosporine, les biothérapies et les inhibiteurs de JAK sont désormais placés sur la même ligne, en tant qu'options alternatives. Cette nouvelle approche met fin au passage obligatoire par la ciclosporine avant de pouvoir initier une thérapie avancée, alignant ainsi la pratique française sur les recommandations européennes. Le clinicien peut donc désormais choisir, en décision partagée avec le patient, le traitement systémique de première ligne le plus adapté à son profil, ce qui représente un changement de paradigme majeur visant à donner un accès plus rapide aux innovations thérapeutiques les plus efficaces. [74]

Avant d'initier un tel traitement, il est impératif d'exclure les diagnostics différentiels pertinents (comme un lymphome T cutané) et de s'assurer que l'échec des traitements précédents n'est pas dû à des facteurs de déclenchement non identifiés ou à une mauvaise observance. [75]

La prise en charge moderne intègre une surveillance active des comorbidités. Les recommandations françaises de 2025 insistent particulièrement sur la recherche de comorbidités atopiques (allergie alimentaire, asthme, rhinite) et sur le dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires chez l'adulte, notamment avant l'initiation d'un traitement systémique comme la ciclosporine ou les inhibiteurs de JAK. [74]

Historiquement, la prise en charge systémique reposait exclusivement sur des immunosuppresseurs à large spectre d'action. Bien que de nouvelles thérapies ciblées soient aujourd'hui disponibles, ces traitements conventionnels conservent une place dans l'arsenal thérapeutique.

2.3.1. Traitements systémiques conventionnels

Cette classe regroupe des médicaments aux délais d'action et profils de tolérance variés. On distingue les traitements d'action rapide, utilisés pour contrôler les poussées sévères, des traitements d'action plus lente, utilisés en entretien.

2.3.1.1. Corticostéroïdes systémiques

Les glucocorticoïdes oraux, en raison de leur puissante action anti-inflammatoire, peuvent être utilisés pour maîtriser rapidement une poussée aiguë et sévère de dermatite atopique. [75] Cependant, leur utilisation doit rester exceptionnelle et de courte durée (généralement 1 semaine maximum). [73] Les recommandations européennes sont formelles : l'usage à long terme des corticoïdes systémiques n'est pas recommandé dans la dermatite atopique. [75]

Cette restriction est justifiée par un rapport bénéfice/risque défavorable sur le long terme, incluant un risque élevé d'effet rebond à l'arrêt, une potentielle corticodépendance, et des effets secondaires systémiques importants (atrophie cutanée, prise de poids, troubles métaboliques, ostéoporose, etc.). La dose doit être la plus faible possible, généralement autour de 0,5 mg/kg/jour, et diminuée dès que possible. [73] [75]

2.3.1.2. Ciclosporine

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant qui a longtemps été considéré, selon les recommandations, comme le traitement systémique de première ligne pour la dermatite atopique sévère de l'adulte. [73] [81] Son principal avantage est son délai d'action rapide, permettant un contrôle des symptômes en 1 à 2 semaines. [75] Elle agit en inhibant l'activation des lymphocytes T via le blocage de la production de cytokines dépendant du facteur de transcription Nuclear Factor of Activated T-cells (NFAT). [75]

De nombreux essais ont démontré son efficacité supérieure au placebo. [73] La dose initiale recommandée est de 2,5 à 5 mg/kg/jour, répartie en 2 prises. [75] Pour obtenir une réponse rapide, les recommandations européennes suggèrent de débiter à une dose plus élevée (4-5 mg/kg/jour), puis de la réduire progressivement une fois le contrôle clinique atteint. [73] [75]

La ciclosporine possède un index thérapeutique étroit qui impose une surveillance rigoureuse. Sa toxicité, notamment rénale (néphrotoxicité) et hypertensive, est son principal facteur limitant. Un suivi régulier de la pression artérielle, de la créatininémie et des bilans hépatique et sanguin est indispensable avant et pendant le traitement. [75]

En France, l'AMM limite son utilisation aux patients de plus de 16 ans pour une durée maximale d'un an, une durée que les nouvelles recommandations françaises de 2025 confirment, tout en déconseillant son usage chez les plus de 65 ans. [74]

La place de la ciclosporine dans la stratégie thérapeutique est cependant aujourd'hui au cœur d'une évolution notable, marquée par un décalage entre le cadre réglementaire de remboursement et les recommandations cliniques des experts. D'une part, sur le plan réglementaire, la HAS la considère toujours comme le traitement systémique de premier choix conditionnant l'accès au remboursement des thérapies avancées. [81] [77] D'autre part, le consensus scientifique le plus récent, porté par les recommandations européennes (EuroGuiDerm) publiées en 2022, et désormais par les nouvelles recommandations françaises (2025), positionne la ciclosporine, les anti-IL et les inhibiteurs de JAK comme des options équivalentes de première intention. [74] [75] [76] [77]

2.3.1.3. Autres immunosuppresseurs conventionnels

En cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec de la ciclosporine, d'autres immunosuppresseurs conventionnels peuvent être envisagés, bien que leur usage dans la dermatite atopique soit hors-AMM en France. Leur délai d'action est plus lent (8 à 12 semaines en moyenne). [75]

Le méthotrexate agit comme un antagoniste de l'acide folique, inhibant la prolifération des cellules immunitaires. [75] Son efficacité est jugée modérée et comparable à celle de l'azathioprine. [73] Une supplémentation en acide folique est recommandée pour limiter les effets secondaires digestifs. [75] Une surveillance de la fonction hépatique et de l'hémogramme est nécessaire. [75] Étant tératogène, une contraception efficace est obligatoire chez les femmes et les hommes en âge de procréer. [75]

L'azathioprine, promédicament du 6-mercaptopurine, inhibe la synthèse de l'ADN. [75] Son efficacité a été démontrée mais son utilisation est limitée par des effets secondaires fréquents (gastro-intestinaux, hématologiques, hépatiques). [73] Il est fortement recommandé de mesurer l'activité de l'enzyme Thiopurine S-MéthylTransférase (TPMT) avant l'instauration du traitement afin d'adapter la posologie et de réduire le risque de myélotoxicité sévère. [73]

Le mycophénolate mofétil inhibe préférentiellement la prolifération des lymphocytes B et T. [75] Les données sur son efficacité dans la dermatite atopique sont limitées et les recommandations européennes de 2022 n'ont pas pu émettre de recommandation formelle sur son usage. [75] Il est également tératogène et requiert une contraception stricte. [73]

2.3.2. Traitements systémiques avancés

Les avancées thérapeutiques récentes ont amélioré la prise en charge des formes sévères avec l'arrivée des biothérapies puis des inhibiteurs de JAK. L'algorithme français les positionne comme les options de choix en l'absence de contre-indication. [74]

2.3.2.1. Biothérapies

Les biothérapies désignent l'ensemble des médicaments produits par des procédés biotechnologiques (protéines recombinantes, anticorps monoclonaux, protéines de fusion). Dans le cadre de la dermatite atopique, l'arsenal thérapeutique actuel repose spécifiquement sur des anticorps monoclonaux ciblant la voie inflammatoire Th2. [73] [80] Contrairement aux traitements chimiques classiques, ces molécules de haut poids moléculaire agissent de manière ciblée sur des cytokines pro-inflammatoires circulantes (comme l'IL-13) ou leurs récepteurs à la surface des cellules immunitaires (comme la sous-unité IL-4R α), nécessitant une administration par voie injectable (sous-cutanée). [73] [82] Le chef de file historique est le Dupilumab, rejoint récemment par des anti-IL-13 sélectifs (Tralokinumab et Lebrikizumab).

2.3.2.1.1. DUPIXENT® (Dupilumab)

DUPIXENT® (Dupilumab) est le premier traitement biologique systémique ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour la dermatite atopique en septembre 2017. Il a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau III (amélioration modérée) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère chez les enfants (6 mois à 11 ans), les adolescents (12 ans et plus) et les adultes nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à 65 % sur ordonnance spécifique. Son prix public est de 1 181,66 € pour une boîte de 2 seringues ou stylos préremplis (correspondant à 1 mois de traitement en phase d'entretien). [83] [84] [85] [86] [87] [88]

En ciblant la sous-unité α du récepteur de l'IL-4 (IL-4R α), le dupilumab bloque la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I, ainsi que la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 via le récepteur de type II (Figure 6). Ces cytokines représentent des molécules pro-inflammatoires impliquées dans la physiopathologie de la dermatite atopique, de l'asthme et de la polyposse nasale. [89] [90]

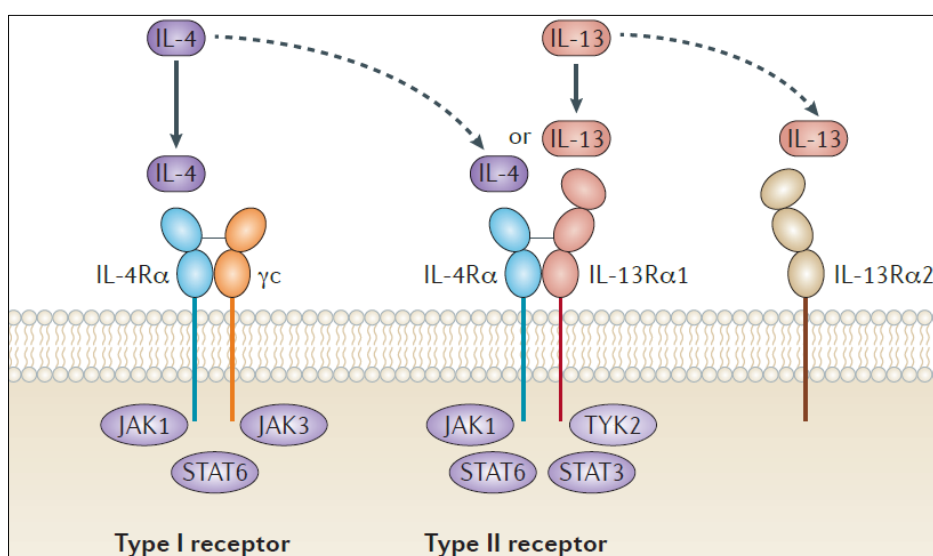


Figure 6 : Mécanisme d'action du dupilumab [89]

Les études de phase 3, SOLO-1 et SOLO-2 ont évalué l'efficacité et la tolérance du dupilumab (administré toutes les semaines ou toutes les deux semaines) par rapport au placebo chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère. Deux critères principaux à l'étude ont été utilisés pour évaluer l'amélioration des lésions : le score IGA 0/1 (l'objectif principal, indiquant une peau blanchie ou quasi-blanchie) et l'EASI-75 (un critère secondaire majeur, correspondant à une amélioration d'au moins 75 % du score EASI). À la semaine 16, pour le schéma d'administration validé (une injection toutes les deux semaines), les résultats étaient les suivants (Figure 7). Pour le score IGA 0/1, 37,9 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude SOLO-1 et 36,1 % dans l'étude SOLO-2, contre respectivement 10,3 % et 8,5 % pour le placebo. Pour le score EASI-75, 51,3 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude SOLO-1 et 44,2 % dans l'étude SOLO-2, contre respectivement 14,7 % et 11,9 % pour le placebo. Ces résultats démontrent qu'après 16 semaines, environ un tiers des patients obtenait une peau quasi-blanchie et près de la moitié voyait leurs lésions s'améliorer d'au moins 75 %. [91]

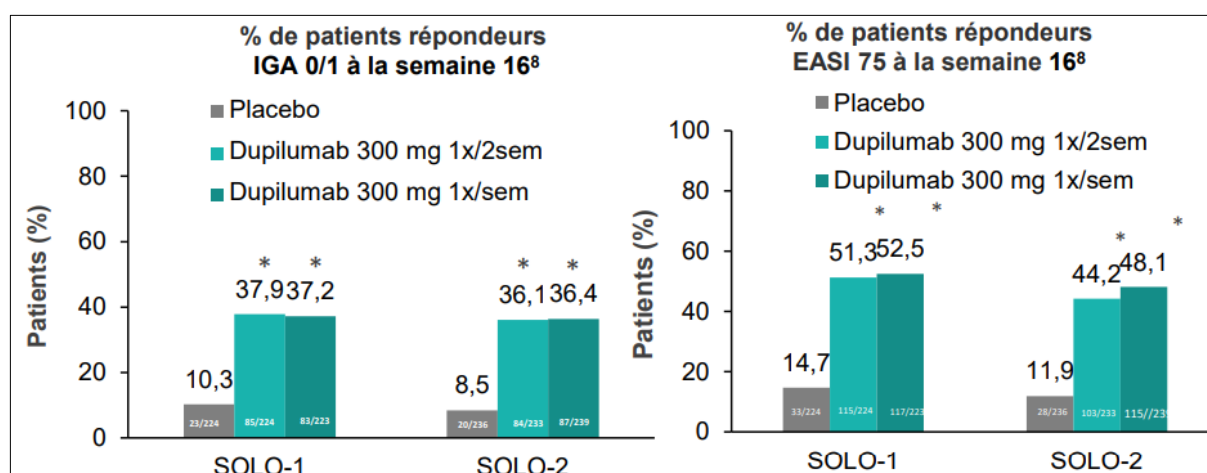


Figure 7: Résultats d'efficacité du dupilumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75 (Études SOLO 1 et 2) [91]

2.3.2.1.2. ADTRALZA® (Tralokinumab)

ADTRALZA® (Tralokinumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dermatite atopique en juin 2021. Il a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau III (amélioration modérée) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adolescents (12 ans et plus) et les adultes nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à 65 % sur ordonnance spécifique. Son prix public est de 743,64 € pour une boîte de 2 stylos préremplis (correspondant à 1 mois de traitement en phase d'entretien). [92] [93] [94]

Le tralokinumab cible spécifiquement l'IL-13, une cytokine de type 2 / Th2 impliquée dans la physiopathologie de la dermatite atopique. Il bloque ainsi la signalisation de l'IL-13 via le récepteur de type II (Figure 8). [82] [95]

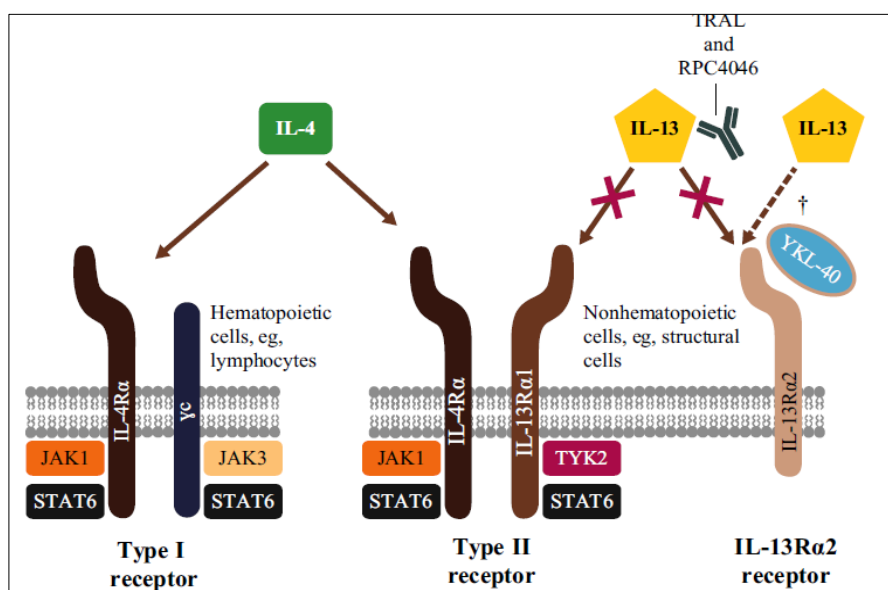


Figure 8 : Mécanisme d'action du tralokinumab [82]

Les études de phase 3, ECZTRA 1 et ECZTRA 2, ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tralokinumab (300 mg toutes les deux semaines) par rapport au placebo. Les critères d'évaluation principaux à l'étude pour l'amélioration des lésions étaient le score IGA 0/1 (indiquant une peau blanche ou quasi-blanche) et l'EASI-75 (une amélioration d'au moins 75 % du score EASI) à la semaine 16. Les résultats ont montré une efficacité significativement supérieure au placebo (Figure 9). Pour le score IGA 0/1 : 15,8 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude ECZTRA 1 et 22,2 % dans l'étude ECZTRA 2 (contre 7,1 % et 10,9 % pour le placebo). Pour le score EASI-75 : 25,0 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude ECZTRA 1 et 33,2 % dans l'étude ECZTRA 2 (contre 12,7 % et 11,4 % pour le placebo). Ces résultats montrent qu'après 16 semaines, environ 2 patients sur 10 obtenaient une peau quasi-blanche et 3 patients sur 10 présentaient une réduction d'au moins 75 % de leurs lésions. [96]

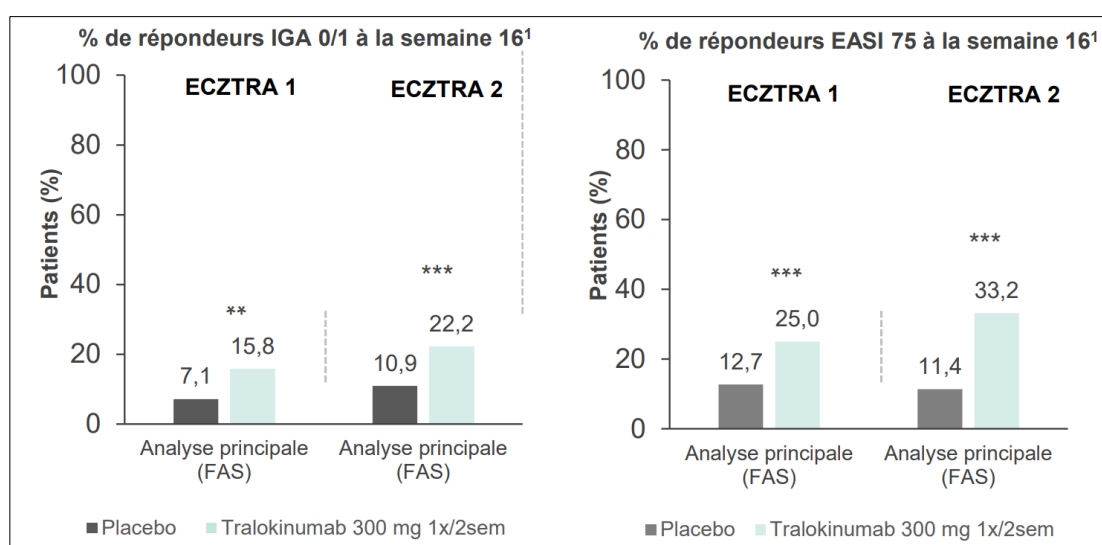


Figure 9: Résultats d'efficacité du tralokinumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75 (Études ECZTRA 1 et 2) [96]

2.3.2.1.3. EBGLYSS® (Lebrikizumab)

EBGLYSS® (Lebrikizumab) a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dermatite atopique en novembre 2023. Il a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau V (absence d'amélioration) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adolescents (12 ans et plus) et les adultes nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à 65 % sur ordonnance spécifique. Son prix public est de 592,09 € pour une boîte de 1 stylo ou seringue prérempli (correspondant à 2 semaines de traitement en phase d'entretien). [97] [98] [99]

Le lebrikizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 qui se lie avec une haute affinité à l'IL-13, l'empêchant de former un complexe de signalisation avec son récepteur de type II (IL-4R α -IL-13R α). En ciblant spécifiquement l'IL-13, une cytokine centrale de l'inflammation de type 2, il inhibe les voies de signalisation impliquées dans la physiopathologie de la dermatite atopique (Figure 10). [82] [100]

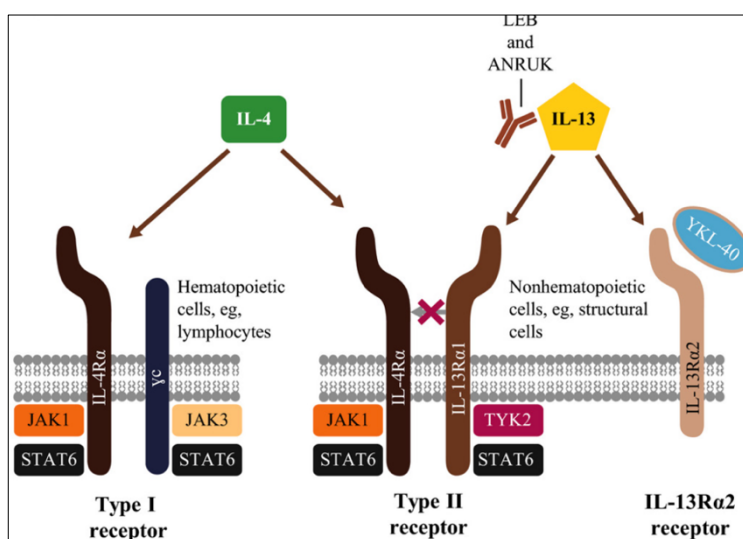


Figure 10 : Mécanisme d'action du lebrikizumab [82]

Les études de phase 3, ADvocate 1 et ADvocate 2, ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance du lebrikizumab par rapport au placebo chez des adolescents et des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère. L'amélioration des lésions a été évaluée à la semaine 16 via les critères principaux et secondaires clés à l'étude : le score IGA 0/1 (indiquant une peau blanchie ou quasi-blanchie) et l'EASI-75 (une amélioration d'au moins 75 % du score EASI). Les résultats ont montré une efficacité significativement supérieure au placebo (Figure 11). Pour le score IGA 0/1 : 43,1 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude ADvocate 1 et 33,2 % dans l'étude ADvocate 2 (contre 12,7 % et 10,8 % pour le placebo). Pour le score EASI-75 : 58,8 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude ADvocate 1 et 52,1 % dans l'étude ADvocate 2 (contre 16,2 % et 18,1 % pour le placebo). Ces données indiquent qu'après 4 mois de traitement, environ un tiers des patients obtenait une peau quasi-blanchie et plus de la moitié voyaient leurs lésions s'améliorer d'au moins 75 %. [100]

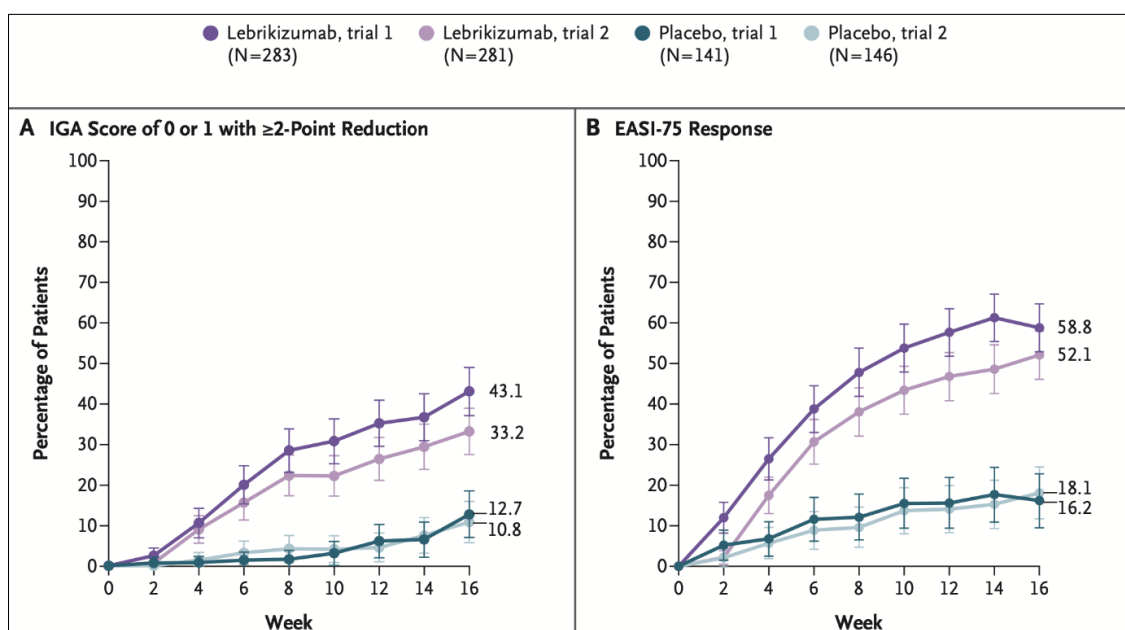


Figure 11 : Résultats d'efficacité du lebrikizumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75 (Études ADvocate 1 et 2) [100]

2.3.2.1.4. Profil de tolérance des biothérapies

Le profil de tolérance des biothérapies est globalement favorable et homogène, marqué par un effet de classe caractéristique. [91] [96] [100]

Dans les études pivots respectives, l'incidence globale des événements indésirables était comparable entre les groupes traités et les groupes placebo. La majorité de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et n'ont que rarement mené à un arrêt du traitement. [91] [96] [100]

L'effet indésirable le plus notable et spécifique à cette classe thérapeutique est la conjonctivite, dont la fréquence était significativement plus élevée dans les groupes traités, variant de 5 % à 10 % selon les études, contre 1 % à 3 % pour le placebo. Bien que le mécanisme exact reste débattu, une hypothèse postule que l'inhibition de la signalisation de l'IL-13 pourrait affecter les cellules caliciformes de la conjonctive, altérant ainsi l'homéostasie de la surface oculaire. Cet événement était majoritairement de sévérité légère à modérée et a pu, dans de rares cas, mener à l'arrêt du traitement. D'autres événements fréquemment rapportés incluaient les rhinopharyngites et les réactions au site d'injection. [91] [96] [100]

Il est important de noter que les infections cutanées et les exacerbations de la dermatite atopique étaient, à l'inverse, moins fréquentes chez les patients traités, suggérant un effet protecteur lié à la restauration de la barrière cutanée. [91] [96] [100]

Dans l'ensemble, ces biothérapies présentent un profil de tolérance qui ne nécessite pas de surveillance biologique de routine. [91] [96] [100]

2.3.2.2. Inhibiteurs de JAK

Initialement développés et largement utilisés en rhumatologie pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ou en hématologie (myélofibrose), les inhibiteurs de JAK constituent une avancée majeure dans le paysage thérapeutique de la dermatite atopique. [101] [102] [103] Contrairement aux biothérapies qui ciblent des molécules en extracellulaire, les inhibiteurs de JAK sont des petites molécules administrées par voie orale qui agissent en intracellulaire en bloquant une voie de signalisation fondamentale : la voie JAK-STAT. [104] [82] [102] [105]

La voie JAK-STAT est une cascade de transduction essentielle utilisée par de nombreuses cytokines pour transmettre un signal de l'extérieur de la cellule jusqu'au noyau afin de réguler l'expression de gènes. Le processus débute lorsqu'une cytokine se lie à son récepteur à la surface de la cellule, ce qui induit une dimérisation de ses sous-unités. Ce rapprochement active les protéines JAK associées, qui se phosphorylent alors mutuellement. Cette activation permet le recrutement de protéines appelées STAT (« transducteurs de signal et activateurs de la transcription »), qui sont à leur tour phosphorylées par les JAK. Une fois phosphorylées, les protéines STAT se regroupent en dimères, migrent du cytoplasme vers le noyau, et s'y lient à l'ADN pour réguler la transcription de gènes spécifiques, menant souvent à la production de médiateurs de l'inflammation (Figure 12). [104]

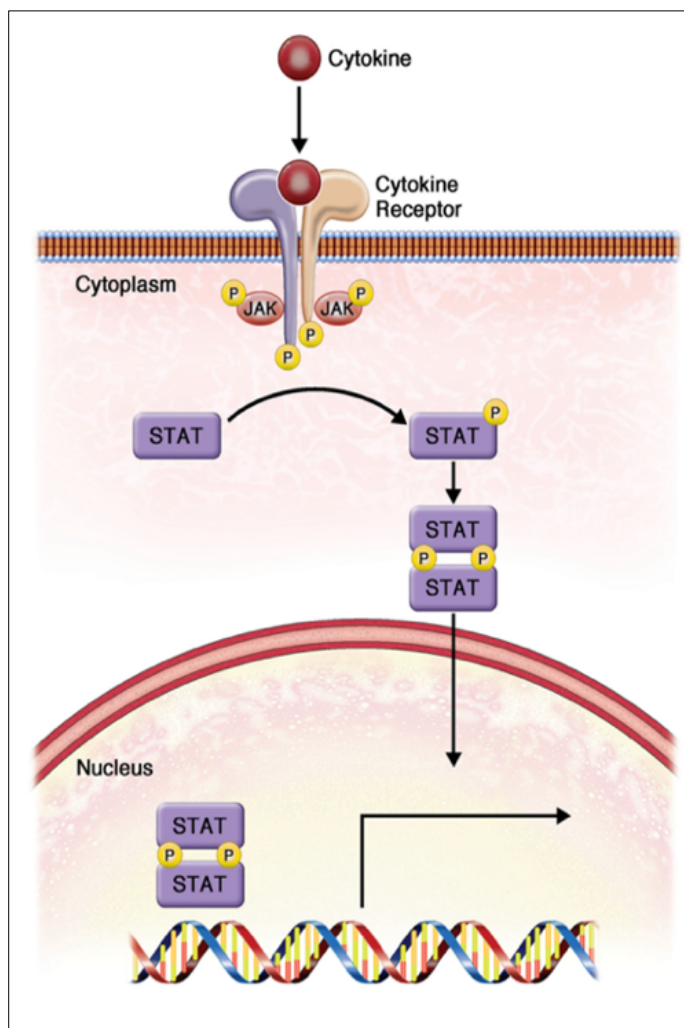


Figure 12: Schéma général de la voie de signalisation JAK-STAT [104]

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de JAK repose sur le blocage de l'activité enzymatique des protéines JAK. En empêchant cette étape de phosphorylation, ils interrompent la cascade de signalisation très en amont, ce qui bloque la transmission du message pro-inflammatoire vers le noyau. Leur inhibition empêche ainsi la signalisation de nombreuses cytokines qui déclenchent l'inflammation, ce qui est fondamental dans la pathogenèse de la dermatite atopique. [104] [82] [102] [105] Trois molécules sont actuellement disponibles : le Baricitinib (inhibiteur JAK1/JAK2), l'Upadacitinib (sélectif JAK1) et l'Abrocitinib (sélectif JAK1).

2.3.2.2.1. OLUMIANT® (Baricitinib)

OLUMIANT® (Baricitinib) est le premier inhibiteur de JAK ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché pour la dermatite atopique en octobre 2020. Il a obtenu un SMR faible et une ASMR de niveau V (absence d'amélioration) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère chez les enfants (2 ans et plus) et les adultes nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à 65 % sur ordonnance spécifique. Son prix est de 577,39 € pour une boîte de 28 comprimés (correspondant à 1 mois de traitement). [106] [107] [108]

Les études de phase 3, BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2, ont évalué l'efficacité et la tolérance du baricitinib à 2 mg et 4 mg par rapport au placebo chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère. L'amélioration des lésions a été évaluée à l'aide des scores IGA 0/1 (peau blanche ou quasi-blanche) et EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI). À la semaine 16, pour la dose de 4 mg, les résultats étaient les suivants (Figure 13). Pour le score IGA 0/1, 16,8 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude BREEZE-AD1 et 13,8 % dans l'étude BREEZE-AD2, contre respectivement 4,8 % et 4,5 % pour le placebo. Pour le score EASI-75, 24,8 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude BREEZE-AD1 et 21,1 % dans l'étude BREEZE-AD2, contre respectivement 8,8 % et 6,1 % pour le placebo. [109] Premier inhibiteur de JAK approuvé dans la DA, le baricitinib est issu d'un repositionnement thérapeutique depuis la rhumatologie. Cela a permis d'offrir une alternative orale aux patients en échec de biothérapies ou réticents aux injections. Son efficacité, bien qu'inférieure aux molécules plus récentes, reste une option pertinente pour des profils de sévérité modérée.

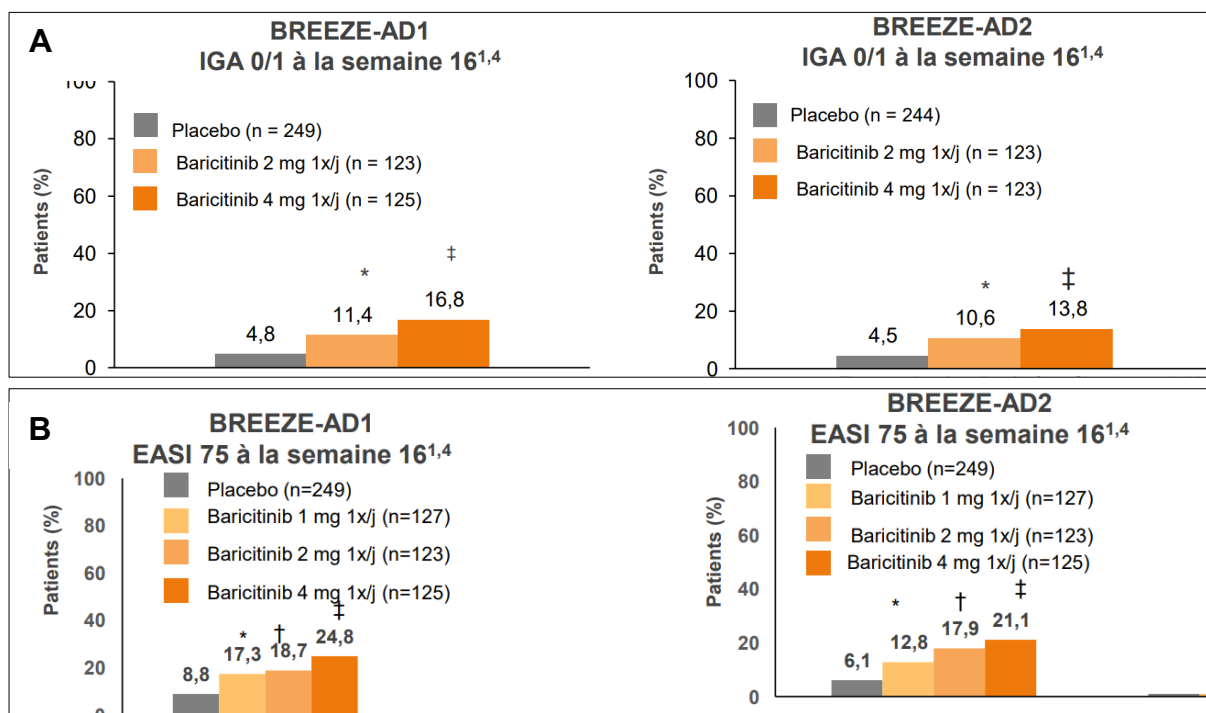


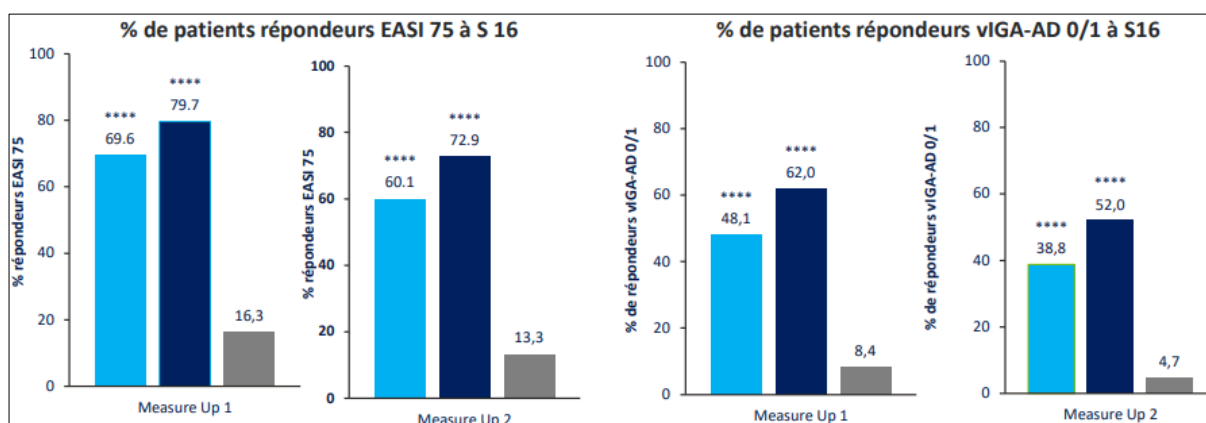
Figure 13 : Résultats d'efficacité du baricitinib (2 mg et 4 mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité A) IGA 0/1. B) EASI-75. (Études BREEZE-AD 1 et 2) [109]

2.3.2.2.2. RINVOQ® (Upadacitinib)

RINVOQ® (Upadacitinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dermatite atopique en août 2021. Il a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau IV (amélioration mineure) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adolescents (12 ans et plus) et les adultes nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à 65 % sur ordonnance spécifique. Son prix public est de 626,48 € pour le dosage 15 mg et de 1 100,18 € pour le dosage 30 mg, conditionnés en boîte de 28 comprimés à libération prolongée (correspondant à 1 mois de traitement). [11] [110] [111]

L'obtention de cette ASMR de niveau IV (amélioration mineure) par la HAS repose sur une balance bénéfice/risque par rapport au dupilumab, considéré comme le comparateur pertinent. Cette évaluation prend appui sur l'étude de supériorité Heads Up, qui a démontré une efficacité supérieure de l'upadacitinib 30 mg. En effet, une proportion plus importante de patients a atteint le critère principal EASI 75 (72,4 % contre 62,6 %). La supériorité a également été démontrée sur des critères secondaires, notamment une réduction plus rapide et plus importante du prurit dès la première semaine de traitement, ainsi qu'un EASI 100 plus élevé (28,4 % contre 7,9 %). Toutefois, ce gain d'efficacité a été mis en balance avec la tolérance de la classe des inhibiteurs de JAK, qui comporte des risques spécifiques et impose une surveillance biologique. [11] [112]

Les études de phase 3, Measure Up 1 et Measure Up 2, ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib à 15 mg et 30 mg par rapport au placebo chez des adultes et adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère. L'amélioration des lésions a été évaluée à l'aide des scores EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI) et vIGA-AD 0/1 (peau blanchie ou quasi-blanchie). À la semaine 16, pour la dose de 30 mg, les résultats étaient les suivants (Figure 14). Pour le score EASI-75, 79,7 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude Measure Up 1 et 72,9 % dans l'étude Measure Up 2, contre respectivement 16,3 % et 13,3 % pour le placebo. Concernant le score vIGA-AD 0/1, 62,0 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude Measure Up 1 et 52,0 % dans l'étude Measure Up 2, contre respectivement 8,4 % et 4,7 % pour le placebo. [113]

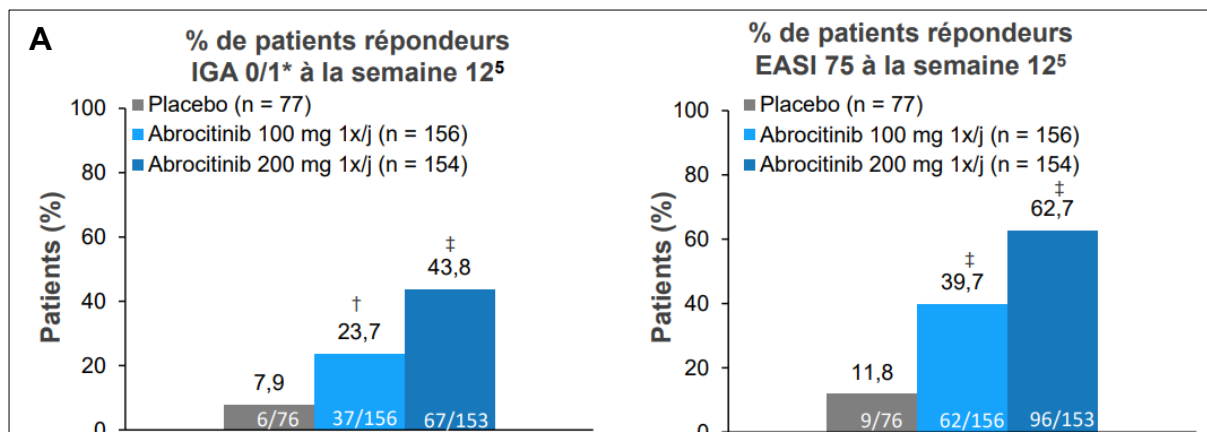


2.3.2.2.3. CIBINQO® (Abrocitinib)

CIBINQO® (Abrocitinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dermatite atopique en décembre 2021. Il a obtenu un SMR important et une ASMR de niveau IV (amélioration mineure) dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Il s'agit d'un médicament d'exception, remboursé à 65 % sur ordonnance spécifique. Son prix public est de 1 194,26 € pour une boîte de 28 comprimés (correspondant à 1 mois de traitement). [114] [115] [116] [117]

L'attribution d'une ASMR de niveau IV (amélioration mineure) a suivi une logique d'évaluation similaire, basée sur une comparaison directe avec le dupilumab. L'étude de supériorité JADE DARE a en effet montré que l'abrocitinib 200 mg était plus efficace que le dupilumab sur les deux critères d'évaluation principaux : une proportion significativement plus élevée de patients a obtenu une réduction rapide du prurit à la semaine 2 (48 % contre 26 %) et un blanchiment quasi-complet des lésions (EASI-90) à la semaine 4 (29 % contre 15 %). Tout comme pour l'upadacitinib, la HAS a considéré que ce bénéfice en termes d'efficacité et de rapidité d'action devait être pondéré par le profil de tolérance des inhibiteurs de JAK, qui est distinct de celui des biothérapies. Cette balance a ainsi justifié une amélioration du service médical rendu qualifiée de mineure par rapport au traitement de référence. [114] [118]

Les études de phase 3, JADE MONO-1 et JADE MONO-2, ont été menées pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'abrocitinib (100 mg et 200 mg) par rapport au placebo chez des adultes et adolescents atteints de dermatite atopique modérée à sévère. L'amélioration des lésions a été évaluée à l'aide des scores IGA 0/1 (peau blanchie ou quasi-blanchie) et EASI-75 (amélioration d'au moins 75 % du score EASI). À la semaine 12, pour la dose de 200 mg, les résultats étaient les suivants (Figure 15). Pour le score IGA 0/1, 43,8 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude JADE MONO-1 et 38,1 % dans l'étude JADE MONO-2, contre respectivement 7,9 % et 9,1 % pour le placebo. Concernant le score EASI-75, 62,7 % des patients ont atteint l'objectif dans l'étude JADE MONO-1 et 61,0 % dans l'étude JADE MONO-2, contre respectivement 11,8 % et 10,4 % pour le placebo. [119] [120]



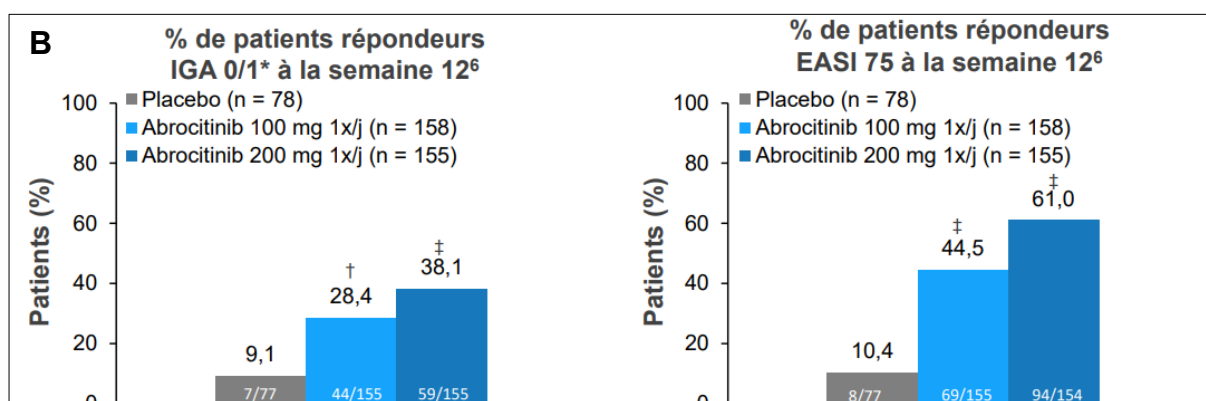


Figure 15 : Résultats d'efficacité de l'abrocitinib (100 mg et 200 mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 12 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles IGA 0/1 et EASI-75. A) Étude JADE MONO-1. B) Étude JADE MONO-2. [119] [120]

2.3.2.2.4. Profil de tolérance des inhibiteurs de JAK

Le mécanisme d'action non spécifique des inhibiteurs de JAK, qui implique l'inhibition de voies de signalisation utilisées par de multiples cytokines, induit potentiellement des effets indésirables systémiques. Par conséquent, leur profil de tolérance fait l'objet d'une vigilance particulière de la part des autorités de santé. Cela implique la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique et une surveillance biologique régulière. Les risques communs à cette classe incluent une augmentation des infections, notamment les rhinopharyngites, et des réactivations virales comme le zona. [109] [113] [119] [120]

Concernant l'upadacitinib, l'acné représente l'effet indésirable le plus fréquent (15 à 17 % à la dose de 30 mg), soulignant un risque dose-dépendant. Les données des études pivots indiquent qu'il s'agit majoritairement (68 %) de formes légères, caractérisées par des papules, pustules et comédons inflammatoires sur le visage, avec peu de formes kystiques. Bien que cet effet secondaire impose souvent une prise en charge spécifique, son impact sur la poursuite du traitement reste limité : les taux d'arrêt liés à l'acné dans les essais cliniques sont inférieurs à 2 % (2 cas dans Measure Up 1, aucun dans Measure Up 2). D'autres événements notables incluent une élévation de la CPK plasmatique et des céphalées. [113]

Pour l'abrocitinib, le profil de tolérance se caractérise par une fréquence élevée de troubles gastro-intestinaux, principalement la nausée, rapportée par 14 à 20 % des patients à la dose de 200 mg selon les études (JADE MONO-1 et JADE MONO-2). Si cette fréquence peut paraître dissuasive à l'instauration du traitement, l'analyse des données montre qu'il s'agit d'un effet transitoire. L'impact de cet effet indésirable sur le maintien du traitement apparaît limité dans les essais cliniques : dans l'étude JADE MONO-1, aucun arrêt de traitement lié à la nausée n'a été rapporté dans le groupe 200 mg (1 cas dans le groupe 100 mg). De même, l'étude JADE MONO-2 rapporte une seule interruption dans le groupe 200 mg et aucune dans le groupe 100 mg. En revanche, une vigilance biologique stricte est requise concernant la thrombocytopénie (baisse des plaquettes), un effet dose-dépendant rapporté avec la dose de 200 mg. [119] [120]

Le profil de tolérance du baricitinib, tel que rapporté dans les études BREEZE-AD1 et AD2, se distingue par sa cohérence avec les données historiques issues de la rhumatologie. Les effets indésirables les plus fréquents (rhinopharyngites, céphalées) restent classiques. Contrairement aux molécules de nouvelle génération, le baricitinib ne se démarque pas par un effet indésirable spécifique et très fréquent comme l'acné pour l'upadacitinib ou la nausée pour l'abrocitinib, mais partage les risques communs à sa classe. [109]

3. Étude de cas - Place et perspectives de l'upadacitinib (RINVOQ®) dans la stratégie thérapeutique de la dermatite atopique

3.1. Le contexte d'arrivée de l'upadacitinib : un parcours de soins complexe et un besoin thérapeutique non comblé

3.1.1. Le parcours de soin du patient : difficulté d'accès aux soins et errance thérapeutique

La prise en charge de la dermatite atopique s'articule théoriquement autour d'un parcours de soins coordonné impliquant plusieurs professionnels de santé. Le médecin généraliste est le premier interlocuteur : il pose le diagnostic initial, prescrit les premiers traitements comme les dermocorticoïdes, et oriente le patient vers un spécialiste lorsque cela est nécessaire. Le dermatologue, en tant que spécialiste de la peau, intervient pour confirmer le diagnostic, évaluer la sévérité et prendre en charge les formes modérées à sévères, notamment par l'initiation des traitements systémiques. D'autres acteurs, comme le pharmacien pour le conseil ou l'allergologue en cas de suspicion d'allergies associées, complètent cette prise en charge multidisciplinaire idéale. [121]

Cependant, ce parcours théorique se heurte en pratique à une série d'obstacles qui transforment la prise en charge en un véritable parcours du combattant pour de nombreux patients. Le premier de ces obstacles est une errance diagnostique majeure. Celle-ci a été objectivée par une enquête épidémiologique internationale publiée en 2018. Menée sous la direction du Pr Barbarot (CHU de Nantes) à travers huit pays (dont la France, les États-Unis et le Japon) auprès de plus de 100 000 participants, cette étude de référence a révélé que parmi les adultes présentant des symptômes compatibles avec une dermatite atopique, moins de la moitié (48,2 %) déclarent avoir reçu un diagnostic de la part d'un médecin. En conséquence, un nombre considérable de patients subissent le fardeau quotidien de la maladie sans que celle-ci soit officiellement reconnue, ce qui constitue une barrière fondamentale à l'accès à un traitement approprié. [13]

Pour les patients qui cherchent un diagnostic, la difficulté d'accès aux dermatologues en France représente un frein supplémentaire et souvent décourageant. Une enquête d'opinion menée par l'IFOP en 2023 auprès d'un échantillon national de plus de 2 000 Français (dont 1 678 ayant déjà souffert d'une pathologie cutanée) a montré que 73 % des Français jugent cet accès difficile avec des délais moyens de plus de 3 mois pour obtenir un rendez-vous. Cette attente a des conséquences sévères : elle conduit à une renonciation aux soins pour 46 % des patients, un chiffre qui atteint 90 % chez les personnes souffrant d'une forme sévère de la maladie. [65]

Cette réalité de l'accès aux soins a un impact direct sur le début du parcours. Le médecin qui pose le diagnostic initial varie considérablement d'un pays à l'autre. En France, en Italie et en Espagne, le dermatologue est le principal acteur du diagnostic (respectivement 52 %, 72 % et 61 % des cas), ce qui suggère un accès direct au spécialiste encore possible malgré les difficultés. À l'inverse, au Royaume-Uni et au Canada, ce sont les médecins généralistes qui posent majoritairement le diagnostic (respectivement 66 % et 52 % des cas) (Figure 16). [13]

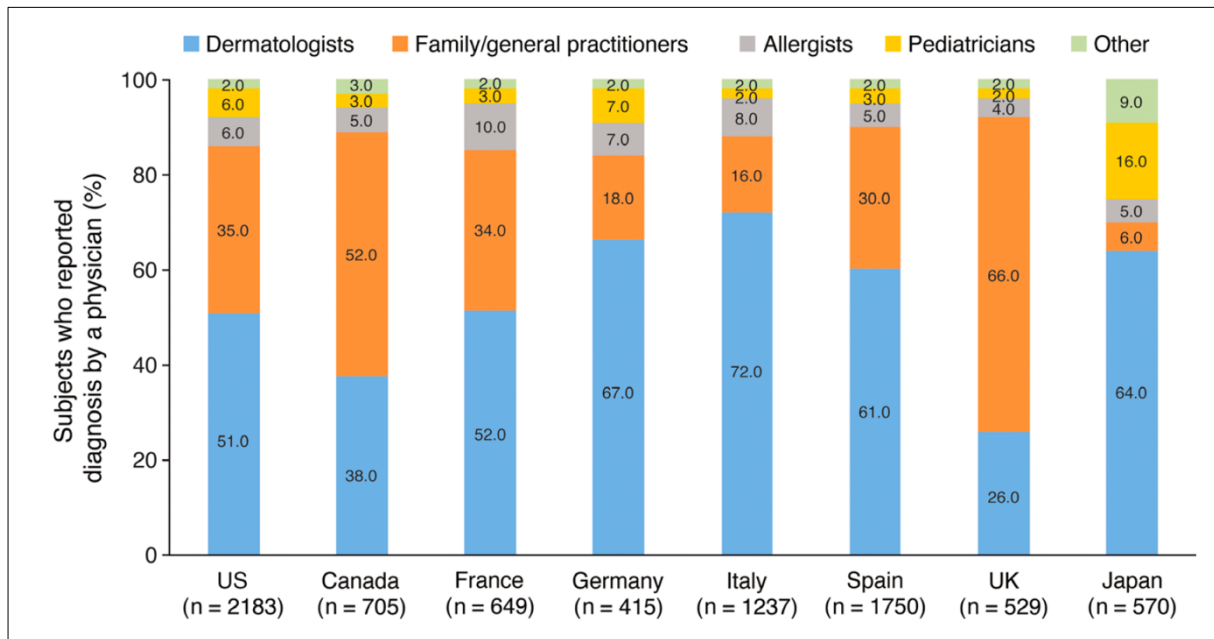


Figure 16 : Répartition par spécialité des médecins ayant posé le diagnostic de dermatite atopique dans 8 pays (D'après l'étude internationale Barbarot et al., 2018) [13]

Cette succession d'obstacles aboutit à un phénomène que les associations de patients qualifient d'errance thérapeutique. Selon un baromètre de l'Association Française de l'Eczéma, 63 % des patients atteints d'eczéma déclarent avoir déjà connu une telle période d'errance. Pour près de la moitié d'entre eux (47,5 %), cette situation a duré plusieurs mois, et pour un tiers (33,2 %), elle s'est étendue sur plusieurs années. Face à un parcours de soin conventionnel jugé inefficace ou inaccessible, et par manque d'information, 33 % des patients se tournent alors vers des médecines alternatives dans l'espoir de trouver une solution. [122]

L'étude observationnelle internationale MEASURE-AD, menée en vie réelle dans 28 pays auprès de 1 558 patients souffrant de dermatite atopique modérée à sévère, confirme l'ampleur de cette errance. Elle révèle qu'il s'écoule en moyenne 16,4 ans entre le diagnostic de la dermatite atopique chez l'adulte et l'initiation de son premier traitement. Le délai est encore plus long pour accéder aux thérapies les plus adaptées, avec une moyenne de 18 ans avant le premier traitement systémique. Ces données, issues de la pratique clinique courante, témoignent d'un parcours de soins long et souvent sous-optimalisé, durant lequel les patients endurent des décennies de maladie mal contrôlée avant de pouvoir accéder aux thérapies les plus adaptées. [69]

En conclusion, le parcours de soin initial est un véritable parcours d'obstacles, où une majorité de patients est soit non diagnostiquée, soit découragée par les délais d'attente, soit confrontée à une très longue période avant l'intensification de leur traitement. Ce contexte de prise en charge initiale défaillante est un terrain propice au besoin de solutions thérapeutiques plus efficaces et plus accessibles. [13] [69] [65] [122]

3.1.2. Le parcours de soin du patient : inertie des prescripteurs

Une fois les obstacles de l'accès aux soins franchis, le patient se heurte fréquemment à un obstacle plus insidieux qui prolonge son errance : l'inertie thérapeutique du prescripteur. Définie comme la non-application ou la non-intensification d'un traitement par un professionnel de santé malgré des objectifs non atteints, et ce, même lorsque celui-ci est conscient des recommandations et dispose des moyens pour les mettre en œuvre, l'inertie thérapeutique constitue l'un des principaux freins à l'amélioration des résultats cliniques. [123] [124]

Une enquête menée en 2021 auprès de 90 dermatologues français a permis de quantifier ce phénomène dans la prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère. Les résultats révèlent que 25,6 % des praticiens interrogés ont montré des signes clairs d'inertie thérapeutique, se montrant peu favorables à l'initiation rapide d'un nouveau traitement systémique ou à l'optimisation d'une thérapie existante chez des patients dont la maladie est pourtant mal contrôlée. Cette frilosité se reflète dans la pratique : selon les dermatologues interrogés, seuls 34 % de leurs patients sont pris en charge par un traitement systémique. Concrètement, face à une dermatite atopique non contrôlée, 17 % des médecins intensifient le traitement en cours, 52% commencent un nouveau traitement, et 30 % se contentent d'encourager une meilleure observance sans modifier la prescription. [123] [124] Les causes de cette inertie sont multifactorielles, liées à la pratique du médecin dans 50 % des cas et au profil du patient dans 30 % des cas. [123] [125] L'étude a classé ces raisons en 4 grandes catégories : la pratique médicale (64,4 % des dermatologues préfèrent attendre avant de réévaluer le traitement), la typologie des patients (72,2 % refuseraient le traitement proposé ou 58,9 % se diraient satisfaits de leur traitement actuel), la nature du système de soins (26,7 % des dermatologues évoquent la nécessité de renforcer les liens avec l'hôpital avant de commencer un nouveau traitement) et la nature même des traitements (37,8 % des dermatologues craignent les effets indésirables potentiels des nouveaux traitements). [123] [124]

Ce phénomène complexe est en partie alimenté par le manque de directives françaises claires et formalisées au moment de l'étude, avec des algorithmes de traitement précis intégrant la sévérité, la qualité de vie et les préférences des patients, laissant une ambiguïté sur les objectifs thérapeutiques à atteindre. [123] [124]

Cette inertie s'explique surtout par un paradoxe frappant : la décorrélation entre le contrôle objectif de la maladie et la satisfaction subjective rapportée par les médecins et les patients. Ce phénomène a été mis en évidence par l'étude transversale américaine de Wei et al. (2018), portant sur 1 064 patients suivis par 202 dermatologues. Alors que près de 58,7 % des patients étaient objectivement évalués comme « insuffisamment contrôlés » par leur médecin (définis par une maladie en poussée, une détérioration ou une insatisfaction du praticien), le niveau de mécontentement explicite restait paradoxalement bas. En effet, seuls 23,7 % des médecins et 24,6 % des patients se déclaraient formellement insatisfaits de leur traitement actuel. Cette faible insatisfaction exprimée, malgré des résultats cliniques sous-optimaux, n'incite pas au changement et conduit à une banalisation de l'échec thérapeutique, où l'on s'habitue à vivre avec une maladie qui n'est que partiellement contrôlée. [10]

La conséquence de cette dynamique est qu'une part non négligeable de patients se retrouve dans une impasse. Même après avoir obtenu un diagnostic, tous les patients ne sont pas activement traités. Les données montrent que parmi les patients ayant un diagnostic de dermatite atopique confirmé, la part de ceux qui déclarent être sous traitement varie de 69,3 % en France à 80,2 % au Royaume-Uni. Cela signifie qu'en France, près de 3 patients sur 10, bien que diagnostiqués, ne reçoivent pas de traitement actif pour leur maladie. Cette observation suggère une rupture dans la continuité du parcours de soins. En effet, après le diagnostic, une part non négligeable de patients est ainsi « perdue de vue » ou n'a pas accès à une prise en charge continue, ce qui peut être dû à un sentiment de résignation, à l'absence de solutions perçues comme efficaces, ou à des difficultés de suivi. Ce chiffre doit être interprété avec prudence car l'étude inclut des formes légères, qui ne nécessitent autant de suivi que des formes modérées à sévères. [13]

Face à ce constat, les nouvelles recommandations du consensus international d'experts Aiming High in Eczema/Atopic Dermatitis (AHEAD) visent à briser ce cycle d'inertie en instaurant un calendrier d'action clair. Elles introduisent le concept de « Maladie à Activité Minimale » (Minimal Disease Activity ou MDA) comme nouvel objectif de référence. Concrètement, elles stipulent que si les objectifs de traitement définis avec le patient ne sont pas atteints dans un délai de 3 à 6 mois, la réponse est jugée inadéquate et une modification ou une intensification du traitement doit être envisagée. Cette approche proactive de « traitements par objectifs » (treat-to-target) vise à formaliser la réévaluation et à pousser à l'action, pour éviter que les patients ne restent durablement sur des thérapies sous-optimales. [70]

3.1.3. Le besoin non satisfait face aux traitements classiques et aux premières biothérapies

L'inertie thérapeutique décrite précédemment n'est pas uniquement le fruit des habitudes de prescription ; elle trouve également son origine dans les limites objectives des options thérapeutiques disponibles jusqu'à récemment. [10] [69] [126] La prise en charge classique, notamment par les traitements topiques, atteint un plafond thérapeutique clair, laissant une part importante des patients dans une situation de contrôle inadéquat de leur maladie. [10] Au-delà de leur efficacité limitée dans les formes sévères, ces traitements imposent des contraintes d'application quotidiennes majeures (temps consacré, texture, inconfort) qui favorisent une mauvaise observance et conduisent fréquemment à l'échec thérapeutique. Ce constat a nécessité le recours à des traitements systémiques, mais même cette escalade thérapeutique a révélé un besoin non satisfait persistant. [69] [126]

Avant l'arrivée des thérapies ciblées, la prise en charge des formes modérées à sévères reposait sur des traitements systémiques à large spectre. Cependant, leur efficacité en vie réelle s'est avérée limitée. L'étude *The Adelphi AD Disease Specific Programme* menée aux États-Unis en 2014 a été l'une des premières à quantifier ce manque de contrôle. Les résultats indiquent que sur un panel de 1 064 patients avec un historique de dermatite atopique modérée à sévère et recevant divers schémas thérapeutiques (topiques seuls ou systémiques), 58,7 % étaient jugés comme ayant un contrôle insuffisant de leur maladie par leurs médecins. [10]

L'analyse détaillée par classe thérapeutique (Figure 17) est encore plus révélatrice de ce plafond d'efficacité. Le taux de contrôle inadéquat était particulièrement élevé chez les patients traités par des immunosuppresseurs comme la ciclosporine, atteignant 53,4 %. Pour les patients sous corticostéroïdes systémiques, ce chiffre grimpeait à un niveau de 83,4 %. Ces données démontrent que les traitements systémiques conventionnels échouaient à contrôler la maladie chez plus de la moitié de leurs utilisateurs, et ce au prix d'un profil de tolérance souvent contraignant. Les conséquences pour les patients insuffisamment contrôlés étaient directes : une qualité de vie significativement plus faible, une incapacité au travail accrue, et la persistance de symptômes invalidants comme le prurit et les troubles du sommeil. [10]

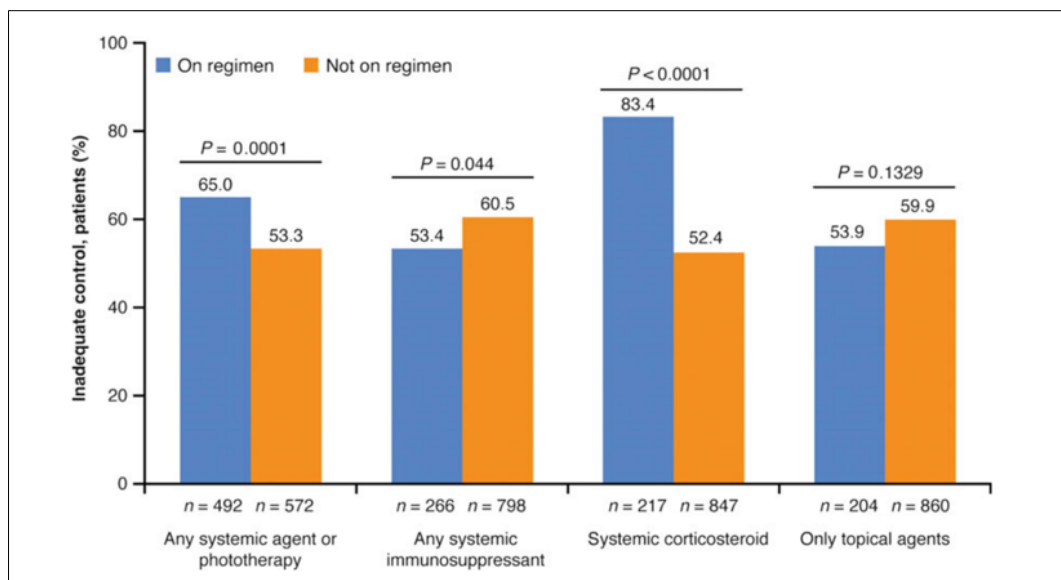


Figure 17 : Proportion de patients avec un contrôle inadéquat de la maladie selon la classe thérapeutique reçue (D'après Weil et al., 2018) [10]

Les auteurs de l'étude soulignent eux-mêmes la portée de leurs résultats : « La majorité des patients ont été évalués par les médecins comme étant insuffisamment contrôlés malgré le traitement en cours, et ce, pour tous les schémas thérapeutiques évalués, y compris les traitements systémiques. [...] En conclusion, cette étude suggère que, dans le contexte clinique, les médecins estiment qu'une proportion élevée de patients atteints de DA présentent une maladie insuffisamment contrôlée, à tous les niveaux de sévérité et malgré l'utilisation d'une variété de thérapies. ». Ce constat soulignait déjà à l'époque un besoin urgent de développer des stratégies thérapeutiques plus efficaces. [10]

L'arrivée des biothérapies en 2017 a logiquement constitué une révolution dans la prise en charge systémique en offrant pour la première fois une approche ciblée. Cependant, les données de vie réelle ont rapidement montré qu'un besoin thérapeutique important persistait. Une étude transversale publiée en 2023 issue du registre américain *CorEvitas* a analysé le fardeau de la maladie chez des patients traités par un systémique (dont 96,1 % par une biothérapie) depuis 4 à 12 mois. Il est apparu que, bien que ces patients soient sous traitement systémique, 59,4 % d'entre eux utilisaient également un traitement topique concomitant, un premier signe que la monothérapie systémique n'était pas suffisante pour contrôler leur maladie. [126]

Les résultats de cette étude sont édifiants : plus de la moitié (53 %) des patients dont la surface corporelle atteinte était supérieure ou égale à 10 % rapportaient un contrôle inadéquat de leur maladie. Ces patients continuaient de présenter un score Dermatology Life Quality Index (DLQI) moyen de 7,5 (traduisant un impact modéré sur la qualité de vie) et un score de prurit maximal de 4,5 (indiquant un prurit persistant et gênant). Des lésions résiduelles étaient fréquemment signalées sur des zones visibles comme le visage ou les bras. La conclusion des auteurs est claire : même avec les premières thérapies ciblées, les patients atteints de dermatite atopique restent sous-traités et ont besoin de nouvelles solutions thérapeutiques plus performantes. [126]

L'étude internationale et multicentrique MEASURE-AD, menée auprès d'une cohorte similaire de plus de 1500 patients, confirme ce constat à une échelle encore plus large. En analysant les données des patients déjà sous traitement systémique (dont 56,3 % traités par dupilumab), les chercheurs ont mis en évidence la persistance d'un fardeau considérable. Les scores moyens dans le sous-groupe de patients déjà sous traitement systémique témoignaient d'une maladie encore très active : un prurit significatif (WP-NRS ou Worst Pruritus Numerical Rating Scale de 4,6), une qualité de vie fortement altérée (DLQI de 9,1) et des lésions cutanées étendues (EASI ou Eczema Area and Severity Index de 12,6 et SCORAD ou SCORing Atopic Dermatitis de 38,3). Ces données confirment que, bien que les traitements systémiques existants améliorent la condition des patients, ils ne suffisent pas à atteindre un contrôle satisfaisant pour une grande partie d'entre eux, laissant persister un fardeau clinique, psychosocial et économique important. [69]

Ce double constat a radicalement changé la perspective sur la prise en charge de la dermatite atopique. Il a nourri la réflexion des groupes d'experts, notamment ceux du consensus Aiming High in Eczema/Atopic Dermatitis (AHEAD), qui ont conclu que les objectifs thérapeutiques classiques, comme l'EASI 75, n'étaient plus suffisants. Cette prise de conscience a créé une attente forte pour une nouvelle génération de traitements, capables non seulement d'améliorer, mais de viser un contrôle quasi complet de la maladie. C'est dans ce contexte précis de besoin non satisfait et d'ambitions thérapeutiques rehaussées que s'inscrit l'arrivée des inhibiteurs de JAK, et donc l'étude de la place et des perspectives de l'upadacitinib. [70]

3.2. Profil clinique de l'upadacitinib (RINVOQ®)

Face au besoin non satisfait persistant dans la dermatite atopique modérée à sévère, l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK), a ouvert des perspectives nouvelles. Parmi eux, l'upadacitinib (RINVOQ®) se distingue par un profil clinique qui, sur de nombreux aspects, répond directement aux limites des thérapies précédentes. Son évaluation repose sur trois piliers : un mécanisme d'action spécifique, une efficacité clinique démontrée à des niveaux élevés et un profil de tolérance bien caractérisé.

3.2.1. Un mécanisme d'action spécifique

3.2.1.1. Positionnement et spécificité au sein de la classe des inhibiteurs de JAK

Au sein de la famille des enzymes JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), les inhibiteurs oraux approuvés dans la dermatite atopique présentent des profils de sélectivité distincts qui peuvent influencer leur profil d'efficacité et de tolérance. [105] La voie JAK1 est prépondérante dans la signalisation des cytokines de l'inflammation atopique, alors que la voie JAK2 est davantage impliquée dans des processus comme l'hématopoïèse, et JAK3 dans la fonction lymphocytaire. Une sélectivité préférentielle pour JAK1 est donc une approche pharmacologique particulièrement adaptée à la physiopathologie de la dermatite atopique. [105] Les molécules disponibles se répartissent comme suit : l'upadacitinib et l'abrocitinib sont décrits comme des inhibiteurs sélectifs de JAK1, tandis que le baricitinib se distingue par un profil d'inhibition double, ciblant à la fois JAK1 et JAK2. [104] [105]

Cette sélectivité peut être quantifiée in vitro par la concentration inhibitrice médiane (CI50). Les données pharmacologiques montrent que l'upadacitinib possède une affinité environ 2,4 fois plus forte pour JAK1 (CI50 : 45 nM) que pour JAK2 (CI50 : 109 nM) et plus de 45 fois plus forte que pour JAK3 (CI50 : 2100 nM). L'abrocitinib présente une sélectivité encore plus marquée pour JAK1 par rapport à JAK2 (près de 28 fois), tandis que le baricitinib inhibe JAK1 et JAK2 avec une puissance quasi-équivalente. [102]

Cependant, les études pharmacologiques en milieu cellulaire, plus proches des conditions physiologiques, apportent des nuances importantes. Une étude ayant comparé l'inhibition de la signalisation de diverses cytokines dans des leucocytes humains a confirmé que pour les cytokines dépendantes de la voie JAK1/3 (comme l'IL-4), l'upadacitinib est un inhibiteur plus puissant que le baricitinib. L'étude révèle également qu'aux concentrations cliniquement pertinentes, l'upadacitinib est le plus puissant pour inhiber la signalisation des cytokines dépendantes de JAK2 seul, comme le GM-CSF. Les auteurs concluent qu'aux doses utilisées en clinique, l'upadacitinib inhibe également d'autres voies pertinentes, notamment celles dépendantes de JAK2, ce qui peut contribuer à son large spectre d'efficacité. [115]

3.2.1.2. Différenciation par rapport aux biothérapies (anti-interleukines)

La seconde différenciation majeure de l'upadacitinib réside dans son mode d'action par rapport aux biothérapies. Alors que ces dernières sont des anticorps monoclonaux agissant en extracellulaire pour neutraliser une ou deux cytokines ou leurs récepteurs (exemple : le dupilumab cible la sous-unité α du récepteur de l'IL-4, bloquant ainsi la signalisation de l'IL-4 et l'IL-13), l'upadacitinib est une petite molécule orale qui agit en intracellulaire en bloquant la voie de convergence JAK-STAT. [82] [102]

Des médiateurs clés de l'inflammation et du prurit dans la dermatite atopique, comme l'IL-4, l'IL-13, l'IL-22, la TSLP, l'IL-31 et l'IFN- γ , dépendent tous de la voie JAK1 pour transmettre leur signal (Figure 18). En inhibant cette voie commune, l'upadacitinib est capable de moduler simultanément les effets de multiples acteurs de l'inflammation, ce qui pourrait expliquer son efficacité sur un large éventail de manifestations cliniques, du prurit (fortement lié à l'IL-31) à l'inflammation chronique (associée à l'IFN- γ), là où une biothérapie n'agira que sur les aspects dépendants de sa cible spécifique. [105] [104]

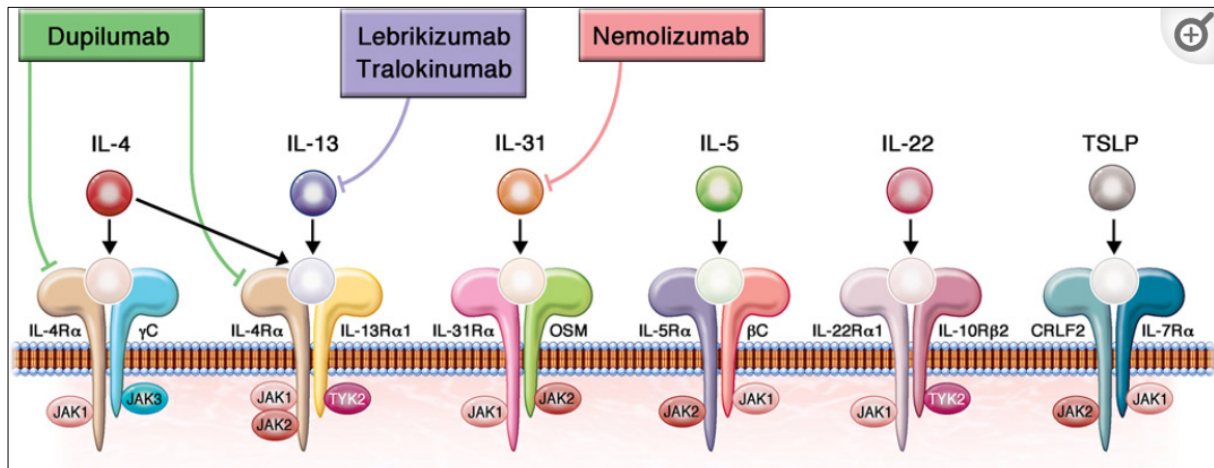


Figure 18 : Voies de signalisation des cytokines dans la dermatite atopique et cibles des thérapies systémiques [104]

3.2.2. Une efficacité clinique démontrée

3.2.2.1. Analyse de l'efficacité par comparaison directe au dupilumab

Afin de positionner l'upadacitinib au sein du paysage thérapeutique existant, l'étude de phase 3b, randomisée, en double aveugle et double placebo, *Heads Up*, a été menée sur une durée de 24 semaines. Son objectif était de comparer directement l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib (30 mg, comprimé à libération prolongée, une fois par jour) à celles du dupilumab (300 mg, injection sous-cutanée, une fois toutes les 2 semaines), qui constituait alors le standard de soin biologique pour les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère. [112]

Comme évoqué dans la partie 2.3.2.2.2, pour justifier l'obtention de son ASMR IV, l'étude a atteint son critère d'évaluation principal, démontrant la supériorité de l'upadacitinib sur le dupilumab pour l'obtention d'une réponse EASI-75 à la semaine 16. L'analyse des critères secondaires a également montré des résultats statistiquement significatifs en faveur de l'upadacitinib : 61,6 % ont atteint un EASI-90 (contre 40,3 % pour le dupilumab) et 28,4 % ont atteint un EASI-100 (blanchiment complet), contre 7,9 % pour le dupilumab (Figure 19). [112]

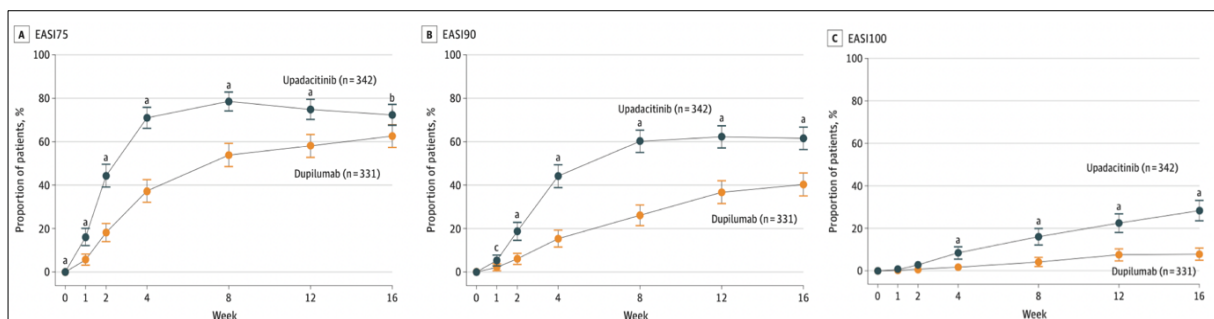


Figure 19 : Comparaison des résultats d'efficacité de l'upadacitinib (30 mg) et du dupilumab (300mg) sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles EASI-75, EASI-90 et EASI-100 (Étude Heads Up) [112]

L'un des aspects les plus différenciants mis en évidence par cette étude est la rapidité d'action de l'upadacitinib sur le prurit. En effet, une proportion plus élevée de patients traités par upadacitinib a atteint un prurit minimal ou absent (WP-NRS 0/1) dès le deuxième jour de traitement par rapport au dupilumab. Dès la première semaine de traitement, la réduction du score WP-NRS était de -32,0 % pour l'upadacitinib contre -8,9 % pour le dupilumab. Cette différence s'est maintenue tout au long de l'étude, avec une réduction moyenne du score WP-NRS à la semaine 16 de -67,8 % pour l'upadacitinib contre -49,6 % pour le dupilumab (Figure 20). [112] [127]

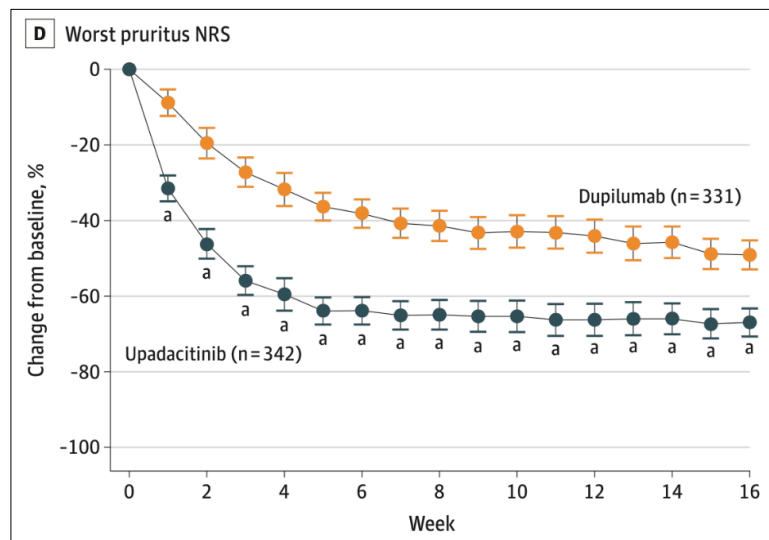


Figure 20 : Comparaison des résultats d'efficacité de l'upadacitinib (30 mg) et du dupilumab (300mg) sur la réduction du prurit à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint la réponse cible WP-NRS (Étude Heads Up) [112]

Une analyse post hoc de l'étude Heads Up s'est spécifiquement intéressée à l'efficacité par région anatomique. Les résultats indiquent que l'upadacitinib a permis d'obtenir des améliorations plus rapides et plus importantes des scores EASI dans les quatre régions corporelles (tête et cou, tronc, membres supérieurs et membres inférieurs) par rapport au dupilumab. L'amélioration des lésions de la tête et du cou, une zone particulièrement difficile à traiter et à fort retentissement psychosocial, était significativement plus marquée avec l'upadacitinib, un résultat corroboré par les patients qui rapportaient plus fréquemment des symptômes « absents ou minimes » dans cette zone dès la première semaine de traitement. [128]

3.2.2.2. Une efficacité durable, confirmée à long terme et lors du changement de traitement

Pour une maladie chronique comme la dermatite atopique, une efficacité initiale, même élevée, n'est pertinente que si elle peut être maintenue dans la durée. L'évaluation de la durabilité de la réponse à l'upadacitinib est donc un critère clé. Une analyse groupée des études pivots Measure Up 1 et Measure Up 2 a permis d'évaluer le maintien des bénéfices cliniques sur une période de 52 semaines de traitement en monothérapie. Les résultats confirment un maintien de l'efficacité sur les symptômes les plus importants pour les patients. Concernant le prurit, les améliorations

rapides observées dans les premières semaines de traitement se sont maintenues tout au long de l'année. À la semaine 52, 70,3 % des patients sous upadacitinib 30 mg et 64,8 % des patients sous 15 mg maintenaient une amélioration cliniquement significative de leur prurit (amélioration ≥ 4 points du score WP-NRS). De même, la proportion de patients rapportant un prurit minimal ou absent (WP-NRS 0/1) est restée stable et élevée, atteignant 51,2 % pour la dose de 30 mg et 43,4 % pour la dose de 15 mg à 52 semaines. Ce maintien de l'efficacité a été observé sur l'ensemble des autres symptômes et impacts de la maladie. Les améliorations sur la douleur cutanée, les autres symptômes cutanés (évalués par le Patient-Oriented Eczema Measure ou POEM), les troubles du sommeil (ADerm-IS Sleep) et la qualité de vie (DLQI) ont toutes montré un profil similaire : une amélioration rapide dans les premières semaines, suivie d'un maintien à un niveau élevé jusqu'à la semaine 52. Par exemple, à la semaine 52, près de la moitié des patients sous upadacitinib 30 mg (45,8 %) rapportaient que la maladie n'avait plus aucun impact sur leur qualité de vie (DLQI 0/1). [129]

Ces données de maintien de l'efficacité sur 52 semaines sont corroborées et complétées par les résultats de l'étude d'extension en ouvert (Open-Label Extension ou OLE) de l'essai Heads Up. Cette phase de prolongation, durant laquelle l'aveugle est levé et où tous les participants reçoivent le traitement actif, a non seulement confirmé la durabilité de la réponse chez les patients poursuivant l'upadacitinib, mais a également fourni des données précieuses sur son efficacité après un changement de traitement depuis le dupilumab. Concernant le maintien de l'efficacité, les patients ayant initialement reçu l'upadacitinib dans l'étude Heads Up et l'ayant poursuivi durant l'extension ont conservé leurs hauts niveaux de réponse : à 40 semaines de traitement total, 74,7 % d'entre eux maintenaient un score EASI-90. L'étude d'extension a mis en lumière un bénéfice clinique supplémentaire et rapide pour les patients initialement traités par dupilumab pendant 24 semaines puis passés à l'upadacitinib. Par exemple, la proportion de patients atteignant le score EASI-90 est passée de 68,1 % à la fin des 24 semaines sous dupilumab à 90,0 % après 4 semaines de traitement par upadacitinib (Figure 21). [130]

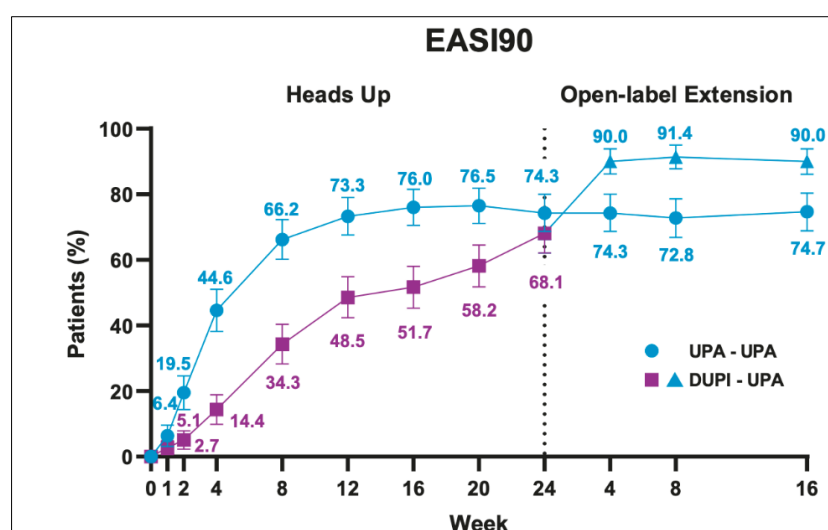


Figure 21 : Résultats d'efficacité de l'upadacitinib (30 mg) lors de la poursuite de l'upadacitinib et après le changement de traitement depuis le dupilumab sur l'amélioration des lésions cutanées à la semaine 16 sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint le score de gravité cible EASI-90 (Étude d'extension Heads Up) [130]

L'upadacitinib a montré sa capacité à « rattraper » une réponse jugée insuffisante sous dupilumab : parmi les patients n'ayant pas atteint l'EASI-75 après 24 semaines de dupilumab, 88,5 % ont atteint cet objectif 16 semaines après le changement de traitement. Le niveau de réponse obtenu par ces patients était également élevé, puisque 65,2 % d'entre eux ont atteint un EASI-90 et 30,4 % ont atteint un blanchiment complet (EASI-100). Ces données suggèrent que l'upadacitinib constitue une option thérapeutique efficace non seulement en traitement continu, mais aussi pour les patients ayant une réponse sous-optimale à une biothérapie. [130]

3.2.2.3. Positionnement dans la hiérarchie thérapeutique confirmé par les méta-analyses

Si les essais comparatifs directs constituent le plus haut niveau de preuve, les méta-analyses en réseau jouent un rôle crucial pour positionner une molécule au sein de l'ensemble du paysage thérapeutique. Cette méthode statistique permet de synthétiser les données de multiples études pour comparer simultanément plusieurs traitements, y compris ceux qui n'ont jamais été confrontés directement. En utilisant un comparateur commun (généralement le placebo) comme pivot mathématique, elle permet de déduire l'efficacité relative entre deux molécules actives (comparaison indirecte), offrant ainsi une vue d'ensemble hiérarchisée de l'arsenal thérapeutique. Plusieurs méta-analyses ont ainsi évalué la place de l'upadacitinib par rapport aux autres inhibiteurs de JAK et aux biothérapies dans la dermatite atopique. [131] [132] [133]

De manière convergente, ces analyses positionnent la dose de 30 mg d'upadacitinib au plus haut niveau d'efficacité sur le critère de blanchiment de la peau. [131] [132] [133] Une méta-analyse comparant les traitements en monothérapie a montré que, lors de l'évaluation au moment du critère d'évaluation principal (semaine 12 ou 16 selon les études), l'upadacitinib 30 mg obtenait les taux de réponse absolus les plus élevés pour l'atteinte des scores EASI-75 et, de manière encore plus marquée, EASI-90 (Figure 22). [131]

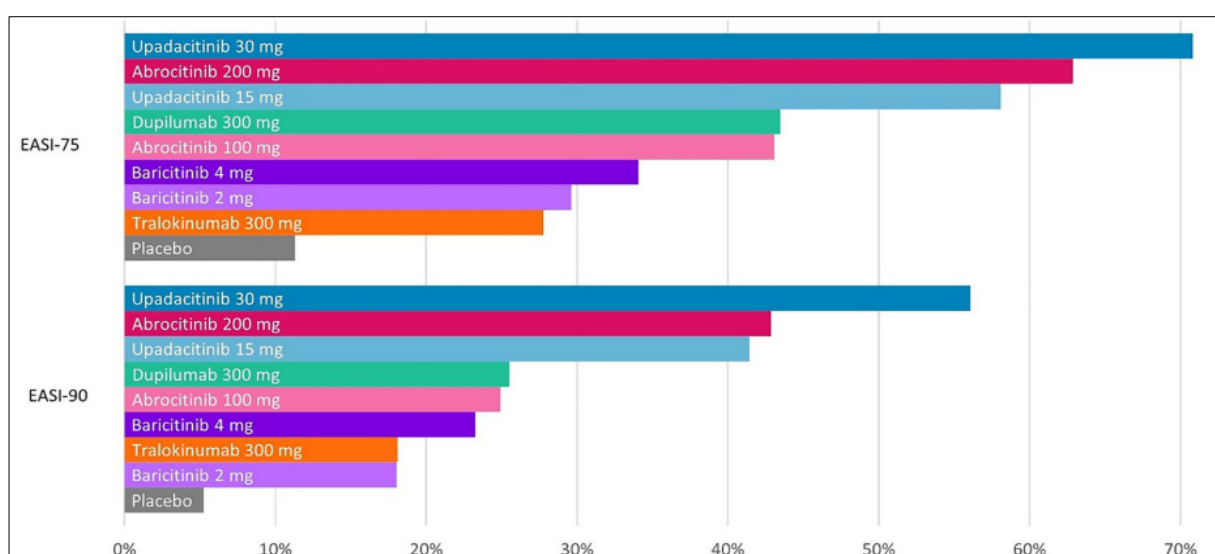


Figure 22 : Comparaison des résultats d'efficacité des traitements systémiques sur l'amélioration des lésions cutanées sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint les scores de gravité cibles EASI-75 et EASI-90 (Méta-analyse en réseau) [131]

Cette hiérarchie est confirmée sur d'autres critères cliniques et sur les symptômes rapportés par les patients. La même analyse a comparé l'efficacité des traitements systémiques sur les taux de réponse IGA 0/1 (peau blanche ou quasi-blanche) et sur l'amélioration du prurit ($\Delta\text{NRS} \geq 4$) (Figure 23). Pour le critère IGA 0/1 (axe horizontal du graphique), l'upadacitinib 30 mg a montré les meilleurs résultats, suivi de l'upadacitinib 15 mg en seconde position. Concernant la réduction du prurit (axe vertical du graphique), l'upadacitinib 30 mg a également obtenu la plus forte amélioration, suivi par l'abrocitinib 200 mg, puis par l'upadacitinib 15 mg. [131]

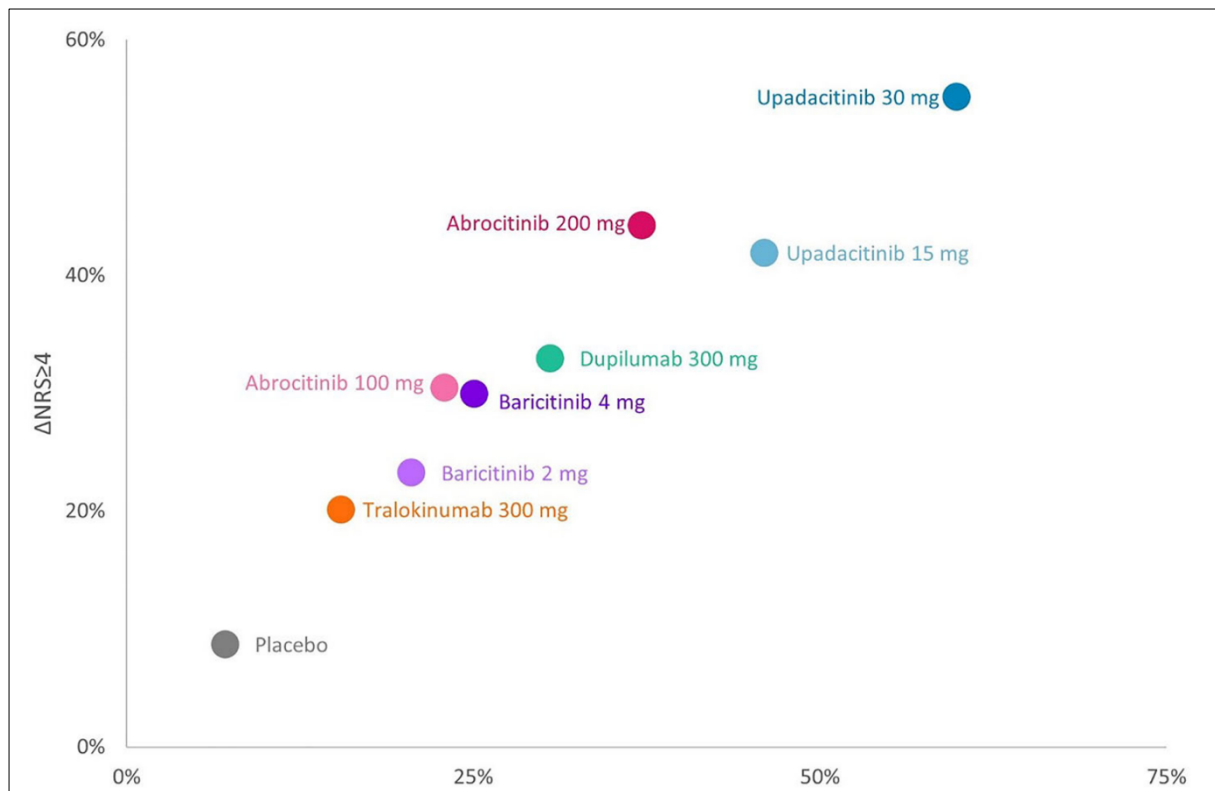


Figure 23 : Comparaison des résultats d'efficacité des traitements systémiques sur l'amélioration des lésions cutanées (sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint le score de gravité cible IGA 0/1) et la réduction du prurit (sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint la réponse cible WP-NRS) (Méta-analyse en réseau) [131]

Pour maintenir une perspective objective, il est également pertinent de visualiser le rapport bénéfice/risque global à travers une méta-analyse en réseau. La Figure 24 présente cette comparaison sous forme de graphique bidimensionnel : l'axe vertical symbolise l'efficacité (capacité à atteindre l'EASI-75) tandis que l'axe horizontal représente la tolérance (risque de survenue de tout effet indésirable par rapport au placebo). La lecture de ce graphique permet de distinguer clairement le positionnement de chaque molécule : l'upadacitinib 30 mg se situe dans la zone supérieure droite, confirmant qu'il offre la meilleure efficacité parmi tous les traitements évalués, mais au prix d'un risque d'effets indésirables plus élevé que le placebo. L'upadacitinib 15 mg occupe une position intermédiaire intéressante : il reste parmi les options les plus efficaces (juste après l'abrocitinib 200 mg), tout en affichant un profil de tolérance plus favorable que le dosage à 30 mg. [132]



Figure 24 : Comparaison des résultats d'efficacité (sur l'amélioration des lésions sous la forme du pourcentage de patients traités ayant atteint le score de gravité cible EASI-75) et de la tolérance (survenue d'effets indésirables) des traitements systémiques (Méta-analyse en réseau) [132]

Enfin, une méta-revue (ou umbrella review), qui synthétise les résultats de multiples méta-analyses, est venue consolider cette hiérarchie. Elle conclut que l'upadacitinib 30 mg et l'abrocitinib 200 mg démontrent l'efficacité la plus élevée parmi les traitements disponibles, tout en rappelant que leur profil de tolérance nécessite une surveillance appropriée. [133]

3.2.3. Profil de tolérance

L'évaluation du profil de tolérance de l'upadacitinib s'inscrit dans un contexte réglementaire de vigilance particulière portée à la classe des inhibiteurs de JAK. Cette surveillance a été formalisée en novembre 2022 suite à une réévaluation par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence Européenne des Médicaments. Cette procédure a conclu à l'existence d'un effet de classe concernant certains risques majeurs (cardiovasculaires, thromboemboliques, tumoraux et infectieux). Ces conclusions ont conduit à une mise à jour des informations sur le produit et à l'émission de recommandations d'utilisation plus strictes pour l'ensemble de ces molécules. Ce profil de tolérance spécifique justifie les recommandations des autorités de santé, qui imposent la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique et une surveillance biologique régulière afin d'assurer une utilisation sécuritaire du médicament. Ce contexte réglementaire justifie une analyse approfondie et équilibrée du profil de tolérance propre à l'upadacitinib, afin de définir sa juste place dans la stratégie thérapeutique. [105] [134] [135] [136]

3.2.3.1. Profil de tolérance comparé au dupilumab : des spectres d'effets distincts

L'étude comparative directe Heads Up offre l'opportunité d'analyser les profils de tolérance respectifs de l'upadacitinib et du dupilumab sur une période de 16 semaines. Si l'incidence globale des effets indésirables était numériquement plus élevée dans le groupe upadacitinib (72,8 %) que dans le groupe dupilumab (65,0 %), l'analyse détaillée révèle surtout des profils d'effets indésirables différents, qui sont le reflet des mécanismes d'action distincts de chaque molécule. Certains effets indésirables étaient ainsi plus fréquemment rapportés dans le groupe upadacitinib. L'acné était l'effet indésirable le plus notable, survenant chez 16,1 % des patients. Les infections herpétiques, notamment le zona (herpes zoster) (2,0 % vs 0,9 %), et certaines anomalies biologiques comme l'augmentation des CPK sanguines (6,7 % vs 3,0 %) étaient également numériquement plus fréquentes. À l'inverse, la conjonctivite, un effet de classe bien connu des inhibiteurs de la voie IL-4/IL-13, a été rapportée chez 8,8 % des patients sous dupilumab, contre 1,5 % sous upadacitinib. Les taux d'effets indésirables graves (2,9 % vs 1,2 %) et d'arrêts de traitement pour effets indésirables (2,0 % vs 1,2 %) étaient globalement faibles dans les deux bras, bien que numériquement supérieurs avec l'upadacitinib. [112]

Les données de l'étude d'extension en ouvert (OLE) de Heads Up confirment et complètent ces observations. Le profil de tolérance de l'upadacitinib est resté cohérent jusqu'à 40 semaines de traitement, sans qu'aucun nouveau signal de tolérance ne soit identifié. Les effets indésirables rapportés chez les patients qui sont passés du dupilumab à l'upadacitinib étaient similaires à ceux observés chez les patients ayant reçu l'upadacitinib en continu, suggérant que le changement de traitement ne présentait pas de risque de tolérance inattendu. [130]

3.2.3.2. Analyse de la tolérance à long terme

Pour évaluer la tolérance à long terme, l'étude Burmester et al. (2023) constitue la source de données la plus robuste à ce jour. Il s'agit d'une analyse de tolérance intégrée, de grande ampleur, qui a poolé les données de patients atteints de plusieurs maladies inflammatoires (dont la dermatite atopique), représentant plus de 15 000 patients-années d'exposition à l'upadacitinib avec un suivi allant jusqu'à 5 ans pour certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde. L'intérêt majeur de cette étude réside dans sa comparaison des taux d'incidence d'événements indésirables à ceux de comparateurs actifs de référence, notamment l'adalimumab (un anti-TNF) et le méthotrexate, permettant ainsi de situer le profil de risque de l'upadacitinib par rapport à d'autres traitements systémiques établis. [137]

Les taux d'incidence pour les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) et les thromboembolies veineuses (VTE) adjudiqués se sont avérés comparables entre les patients traités par upadacitinib et ceux traités par adalimumab dans les populations étudiées. De même, le taux d'incidence des tumeurs malignes (hors cancers cutanés non-mélanomes) était similaire entre l'upadacitinib et l'adalimumab. Cependant, bien que ces données sur 4 à 5 ans montrent une incidence faible et stable, le risque de cancers sur des périodes plus longues reste une préoccupation. Une évaluation définitive nécessiterait une période d'observation plus étendue, idéalement de 10 ans ou plus, pour confirmer la tolérance à très long terme. [137]

L'analyse des données de tolérance sur une période allant jusqu'à 5 ans a également confirmé le profil de l'upadacitinib sur d'autres risques connus. Le taux d'infections graves est resté stable sur cette durée. Le risque de zona (herpes zoster), un effet de classe bien identifié pour les inhibiteurs de JAK, était plus élevé avec l'upadacitinib qu'avec l'adalimumab, confirmant la nécessité d'une vigilance et de mesures préventives (comme la vaccination) chez les patients éligibles. De même, une augmentation des CPK sanguines a été observée, un événement généralement transitoire et rarement associé à des conséquences cliniques. [137]

Les données de cette analyse de tolérance à grande échelle sont essentielles pour la pratique clinique. Elles permettent de contextualiser les risques à long terme de l'upadacitinib en montrant que, pour les événements les plus graves (MACE, VTE, tumeurs malignes), son profil est comparable à celui d'un anti-TNF de référence. Tout en confirmant la nécessité d'une surveillance de certains risques spécifiques comme le zona, ces résultats fournissent une base de données pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque individualisé pour chaque patient. [137]

3.2.3.3. Positionnement du rapport bénéfice/risque dans les méta-analyses

Si les essais cliniques fournissent des données de tolérance robustes, les méta-analyses en réseau permettent de positionner le rapport bénéfice/risque d'un traitement par rapport à l'ensemble des options disponibles. En comparant indirectement l'efficacité et la tolérance des différentes molécules, elles offrent une vision globale. [132] [133] [138]

Une première méta-analyse comparant les thérapies systémiques a mis en évidence le compromis bénéfice/risque inhérent aux traitements les plus puissants. Les résultats positionnent l'upadacitinib 30 mg et l'abrocitinib 200 mg dans le quadrant des traitements les plus efficaces, mais également associés à une fréquence plus élevée d'effets indésirables par rapport au placebo. L'upadacitinib 15 mg se situe également parmi les options les plus efficaces, avec un profil de tolérance intermédiaire. Plus précisément, l'upadacitinib 30 mg, l'abrocitinib 200 mg et l'upadacitinib 15 mg sont les trois traitements ayant démontré la plus haute efficacité sur le critère EASI-75 en monothérapie. En contrepartie, le risque de survenue de n'importe quel effet indésirable en monothérapie était plus élevé pour l'upadacitinib (30 mg) et l'abrocitinib (100 et 200 mg). Il est à noter que dans cette même analyse, aucun des traitements en monothérapie n'a montré une augmentation significative du risque d'effets indésirables graves par rapport au placebo. [132]

Une autre méta-analyse s'est spécifiquement concentrée sur la comparaison des trois inhibiteurs de JAK oraux : l'upadacitinib, l'abrocitinib et le baricitinib. Elle a confirmé la hiérarchie d'efficacité, concluant que l'upadacitinib 30 mg était supérieur à tous les autres schémas thérapeutiques sur les critères IGA et EASI, suivi par l'upadacitinib 15 mg et l'abrocitinib 200 mg. Concernant la tolérance, l'analyse a montré que l'abrocitinib et l'upadacitinib augmentaient le nombre d'événements indésirables apparus sous traitement par rapport au placebo. Les auteurs concluent que l'upadacitinib 30 mg pourrait être l'option thérapeutique optimale à court terme, mais que des efforts doivent être faits pour réduire le risque d'effets indésirables associés. [138]

Enfin, pour obtenir le plus haut niveau de preuve, une méta-revue (ou umbrella review), qui synthétise les résultats de multiples méta-analyses, est venue consolider cette hiérarchie. Ses conclusions permettent de nuancer et de contextualiser le profil de risque des inhibiteurs de JAK. Elle confirme que cette classe thérapeutique est plus efficace que le placebo ou le dupilumab pour améliorer les scores IGA et EASI-75 et pour soulager le prurit. De plus, cette efficacité supérieure est obtenue sans augmentation du risque d'effets indésirables les plus sévères (événements cardiovasculaires, tumeurs, infections graves ou décès). La méta-revue confirme cependant l'existence d'effets indésirables spécifiques et plus fréquents, listant pour l'upadacitinib un risque accru d'acné, de rhinopharyngite et d'élévation de la créatine phosphokinase sanguine. [133]

3.2.4. Un impact majeur sur la qualité de vie et les résultats rapportés par les patients

Au-delà de l'évaluation clinique objective des lésions cutanées, la mesure du succès thérapeutique dans la dermatite atopique intègre de plus en plus le vécu et le ressenti du patient. Les résultats rapportés par les patients (Patient-Reported Outcomes ou PROs) sont devenus des critères d'évaluation essentiels, car ils permettent de quantifier l'impact réel de la maladie et de son traitement sur la vie quotidienne. Parmi eux, le score de qualité de vie (DLQI) et le score d'évaluation des symptômes par le patient (POEM) sont particulièrement pertinents. [113] [139]

3.2.4.1. Une restauration de la qualité de vie démontrée

L'impact de l'upadacitinib a également été évalué sur la qualité de vie des patients, un des besoins importants identifiés précédemment. Les données des études pivots Measure Up 1 et Measure Up 2 sur le score Dermatology Life Quality Index (DLQI) sont les suivantes : à la semaine 16, 41,5 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg dans l'étude Measure Up 1 et 37,9 % des patients du groupe upadacitinib 30 mg dans l'étude Measure Up 2 ont atteint un score DLQI de 0 ou 1. Un résultat DLQI de 0 ou 1 correspond à une absence d'impact de la maladie sur la vie quotidienne du patient. Ce résultat est supérieur à celui des groupes placebo, où 4,4 % et 4,7 % des patients ont atteint ce seuil. [113]

3.2.4.2. Positionnement sur le score POEM dans une méta-analyse

Pour situer la performance de l'upadacitinib dans un contexte plus large, il est utile d'examiner les méta-analyses comparant l'effet de plusieurs traitements systémiques sur les PROs. Le score Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) évalue la fréquence des symptômes clés de l'eczéma (comme la sécheresse, le prurit, les desquamations, les troubles du sommeil) au cours de la semaine précédente, du point de vue du patient. Une méta-analyse en réseau comparant plusieurs thérapies au dupilumab a évalué l'évolution de ce score (Figure 25). Les résultats confirment une tendance similaire à celles observées pour les scores cliniques comme l'EASI. L'upadacitinib 15 mg présente des résultats similaires au dupilumab, tandis que l'abrocitinib 200 mg et l'upadacitinib 30 mg montrent une tendance à une légère supériorité, bien que non statistiquement significative pour le score POEM. À l'inverse, le baricitinib (2 mg et 4 mg) et le tralokinumab sont associés à des scores légèrement moins bons que ceux du dupilumab. [139]

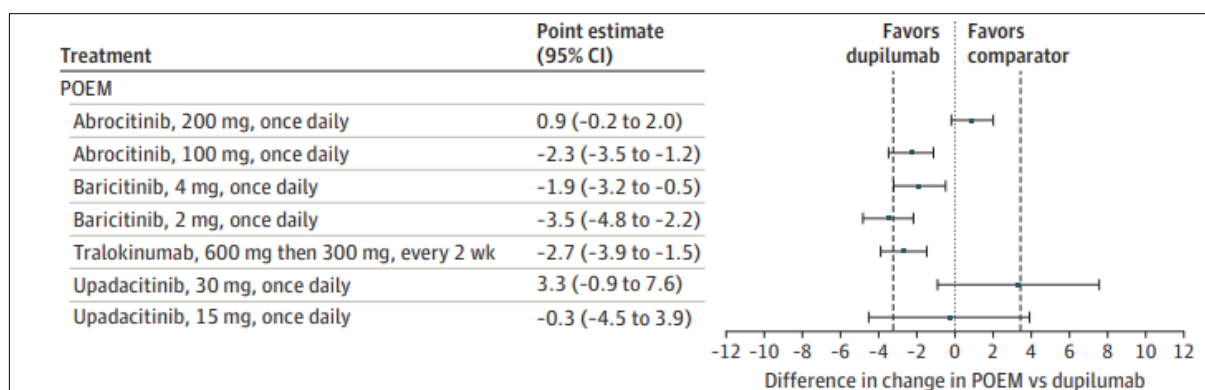


Figure 25 : Comparaison des résultats d'efficacité des traitements systémiques par rapport au dupilumab sur les scores rapportés par les patients (Méta-analyse en réseau) [139]

3.3. Positionnement, stratégies et perspectives

3.3.1. Positionnement dans la stratégie : entre recommandations cliniques et réalité réglementaire

Le positionnement de l'upadacitinib dans la stratégie thérapeutique s'inscrit dans un changement de paradigme, porté à la fois par l'évolution des recommandations cliniques et par des changements structurels dans le parcours de soin.

Sur le plan clinique, les recommandations les plus récentes ont redéfini la place des thérapies innovantes. Les nouvelles directives françaises du Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT), publiées en 2025, tout comme les recommandations européennes (EuroGuiDerm) de 2022, placent désormais les inhibiteurs de JAK, dont l'upadacitinib, en première intention de traitement systémique, au même titre que les biothérapies et la ciclosporine. [74] [75] [76] Cette évolution est majeure car elle met fin au passage obligé par la ciclosporine, qui était jusqu'alors un prérequis en France pour accéder aux thérapies avancées. [81] [77] Ce nouveau positionnement offre aux cliniciens, pour la première fois, la possibilité de choisir le traitement systémique de première ligne le plus adapté au profil du patient, en décision partagée. [74] Cette reconnaissance par les experts s'appuie directement sur le profil d'efficacité élevé de molécules comme l'upadacitinib, qui répond aux ambitions thérapeutiques modernes visant un contrôle quasi complet de la maladie. [70]

Ce changement de paradigme est renforcé par une évolution réglementaire majeure très attendue : la levée de la Prescription Initiale Hospitalière (PIH) pour les biothérapies, effective depuis avril 2024. [140] Bien que ne concernant pas directement les inhibiteurs de JAK, cette décision transforme en profondeur le paysage de la dermatologie en ville. Une enquête a révélé que 59 % des dermatologues libéraux souhaitaient prescrire ces traitements « dès que possible ». [140] Pour les patients, cette mesure est un espoir de réduire l'errance thérapeutique et les délais d'accès en évitant le passage obligé par des services hospitaliers souvent saturés. [141] Pour les dermatologues de ville, elle représente une reconnaissance de leur expertise et pourrait rendre l'exercice libéral plus attractif, luttant ainsi contre la désertification médicale

dans la spécialité. [141] Les données montrent d'ailleurs que les prescriptions de biothérapies en dermatologie sont très concentrées, avec 23 % des dermatologues réalisant 80 % des prescriptions, un chiffre qui pourrait évoluer avec cette nouvelle réglementation. [142]

Toutefois, il est essentiel de nuancer ce changement de paradigme avec la réalité réglementaire et administrative française actuelle. D'une part, l'impact de la levée de la PIH pour la dermatite atopique de l'adulte est encore limité par le fait que l'initiation de la ciclosporine, prérequis aux biothérapies, reste hospitalière. [141] [143] D'autre part, et concernant directement l'upadacitinib, son cadre de prescription impose une prescription initiale hospitalière. De plus, les conditions actuelles de sa prise en charge par l'Assurance Maladie le positionnent chez l'adulte après l'échec, l'intolérance ou la contre-indication à la ciclosporine. Cette dichotomie entre le consensus des experts, qui prône un choix de première ligne, et la pratique clinique, encadrée par les contraintes de remboursement, constitue aujourd'hui un enjeu majeur dans l'accès effectif des patients à l'innovation. [11] [105] [110] [111]

3.3.2. Facteurs d'adoption et ciblage des profils de patients

Fort de ce nouveau positionnement, la stratégie d'adoption de l'upadacitinib repose sur un ciblage précis des patients susceptibles de bénéficier le plus de ses caractéristiques uniques. En s'appuyant sur les données cliniques robustes, plusieurs profils de patients se dessinent clairement.

Le premier concerne les patients en quête d'une réponse rapide et profonde sur le prurit et le sommeil. Le prurit intense et les troubles du sommeil sont identifiés comme les principaux facteurs prédictifs d'un mauvais contrôle de la maladie et d'une qualité de vie altérée. [10] L'upadacitinib a démontré une supériorité et une rapidité d'action significatives sur la réduction du prurit par rapport au dupilumab, avec une amélioration notable dès les premiers jours de traitement. Il représente donc une option de choix pour les patients pour qui le soulagement rapide de ce symptôme invalidant est une priorité. [112] [127]

Un deuxième cible les patients présentant une atteinte des zones visibles et difficiles à traiter. L'atteinte du visage et du cou est non seulement un facteur de mauvais contrôle de la maladie, mais elle a aussi un impact psychosocial majeur. [10] L'étude comparative Heads Up a montré que l'upadacitinib permettait d'obtenir des améliorations plus rapides et plus importantes sur ces zones spécifiques par rapport au dupilumab. [128]

Enfin, la stratégie d'adoption vise également les patients en réponse sous-optimale ou en échec des biothérapies. Malgré l'efficacité des premières biothérapies, une part importante de patients reste insuffisamment contrôlée. [69] [126] L'étude d'extension de l'essai Heads Up a fourni des données précieuses en montrant un bénéfice clinique rapide et supplémentaire chez les patients passant du dupilumab à l'upadacitinib. [130] L'upadacitinib a démontré sa capacité à rattraper une réponse jugée insuffisante, avec une majorité de ces patients atteignant un score EASI-75, voire EASI-90, après le changement de traitement. Cela le positionne comme une option de deuxième ligne systémique incontournable pour ces patients. [130]

3.3.3. Le rôle du pharmacien d'officine : dispensation, suivi et conseils

L'arrivée des thérapies innovantes comme l'upadacitinib positionne le pharmacien d'officine comme un acteur clé dans la sécurisation du parcours de soin et l'accompagnement du patient.

3.3.3.1. Conditions de dispensation spécifiques

La dispensation de RINVOQ® est encadrée par des modalités réglementaires strictes qui soulignent son statut de traitement spécialisé. Elle requiert une prescription sur ordonnance de médicament d'exception, ce qui impose au prescripteur l'utilisation d'un formulaire spécifique et une justification au regard des indications validées. Pour le pharmacien, cela implique une vigilance accrue lors de la vérification de la conformité de l'ordonnance. À cela s'ajoute l'exigence d'une PIH annuelle. Cette prescription initiale est réservée aux spécialistes en dermatologie, mais peut également émaner de médecins spécialistes en médecine interne ou en allergologie, souvent impliqués dans la prise en charge des dermatites atopiques complexes ou syndromiques. Le pharmacien doit donc s'assurer, lors de la première délivrance, de la présence de cette prescription émise par un spécialiste hospitalier, dont le renouvellement pourra ensuite être assuré par un dermatologue de ville. [11] [110] [111] [105]

3.3.3.2. Le conseil pharmaceutique : un accompagnement personnalisé

Le pharmacien rappelle la simplicité du schéma posologique, soit un comprimé par jour, à avaler entier, à peu près au même moment de la journée, avec ou sans nourriture. Il insiste sur l'importance de ne pas fractionner, écraser ou mâcher le comprimé, car il s'agit d'une forme à libération prolongée. De plus, il informe le patient sur la conduite à tenir en cas d'oubli : la dose manquée doit être prise dès que l'oubli est constaté. Cependant, si le patient a oublié sa dose pendant une journée entière, il doit alors omettre la prise oubliée et simplement prendre la dose suivante comme d'habitude le lendemain. Le pharmacien insiste sur le fait qu'il ne faut jamais prendre une double dose pour compenser l'oubli d'un comprimé. [11] [110] [111] [105]

Le pharmacien informe le patient sur les effets indésirables les plus fréquents et les signes qui doivent l'alerter. Il conseille au patient d'être vigilant à l'apparition de fièvre, toux persistante, ou tout autre signe d'infection et de consulter rapidement son médecin le cas échéant. Le risque de zona étant plus élevé avec les inhibiteurs de JAK, il est pertinent d'informer le patient sur les symptômes (éruption cutanée douloureuse, souvent d'un seul côté du corps) et de l'inciter à consulter immédiatement si ces symptômes apparaissent. Concernant l'acné, c'est un effet indésirable fréquent de l'upadacitinib. Le pharmacien peut rassurer le patient sur la nature non-allergique de cet effet et lui conseiller des produits dermo-cosmétiques adaptés pour peaux acnéiques, en attendant de faire le point avec son dermatologue. [11] [110] [111] [105]

Enfin, le pharmacien aborde les précautions majeures, notamment l'interdiction de recevoir des vaccins vivants atténués durant le traitement et la nécessité d'une contraception efficace pour les femmes en âge de procréer. Il met également en garde contre la consommation de pamplemousse (fruit ou jus). En effet, par son action inhibitrice sur le cytochrome P450 3A4

(CYP3A4), voie métabolique majeure de l'upadacitinib, le pamplemousse risque d'augmenter significativement l'exposition plasmatique au médicament et donc la survenue d'effets indésirables. [11] [110] [111] [105]

Au-delà des interactions alimentaires, le pharmacien doit être particulièrement vigilant vis-à-vis des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. L'association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénytoïne ou la carbamazépine) est déconseillée car elle risque de réduire l'efficacité thérapeutique de l'upadacitinib. De même, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine ou le ritonavir) nécessite une grande prudence : la dose de 30 mg d'upadacitinib est d'ailleurs non recommandée dans ce cas, en raison du risque de surdosage et d'accumulation toxique. Enfin, l'usage de phytothérapie à base de Millepertuis (*Hypericum perforatum*) doit être proscrit pour les mêmes raisons d'induction enzymatique. [11] [110] [111] [105]

Conclusion

La dermatite atopique modérée à sévère a longtemps confronté les patients et les cliniciens à une impasse thérapeutique, où la persistance de symptômes invalidants comme le prurit et l'altération de la qualité de vie restait la norme malgré les traitements disponibles. L'arrivée des premières biothérapies a marqué une première révolution, mais l'objectif d'une amélioration de 75 % du score EASI laissait par définition un quart des lésions persister, un fardeau encore trop lourd pour de nombreux patients.

Comme le montre cette thèse, l'émergence des inhibiteurs de JAK, et en particulier de l'upadacitinib (RINVOQ®), constitue un tournant majeur dans la prise en charge de cette pathologie. Grâce à son mécanisme d'action intracellulaire ciblant de multiples cytokines pro-inflammatoires, l'upadacitinib a prouvé une efficacité clinique de très haut niveau, caractérisée par une rapidité d'action significative sur le prurit et la capacité d'atteindre un blanchiment quasi-complet des lésions (EASI 90) pour une majorité de patients. [104] [112] Ce bénéfice clinique, qui permet d'élever les ambitions thérapeutiques vers un contrôle quasi-total de la maladie, doit cependant être mis en balance avec un profil de tolérance spécifique à sa classe, qui impose une surveillance adaptée et une sélection rigoureuse des patients. [70] [131] [132]

L'enjeu pour le clinicien n'est donc plus de pallier un manque d'options, mais de s'orienter au sein d'un paysage thérapeutique enrichi pour définir le traitement le plus adapté au profil et aux attentes de chaque patient. L'upadacitinib se dessine ainsi comme une option privilégiée pour les patients présentant une maladie très active avec un prurit invalidant, ou en situation d'échec sous biothérapie et privilégiant la voie orale, sous réserve d'un profil de risque cardiovasculaire et infectieux maîtrisé. La discussion autour de la rapidité d'action, du niveau de contrôle souhaité, de la voie d'administration et du profil de sécurité devient centrale, plaçant la décision médicale partagée au cœur de la stratégie. [144]

Dans ce contexte, le rôle du pharmacien devient d'autant plus central. En tant qu'expert du médicament et professionnel de santé de première ligne, son accompagnement est essentiel pour les patients sous traitements innovants. Il est le garant du bon usage, un acteur clé dans l'éducation thérapeutique, la gestion des effets indésirables et le suivi de l'observance sur le long terme, des missions indispensables à la réussite de ces nouvelles stratégies thérapeutiques.

Bibliographie

- [1] C. Avena-Woods, 'Overview of atopic dermatitis', *Am J Manag Care*, vol. 23, no. 8 Suppl, pp. S115–S123, Jun. 2017.
- [2] P. Facheris, J. Jeffery, E. Del Duca, and E. Guttman-Yassky, 'The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment', *Cell Mol Immunol*, vol. 20, no. 5, Art. no. 5, May 2023, doi: 10.1038/s41423-023-00992-4.
- [3] M. Boguniewicz, L. Fonacier, E. Guttman-Yassky, P. Y. Ong, J. Silverberg, and J. R. Farrar, 'Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape', *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 120, no. 1, pp. 10-22.e2, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.anai.2017.10.039.
- [4] J. Mayba and M. Gooderham, 'Oral Agents for Atopic Dermatitis: Current and in Development', in *Biologic and Systemic Agents in Dermatology*, P. S. Yamauchi, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 319–330. doi: 10.1007/978-3-319-66884-0_32.
- [5] K. Kalamaha et al., 'Atopic dermatitis: a review of evolving targeted therapies', *Expert Review of Clinical Immunology*, vol. 15, no. 3, pp. 275–288, Mar. 2019, doi: 10.1080/1744666X.2019.1560267.
- [6] 'WAO White Book on Allergy | World Allergy Organization'. Accessed: Oct. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>
- [7] R. Fornal, A. Książkiewicz, A. Fornal, and D. Zarzycka, 'Atopic dermatitis: Current standards of diagnosis and treatment, including the latest methods of management', *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, vol. 76, no. 1, pp. 282–299, Jan. 2022, doi: 10.2478/ahem-2022-0033.
- [8] S. Weidinger and N. Novak, 'Atopic dermatitis', *Lancet*, vol. 387, no. 10023, pp. 1109–1122, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
- [9] S. Weidinger, L. A. Beck, T. Bieber, K. Kabashima, and A. D. Irvine, 'Atopic dermatitis', *Nat Rev Dis Primers*, vol. 4, no. 1, Art. no. 1, Jun. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- [10] W. Wei et al., 'Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis', *J Dermatol*, vol. 45, no. 2, pp. 150–157, Feb. 2018, doi: 10.1111/1346-8138.14116.
- [11] 'RINVOQ (upadacitinib hémihydraté) - dermatite atopique', Haute Autorité de Santé. Accessed: Oct. 21, 2023. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3313562/fr/rinvoq-upadacitinib-hemihydrate-dermatite-atopique
- [12] C. Moberg, B. Meding, B. Stenberg, A. Svensson, and M. Lindberg, 'Remembering childhood atopic dermatitis as an adult: factors that influence recollection', *Br J Dermatol*, vol. 155, no. 3, pp. 557–560, Sep. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07372.x.
- [13] S. Barbarot et al., 'Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey', *Allergy*, vol. 73, no. 6, pp. 1284–1293, Jun. 2018, doi: 10.1111/all.13401.
- [14] T. Buhl et al., 'Itch and Sleep Improvements with Baricitinib in Patients with Atopic Dermatitis: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Studies', *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 11, no. 3, pp. 971–982, Jun. 2021, doi: 10.1007/s13555-021-00534-8.
- [15] Karey, 'Atopic Dermatitis 101', National Eczema Association. Accessed: Oct. 05, 2023. [Online]. Available: <https://nationaleczema.org/blog/atopic-dermatitis-101/>

- [16] L. F. Eichenfield, J. Ahluwalia, A. Waldman, J. Borok, J. Udkoff, and M. Boguniewicz, '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', *J Allergy Clin Immunol*, vol. 139, no. 4S, pp. S49–S57, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.009.
- [17] 'Revolutionizing Atopic Dermatitis, 9–11 April 2022', *British Journal of Dermatology*, vol. 187, no. 3, pp. e80–e133, Sep. 2022, doi: 10.1111/bjd.21666.
- [18] H. C. Williams, 'Atopic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 22, pp. 2314–2324, Jun. 2005, doi: 10.1056/NEJMcp042803.
- [19] J. P. Kim, L. X. Chao, E. L. Simpson, and J. I. Silverberg, 'Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis', *J Am Acad Dermatol*, vol. 75, no. 4, pp. 681–687.e11, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028.
- [20] J. S. Margolis, K. Abuabara, W. Bilker, O. Hoffstad, and D. J. Margolis, 'Persistence of mild to moderate atopic dermatitis', *JAMA Dermatol*, vol. 150, no. 6, pp. 593–600, Jun. 2014, doi: 10.1001/jamadermatol.2013.10271.
- [21] H. H. Lee, K. R. Patel, V. Singam, S. Rastogi, and J. I. Silverberg, 'A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis', *J Am Acad Dermatol*, vol. 80, no. 6, pp. 1526–1532.e7, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.1241.
- [22] 'Page non trouvée – Eczema Society of Canada'. Accessed: Jul. 19, 2025. [Online]. Available: <https://eczemahelp.ca/fr/parcours>
- [23] J. I. Silverberg and E. L. Simpson, 'Associations of childhood eczema severity: a US population-based study', *Dermatitis*, vol. 25, no. 3, pp. 107–114, 2014, doi: 10.1097/DER.0000000000000034.
- [24] M. Hello, H. Aubert, C. Bernier, A. Néel, and S. Barbarot, 'Dermatite atopique de l'adulte', *La Revue de Médecine Interne*, vol. 37, no. 2, pp. 91–99, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.revmed.2015.10.345.
- [25] J. I. Silverberg et al., 'Pain Is a Common and Burdensome Symptom of Atopic Dermatitis in United States Adults', *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 7, no. 8, pp. 2699–2706.e7, 2019, doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.055.
- [26] C. Jeon et al., 'Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review', *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 7, no. 3, pp. 349–364, Sep. 2017, doi: 10.1007/s13555-017-0192-3.
- [27] A. M. Drucker, A. R. Wang, W.-Q. Li, E. Sevetson, J. K. Block, and A. A. Qureshi, 'The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association', *J Invest Dermatol*, vol. 137, no. 1, pp. 26–30, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jid.2016.07.012.
- [28] É. Burtin and M. Varbanov, 'Traitements de référence et d'avenir de la dermatite atopique', *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 60, no. 606, pp. 49–53, May 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.03.020.
- [29] J. Kim, B. E. Kim, and D. Y. M. Leung, 'Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications', *Allergy Asthma Proc*, vol. 40, no. 2, pp. 84–92, Mar. 2019, doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- [30] N. Novak, 'An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis', *J Allergy Clin Immunol*, vol. 129, no. 4, pp. 879–886, Apr. 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.062.

- [31] Z. Fang, L. Li, H. Zhang, J. Zhao, W. Lu, and W. Chen, 'Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review', *Frontiers in Immunology*, vol. 12, 2021, Accessed: Nov. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.720393>
- [32] S. Eyerich, K. Eyerich, C. Traidl-Hoffmann, and T. Biedermann, 'Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network', *Trends Immunol*, vol. 39, no. 4, pp. 315–327, Apr. 2018, doi: 10.1016/j.it.2018.02.004.
- [33] 'Atopic March Defined | AAAAI'. Accessed: Oct. 05, 2023. [Online]. Available: <https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/allergy,-asthma-immunology-glossary/atopic-march-defined>
- [34] D. A. Hill and J. M. Spergel, 'The atopic march: Critical evidence and clinical relevance', *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 120, no. 2, pp. 131–137, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
- [35] S. Nutten, 'Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors', *Ann Nutr Metab*, vol. 66 Suppl 1, pp. 8–16, 2015, doi: 10.1159/000370220.
- [36] T. Zuberbier et al., 'Developing integrated care pathways for atopic dermatitis—Challenges and unmet needs', *Clinical and Translational Allergy*, vol. 13, Mar. 2023, doi: 10.1002/clt2.12236.
- [37] D. Y. M. Leung and E. Guttman-Yassky, 'Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches', *J Allergy Clin Immunol*, vol. 134, no. 4, pp. 769–779, Oct. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
- [38] I.-H. Huang, W.-H. Chung, P.-C. Wu, and C.-B. Chen, 'JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review', *Frontiers in Immunology*, vol. 13, 2022, Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1068260>
- [39] J. I. Silverberg, 'Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis', *Dermatol Clin*, vol. 35, no. 3, pp. 283–289, Jul. 2017, doi: 10.1016/j.det.2017.02.002.
- [40] T. Bieber, 'Atopic dermatitis', *N Engl J Med*, vol. 358, no. 14, pp. 1483–1494, Apr. 2008, doi: 10.1056/NEJMr074081.
- [41] 'Eczéma ou dermatite atopique : causes, symptômes et évolution'. Accessed: Jun. 30, 2025. [Online]. Available: <https://www.ameli.fr/gironde/assure/sante/themes/eczema-atopique/reconnaitre-eczema-atopique>
- [42] 'Treatment of atopic dermatitis (eczema) - UpToDate'. Accessed: Nov. 01, 2023. [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?_escaped_fragment_=&display_rank=1&search=eczema&selectedTitle=1~150&source=search_result&usage_type=default
- [43] 'Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire - PubMed'. Accessed: Oct. 05, 2023. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19067703/>
- [44] 'Retentissement de la dermatite atopique chez l'adulte - ScienceDirect'. Accessed: Jan. 13, 2025. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963818300887>
- [45] J. I. Silverberg et al., 'Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study', *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 121, no. 3, pp. 340–347, Sep. 2018, doi: 10.1016/j.anai.2018.07.006.
- [46] S. Stevens, K. Cooper, and K. Kang, 'IV ECZEMATOUS DISORDERS, ATOPIC

DERMATITIS, AND ICHTHYOSSES', DeckerMed Family Medicine, Jan. 2010, doi: 10.2310/FM.1018.

[47] T. Bieber et al., 'Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go?', *J Allergy Clin Immunol*, vol. 139, no. 4S, pp. S58–S64, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008.

[48] J. I. Silverberg, 'Comorbidities and the impact of atopic dermatitis', *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 123, no. 2, pp. 144–151, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020.

[49] W. Frazier and N. Bhardwaj, 'Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment', *afp*, vol. 101, no. 10, pp. 590–598, May 2020.

[50] A. Paller et al., 'Major Comorbidities of Atopic Dermatitis: Beyond Allergic Disorders', *Am J Clin Dermatol*, vol. 19, no. 6, pp. 821–838, Dec. 2018, doi: 10.1007/s40257-018-0383-4.

[51] L. Serrano, K. R. Patel, and J. I. Silverberg, 'Association between atopic dermatitis and extracutaneous bacterial and mycobacterial infections: A systematic review and meta-analysis', *J Am Acad Dermatol*, vol. 80, no. 4, pp. 904–912, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.028.

[52] Y. M. F. Andersen, A. Egeberg, G. H. Gislason, L. Skov, and J. P. Thyssen, 'Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis', *J Am Acad Dermatol*, vol. 76, no. 2, pp. 274–280.e1, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.047.

[53] H. M. Hermanns, J. Wohlfahrt, C. Mais, S. Hergovits, D. Jahn, and A. Geier, 'Endocytosis of pro-inflammatory cytokine receptors and its relevance for signal transduction', *Biol Chem*, vol. 397, no. 8, pp. 695–708, Aug. 2016, doi: 10.1515/hsz-2015-0277.

[54] M. Boguniewicz, L. Fonacier, E. Guttman-Yassky, P. Y. Ong, J. Silverberg, and J. R. Farrar, 'Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape', *Ann Allergy Asthma Immunol*, vol. 120, no. 1, pp. 10–22.e2, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.anai.2017.10.039.

[55] M. J. Gooderham et al., 'Approach to the Assessment and Management of Adult Patients With Atopic Dermatitis: A Consensus Document', *J Cutan Med Surg*, vol. 22, no. 1_suppl, pp. 3S–5S, 2018, doi: 10.1177/1203475418803627.

[56] A. Taïeb, '[Atopic dermatitis: definition, epidemiology, natural history, severity and scores]', *Ann Dermatol Venereol*, vol. 132 Spec No 1, pp. 1S35–43, Jan. 2005.

[57] J.-P. Lacour, '[Not Available]', *Ann Dermatol Venereol*, vol. 147, no. 11S1, pp. 11S12–11S18, Nov. 2020, doi: 10.1016/S0151-9638(20)31083-8.

[58] J.-P. Lacour, 'Les scores d'évaluation de la dermatite atopique: Outcome measures for atopic dermatitis', *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, vol. 147, no. 11, Supplement 1, pp. 11S12–11S18, Nov. 2020, doi: 10.1016/S0151-9638(20)31083-8.

[59] G. Yosipovitch et al., 'Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis', *Br J Dermatol*, vol. 181, no. 4, pp. 761–769, Oct. 2019, doi: 10.1111/bjd.17744.

[60] D. O. Mark E. Levenberg, 'The Challenge of Managing Atopic Dermatitis in the United States', Apr. 2019, Accessed: Nov. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.ahdonline.com/issues/2019/april-2019-vol-12-no-2/2759-the-challenge-of-managing-atopic-dermatitis-in-the-united-states>

[61] E. Serra-Baldrich et al., 'Changing perspectives in atopic dermatitis', *Allergol Immunopathol (Madr)*, vol. 46, no. 4, pp. 397–412, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.aller.2017.07.002.

- [62] E. L. Simpson et al., 'Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults', *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 74, no. 3, pp. 491–498, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.043.
- [63] J. C. Li et al., 'Sleep Disturbance and Sleep-Related Impairment in Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study', *Dermatitis*, vol. 29, no. 5, pp. 270–277, 2018, doi: 10.1097/DER.0000000000000401.
- [64] L. Misery, 'Prurit et douleur cutanée au cours de la dermatite atopique', *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*, vol. 4, no. 5, Supplement, pp. S27–S34, Jun. 2024, doi: 10.1016/S2667-0623(24)00190-9.
- [65] 'Maladies de peau : un accès aux soins de plus en plus difficile alors qu'un Français sur deux est complexé par sa peau (étude Ifop pour Sanofi)'. Accessed: Jul. 29, 2025. [Online]. Available: <https://www.sanofi.fr/fr/media/communiques-et-dossiers-de-presse/2023/les-francais-face-aux-maladies-de-peau-et-a-l-eczema>
- [66] E. L. Simpson et al., 'Association of Inadequately Controlled Disease and Disease Severity With Patient-Reported Disease Burden in Adults With Atopic Dermatitis', *JAMA Dermatol*, vol. 154, no. 8, pp. 903–912, Aug. 2018, doi: 10.1001/jamadermatol.2018.1572.
- [67] B. Rehal and A. W. Armstrong, 'Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010', *PLoS One*, vol. 6, no. 4, p. e17520, Apr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0017520.
- [68] D. M. Pariser et al., 'Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT)', *Curr Med Res Opin*, vol. 36, no. 3, pp. 367–376, Mar. 2020, doi: 10.1080/03007995.2019.1699516.
- [69] 'Real-world clinical, psychosocial and economic burden of atopic dermatitis: Results from a multicountry study - Eyerich - 2024 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library'. Accessed: Jul. 19, 2025. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.19500>
- [70] J. I. Silverberg et al., 'Combining treat-to-target principles and shared decision-making: International expert consensus-based recommendations with a novel concept for minimal disease activity criteria in atopic dermatitis', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 38, no. 11, pp. 2139–2148, 2024, doi: 10.1111/jdv.20229.
- [71] A. Wollenberg et al., 'Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, no. 5, pp. 657–682, May 2018, doi: 10.1111/jdv.14891.
- [72] L. F. Eichenfield et al., 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies', *J Am Acad Dermatol*, vol. 71, no. 1, pp. 116–132, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
- [73] A. Wollenberg et al., 'Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 32, no. 6, pp. 850–878, Jun. 2018, doi: 10.1111/jdv.14888.
- [74] 'French guidelines for the management of atopic dermatitis - Sigg - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library'. Accessed: Jun. 30, 2025. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.20782>
- [75] A. Wollenberg et al., 'European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic

therapy', J Eur Acad Dermatol Venereol, vol. 36, no. 9, pp. 1409–1431, Sep. 2022, doi: 10.1111/jdv.18345.

[76] A. Wollenberg et al., 'European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations', J Eur Acad Dermatol Venereol, vol. 36, no. 11, pp. 1904–1926, Nov. 2022, doi: 10.1111/jdv.18429.

[77] 'Recommandations Dermatite atopique de l'adulte - VIDAL'. Accessed: Jul. 01, 2025. [Online]. Available: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-adulte-2731.html#prise-en-charge>

[78] A. Wollenberg et al., 'ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients', J Eur Acad Dermatol Venereol, vol. 30, no. 5, pp. 729–747, May 2016, doi: 10.1111/jdv.13599.

[79] U. Matterne, M. M. Böhmer, E. Weisshaar, A. Jupiter, B. Carter, and C. J. Apfelbacher, 'Oral H1 antihistamines as "add-on" therapy to topical treatment for eczema', Cochrane Database Syst Rev, vol. 1, no. 1, p. CD012167, Jan. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD012167.pub2.

[80] A. Wollenberg et al., 'ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children', J Eur Acad Dermatol Venereol, vol. 34, no. 12, pp. 2717–2744, Dec. 2020, doi: 10.1111/jdv.16892.

[81] 'Haute Autorité de Santé - NEORAL (ciclosporine)'. Accessed: Jul. 20, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2779173/fr/neoral-ciclosporine

[82] T. Bieber, 'Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis', Allergy, vol. 75, no. 1, pp. 54–62, Jan. 2020, doi: 10.1111/all.13954.

[83] 'DUPIXENT (dupilumab), médicament de la dermatite non corticoïde', Haute Autorité de Santé. Accessed: Oct. 28, 2023. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2865400/fr/dupixent-dupilumab-medicament-de-la-dermatite-non-corticoide

[84] 'Fiche info - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64423080#>

[85] 'Fiche info - DUPIXENT 200 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66004227>

[86] 'Fiche info - DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64627916>

[87] 'Fiche info - DUPIXENT 300 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64039311>

[88] A. Blauvelt et al., 'No Increased Risk of Overall Infection in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Treated for up to 4 Years with Dupilumab', Adv Ther, vol. 40, no. 1, pp. 367–380, Jan. 2023, doi: 10.1007/s12325-022-02322-y.

[89] N. A. Gandhi, B. L. Bennett, N. M. H. Graham, G. Pirozzi, N. Stahl, and G. D. Yancopoulos, 'Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease', Nat Rev Drug Discov, vol. 15, no. 1, pp. 35–50, Jan. 2016, doi: 10.1038/nrd4624.

- [90] ‘Dupixent - NPS MedicineWise’. Accessed: Nov. 01, 2023. [Online]. Available: <https://www.nps.org.au/medicine-finder/dupixent-prefilled-syringe-solution-for-injection>
- [91] E. L. Simpson et al., ‘Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis’, *N Engl J Med*, vol. 375, no. 24, pp. 2335–2348, Dec. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
- [92] ‘ADTRALZA 150 mg (tralokinumab)’, Haute Autorité de Santé. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305309/fr/adtralza-150-mg-tralokinumab
- [93] ‘ADTRALZA (tralokinumab) - Dermatite atopique chez l’adolescent à partir de 12 ans’, Haute Autorité de Santé. Accessed: Jul. 02, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460130/fr/adtralza-tralokinumab-dermatite-atopique-chez-l-adolescent-a-partir-de-12-ans
- [94] ‘Fiche info - ADTRALZA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments’. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62444268#>
- [95] J. Sroka-Tomaszewska and M. Trzeciak, ‘Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis’, *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, no. 8, Art. no. 8, Jan. 2021, doi: 10.3390/ijms22084130.
- [96] A. Wollenberg 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*, vol. 184, no. 3, pp. 437–449, Mar. 2021, doi: 10.1111/bjd.19574.
- [97] ‘EBGLYSS (lébrikizumab) - Dermatite atopique’, Haute Autorité de Santé. Accessed: Jul. 02, 2025. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3522389/fr/ebglyss-lebrikizumab-dermatite-atopique
- [98] ‘Fiche info - EBGLYSS 250 mg, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments’. Accessed: Jul. 02, 2025. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63696560>
- [99] ‘Fiche info - EBGLYSS 250 mg, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments’. Accessed: Jul. 02, 2025. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65119162>
- [100] J. I. Silverberg et al., ‘Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis’, *N Engl J Med*, vol. 388, no. 12, pp. 1080–1091, Mar. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2206714.
- [101] T. Honstein and T. Werfel, ‘The show must go on: an update on clinical experiences and clinical studies on novel pharmaceutical developments for the treatment of atopic dermatitis’, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, vol. 20, no. 4, p. 386, Aug. 2020, doi: 10.1097/ACI.0000000000000652.
- [102] H. Franklin, ‘Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib’, *Drugs in Context*. Accessed: Oct. 25, 2023. [Online]. Available: <https://www.drugsincontext.com/emerging-systemic-jak-inhibitors-in-the-treatment-of-atopic-dermatitis-a-review-of-abrocitinib-baricitinib-and-upadacitinib/>
- [103] T. Damsin, F. Libon, A. F. Nikkels, and B. Dezfoulan, ‘[Atopic dermatitis : the therapeutic revolution is underway]’, *Rev Med Liege*, vol. 77, no. 5–6, pp. 377–383, May 2022.
- [104] R. Chovatiya and A. S. Paller, ‘JAK Inhibitors in the Treatment of Atopic Dermatitis’, *J Allergy Clin Immunol*, vol. 148, no. 4, pp. 927–940, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.009.

- [105] EMA, 'Rinvoq', European Medicines Agency. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rinvoq>
- [106] 'OLUMIANT - Dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte (baricitinib)', Haute Autorité de Santé. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237060/fr/olumiant-dermatite-atopique-moderee-a-severe-de-l-adulte-baricitinib
- [107] 'Fiche info - OLUMIANT 2 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63788717>
- [108] 'Fiche info - OLUMIANT 4 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61751780>
- [109] E. L. Simpson et al., 'Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials', *Br J Dermatol*, vol. 183, no. 2, pp. 242–255, Aug. 2020, doi: 10.1111/bjd.18898.
- [110] 'Fiche info - RINVOQ 15 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65852428>
- [111] 'Fiche info - RINVOQ 30 mg, comprimé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62457931>
- [112] A. Blauvelt et al., 'Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Dermatology*, vol. 157, no. 9, pp. 1047–1055, Sep. 2021, doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023.
- [113] E. Guttman-Yassky et al., 'Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials', *The Lancet*, vol. 397, no. 10290, pp. 2151–2168, Jun. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2.
- [114] 'CIBINQO (abrocitinib)', Haute Autorité de Santé. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3325534/fr/cibinqo-abrocitinib
- [115] 'Fiche info - CIBINQO 50 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66545656>
- [116] 'Fiche info - CIBINQO 100 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64135391>
- [117] 'Fiche info - CIBINQO 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments'. Accessed: Oct. 29, 2023. [Online]. Available: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69533805>
- [118] K. Reich et al., '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*, vol. 400, no. 10348, pp. 273–282, Jul. 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01199-0.
- [119] E. L. Simpson et al., 'Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised,

placebo-controlled, phase 3 trial', *Lancet*, vol. 396, no. 10246, pp. 255–266, Jul. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7.

[120] J. I. Silverberg et al., 'Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial', *JAMA Dermatology*, vol. 156, no. 8, pp. 863–873, Aug. 2020, doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1406.

[121] 'Qui consulter en cas de Dermatite atopique (Eczéma atopique) - Dermatite atopique'. Accessed: Jul. 29, 2025. [Online]. Available: <https://www.dermatite-atopique.fr/vivre/jai-une-dermatite-atopique-qui-fois-je-consulter/>

[122] 'L'errance thérapeutique pour l'eczéma', Association Française de l'eczéma. Accessed: Jul. 29, 2025. [Online]. Available: <https://www.associationeczema.fr/errance-therapeutique-pour-leczema/>

[123] 'L'inertie thérapeutique dans la prise en charge de la dermatite atopique | Campus Sanofi', Sanofi Campus. Accessed: Jul. 29, 2025. [Online]. Available: <https://pro.campus.sanofi.fr/dermatite-atopique/articles/l-inertie-therapeutique-dans-la-prise-en-charge-de-la-dermatite-atopique>

[124] B. Halioua et al., 'Therapeutic inertia in the management of patients with inadequately controlled atopic dermatitis', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 36, no. 10, pp. e817–e818, 2022, doi: 10.1111/jdv.18303.

[125] A. J. Scheen, 'inertie thérapeutique dans la pratique médicale : causes, conséquences, solutions', *Rev Med Liège*.

[126] J. I. Silverberg et al., 'Disease burden among patients with atopic dermatitis treated with systemic therapy for 4–12 months: results from the CorEvitas Atopic Dermatitis Registry', *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 34, no. 1, p. 2246601, Dec. 2023, doi: 10.1080/09546634.2023.2246601.

[127] E. L. Simpson et al., 'Rapid Itch Improvement and Skin Clearance with Upadacitinib Versus Placebo (Measure Up 1 and Measure Up 2) and Versus Dupilumab (Heads Up): Results from Three Phase 3 Clinical Trials in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis', *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 15, no. 8, pp. 2061–2076, Aug. 2025, doi: 10.1007/s13555-025-01443-w.

[128] J. P. Thyssen et al., 'Efficacy and Safety of Upadacitinib versus Dupilumab Treatment for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Four Body Regions: Analysis from the Heads Up Study', *Dermatology*, vol. 241, no. 1, pp. 10–18, 2025, doi: 10.1159/000542275.

[129] J. I. Silverberg et al., 'Early and Sustained Improvements in Symptoms and Quality of Life with Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 52-Week Results from Two Phase III Randomized Clinical Trials (Measure Up 1 and Measure Up 2)', *Am J Clin Dermatol*, vol. 25, no. 3, pp. 485–496, May 2024, doi: 10.1007/s40257-024-00853-4.

[130] A. Blauvelt et al., 'Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up)', *J Am Acad Dermatol*, vol. 89, no. 3, pp. 478–485, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.jaad.2023.05.033.

[131] J. I. Silverberg et al., 'Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis', *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 12, no. 5, pp. 1181–1196, May 2022, doi: 10.1007/s13555-022-00721-1.

[132] J.-J. Pereyra-Rodriguez et al., 'Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-

Analysis', *Life (Basel)*, vol. 11, no. 9, p. 927, Sep. 2021, doi: 10.3390/life11090927.

[133] Q. He et al., 'Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: an umbrella review of meta-analyses', *Front Immunol*, vol. 15, p. 1342810, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1342810.

[134] Z. Reguiai et al., 'Inhibiteurs de Janus Kinase (JAKi) pour le traitement de la dermatite atopique (DA) : données d'efficacité et de tolérance en vie réelle à la lumière des recommandations du comité de pharmacovigilance de l'agence européenne du médicament (PRAC)', *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*, vol. 3, no. 8, Supplement 1, pp. A105–A106, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.fander.2023.09.115.

[135] 'Janus kinase inhibitors (JAKi) - referral | European Medicines Agency (EMA)'. Accessed: Aug. 03, 2025. [Online]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>

[136] 'Actualité - Retour d'information sur le PRAC de novembre 2022 (24 - 27 octobre)', ANSM. Accessed: Aug. 03, 2025. [Online]. Available: <https://ansm.sante.fr/actualites/retour-dinformation-sur-le-prac-de-novembre-2022-24-27-octobre>

[137] G. R. Burmester et al., 'Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and atopic dermatitis', *RMD Open*, vol. 9, no. 1, p. e002735, Feb. 2023, doi: 10.1136/rmdopen-2022-002735.

[138] H. Wan, H. Jia, T. Xia, and D. Zhang, 'Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis', *Dermatol Ther*, vol. 35, no. 9, p. e15636, Sep. 2022, doi: 10.1111/dth.15636.

[139] A. M. Drucker et al., 'Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis', *JAMA Dermatology*, vol. 158, no. 5, pp. 523–532, May 2022, doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0455.

[140] N. Jouan, D. Plantier, C. Pannequin, J. Marco-Bonnet, A. Petiot Roland, and M. Reverte, 'Levée de la prescription initiale hospitalière (PIH) des médicaments biologiques : une enquête sur la perception et les attentes des dermatologues libéraux', *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*, vol. 4, no. 8, Supplement 1, pp. A323–A324, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.fander.2024.09.270.

[141] 'Biothérapies : la levée de la prescription initiale hospitalière est-elle un moyen de lutte contre la désertification médicale ?', *Le Moniteur des pharmacies*. Accessed: Aug. 15, 2025. [Online]. Available: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/nouvelles-missions/vaccination/biotherapies-la-levee-de-la-prescription-initiale-hospitaliere-est-elle-un-moyen-de-lutte-contre-la-desertification-medicale>

[142] 'La levée de la Prescription Initiale Hospitalière : un levier stratégique pour l'expansion du marché des biothérapies sous-cutanées en France'. Accessed: Aug. 15, 2025. [Online]. Available: <https://www.iqvia.com/locations/france/library/fact-sheets/la-levee-de-la-prescription-initiale-hospitaliere>

[143] C. Jaulent-Darmaisin, 'Levée de la PIH, qui, quand, comment prescrire les biothérapies dans l'eczéma atopique', *Revue Française d'Allergologie*, vol. 65, p. 104240, Apr. 2025, doi: 10.1016/j.reval.2025.104240.

[144] D. Staumont-Sallé, 'Quand mettre en route un traitement systémique dans la dermatite atopique ?', *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*, vol. 4, no. 5, Supplement, pp. S3–S14, Jun. 2024, doi: 10.1016/S2667-0623(24)00187-9.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **Maude DELABEAUX**

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 :

Maude Delabeaux



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21704504

N° Thèse : 8

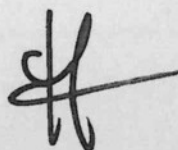
Nom et Prénom : DELABEAUX Maude

Sujet : Prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère : Place et perspectives de l'upadactinib dans les stratégies de traitement.

Tours, le : 30/01/2026

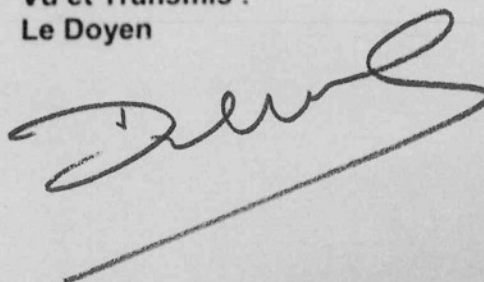
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

09.02.26
Louis Biotteau



Emilie Munnier le 11/02/2026

Vu et Transmis :
Le Doyen



DELABEAUX Maude

N° 8

TITRE DE LA THÈSE

Prise en charge de la dermatite atopique modérée à sévère : Place et perspectives de l'upadacitinib dans les stratégies de traitement.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique qui, dans ses formes modérées à sévères, peut impacter le quotidien des patients de manière significative. Face aux limites des traitements historiques, de nouvelles options thérapeutiques sont apparues pour tenter de mieux contrôler cette pathologie.

Cette thèse analyse le positionnement de l'upadacitinib (RINVOQ), un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de janus kinase, dans la prise en charge de la dermatite atopique. Contrairement aux biothérapies injectables, il s'administre par voie orale et agit en bloquant des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans l'inflammation.

Ce travail présente l'efficacité clinique de l'upadacitinib sur les lésions cutanées et les démangeaisons, notamment en comparaison avec les traitements de référence. Il traite également de son profil de tolérance spécifique, qui requiert une surveillance adaptée. Enfin, ce travail décrit le rôle du pharmacien d'officine dans la dispensation de ce médicament et l'accompagnement des patients pour garantir le bon usage du traitement.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

dermatite atopique, dermatose, inflammatoire, inhibiteur de janus kinase, officine, recommandations.

JURY

PRÉSIDENT : Mme DENEVAULT Caroline, Professeur, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

MEMBRES : Mme MUNNIER Émilie, Professeur, Pharmacien, Faculté de Pharmacie - TOURS

M. BIOTTEAU Louis, Chef de produit chez AbbVie, Pharmacien - ISSY-LES-MOULINEAUX

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 30 janvier 2026, Faculté de Pharmacie de Tours