

# Dermatite atopique

**Delphine Staumont-Sallé**

Service de Dermatologie - CHRU de Lille

Université Lille 2

# Dermatite atopique

## 3- Prise en charge thérapeutique

**Delphine Staumont-Sallé**

Service de Dermatologie - CHRU de Lille

Université Lille 2

# Traitement de la DA

## Traitement standard : traitements topiques

Emollients, dermocorticoïdes, tacrolimus (Protopic®)

Efficace dans la grande majorité des cas  
(enfant > adulte, DA légère ou modérée > DA sévère)



Si échec



## Traitements systémiques

- Photothérapie (>12 ans)
- Ciclosporine (AMM chez l'adulte) Autres immunosuppresseurs (pas d'AMM : MTX, azathioprine, MMF...)
- Biomédicaments et petites molécules : dupilumab (ATU) et autres molécules en cours de développement

# Traitements locaux

# Les clés du traitement



- Soins d'hygiène adaptés (produits non parfumés, peu moussants)
- Bains ou douches pas trop chauds, pas trop longs
- Se sécher sans frotter la peau
- Utilisation quotidienne d'émollients
- Eviction des irritants (tabagisme actif et passif)
- Information risque infection HSV
- Education thérapeutique (patient, entourage)

# Emollients



## Types d'émollients :

- Préparation magistrales (de moins en moins remboursées), produits finis de l'industrie pharmaceutique
- Hydrophiles ou lipophiles, en crèmes ou en baumes (meilleure rémanence avec les baumes)

## Rôles :

- Restauration de la fonction barrière de l'épiderme
  - diminution de la xérose
  - diminution de la perte en eau transépithéliale
- Diminution du prurit
- Rôle d'épargne cortisonée (car rôle anti-inflammatoire)
- Amélioration du confort cutané → OBSERVANCE
  - mais peuvent ne pas être bien tolérés par le tégument inflammatoire lors des poussées (prévenir le patient que c'est ≠ allergie)*
- Réduction de la colonisation bactérienne, régulation de la dysbiose
- Rôle préventif chez nouveau-né à risque de DA +++

## Comment ?

A appliquer au quotidien, 1 à plusieurs fois/jour , sur tout le corps et visage  
En curatif (poussées) et en entretien

# Emollients



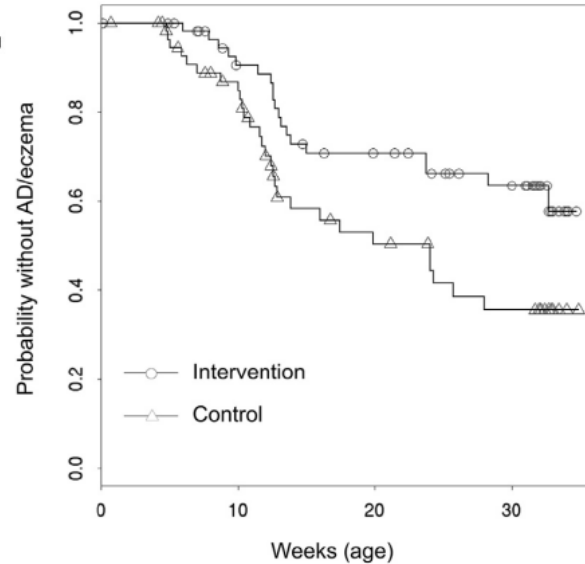
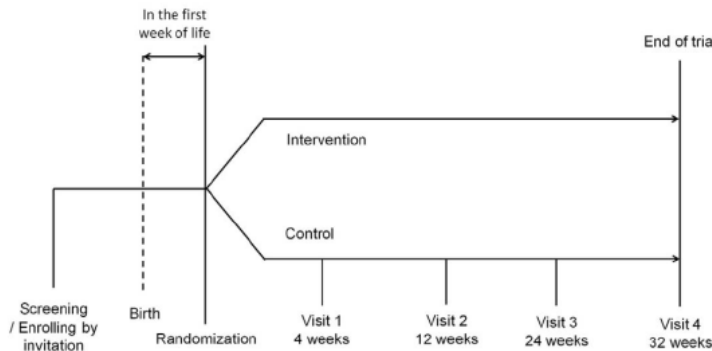
## Rôle préventif chez le nouveau-né à haut risque de DA

### Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis

J Allergy Clin Immunol 2014;134:824-30.

Kenta Horimukai, MD,<sup>a\*</sup> Kumiko Morita, MD,<sup>a\*</sup> Masami Narita, MD, PhD,<sup>a</sup> Mai Kondo, MD,<sup>a</sup> Hiroshi Kitazawa, MD, PhD,<sup>a</sup>

- Hypothèse: les émollissants préviennent-ils DA chez des nouveau-nés à haut risque de DA?
- 59 émollissants quotidiens/59 contrôles (vaseline si besoin dans les 2 groupes) de 1 semaine à 8 mois de vie



Diminution du risque de développer DA de 40% par rapport au groupe contrôle (p= 0,002) à 32 semaines

# Emollients

## Rôle préventif chez le nouveau-né à haut risque de DA



### **Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention**

---

Eric L. Simpson, MD, MCR,<sup>a</sup> Joanne R. Chalmers, PhD,<sup>b</sup> Jon M. Hanifin, MD,<sup>a</sup> Kim S. Thomas, PhD,<sup>b</sup>  
Michael J. Cork, PhD, FRCP,<sup>c</sup> W. H. Irwin McLean, FRSE, FMedSci,<sup>d</sup> Sara J. Brown, MRCP, MD,<sup>d</sup> Zunqiu Chen, MS,<sup>e</sup>  
Yiyi Chen, PhD,<sup>f</sup> and Hywel C. Williams, DSc, FMedSci<sup>b</sup> *Portland, Ore, and Nottingham, Sheffield, and Dundee, United Kingdom*

*J Allergy Clin Immunol 2014;134:818-23.*

- 124 nouveau-nés à haut risque de DA
- 64 émollissants quotidiens/60 contrôles + conseils généraux
- Emollients 1 fois/jour de 3 semaines à 6 mois de vie
- Effet protecteur statistiquement significatif avec l'utilisation quotidienne d'émollient sur l'incidence cumulée de DA: **diminution du risque relatif de 50%**  
(Risque relatif: 0,50 (IC<sub>95%</sub>: 0,28-0,9) P = 0,017)



# Dermocorticoïdes



- Découverts en 1952 mais toujours traitement de référence de la DA
- Contre-indiqués transitoirement en cas de surinfection manifeste surtout herpétique
- **Souvent sous-employés** surtout chez l'enfant :
  - Prescription de DC de **puissance trop faible**
  - **Corticophobie** des patients/parents (intérêt du score de corticophobie : COPITOP)
  - **Manque d'observance**⇒ Faux échecs thérapeutiques !
- **Le respect des règles de prescription et l'explication au patient des précautions d'emploi permettent d'éviter les effets indésirables**

# Dermocorticoïdes



## Particularités pharmacodynamiques :

- Effet réservoir
    - Accumulation dans la couche cornée puis relargage progressif :
  - Tachyphylaxie
    - Apparition d'une tolérance (résistance clinique) après applications prolongées et ininterrompues
- ⇒ 1 application par jour suffisante pendant la phase de poussée
- Pas d'arrêt progressif (arrêt quand résolution de la poussée )
- Possibilité de traitement proactif (ou d'entretien) 2 X/semaine dans les zones où récives fréquentes

# Dermocorticoïdes



- 4 classes thérapeutiques en fonction du niveau d'activité
  - DC d'activité faible inutiles
  - DC d'activité modérée pour le visage et le cou (pas d'application prolongée sur les paupières)
  - DC d'activité forte sur les lésions du corps
- Chez l'enfant : intérêt de l'unité phalangette pour la quantité à appliquer
  - 1 unité phalangette (UP) = 0,5 g = 2 paumes d'adulte
  - 1 tube de 30 g = 60 UP
- Être précis sur l'ordonnance : indiquer le nombre de tubes à délivrer
- Faire préciser le nombre de tubes utilisés (sur 1 mois par exemple) par le patient lors de la consultation

# Wet Wrapping

- = « bandage humide »
- Technique développée par la Mayo Clinic dès les années 30
- Utilisés en 2<sup>e</sup> intention pour les dermatoses prurigineuses (DA modérées à sévères, mais aussi prurigo, lichen) en cas d'échec des soins locaux classiques
- Méthode :
  - traitement local sur les zones atteintes : émollient + DC fort (dilution variable)
  - puis 1<sup>e</sup> bandage humide (Tubifast®)
  - puis 2<sup>e</sup> bandage sec
  - puis vêtement collant en coton
- Intérêt : rapidité d'action sur prurit et inflammation cutanée
- Traitement de la poussée sur quelques jours ± traitement proactif (2-3 fois/semaine)



# Dermocorticoïdes



## Effets indésirables locaux

- Atrophie cutanée
  - épidermique (réversible)
  - dermique : purpura, télangiectasies, vergetures
- Dermites du visage
  - acné induite
  - aggravation d'une rosacée
  - entretien d'une dermite péri-orale

Atrophie cutanée



Rosacée



# Dermocorticoïdes



## Effets indésirables locaux

- Infections cutanées (bactériennes, mycosiques, virales) : modification, aggravation, masquage !!
  
- Effets oculaires (traitement chronique des paupières)
  - glaucome
  - cataracte
  
- Effet rebond et corticodépendance
  
- Autres (le plus souvent réversibles)
  - hypopigmentation (peaux foncées)
  - hypertrichose
  - granulome glutéal (dérivés fluorés sous occlusifs cf couche enfant)
  - eczéma de contact (corticoïde ou additif)

# Dermocorticoïdes



## Allergies de contact

- Pas rare : 1 à 5 % des dermatoses chroniques sont concernées
- Clinique : Résistance voire aggravation de la dermatose habituellement sensible
- Allergène : excipients, conservateurs ou principe actif
- Diagnostic : patch tests avec lecture tardive (J8) car risque de faux négatifs

# Dermocorticoïdes



## Effets indésirables systémiques

Rares mais encore possibles ...

Chez les patients en échec des traitements locaux auxquels on n'a jamais proposé de traitement systémique

- Syndrome de Cushing
- Retard de croissance
- Décompensation de diabète / HTA
- Ostéoporose
- Insuffisance surrénaliennes par freinage de l'axe (y penser car à dépister avant de mettre en route un traitement systémique !)



# Inhibiteurs de la calcineurine



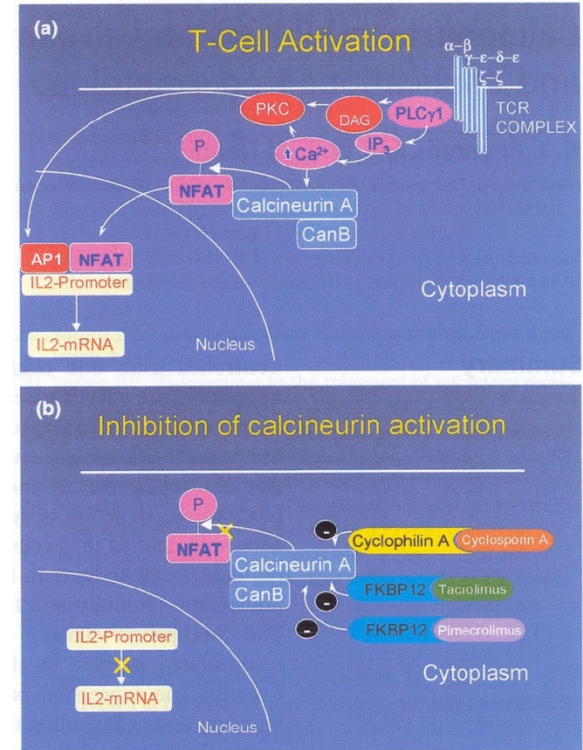
## Immunomodulateurs topiques

- tacrolimus (Protopic®)
- pimécrolimus (Elidel®) : pas disponible en France

- Font partie de la classe des macrolides immunosuppresseurs : ciclosporine, Fk506, rapamycine, ascomycine

Utilisés per os chez les greffés d'organe (Prograf®)

- Mode d'action : inhibition de la calcineurine phosphatase → blocage de la voie NF-AT → inhibition de l'activation des lymphocytes T



**Figure 1** Schematic representations of T-cell activation (a) and mechanism of action of cyclosporin, tacrolimus and pimecrolimus (b). Inhibition of calcineurin activation prevents translocation of NFAT to the nucleus.

# Inhibiteurs de la calcineurine



## AMM

- Traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels (Protopic® 0,1 % pommade, tubes 30 g)
- Traitement de la D.A. modérée à sévère de l'enfant (2 ans et plus) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels (Protopic® 0,03 %) : n'est plus remboursé

# Inhibiteurs de la calcineurine



## Modalités de prescription

- Ordonnance d'exception.
- 2 applications par jour jusqu'à disparition des lésions puis arrêt
- Peut être utilisé en cures courtes ou au long cours en traitement proactif ou d'entretien (2x/sem) : réduction de la fréquence des poussées
- CI : grossesse et allaitement
- Limiter exposition solaire, pas de photothérapie, pas d'association aux immunosuppresseurs systémiques
- Traitement de choix pour l'atteinte tête et cou chez l'adulte ; peut s'utiliser de manière prolongée sur les paupières

# Inhibiteurs de la calcineurine



## Effets secondaires

- Très fréquent : intolérance cutanée (rougeurs, picotements...) à l'application  
>50 % lors des premiers jours de traitement, atténuation progressive au fil des applications, bien prévenir le patient sinon pas d'observance
- Flush lors de la consommation de boissons alcoolisées
- Risque accru de folliculites et d'herpès (1 à 2 %)
- Risque carcinogène à long terme (+ exposition solaire) ; risque de lymphome non démontré dans les publications
- Taux sanguins non significatifs → absence d'effets systémiques

# En cours de développement



## **petite molécule anti-phosphodiesterase 4 : crisaborole**

pommade 2%, 2 applications/jour

2 études de phase 3 versus placebo

(DA légère à modérée, enfant  $\geq 2$  ans et adulte)

# Traitements systémiques

# Traitements systémiques de la DA

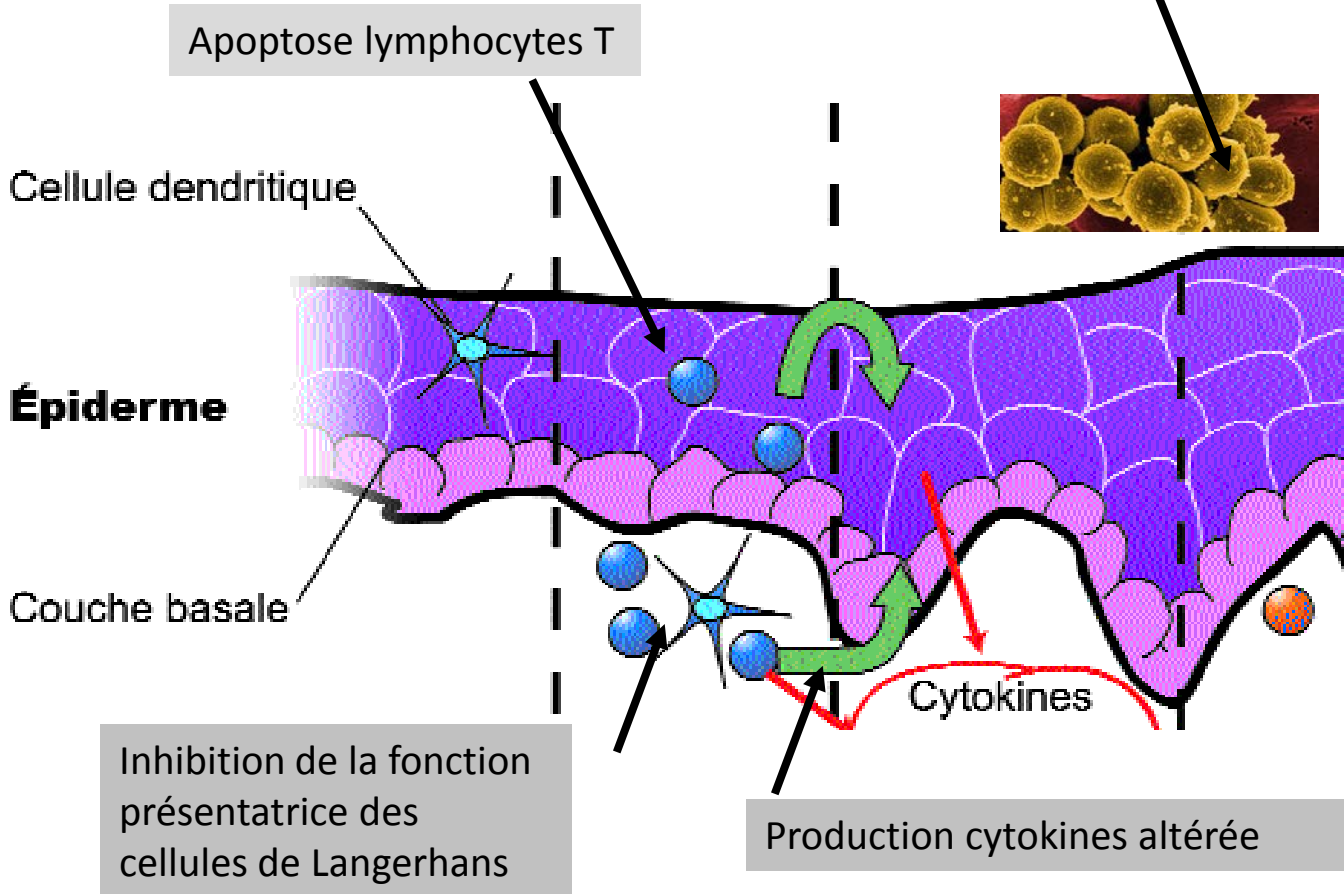
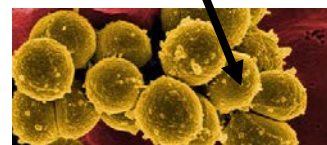
- Si preuve de l'échec des soins locaux bien conduits (d'où intérêt ETP)
  - Choix adapté au malade (sévérité de la DA, modalités évolutives de la DA, mode de vie, comorbidités éventuelles, convictions et inquiétudes du malade...) Avec réadaptation constante
- **Prise en charge individualisée**

# Photothérapie



**Rationnel** : 74% patients "blanchis"  
16% améliorés pendant l'été  
Contre-indiquée si photo-exacerbation

Prévention de la colonisation par le staphylocoque doré



Apoptose lymphocytes T

Cellule dendritique

**Épiderme**

Couche basale

Cytokines

Inhibition de la fonction présentatrice des cellules de Langerhans

Production cytokines altérée



# Photothérapie



- Traitement de 2<sup>e</sup> ligne
- En association avec les dermocorticoïdes
- Si amélioration estivale
- Si malade et matériel disponibles
- CI de principe si ATCD de prise d'immunosuppresseurs (mais à discuter au cas par cas)
- Ne pas débuter en phase de poussée (sauf UVA1 high dose)
- Surtout pour passer un cap (pas toujours de rémission prolongée)
- En cures courtes (20-30 séances)
- Recommandations actuelles : **UVB spectre étroit (UVA1 haute dose pour zones localisées sévères)**, UVA+UVB également efficace
- Environ 40% d'efficacité dans les études cliniques

*Ring et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. JEADV 2012, 26, 1176–1193*

*Sidbury et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2014*

# Ciclosporine



- **Mode d'action :**

Inhibition de la calcineurine (idem tacrolimus) → inhibition de l'activation des LcT

- **AMM dans DA modérée à sévère de l'adulte**

Utilisation possible chez l'enfant dans les formes sévères réfractaires aux traitements locaux

- **Rapidité d'action** (dès 15 jours)

- **Deux schémas de traitement :**

Traitement intermittent (plusieurs cures courtes de 4-6 semaines)

Traitement continu (environ 6 à 12 mois, maximum 2 ans)

Posologie : 2.5 à 5 mg/kg/j

# Efficacité de la ciclosporine



- Niveau de preuve le plus élevé chez l'adulte et l'enfant dans une revue de 34 études contrôlées randomisées
- Méta-analyse de 18 études contrôlées ou non contrôlées

50% d'amélioration du score moyen de sévérité de la DA en 6 à 8 semaines

Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; **133**: 429–38.

# Tolérance de la ciclosporine



- La ciclosporine peut être et est utilisée **chez l'enfant**.
- La ciclosporine peut être utilisée **au cours de la grossesse**.

[www.lecrat.org](http://www.lecrat.org)

- La ciclosporine n'est pas « dangereuse » quand la surveillance clinico-biologique est bien mise en place.

# Tolérance de la ciclosporine



British Journal of Dermatology 1996; 135 (Suppl. 48): 15–20.

**BJD 1996**

The long-term safety and efficacy of cyclosporin in severe refractory atopic dermatitis: a comparison of two dosage regimens

I.M.ZONNEVELD, M.A.DE RIE, R.C.BELJAARDS,\* H.J.VAN DER RHEE,† J.WUITE,‡  
J.ZEEGELAAR§ AND J.D.BOS

78 patients traités par des doses entre 3 et 5mg/kg/j pendant 1 an

**Tolérance bonne à très bonne chez 62% des patients**

5 patients avec augmentation de la créatinine >30%, effet transitoire

Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course *versus* continuous therapy

**BJD 2000**

J.I.HARPER, I.AHMED,\* G.BARCLAY,\* M.LACOUR, P.HOEGER, M.J.CORK,†  
A.Y.FINLAY,‡ N.J.E.WILSON,§ R.A.C.GRAHAM-BROWN,¶ J.M.SOWDEN,\*\*  
A.L.BEARD,†† M.J.SUMNER†† AND J.BERTH-JONES\*

Groupe traité pendant 12 semaines (n=21)  
ou pendant 1 an (n=19)

**Tolérance évaluée bonne à très bonne chez 80% des patients**

4 patients augmentation de la créatinine, avec retour à la normale en cas d'arrêt ou baisse de la dose

**Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial**

**JAAD 2010**

Inge M. Haeck, MD,<sup>a</sup> Mirjam J. Knol, PhD,<sup>b</sup> Onno ten Berge, MD,<sup>a</sup> Sara G. A. van Velsen, MD,<sup>a</sup>  
Marjolein S. de Bruin-Weller, MD, PhD,<sup>a</sup> and Carla A. F. M. Bruijnzeel-Koomen, MD, PhD<sup>a</sup>

Utrecht, The Netherlands

26 patients traités pendant 42 semaines  
**Effets secondaires modérés et transitoires:**  
hypertrichose, paresthésie, baisse clairance créatinine (8%)

# Ciclo et altération de la fonction rénale



- **Physiopathologie :**

Cy induit  $\uparrow$  résistances vasculaires  $\Rightarrow$   $\downarrow$  débit de filtration  $\Rightarrow$   $\downarrow$  clairance de la créatinine endogène

- **Durée du traitement par Cy  $\leq$  2 ans recommandée dans le psoriasis**

European Dermatology Forum Guidelines on Psoriasis (Parhirana et al, JEADV 2009 ; 23 : 1-70)

mais recommandation extrapolable à la DA ?

- **Surveillance régulière de la créatininémie recommandée sous Cy**

Mais variabilité interindividuelle importante

$\Rightarrow$  sous-estimation des altérations de la fonction rénale sous Cy ?

Créat normale n'est pas synonyme d'absence d'altération de la fonction rénale!

$\Rightarrow$  Calculer %age d'augmentation de la créat par rapport à la baseline

Augmentation par rapport à la baseline  $>$  30% : cut-off pour risque de conséquence clinique (Maza et al, JEADV 2011 ; 25 : 19-27)

Mais peu de données sur le suivi à long terme après arrêt Cy : réversibilité ? Possibilité de modifications structurelles rénales définitives ?

# Ciclo et altération de la fonction rénale



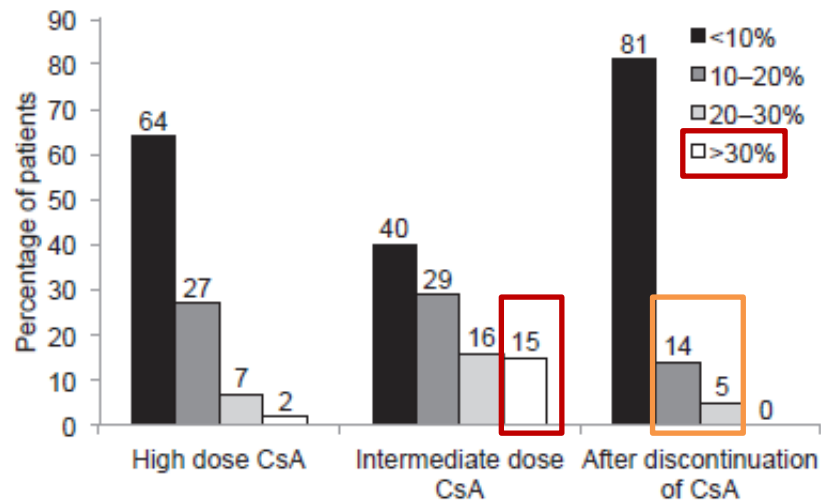
- Van der Schaft et al, Acta Derm Venereol 2015 ; 95 : 963-7.

Etude rétrospective, vie réelle

150 adultes, Cy sur durée médiane : 280 jours

△ créat >30% chez 15% des patients à la fin du traitement

△ créat 20-30% chez 14% des patients après arrêt du traitement (médiane de suivi après arrêt : environ 1 an).



# Ciclo et altération de la fonction rénale



- **Pas d'influence de la durée du traitement mais influence de l'âge**

Age moyen: **41,4** (chez  $\Delta$  créat>30%) versus **33,8** (chez  $\Delta$  créat<30%)

Pas d'influence du sexe, de la durée du traitement et des causes intercurrentes

Van der Schaft et al, Acta Derm Venereol 2015 ; 95 : 963-7.

533 malades DA âgés  $\geq 18$  ans :

DA $\geq 45$  ANS = 124 dont 26 traités par Cy

DA<45 ANS = 409 dont 111 traités par Cy

HTA et/ou altération de la fonction rénale chez **40%** des malades du groupe DA $\geq 45$   
vs **25%** dans groupe DA<45

Poster JDP 2015

Bellissen *et al* (CHRU Lille). DA des adultes âgés de plus de 45 ans.





## ↓ Taux de ciclo

Par induction du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P

Anti-épileptiques  
(carbamazépine, phénytoïne)

**Millepertuis**

Terbinafine

## ↑ Néphrotoxicité

Aminosides  
Vancomycine  
Amphotéricine B  
Ciprofloxacine  
Cotrimoxazole

**Fibrates**

AINS  
Anti-H2  
MTX

## ↑ Épargne K+

**IEC**  
**Sartans**

## ↑ Taux de ciclo

Par inhibition du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P

**Nicardipine**

**Vérapamil**

**Diltiazem**

Métoclopramide

Contraceptifs oraux

Méthylprednisolone (fortes doses)

Allopurinol

Colchicine

**Macrolides (érythromycine > clarithro- et azithromycine)**

Télaprévir

Amiodarone

**Pamplemousse**

Imatinib

## ↑ Taux plasmatiques autres médicaments

Digoxine

Colchicine

**Statines**

Diclofénac (risque rénal)

Aliskiren

Non exhaustif

**DA : intérêt de la surveillance de la concentration sérique de ciclosporine?**

Chez les non transplantés, recommandation de façon occasionnelle

(interactions médicamenteuses, réponse clinique inhabituelle : manque d'efficacité ou augmentation d'une intolérance en particulier rénale)

# Ciclosporine et cancers



- **Lymphadénopathie réactionnelle fréquente dans DA**

Si elle persiste sous ciclosporine,  
biopsie pour éliminer lymphome

- **Augmentation du risque de cancers cutanés**

RR de carcinomes cutanés X6

Marcil et al, Lancet 2001.

Paul et al, J Invest Dermatol 2003.

Pas d'association d'IS, pas de  
photothérapie, protection solaire



# Ciclosporine : synthèse



- **Seule molécule ayant l'AMM dans DA sévère de l'adulte**
- **Efficace et rapidement**
- **Schéma de prescription** intermittent/continu : pas de consensus
- **Prévenir la toxicité rénale :**
  - contractualiser avec le patient la surveillance clinico-biologique
  - limiter la durée de prescription (< 2 ans), plusieurs cures possibles
  - toujours se référer à la créatinine de base ( $\Delta$  créat < 10%)
- **Souvent suspensif :** intérêt du traitement continu et d'un arrêt progressif ?

# Autres immunosuppresseurs

**Pas d'AMM mais alternative de la ciclosporine**

Méthotrexate (Imeth<sup>®</sup>, Metoject<sup>®</sup>)

**Pas d'AMM et niveau de preuve plus faible (3<sup>e</sup> intention)**

Azathioprine (Imurel<sup>®</sup>)

Mycophénolate mofétil et acide mycophénolique (Cellcept<sup>®</sup>, Myfortic<sup>®</sup>)

# Méthotrexate



- **Rationnel** : efficacité et expérience de prescription dans le psoriasis
- **Administration** : Per os ou injection SC (efficacité souvent plus rapide en SC)
- **Alternative à la ciclosporine (hors AMM)** chez l'adulte et chez l'enfant
- **Contraception obligatoire, pas de procréation y compris chez l'homme** (à discuter, pas de consensus : prélèvement CECOS)

# Efficacité du méthotrexate



**Etude contrôlée vs ciclosporine en France (METHODA, PHRC Lyon)**

Efficacité du MTX versus Cy dans la DA modérée à sévère de l'adulte.

SCORAD diminué de 45% à S16 (28 patients sous MTX)

Le MTX est non  $<$  à la Cy à 20 semaines de traitement sur critère EASI50.

Efficace dans cette étude à au moins 20 mg/jour

Goujon C et al. Ann Dermatol Venereol 2014 ; 141 : S302 (Communication orale JDP 2014)

# Atteinte des mains : alitrétinoïne



- AMM dans l'éczéma chronique des mains (atopique ou non )
- Peut parfois être efficace sur les autres localisations
- Moins d'aggravation de la xérose qu'avec l'isotrétinoïne
- Plan de gestion de la grossesse

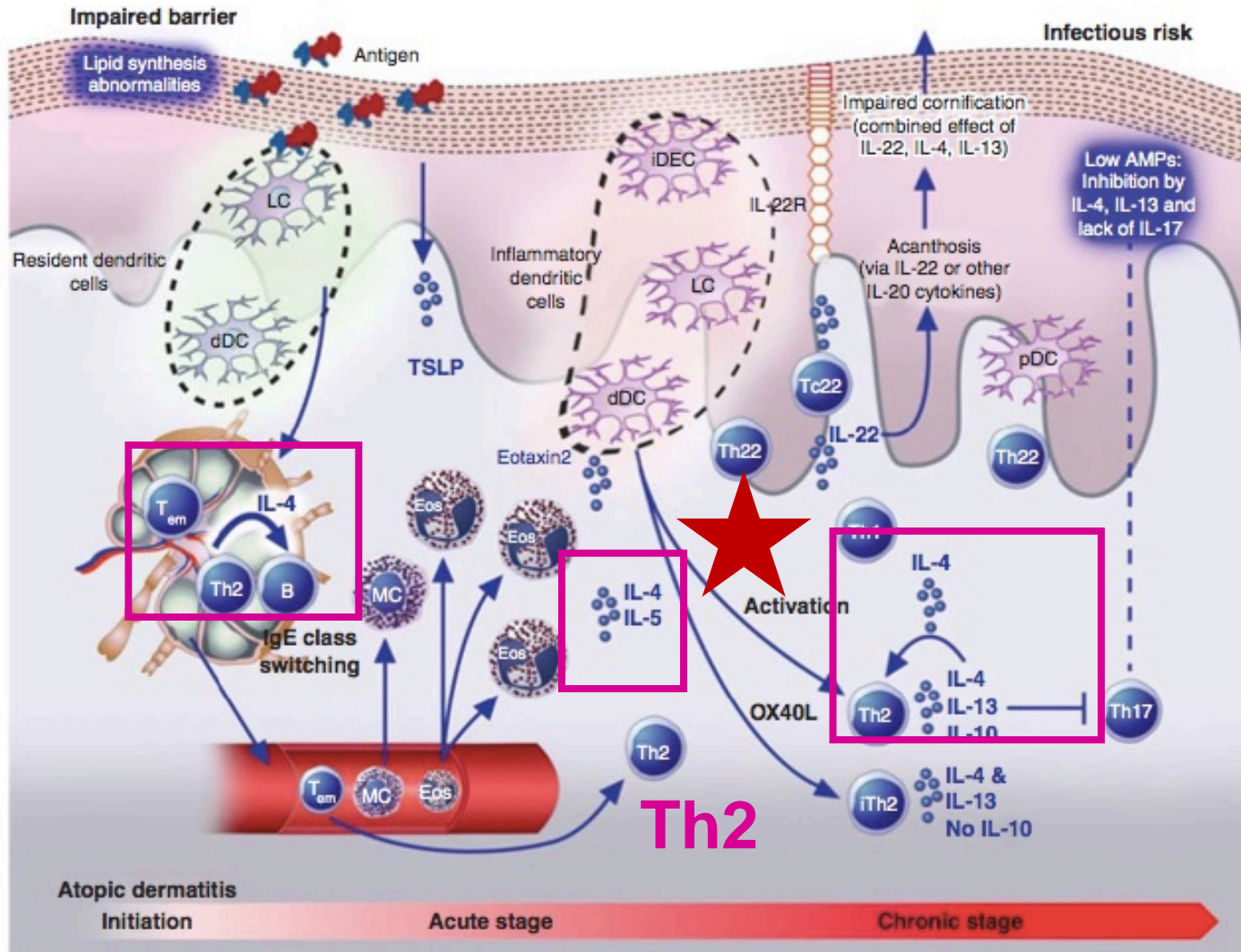


# Biomédicaments



# Physiopathologie de la DA

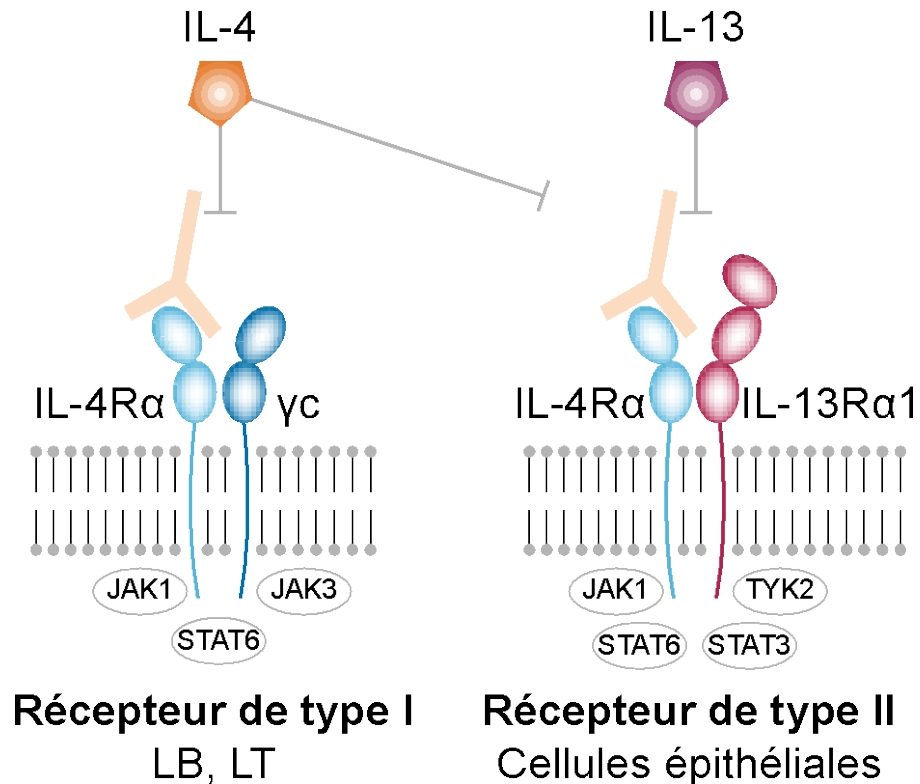
## Cible : réponse lymphocytaire Th2



# Dupilumab



Ac monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité  $\alpha$  des récepteurs de l'IL4 et IL13  
Inhibe l'action de l'IL4 et de l'IL13



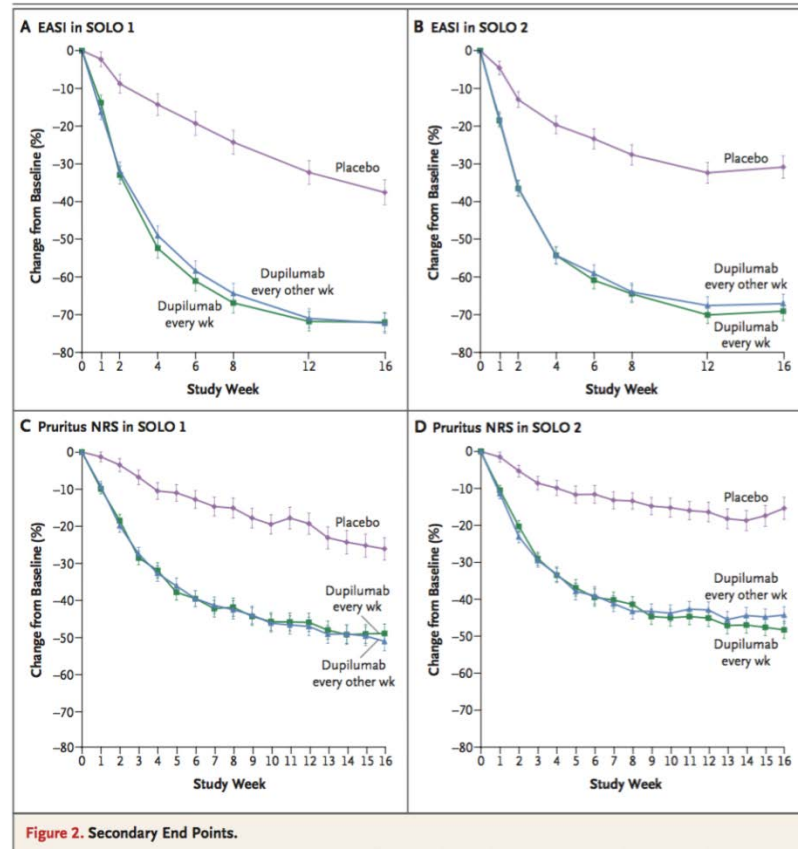
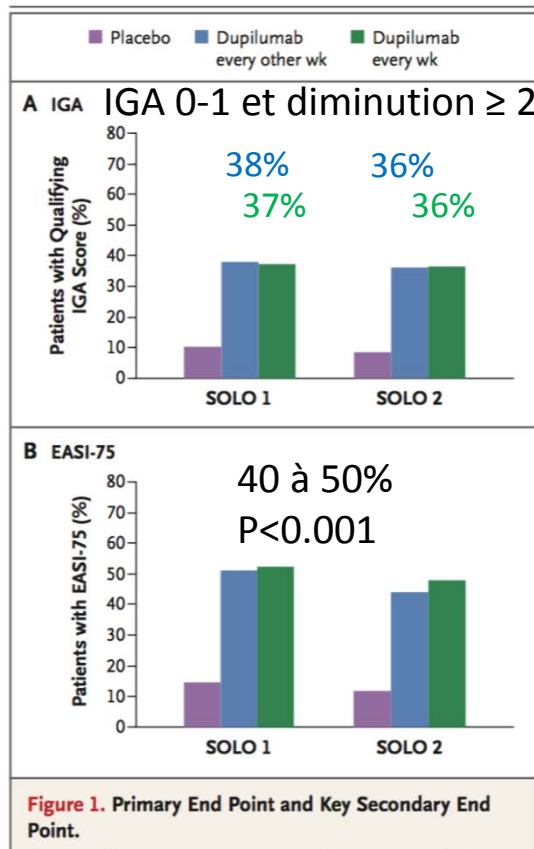


# Dupilumab

ORIGINAL ARTICLE

## Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis

- 2 études indépendantes, multicentriques de phase 3 : SOLO1 et SOLO2
- 1379 patients inclus dans SOLO1 et 708 dans SOLO2
- DA modérée à sévère réfractaire aux traitements locaux
- 1 injection SC de 300 mg de dupilumab ou de placebo, une fois par semaine ou tous les 15 jours en alternance avec placebo, pendant 16 semaines





## Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis

- 2 études indépendantes, multicentriques de phase 3 : SOLO1 et SOLO2
- 1379 patients inclus dans SOLO1 et 708 dans SOLO2
- DA modérée à sévère réfractaire aux traitements locaux
- Bon profil de tolérance**

**Table 3. Adverse Events.\***

Event	SOLO 1			SOLO 2		
	Placebo (N = 222)	Dupilumab Every Other Week (N = 229)	Dupilumab Every Week (N = 218)	Placebo (N = 234)	Dupilumab Every Other Week (N = 236)	Dupilumab Every Week (N = 237)
	<i>number of patients (percent)</i>					
<b>Adverse or serious adverse event</b>						
At least 1 adverse event	145 (65)	167 (73)	150 (69)	168 (72)	154 (65)	157 (66)
At least 1 serious adverse event	11 (5)	7 (3)	2 (1)	13 (6)	4 (2)	8 (3)
Death†	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Adverse event leading to treatment discontinuation	2 (1)	4 (2)	4 (2)	5 (2)	2 (1)	3 (1)
<b>Noninfectious adverse event‡</b>						
Injection-site reaction	13 (6)	19 (8)	41 (19)	15 (6)	32 (14)	31 (13)
Exacerbation of atopic dermatitis	67 (30)	30 (13)	21 (10)	81 (35)	32 (14)	38 (16)
Headache	13 (6)	21 (9)	11 (5)	11 (5)	19 (8)	22 (9)
Allergic conjunctivitis	2 (1)	12 (5)	7 (3)	2 (1)	2 (1)	3 (1)
<b>Infectious adverse event‡</b>						
Infections and infestations§	63 (28)	80 (35)	74 (34)	76 (32)	65 (28)	68 (29)
Nasopharyngitis	17 (8)	22 (10)	25 (11)	22 (9)	20 (8)	20 (8)
Upper respiratory tract infection	5 (2)	6 (3)	11 (5)	5 (2)	7 (3)	9 (4)
Conjunctivitis¶	2 (1)	11 (5)	7 (3)	1 (<1)	9 (4)	9 (4)
Any herpes viral infection	9 (4)	15 (7)	9 (4)	8 (3)	10 (4)	12 (5)
Oral herpes	4 (2)	9 (4)	4 (2)	4 (2)	8 (3)	9 (4)
Herpes simplex	3 (1)	7 (3)	2 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)
Eczema herpeticum	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
Herpes virus infection	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0
Herpes zoster	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Ophthalmic herpes simplex	0	0	1 (<1)	0	0	0
Genital herpes	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
Herpes ophthalmic	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Herpes simplex otitis externa	0	0	0	0	1 (<1)	0
Adjudicated skin infection	18 (8)	13 (6)	14 (6)	26 (11)	13 (6)	15 (6)
Non-skin infection	49 (22)	69 (30)	67 (31)	57 (24)	58 (25)	61 (26)

# Dupilumab



**1<sup>er</sup> biomédicament disponible dans la DA modérée à sévère de l'adulte**

**Actuellement ATU de cohorte depuis 31.7.17**

**Commercialisé aux US (Dupixent®)**

**Evaluation en cours :**

- Efficacité et profil de tolérance à plus long terme
- Efficacité du dupilumab chez les patients en échec ou contre-indication de la ciclosporine : définir place du dupilumab par rapport à la ciclosporine
- Efficacité et profil de tolérance chez l'enfant



## Autres Ac ciblant la réponse lymphocytaire Th2 :

- **Anti-IL13 (phase 3) :** tralokinumab et lebrikizumab
- **Anti-IL31R (phase 3) :** nemolizumab

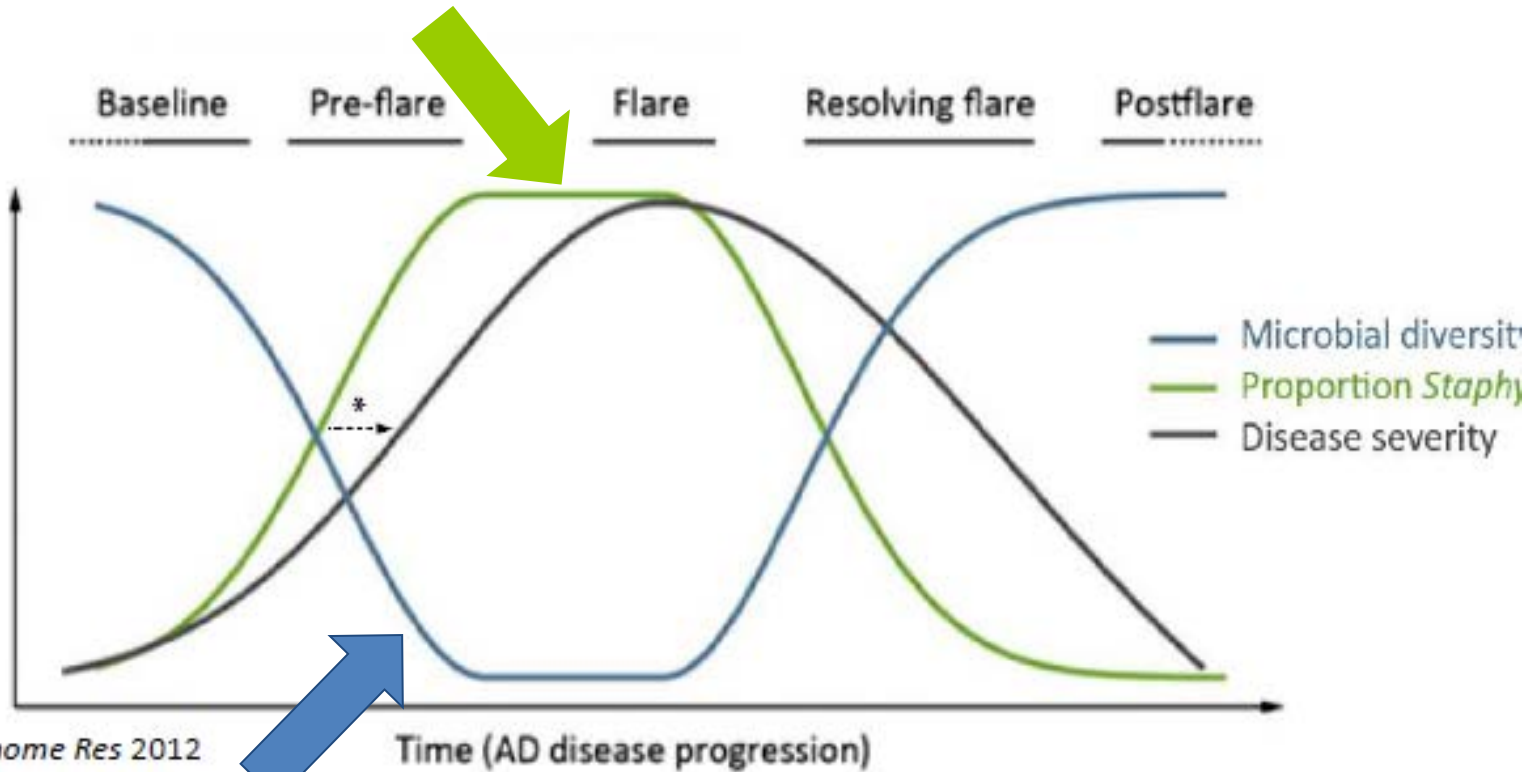
Et d'autres en cours de développement ...

# Autres approches thérapeutiques



# Cibler le microbiote

TRAITER = DETRUIRE STAPH AUREUS ?



Kong et al, Genome Res 2012

TRAITER = RESTAURER MICROBIOTE ?



# Traitements anti-infectieux

## Interventions à visée anti-infectieuse : controversées

- Bains antiseptiques (eau de javel diluée) cible : S aureus

Etude Cochrane récente : pas de bénéfice mis en évidence

Bath-Hextall Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema : an updated Cochrane review. Br J Dermatol 2010 ; 163 : 12-26.

- Imidazolés topiques ou per os cible : Malassezia dans les cas de Head and neck dermatitis

Cure orale d'imidazolés pendant 1 à 2 mois

Kaffenberger et al. JAAD 2014, 71 : 480-3.

## Restaurer le microbiote : l'avenir ?

Greffe de microbiote fécal ou cutané

# Immunothérapie

## Immunothérapie spécifique

Efficacité à confirmer

Réservée aux malades avec sensibilisation vis-à-vis d'un allergène prouvée  
(atopy patch tests positifs) et pertinente

Surtout pour *Dermatophagoides pteronyssinus*

Darsow et al, Curr Allergy Asthma Rep 2011 ; 11 : 277-83

NB : Pas d'efficacité de la désensibilisation dans la DA en règle générale

# Diminution de la charge en aéroallergènes

- ventilation efficace de l'habitation et des chambres
- éviter tapis, rideaux et moquettes dans les chambres
- literie sans plume
- housses de matelas et d'oreiller anti-acariens à base de polyuréthane ou de Gore-Tex
- nettoyage régulier à l'aspirateur
- éventuellement produits acaricides
- éviction des animaux à fourrure dans la chambre



# Place du régime alimentaire ?



- **Pendant la grossesse**

Méta-analyse de Kramer et al, Cochrane Database, 2006

L'éviction de certains allergènes pendant la grossesse ne permet pas de réduire le risque de maladie atopique chez l'enfant.

De plus, les restrictions alimentaires pendant la grossesse peuvent avoir des carences chez la mère et l'enfant.

# Place du régime alimentaire ?



## ■ Pendant l'allaitement

Méta-analyse de Kramer et al, Cochrane Database, 2006

Quelques arguments en faveur de l'éviction de certains allergènes mais les auteurs concluent à la nécessité d'études supplémentaires.

Méta-analyse de Muraro et al, Pediatr Allergy immunol 2004

Aucun argument en faveur d'un régime spécial chez la femme allaitante

# Place du régime alimentaire ?



- **Diversification alimentaire**

European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee, 2008

Aucun argument convaincant en faveur de l'éviction ou de l'introduction retardée des allergènes potentiels, chez les enfants à risque ou non.

Diversification > 17 semaines mais avant 26 semaines

- **Chez l'enfant et l'adulte**

Pas de mise en évidence du bénéfice d'un régime « à l'aveugle » sans œuf ou sans lait de vache (et sans gluten ! ) en cas de DA

Pas d'intérêt des régimes d'éviction systématiques prescrits chez des malades non sélectionnés

Pas d'étude prouvant de façon formelle l'efficacité des régimes d'éviction ciblés chez des patients sensibilisés

# Autres approches thérapeutiques

## Niveau de preuve faible :

- Crénothérapie (mais utiles pour certains patients)
- Homéopathie
- Phytothérapie, herbes chinoises (toxicité)
- Pro et prébiotiques
- Supplémentation topique ou orale en acides gras essentiels, vitamines E, D
- Acupuncture, hypnose ... (mais utiles pour gérer le retentissement sur la qualité de vie)

# Conclusion

- **Traitement de référence = traitement topique pour les DA légères à modérées de l'enfant et de l'adulte**
- **Problème de la corticophobie = intérêt de l'éducation thérapeutique**
- **Ciclosporine** : seul systémique ayant l'AMM ; efficace mais récurrences fréquentes et rapides + toxicité rénale potentielle à long terme
- **Méthotrexate** : une alternative à considérer à l'heure actuelle (hors AMM)
- **1<sup>er</sup> biomédicament dans la DA** : dupilumab ; autres biomédicaments en cours de développement
- **Enjeu pour les biomédicaments** : identifier les patients éligibles, positionner l'accès par rapport aux autres traitements en particulier ciclosporine, prédire les patients répondeurs (biomarqueurs), profil de sécurité au long cours, place chez l'enfant, évaluation de l'impact médico-économique