



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective de l'utilisation des traitements systémiques dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte

Anne-Laure Védie

► **To cite this version:**

Anne-Laure Védie. Étude rétrospective de l'utilisation des traitements systémiques dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01206448

**HAL Id: dumas-01206448**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01206448>**

Submitted on 29 Sep 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux – Victor Segalen

U.F.R des sciences médicales

Année 2015 - Thèse n°3058

Thèse pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Discipline : Dermatologie et Vénérologie**

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux

Le 4 Septembre 2015

par

**Anne-Laure VEDIE**

Née le 24 Juin 1987 à Tours (37)

**ETUDE RETROSPECTIVE DE L'UTILISATION DES TRAITEMENTS  
SYSTEMIQUES DANS LA DERMATITE ATOPIQUE MODEREE A SEVERE DE  
L'ADULTE**

**LONG-TERM USE OF SYSTEMIC TREATMENTS FOR MODERATE-TO-SEVERE  
ATOPIC DERMATITIS IN ADULTS: A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE STUDY**

**Directeur de thèse:**

Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL

**Rapporteur :**

Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Alain TAIEB	Président
Madame le Professeur Marie-Sylvie DOUTRE	Juge
Monsieur le Professeur Franck BORALEVI	Juge
Madame le Docteur Brigitte MILPIED	Juge
Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL	Juge

## REMERCIEMENTS

*Aux membres du jury,*

Monsieur le Professeur Alain Taïeb,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Merci également pour vos enseignements tout au long de mon internat et votre intérêt pour la recherche que vous savez si bien partager.

Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre,

Merci pour votre sens clinique, votre pédagogie et votre rigueur dans le travail ; ce fut un plaisir d'apprendre la dermatologie à vos côtés.

Monsieur le Professeur Franck Boralevi,

Merci de m'avoir transmis ton goût pour la dermatologie pédiatrique et merci pour ta disponibilité au quotidien durant le stage. Ce fut une chance d'avoir pu passer un semestre dans le service.

Madame le Docteur Brigitte Milpied,

Merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises au cours de mon internat, pour ta bonne humeur et ton enthousiasme.

Monsieur le Professeur Julien Seneschal

Merci de m'avoir proposé ce travail en collaboration avec Khaled. Merci encore pour ton aide tout au long de ma thèse, pour ton écoute, ton soutien, tes conseils précieux et la rapidité avec laquelle tu as répondu à toutes mes questions. Merci également pour tous les enseignements que tu m'as apportés.

Merci à Monsieur le Professeur Khaled Ezzedine de m'avoir guidé dans la rédaction de mon article. Khaled, je te souhaite une bonne continuation sur Paris.

Merci au Docteur Sébastien Barbarot d'avoir accepté de relire ma thèse. Merci pour votre rapidité et vos commentaires sur mon travail.

*A toutes les équipes médicales et paramédicales des services de :*

Médecine interne du centre hospitalier d'Agen

Lieu de mon premier et inoubliable semestre en tant qu'interne. Merci à tous pour votre gentillesse. Un merci tout particulier au Dr Rispal pour son sens clinique, ses enseignements et son humour qui ont rendu ce semestre très agréable. Merci également à mes 1ers co-internes : JB, Damien, Eric et Leila, sans qui ce semestre n'aurait pas été le même : P6 !!!

Dermatologie de l'hôpital Saint André et de l'hôpital Haut-Lévêque et de dermatologie pédiatrique de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux.

Merci à tous, ce fut un plaisir de travailler à vos côtés au cours de ces 4 années d'internat. Merci encore à Laurence et Céline pour leur aide précieuse dans mes recherches de dossiers au moment du recueil de données...

Dermatologie du centre hospitalier de Périgueux

Merci à tous pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Merci à toi Jérôme pour tout ce que tu m'as appris au cours de ces 6 mois passés dans le service et merci de me donner l'opportunité d'apprendre encore à tes côtés au cours de mon assistanat.

Anatomopathologie de l'hôpital Haut-Lévêque à Bordeaux

Un dernier semestre un peu chargé entre thèse et mémoire mais pour lequel j'ai eu la chance de découvrir le monde de l'anapath auprès de vous.

*A tous mes co-internes*, de dermatologie ainsi que des autres spécialités avec qui j'ai eu la chance de pouvoir travailler.

*A tous mes amis*, de Tours, de Bordeaux, d'Agen, de Périgueux...

Enfin et surtout, un grand merci à *toute ma famille* pour son soutien sans faille au cours de ces 10 dernières années ! Je remercie plus particulièrement mes parents d'avoir toujours été à mes côtés, dans les bons moments mais aussi dans les moments de doute... Je vous aime de tout mon cœur et vous remercie encore pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci à Jordane d'avoir été présent près de moi au cours de cette dernière année, merci pour ta patience, tes encouragements et ton amour.

# TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	7
A. Généralités sur la DA.....	8
1. Définition.....	8
2. Aspects cliniques.....	9
3. Retentissement et complications.....	11
a. Retentissement.....	11
b. Complications ophtalmologiques.....	12
c. Complications infectieuses.....	12
B. Physiopathologie de la DA.....	13
1. Facteurs immunologiques.....	13
a. Facteurs génétiques associés à l'inflammation.....	14
b. Réactions immunitaires au cours de la DA.....	15
2. Facteurs liés à une altération de la barrière cutanée.....	17
a. Facteurs génétiques associés à la barrière cutanée.....	17
b. Facteurs environnementaux agissant sur la barrière cutanée.....	19
C. Scores d'évaluation de la DA.....	21
1. Scores de sévérité de la DA.....	21
2. Scores de qualité de vie.....	22
3. Utilisation des scores dans les études cliniques et controverses.....	22
4. Le Physician's Global Assessment : PGA.....	24
D. Prise en charge thérapeutique de la DA.....	24
1. Mesures générales.....	24
2. Soins locaux.....	25
a. Hygiène.....	25
b. Emollients.....	25
c. Bandages humides.....	26
d. Dermocorticoïdes.....	26
e. Inhibiteurs de la calcineurine topiques.....	26
3. Photothérapie.....	27

4. Traitements systémiques (hors biothérapies).....	27
a. CsA.....	28
b. MTX.....	31
c. AZA.....	33
d. Autres traitements.....	35
II. ETUDE .....	37
A. Introduction à l'article.....	38
B. Article.....	38
III. DISCUSSION.....	56
A. Les apports de l'étude.....	57
B. Les limites de l'étude.....	58
C. DA et perspectives thérapeutiques.....	59
IV. CONCLUSION.....	62
V. BIBLIOGRAPHIE.....	64
VI. ANNEXES .....	75

## ABREVIATIONS

DA : dermatite atopique	SA-EASI : self-administered EASI
IgE : immunoglobuline E	DLQI : dermatology life quality index
IL : interleukine	DFQI : dermatitis family questionnaire impact
Th : lymphocyte T helper	CDLQI : children's dermatology life quality index
PRR : pattern recognition receptor	IDQOL : infant's dermatitis quality of life index
TLR : toll-like receptor	ABS-A : atopic dermatitis burden scale for adults
CLR : C-type lectin receptor	HOME : harmonising outcome measures for eczema
NLR : NOD-like receptor	PGA : physician's global assessment
NOD : nucleotide oligomerization domains	PtGA : patient's global assessment
LT : lymphocyte T	AMM : autorisation de mise sur le marché
LB : lymphocyte B	UV : ultra-violet
STAT6 : signal transducer and activator of transcription 6	CsA : ciclosporine A
FcεRIA : récepteur de haute affinité pour les IgE (chaîne α)	MTX : méthotexate
TNF : tumor necrosis factor	AZA : azathioprine
TSLP : thymic stromal lymphopoietin	MMF : mycophénolate mofétil
CD : cellule dendritique	EI : effet indésirable
IFN : interféron	TBSA : Total Body Surface Area
FLG : filaggrine	HTA : hypertension artérielle
SCORAD : scoring atopic dermatitis	RoNAA : Rule-of-Nines Area Assessment
EASI : eczema area and severity index	IC : intervalle de confiance
IGA : investigator's global assessment	ADN : acide désoxyribonucléique
SASSAD : six area six sign atopic dermatitis	NFS : numération formule sanguine
POEM : patient-oriented eczema measure	TPMT : thiopurine méthyltransférase
PO-SCORAD : patient-oriented SCORAD	

# **I. INTRODUCTION**



# A. Généralités sur la DA

## 1. Définition

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire chronique et/ou récidivante, prurigineuse, affectant environ 25% des enfants et 2 à 5% des adultes<sup>1</sup>. Ses critères diagnostiques ont été élaborés initialement en 1980 par Hanifin et Rajka<sup>2</sup> (fig 1) et actualisés en 1994 par l'United-Kingdom Working Party<sup>3</sup> (fig 2).

Critères diagnostiques de la dermatite atopique, d'après Hanifin et Rajka.	
<b>Critères majeurs</b>	Prurit
Trois sont nécessaires	Aspect et topographie typiques : - lichénification des plis chez l'enfant - atteinte du visage et des faces d'extension des membres chez le nourrisson Évolution chronique et récidivante Antécédents familiaux ou personnels d'atopie
<b>Critères mineurs</b>	Xérose
Trois sont nécessaires	Ichtyose, kératose pilaire Réactions cutanées immédiates positives IgE totales sériques élevées Âge précoce de survenue Tendance aux infections cutanées Dermite des mains et des pieds Eczéma des mamelons Chéillite Conjonctivites récidivantes Signe de Dennie-Morgan Kératocône Cataracte sous-capsulaire antérieure Pigmentation périoculaire Pâleur et érythème faciaux Pityriasis alba Plis antérieurs du cou Prurit à la transpiration Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques Renforcement périfolliculaire, surtout en peau noire Intolérance alimentaire Aggravation par les émotions Dermographisme blanc

Ig : immunoglobulines.

Fig 1. Critères diagnostiques de la DA selon Hanifin et Rajka. ActaDerm Venereol Suppl (Stockh). 1980

Critères de diagnostic de la dermatite atopique de l'United Kingdom Working Party.
<b>Critère obligatoire : dermatose prurigineuse</b>
<i>Trois ou plus des critères suivants</i>
1 - Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
2 - Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foies (ou antécédents d'asthme, de dermatite atopique, ou de rhinite allergique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
3 - Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
4 - Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans
5 - Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans seulement)

Fig 2. Critères diagnostiques de la DA selon l'United-Kingdom Working Party. Williams et al. Br J Dermatol. 1994

Le terme de DA ou eczéma atopique désigne les manifestations inflammatoires cutanées chroniques et/ou récidivantes associées à l'atopie, trait héréditaire polygénique, dont les diverses manifestations cliniques (DA, rhinite allergique, asthme) touchent environ un tiers de la population générale. L'atopie est ainsi une prédisposition héréditaire du système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilité médiées par les immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis de nombreux antigènes de l'environnement. Cependant, de façon minoritaire, certains patients ne développeront jamais de réactions dépendantes des IgE spécifiques. Le terme de DA intrinsèque ou non allergique a ainsi été suggéré pour caractériser cette fraction de patients.

## 2. Aspects cliniques

La DA est classiquement répartie en 3 phases :

- Chez les nourrissons (début dans les 1ers mois de vie), elle touche de façon symétrique les convexités du visage (respectant la partie médiane) et des membres. Il existe parfois une atteinte du cuir chevelu (squames jaunâtres grasses « séborrhéiques »). Les lésions aiguës sont suintantes puis croûteuses, mal limitées, souvent impétiginisées. Les lésions chroniques peuvent être nummulaires et parfois peu inflammatoires (rugosités des convexités). Le prurit (se traduisant chez le

nourrisson par des frottements, une agitation) est souvent marqué et peut être responsable de troubles du sommeil.



Fig 3. DA touchant le visage chez un nourrisson (CHU de Bordeaux)

- Chez l'enfant de plus de 2 ans, l'eczéma touche préférentiellement les plis (cou, coudes, genoux, sous-auriculaires) mais également les zones de frottement (mains, poignets, chevilles, mamelons). Il existe parfois un aspect de prurigo aux membres et une lichénification importante. D'autres signes que l'eczéma sont plus visibles à cet âge : xérose cutanée, pigmentation infra-orbitaire, signe de Dennie-Morgan (plis sous-palpébraux), pulpites sèches, eczématides.



Fig 4. DA avec atteinte des plis de flexion des coudes et des genoux chez l'enfant (CHU de Bordeaux)



Fig 5. Signe de Dennie Morgan (CHU de Bordeaux)

- Chez l'adolescent et l'adulte, les aspects cliniques peuvent être similaires à ceux de l'enfant (notamment aspects nummulaires, eczéma lichénifié des plis de flexion, prurigo lichénifié aux membres) voire, dans les formes graves, prendre la forme d'une érythrodermie. Les DA avec atteinte prédominante des zones découvertes (visage, cou, décolleté) doivent faire rechercher une aggravation par des allergènes aéroportés et/ou une sensibilisation aux levures du genre *Malassezia*. La DA peut être recrudescence à l'adolescence et peut débuter tardivement à l'âge adulte, parfois même après 60 ans.



Fig 6. DA chez l'adulte (CHU de Bordeaux)

### 3. Retentissement et complications

#### *a. Retentissement*

Du fait de ses conséquences esthétiques (lésions parfois affichantes) mais surtout fonctionnelles (prurit souvent invalidant), la DA peut avoir un retentissement psycho-social majeur (troubles du sommeil, conséquences scolaires et professionnelles). Elle peut même être à l'origine de troubles psychiatriques<sup>4</sup>. Son retentissement économique n'est également pas négligeable en raison du suivi médical nécessaire et du coût des produits émollients non remboursés notamment. Par ailleurs, chez l'enfant, un retard de croissance peut être associé à une DA sévère, se corrigeant quand la DA est efficacement traitée.

### *b. Complications ophtalmologiques*

Des complications ophtalmologiques telles que kératoconjonctivite, kératocône, cataracte et décollement de rétine peuvent être constatées chez les patients ayant un terrain atopique et plus particulièrement une DA.

### *c. Complications infectieuses*

Les patients atteints de DA sont sujets à des infections cutanées en raison d'une altération de la barrière épidermique, d'une dysfonction immunitaire et de la diminution de la production de peptides antimicrobiens.

Le staphylocoque doré colonise habituellement la peau de l'atopique. On ne sait pas si la colonisation staphylococcique précède ou suit l'apparition de l'eczéma mais elle a un retentissement sur l'entretien de la réaction inflammatoire. L'impétiginisation des lésions de DA doit faire prescrire un traitement par antibiotique local voire général et poursuivre la corticothérapie locale, cette dernière étant responsable à elle seule d'une réduction de la quantité de staphylocoque doré<sup>5</sup>, probablement via une diminution des cytokines pro-inflammatoires qui inhibent la production de peptides antimicrobiens.

L'eczéma herpeticum est une forme particulièrement grave de surinfection herpétique au cours de la DA et justifie la mise en route d'un traitement antiviral systémique en urgence ainsi que l'arrêt de tout traitement immuno-modulateur. Il peut compliquer une primo-infection ou un herpès récurrent. L'expression d'interleukine 25 (IL-25), cytokine produite par les kératinocytes augmentant les réponses lymphocytaires T helper de type 2 (Th2), est augmentée dans la peau atopique par rapport à la peau normale et plus particulièrement en cas d'eczéma herpeticum. L'IL-25 agit en synergie avec l'IL-4 et l'IL-13 pour augmenter la réplication de l'herpes simplex virus 1.

Enfin, les molluscum contagiosum (infection à Poxvirus) sont fréquemment disséminés chez les enfants atteints de DA, avec une prépondérance sur les lésions d'eczéma en rapport avec une auto-inoculation par grattage.

## **B. Physiopathologie de la DA**

La physiopathologie de la DA est complexe et repose sur l'association de facteurs permettant de déterminer 4 endophénotypes au cours de la DA (fig 7) :

- des facteurs génétiques, d'une part associés à l'inflammation et à l'auto-immunité, d'autre part associés à l'intégrité de la barrière cutanée.
- des facteurs non génétiques principalement liés à l'environnement, responsables d'une stimulation du système immunitaire (sensibilisation à des allergènes) et d'une altération de la barrière cutanée (facteurs externes tels que prurit, sécheresse cutanée et microbiote).

Ces différents facteurs seront développés dans les paragraphes suivants.

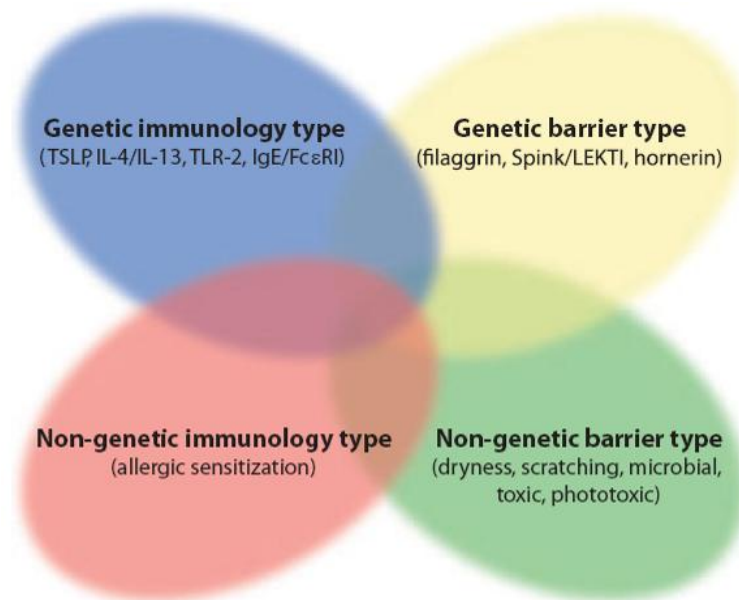


Fig 7. Facteurs impliqués dans la physiopathologie de la DA. Eyerich et Novak. Allergy. 2013.

### **1. Facteurs immunologiques**

Les mécanismes immunologiques mis en œuvre de la DA sont multiples et ne sont pas encore totalement élucidés (fig 8)<sup>6-8</sup>.

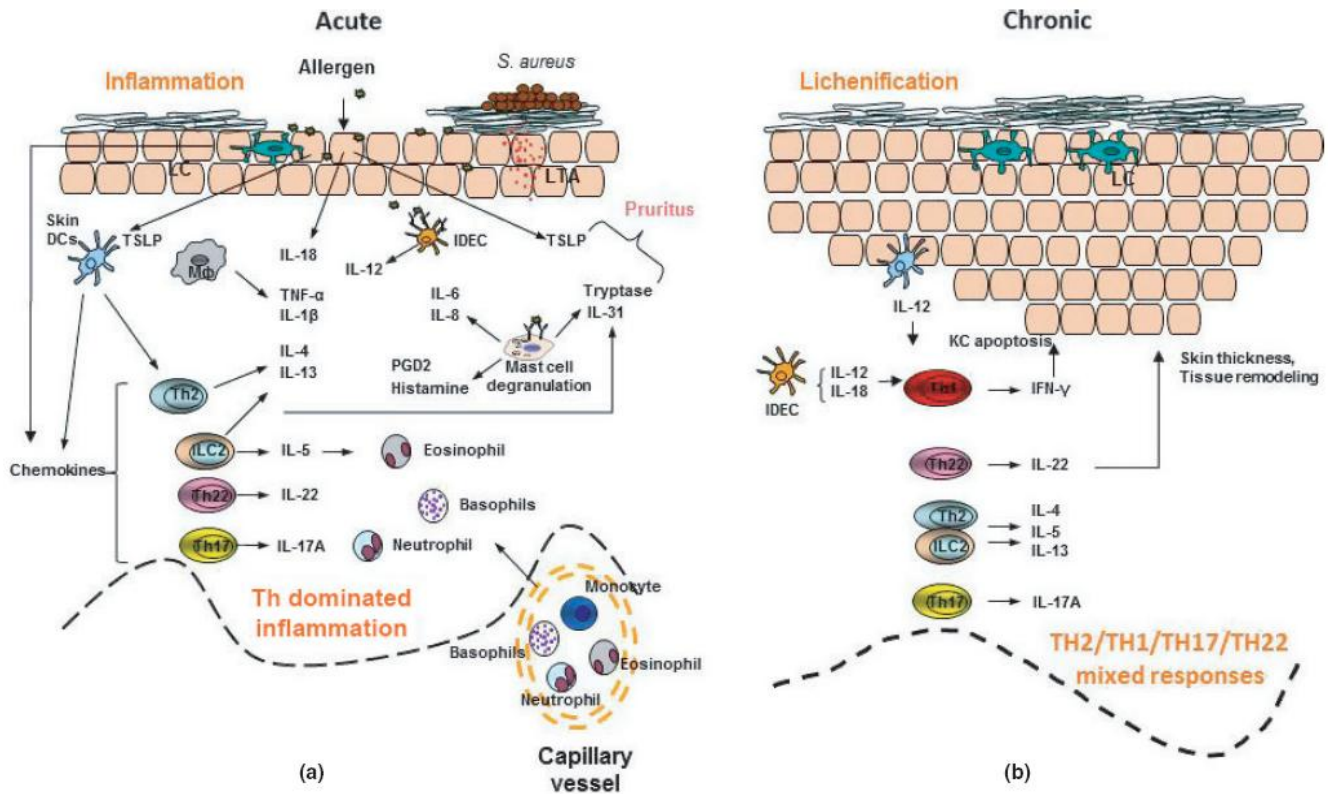


Fig 8. Schéma résumant la physiopathologie de la DA. Peng et Novak. Clin Exp Allergy. 2015

### a. Facteurs génétiques associés à l'inflammation

- Immunité innée

Les pattern recognition receptors (PRR) sont des récepteurs entraînant une réponse immune rapide, peu spécifique, après reconnaissance de certains micro-organismes hautement conservés. Le polymorphisme des gènes des PRR est impliqué dans différentes pathologies auto-immunes et inflammatoires dont la DA. Plusieurs PRR tels que les TLR (Toll-like receptors), les CLR (C-type lectin receptors) et les NLR (récepteurs de type NOD : nucleotide oligomerization domain receptors) existent. Des associations significatives entre des variations du gène NOD1 et la DA ou l'atopie ont été trouvées ; de même, il a été montré que des variations du gène NOD2 sont associées à un taux élevé d'IgE totales<sup>9</sup>. Concernant les TLR, le polymorphisme R753Q du gène TLR2 s'est avéré associé à la DA, notamment à des DA accompagnées d'infections bactériennes récurrentes et à des formes sévères<sup>10</sup>. Par ailleurs, un polymorphisme du gène TLR9 s'est montré associé à la DA intrinsèque<sup>11</sup>.

- Immunité adaptative

Les mécanismes de l'immunité adaptative permettent une réponse immune spécifique envers les agents pathogènes altérés ou nouveaux. Les cellules présentatrices de l'antigène, les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB) ont un rôle majeur. La phase aiguë de la DA est dominée par la réponse immune Th2, caractérisée par la sécrétion d'IL-4, IL-5 et IL-13. L'IL-4 et l'IL-13 stimulent la production d'IgE. Plusieurs études suggèrent que des polymorphismes des gènes codant pour le récepteur de ces cytokines sont associés à la DA extrinsèque<sup>12,13</sup>. Les effets de l'IL-4 et de l'IL-13 après fixation à la chaîne  $\alpha$  du récepteur de l'IL-4 sont médiés par le facteur de transcription STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6). Ceci active, entre autres, les gènes impliqués dans la synthèse des IgE. Une association significative entre des variations du gène de STAT6 et une augmentation des IgE sériques et des manifestations atopiques a été mise en évidence<sup>14</sup>. De plus, un polymorphisme du gène codant pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur de haute affinité pour les IgE (Fc $\epsilon$ RIA) semble également impliqué dans la DA<sup>15</sup>. Enfin, un polymorphisme du gène codant pour l'histamine N-méthyltransférase, enzyme dégradant l'histamine, a été découvert chez un enfant atteint de DA<sup>16</sup> ; ceci pourrait expliquer le taux élevé d'histamine sérique chez certains patients. De même, une association entre un polymorphisme du gène codant pour le récepteur de l'histamine H4 et la DA a été démontrée<sup>17</sup>, suggérant également des troubles du métabolisme de l'histamine génétiquement déterminés aussi bien que de la voie de signalisation de l'histamine.

### *b. Réactions immunitaires au cours de la DA*

- Phase aiguë

Au cours de la phase aiguë de la DA, des allergènes peuvent traverser la barrière cutanée altérée, entraînant une activation et une dégranulation des mastocytes. Les mastocytes sont des cellules classiques des réactions d'hypersensibilité de type I. Leur nombre et plus particulièrement celui des mastocytes sécrétant de l'IL-31 (cytokine ayant montré un rôle majeur dans les inflammations prurigineuses) est augmenté dans la peau lésionnelle des patients atteints de DA<sup>18</sup>. La dégranulation mastocytaire entraîne le relargage de nombreuses cytokines inflammatoires comme l'histamine, la prostaglandine D2, l'IL-6, l'IL-8, le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) et l'IL-31<sup>18</sup>. L'histamine, libérée entre autres par les mastocytes lors du contact allergénique, pourrait activer les macrophages et favoriser la libération de cytokines inflammatoires. Par ailleurs, la dégranulation mastocytaire peut être stimulée par le contingent bactérien, notamment la  $\delta$ -toxine relâchée par le staphylocoque



doré dans la peau, entraînant une inflammation locale par libération de médiateurs pro-inflammatoires<sup>19</sup>.

L'expression et la fonction des PRR sur les cellules de la peau dans la DA est modifiée en raison de facteurs génétiques mais aussi de facteurs tels les cytokines environnantes. Ainsi, les cellules épithéliales altérées, stimulées notamment via leur expression de TLR2, produisent des quantités importantes de TSLP (thymic stromal lymphopoietin). La TSLP est une cytokine favorisant la voie inflammatoire des Th2 par le biais d'une stimulation des cellules dendritiques (CD)<sup>20</sup>. De la même façon, après stimulation allergénique, la production majorée d'IL-33 par les cellules épithéliales est responsable de la libération de cytokines de type Th2 (IL-5, IL-9, IL-13) favorisant l'inflammation locale<sup>21</sup>. L'IL-33 et la TSLP sont des cytokines essentielles dans la physiopathologie de la DA en favorisant l'inflammation locale Th2.

Parmi les cellules immunitaires de la peau, les CD ont un rôle majeur dans l'initiation de réponses immunes Th2. Dans la DA, les CD épidermiques et dermiques sont caractérisées par l'expression du FcεRI à leur surface, permettant de fixer les IgE. Après contact avec l'allergène ou inflammation liée à un autre facteur déclenchant, le nombre de CD épidermiques et dermiques exprimant le FcεRI augmente. Il a été montré que l'expression de ce récepteur était corrélée à la sévérité de la maladie<sup>22</sup>. La majorité des patients atteints de DA présente une élévation des IgE ; cependant, leur rôle est toujours débattu. Des similarités structurales ont été mises en évidence entre des protéines exogènes et endogènes, introduisant le concept d'IgE auto-réactives qui nécessite d'être investigué davantage<sup>23</sup>. En réponse à la présence d'allergènes et d'antigènes, les CD et les kératinocytes relarguent des cytokines inflammatoires telles que l'IL-12 et l'IL-18 ainsi que des chémokines permettant le recrutement d'autres contingents inflammatoires (macrophages, polynucléaires basophiles, éosinophiles et neutrophiles, LT)<sup>6</sup>.

Bien que les réponses Th1, Th2, Th17 et Th22 coexistent dans la DA aiguë, la réponse Th2 a un rôle majeur dans la physiopathologie de la DA aiguë. L'IL-4 et l'IL-13 sont les médiateurs principaux de la réponse immune Th2. L'action de ces deux cytokines est importante pour la production d'IgE par les LB, la différenciation des CD, l'activation des LT et le recrutement des éosinophiles. L'inhibition de l'action de ces deux cytokines en bloquant leur récepteur commun (sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4) pourrait représenter une cible thérapeutique intéressante<sup>24</sup>.

- Phase chronique

La DA chronique est caractérisée par un infiltrat cutané composé de Th1, Th2, Th17 et Th22. Des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-12 et l'IL-18 sécrétées par les CD soutiennent l'activation Th1 qui est un élément important de cette phase chronique. L'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) sécrété par les cellules Th1 induit une apoptose kératinocytaire tandis que l'activation des cellules Th22 induit, par le biais de la production d'IL-22, un remodelage et un épaissement de l'épiderme (acanthose) visibles dans la DA chronique<sup>25</sup>.

## 2. Facteurs liés à une altération de la barrière cutanée

### *a. Facteurs génétiques associés à la barrière cutanée*

La fonction la plus importante de l'épiderme est d'agir comme une barrière contre la déshydratation et la pénétration de substances exogènes. Des défauts génétiquement déterminés de cette barrière épidermique ont montré une association avec une augmentation du risque de DA<sup>7,26</sup>.

La filaggrine (FLG) joue un rôle majeur dans l'intégrité de la couche cornée. Elle agrège les filaments de kératine en faisceaux serrés, permettant la cohésion des cellules en squames aplaties. Une forte association a été mise en évidence entre DA et mutations du gène de la FLG<sup>27</sup>. Depuis, de nombreuses autres études ont confirmé cette association et le polymorphisme de ce gène constitue le risque le plus significatif de développer une DA découvert à ce jour, avec un odds ratio global allant de 3,12 à 4,78<sup>28,29</sup>. Les 2 mutations les plus fréquemment observées dans les populations européennes sont la mutation R501X et la mutation 2282del4, responsables de la formation prématurée d'un codon stop et ainsi de la perte de production complète du peptide FLG. Ces mutations sont associées à des formes de DA plus sévères et chroniques<sup>30</sup>. De plus, les porteurs de mutation du gène de la FLG seraient associés à une augmentation du risque de DA après exposition à certains allergènes tels que ceux du chat pendant la petite enfance, au développement d'un asthme ainsi qu'à un infiltrat cellulaire et un taux d'IgE sériques plus importants après provocation allergénique<sup>6</sup>. A titre indicatif, sur les 54 patients de notre étude, 4 étaient porteurs de la mutation R501X et 5 de la mutation 2282del4 (la recherche génétique n'ayant été effectuée que chez 38 patients). En dehors des mutations du gène de la FLG, plusieurs autres facteurs sont capables de modifier secondairement son expression : état de méthylation de l'ADN, variations de nombre de copies de la FLG, facteurs environnementaux (sécheresse, irritation cutanée), cytokines présentes dans la peau (diminution de l'expression de la FLG par les

cytokines Th2), micro-organismes colonisant la peau, traitements topiques et systémiques<sup>31</sup>. Ceci pourrait expliquer, du moins en partie, pourquoi les mutations perte de fonction de la FLG sont présentes chez environ un tiers des patients européens atteints de DA tandis qu'une altération de la barrière épidermique (en rapport avec une diminution de l'expression de la FLG ou d'autres mécanismes) est un trait commun à presque tous les patients.

Par ailleurs, des études ont rapporté, dans certaines populations, une association entre la DA et le polymorphisme d'autres gènes (tels que CLDN1, SPINK5, OVOL1, ACTL9, LAMA3 et COL29A1) impliqués dans la différenciation et l'intégrité de l'épiderme (fig 9)<sup>32-36</sup>. Cependant, en raison de la petite taille des populations de ces études, de la connaissance insuffisante de la fonction de certains de ces gènes ou de l'absence d'études confirmant ces résultats, le rôle de ces gènes dans le développement de la DA n'est pas encore totalement élucidé.

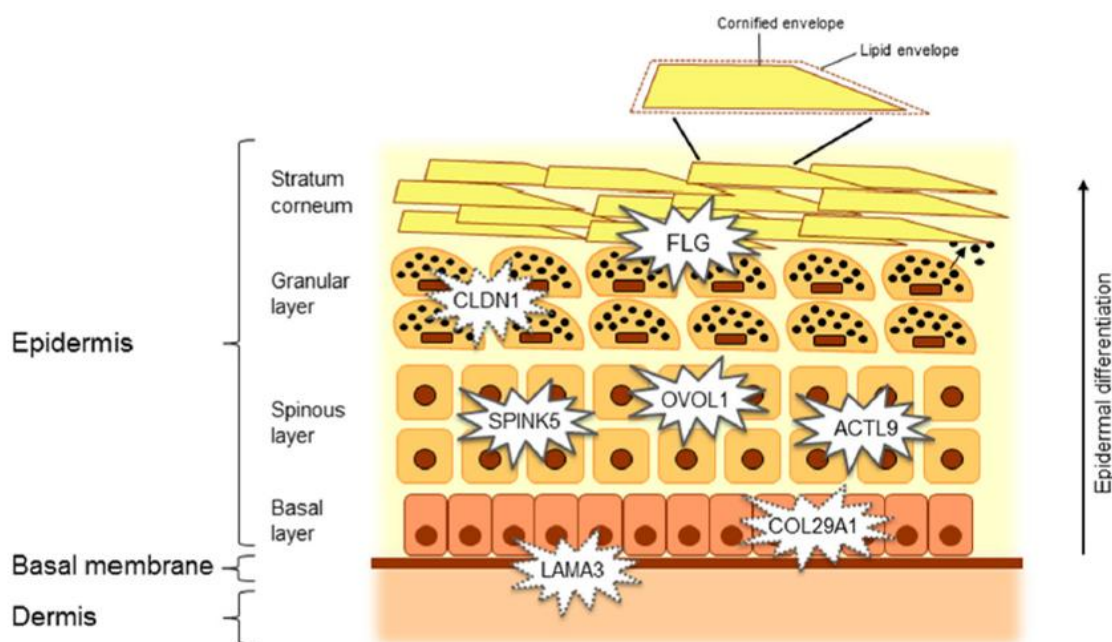


Fig 9. Gènes de structure de l'épiderme impliqués dans la DA. Hoffjan et al. Arch Dermatol Res. 2015.

Les facteurs génétiques connus à l'heure actuelle n'expliquent qu'une petite partie de la composante héréditaire de la DA. L'influence de variations génétiques rares dans le développement de la DA est à étudier, de même que les mécanismes épigénétiques (en rapport avec les facteurs environnementaux) à l'origine d'une modification des facteurs génétiques.

## *b. Facteurs environnementaux agissant sur la barrière cutanée*

La prévalence de la DA dans le monde a augmenté au cours des 4 dernières décennies, indiquant le rôle de modifications environnementales, les causes génétiques ne pouvant pas expliquer une évolution aussi rapide. Ces facteurs environnementaux sont multiples et interviennent très tôt dans la vie<sup>37</sup>.

La diversité des microbiotes (ensemble de micro-organismes) intestinaux et cutanés est une notion essentielle à prendre en compte et son altération (dysbiose) est en cause dans le développement de la DA. L'utilisation de probiotiques (micro-organismes vivants, bactéries ou levures) diminue de 20% le risque de DA mais elle doit être très précoce, avant la naissance ou dans les 1ers mois de vie<sup>38</sup>.

La théorie hygiéniste, avancée dans la DA, repose sur le fait que les maladies atopiques surviennent davantage dans les populations peu touchées par les infections. En effet, les infections parasitaires (mais pas bactériennes ni virales) diminuent le risque de DA<sup>39</sup> et, à l'inverse, un traitement antiparasitaire chez la femme enceinte multiplie par 2 le risque de DA chez le nourrisson<sup>40</sup>. Cependant, il n'a pas été prouvé qu'un traitement antiparasitaire pris après la naissance augmente le risque de DA<sup>41</sup>. L'exposition aux antibiotiques tôt dans la vie augmente le risque de développer une DA de 40%, notamment ceux à large spectre<sup>42</sup>. Le nombre d'espèces différentes composant le microbiote cutané diminue lors des poussées de DA<sup>43</sup> mais on ne sait pas encore s'il s'agit de l'élément déclencheur de la poussée ou d'une conséquence de celle-ci. En peau lésée, il existe un défaut de mobilisation des peptides antimicrobiens (en raison d'une élévation des taux d'IL-4 et d'IL-13 produites par les Th2) pouvant expliquer la prolifération de staphylocoques<sup>44</sup>. L'amélioration de la diversité du microbiote et la lutte contre le staphylocoque sont des éléments clefs pour la prise en charge de la DA.

L'habitat joue un rôle dans le risque de survenue de DA. Les habitations sont de mieux en mieux isolées et de moins en moins bien ventilées, ce qui favorise le contact avec les antigènes d'intérieur (acariens...). Par ailleurs, le taux de DA est plus faible chez les enfants vivant en milieu rural que chez ceux vivant en ville car ces premiers sont notamment exposés à des taux d'endotoxines et d'endobactéries plus élevés en permanence<sup>45</sup>, favorisant la diversité du microbiote comme vu précédemment. De plus, en milieu urbain, les polluants sont plus nombreux et leur passage transplacentaire est responsable d'une dysrégulation immune ; leur contact sur la peau peut également être responsable d'une

altération de la barrière cutanée. A l'heure actuelle, la nature des polluants et le degré d'exposition en cause ne sont pas connus.

Le contact avec des animaux est également un élément important à prendre en compte. Il a été montré que les femmes ayant travaillé dans des fermes pendant leur grossesse sont les plus protégées du risque d'avoir un enfant avec une DA (via une augmentation de l'expression des gènes des récepteurs de l'immunité innée)<sup>46</sup>. De même, l'exposition à des chiens tôt dans la vie est un facteur protecteur en diminuant le risque de développer une DA de 30%<sup>47</sup>. Ainsi, plus on est exposé à une grande variabilité d'espèces animales lors de la grossesse, plus on est protégé du risque d'avoir une DA (augmentation de l'expression des TLR chez les enfants, action sur le microbiote).

En 2013, une équipe nantaise a publié un article révélant que les enfants nés prématurément (à moins de 29 semaines d'aménorrhée) avaient moins de risque de développer une DA que les enfants nés à un âge gestationnel plus élevé (29 à 34 semaines d'aménorrhée) ou à terme<sup>48</sup>. Une des hypothèses émises pour expliquer ce résultat est le développement d'une tolérance chez ces prématurés dont la barrière épidermique est immature et qui sont exposés aux antigènes de l'environnement.

Un haut niveau d'hygiène est associé à un risque plus élevé de DA (mais risque augmenté très faiblement, de 4%)<sup>49</sup>, ce qui peut être expliqué par une diminution de la diversité du microbiote ainsi que par les agressions mécaniques de la peau. Lavages fréquents, eau calcaire et pH alcalin induit par le savon entraînent une altération de la barrière cutanée, plus particulièrement chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la FLG<sup>37,49</sup>. L'efficacité des adoucisseurs d'eau dans la DA n'a pas été démontrée<sup>50</sup>.

Les relations entre l'alimentation et la DA existent mais sont complexes et non encore élucidées (rôle probable sur le microbiote intestinal). Une étude a montré que la consommation de fruits frais 1 à 2 fois par semaine protège du risque de DA tandis que la consommation de fast food plus de 3 fois par semaine est un facteur de risque de DA<sup>51</sup>. Par ailleurs, la consommation de lait de ferme non pasteurisé chez les enfants entraîne une activation des TLR jouant un rôle protecteur contre la DA<sup>52</sup>.

La DA peut également être influencée par le climat, le froid aggravant notamment la sécheresse cutanée. Une étude a montré que la prévalence de la DA est plus faible dans les régions humides et ensoleillées<sup>53</sup> tandis qu'une autre publication a rapporté une sévérité plus importante de la DA dans ces mêmes régions<sup>54</sup>. A noter que certaines DA sont aggravées par le soleil, d'autres améliorées. La sueur est un facteur aggravant classique de la DA.

Par ailleurs, comme pour d'autres pathologies cutanées, le stress a un effet bien réel chez certains patients. Les conflits psycho-affectifs peuvent ainsi entraîner des poussées de DA, par exemple à l'adolescence.

Enfin, le prurit, symptôme majeur de la DA, entraîne un phénomène de grattage et les excoriations qui en résultent constituent une cause supplémentaire d'altération de la barrière cutanée.

## **C. Scores d'évaluation de la DA**

### **1. Scores de sévérité de la DA**

Vingt-huit scores mesurant la sévérité de la maladie ont été établis, sans qu'il n'y ait à l'heure actuelle de gold standard recommandé. Les 4 scores de sévérité les plus utilisés d'après une revue systématique récente ayant porté sur 791 essais contrôlés randomisés réalisés entre 1985 et 2010 étaient par ordre de fréquence : le SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), l'EASI (Eczema Area and Severity Index), l'IGA (Investigator's Global Assessment) et le SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis)<sup>55</sup>. Ces scores, utilisés initialement dans les essais cliniques, ne sont pas toujours utilisés dans la pratique quotidienne en raison de l'entraînement et du temps qu'ils peuvent nécessiter, même s'ils s'avèrent utiles pour le suivi des patients et l'évaluation de l'efficacité de leur traitement. Leur utilisation dans les essais cliniques fait l'objet de controverses. Une publication suggère que seuls le SCORAD, l'EASI et le POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) ont été testés et validés de façon adéquate et peuvent donc être utilisés (annexes 1 à 3)<sup>56</sup>. L'EASI<sup>57</sup> est basé sur des caractéristiques cliniques objectives évaluées par le médecin tandis que le SCORAD<sup>58</sup> est un score composite, basé à la fois sur des caractéristiques cliniques objectives (SCORAD objectif) et sur des caractéristiques cliniques subjectives estimées par le patient que sont le prurit et les troubles du sommeil (SCORAD subjectif). Le POEM<sup>59</sup> a été conçu pour une évaluation de la sévérité de la DA par le patient lui-même, basée sur 7 questions concernant les symptômes et leur fréquence. Par ailleurs, il existe d'autres scores conçus pour être utilisés par les patients eux-mêmes, tels que le Patient-Oriented SCORAD ou PO-SCORAD (annexe 4)<sup>60</sup> et le SA-EASI (Self-Administered EASI)<sup>61</sup>. Ces scores d'auto-évaluation permettent de mieux investir les patients dans la prise en charge de leur maladie chronique et ainsi d'améliorer l'observance thérapeutique. Une étude observationnelle récemment publiée, conduite dans 12 pays européens et portant sur 4222 patients, a montré que le PO-SCORAD était le seul score d'auto-évaluation hautement corrélé au SCORAD et au POEM, et également le mieux

corrélé au DLQI (Dermatology Life Quality Index) et au DFQI (Dermatitis Family Questionnaire Impact)<sup>62</sup>.

## 2. Scores de qualité de vie

Vingt-deux scores évaluant l'impact sur la qualité de vie et le retentissement psychologique de la maladie peuvent être utilisés, spécifiques de la DA, spécifiques de la dermatologie ou génériques. Les 4 scores les plus utilisés dans les essais cliniques d'après l'étude de Rehal et Armstrong sont, par ordre de fréquence : le CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), le DFQI, le DLQI et le IDQOL ou Infant's Dermatitis Quality of Life Index (annexes 5 et 6). Là encore, leur utilisation en pratique quotidienne est variable même si elle peut être d'une grande aide pour évaluer l'efficacité des traitements entrepris. Le prurit, le retentissement sur le sommeil et sur les activités quotidiennes (performances professionnelles et scolaires notamment) sont des éléments essentiels à prendre en compte dans l'évaluation du retentissement de la DA. Un nouvel outil d'auto-évaluation de la DA chez l'adulte a été récemment développé et validé : l'ABS-A (Atopic dermatitis Burden Scale for Adults)<sup>63</sup>. Ce score a montré une bonne cohérence interne et était corrélé à la fois au Short-Form 12 (score d'auto-évaluation de la qualité de vie en 12 items) et au DLQI ; il variait de façon significative avec la sévérité de la DA.

## 3. Utilisation des scores dans les études cliniques et controverses

En raison du manque d'uniformité des scores de sévérité utilisés dans la DA, des rencontres sont faites sur le plan international afin d'essayer de les standardiser. Ceci repose sur le développement de mesures valides des signes et symptômes associés à la DA, réalisables dans des essais contrôlés, dans le but d'améliorer la comparaison de ceux-ci et de faciliter les méta-analyses. Un article reprenant les points essentiels abordés lors de la 3<sup>ème</sup> réunion de consensus de l'initiative Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME III) qui s'est tenue en avril 2013 a été récemment publié<sup>64</sup>. Les 4 domaines devant être évalués et rapportés dans chaque étude portant sur la DA<sup>65</sup> ont été abordés : signes cliniques, symptômes rapportés par les patients, contrôle à long terme et qualité de vie.

Concernant le 1<sup>er</sup> domaine de réflexion, il a été convenu que l'intensité et l'extension de l'érythème, des excoriations, de l'œdème (ou des papules) et de la lichénification devraient

être évaluées pour assurer la validité du score. Il a également été mentionné que l'évaluation de ces signes cliniques devrait être faite de façon objective par le médecin, les 3 autres domaines (symptômes, contrôle à long terme et qualité de vie) étant principalement rapportés par les patients. Les 2 scores comportant ces 4 signes cliniques essentiels sont le SCORAD objectif (le SCORAD global comprenant des données subjectives) et l'EASI. Les propriétés du SCORAD sont : le choix d'un site représentatif pour évaluer l'intensité des lésions, l'évaluation en plus des 4 signes cliniques demandés du suintement (ou des croûtes) et de la sécheresse cutanée et enfin l'importance donnée davantage à l'intensité qu'à l'extension des lésions. Les propriétés de l'EASI sont : une évaluation de l'intensité de chacun des 4 signes cliniques sur 4 régions du corps, sans évaluation d'autre signe clinique, ainsi qu'une même importance donnée à l'intensité et à l'extension des lésions. Le vote concernant le score à utiliser dans les études cliniques a été à 90% en faveur de l'EASI pour 4 raisons : l'absence de nécessité de choisir un site représentatif pour évaluer l'intensité des lésions, l'évaluation portant uniquement sur les 4 signes cliniques essentiels, la valeur donnée à l'extension des lésions plus importante que dans le SCORAD et enfin la distinction de régions du corps semblait pouvoir être importante dans de futures études. Cependant, le résultat de ce vote est critiquable et a fait l'objet de plusieurs correspondances par la suite<sup>66-68</sup>. Le modèle a été pris sur un concept utilisé en rhumatologie d'après lequel notamment les signes objectifs et subjectifs ne devaient pas être mélangés dans un même score. Cette règle semble difficile à appliquer pour la DA dont le prurit est un signe subjectif majeur et essentiel à prendre en compte. Le SCORAD composite prenant en compte le prurit et les troubles du sommeil résulte d'une méthode mathématique et non d'un choix "à priori" d'experts comme le PASI (Psoriasis Area and Severity Index) et son dérivé l'EASI. La qualité de l'élaboration d'un score est essentielle et semble être supérieure pour le SCORAD qui a fait l'objet de nombreux travaux. De plus, pour ne pas prendre en compte les paramètres subjectifs, le SCORAD objectif a été créé et validé dans de nombreuses études. Par ailleurs, une critique est faite concernant les personnes ayant participé au vote : elles étaient non seulement des médecins mais aussi des méthodologistes et des patients, non experts en la matière. A l'inverse, les experts non-occidentaux, notamment asiatiques, étaient peu représentés alors que la DA, ayant des aspects différents sur les peaux noires et asiatiques, mérite l'avis d'experts internationaux pour établir un score d'évaluation de référence. Enfin, le SCORAD a été largement approuvé d'un point de vue statistique et utilisé dans la plupart des essais randomisés ; le fait de promouvoir l'EASI comme unique outil d'évaluation rendra difficile la comparaison des données précédemment publiées et futures.

Les groupes travaillant sur les thèmes « symptômes rapportés par les patients » et « qualité de vie » nécessitent plus de temps pour identifier tous les outils disponibles et en évaluer la



qualité. Enfin, concernant le domaine du contrôle à long terme, sa définition est nécessaire afin de pouvoir en recommander une mesure.

Les résultats de la réunion de consensus HOME IV qui a eu lieu en Suède en avril 2015 ne sont pas encore disponibles et la prochaine (HOME V) est prévue au Brésil en 2017. L'évaluation clinique de la DA est un sujet complexe pour lequel les débats restent ouverts et nombreux.

#### **4. Le Physician's Global Assessment : PGA**

Il s'agit d'un des scores pouvant être utilisé pour évaluer la sévérité de la DA, même s'il a été peu décrit dans ce contexte jusqu'à présent. Il a cependant été rapporté dans d'autres pathologies telles que l'acné et le psoriasis où il a montré une bonne concordance avec le PtGA (Patient's Global Assessment) et où sa validité a été la plus largement établie<sup>69</sup>. C'est un score pratique car simple, faisable par tout médecin et rapide à réaliser en pratique quotidienne, permettant un suivi de l'évolution de la pathologie. Il a été utilisé dans une étude visant à évaluer l'efficacité du mepolizumab dans la DA<sup>70</sup>. Il est basé sur une évaluation globale de la sévérité et de l'extension de la DA par rapport à l'état initial et coté de la façon suivante : 0 pour une rémission complète (amélioration de 100% de la DA), 1 pour une rémission quasi complète (amélioration entre 90 et 99%), 2 pour une amélioration marquée (entre 50 à 89%), 3 pour une amélioration modeste (inférieure à 50%), 4 pour une stabilité de la DA et 5 pour une aggravation. Les patients considérés répondeurs ont un PGA de 0 à 2 et ceux non répondeurs un PGA de 3 à 5. Il s'agit du score utilisé pour évaluer l'efficacité des traitements systémiques dans notre étude rétrospective.

### **D. Prise en charge thérapeutique de la DA**

#### **1. Mesures générales**

L'éducation thérapeutique est primordiale dans la prise en charge de la DA afin d'assurer une bonne observance des traitements. Elle passe par l'explication de la pathologie et de ses traitements au cours de la consultation médicale mais également par l'enseignement par des infirmières aguerries de la bonne pratique des soins locaux.

En cas de sensibilisation établie à un ou plusieurs allergènes (pneumallergènes, trophallergènes, allergie de contact) des mesures d'éviction les plus rigoureuses possibles doivent être réalisées afin d'assurer une prise en charge thérapeutique optimale. Parfois, un changement de mode de vie et notamment d'activité professionnelle peut s'avérer nécessaire afin d'obtenir une amélioration clinique.

Lorsqu'il existe un retentissement important sur la qualité de vie, une prise en charge psychologique est primordiale et peut même favoriser l'amélioration des symptômes de la DA<sup>71</sup>.

Enfin, de nombreux centres de cure thermale existent en France mais aucune étude ne prouve à ce jour leur efficacité.

## 2. Soins locaux

### *a. Hygiène*

L'utilisation de nettoyants sans savon ou syndets (« synthetic detergents ») est conseillée pour la toilette, ainsi que la réalisation d'un bain par jour afin de retirer les éventuels squames, croûtes, agents irritants et allergisants présents sur la peau. Celui-ci doit être court (5 à 10 minutes), avec de l'eau tiède. Les émoullients doivent être appliqués juste après le bain pour améliorer l'hydratation de la peau et, s'il existe des zones inflammatoires, les dermocorticoïdes doivent également y être appliqués sans avoir séché ces zones au préalable.

### *b. Emoullients*

Les émoullients sont indispensables pour lutter contre la xérose cutanée et restaurer la barrière épidermique. Plusieurs essais cliniques ont démontré qu'ils diminuaient à eux seuls les symptômes de la DA et la consommation de dermocorticoïdes<sup>72,73</sup>. Ils constituent le 1<sup>er</sup> et principal traitement des DA légères et doivent être partie intégrante de la prise en charge des DA modérées à sévères, de même que de la prévention des poussées lors des périodes de rémission. Il n'existe pas de recommandations quant à la dose et à la fréquence d'application, qui sont à adapter au cas par cas. L'utilisation de produits exempts de parfums et autres substances sensibilisantes est importante.

### *c. Bandages humides*

La technique des bandages humides ou « wet-wrap therapy » est utilisée pour réduire rapidement la sévérité d'une poussée. Elle consiste en l'application d'un agent topique type émollient ou dermocorticoïde<sup>74</sup> recouvert ensuite de bandages humides puis d'une 2<sup>ème</sup> couche de bandages secs. L'occlusion ainsi réalisée permet une meilleure pénétration de l'agent topique, une diminution des pertes hydriques et forme une barrière contre le grattage. Le bandage peut être porté quelques heures à 24 heures et il est conseillé de le réaliser durant plusieurs jours.

### *d. Dermocorticoïdes*

Élément essentiel du traitement de la DA, ils sont utilisés chez l'adulte et l'enfant lorsqu'un émollient seul ne suffit pas. Leur efficacité a été largement démontrée dans la littérature<sup>75</sup>, à la fois dans le traitement des poussées, à raison d'une application par jour<sup>76</sup> pour une durée à adapter à chaque cas, et dans leur prévention<sup>77</sup>, à raison de 1 à 2 applications par semaine. Différentes molécules sont disponibles et classées selon leur activité : faible, modérée, forte, très forte. L'utilisation des dermocorticoïdes est limitée par leurs effets indésirables potentiels, survenant en cas d'utilisation prolongée : atrophie cutanée, télangiectasies, purpura, vergetures, hypertrichose, éruptions acnéiformes ou rosacéiformes. Un eczéma de contact aux dermocorticoïdes ou à l'un de leurs constituants (conservateurs, propylène glycol) peut survenir et doit être suspecté devant l'inefficacité de ceux-ci voire l'aggravation des lésions. Les effets systémiques des dermocorticoïdes et notamment un retentissement sur l'axe corticosurrénalien sont faibles et favorisés par une utilisation prolongée et de fortes doses, ainsi que chez l'enfant en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus important que chez l'adulte.

### *e. Inhibiteurs de la calcineurine topiques*

Ils constituent un traitement topique de 2<sup>nde</sup> intention dans la DA, en cas d'échec ou d'intolérance aux dermocorticoïdes. Deux molécules ayant démontré leur efficacité<sup>78</sup> chez l'adulte et chez l'enfant sont disponibles : tacrolimus pommade et pimecrolimus crème, avec une efficacité supérieure pour le tacrolimus pommade<sup>79</sup>. Le tacrolimus est indiqué dans la DA modérée à sévère, lors des poussées et en traitement d'entretien (en prévention des poussées). Le pimecrolimus est lui indiqué dans le traitement de la DA légère à modérée mais il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Ils sont un traitement de choix pour : la DA récalcitrante aux dermocorticoïdes, les zones « à risque » pour les

dermocorticoïdes (le visage, la région ano-génitale, les plis), les zones atrophiées par les dermocorticoïdes et lors de l'utilisation à long terme sans interruption des dermocorticoïdes. Deux applications par jour sont recommandées en traitement des poussées et 2 à 3 applications par semaine en traitement préventif des poussées. Ils représentent un agent d'épargne cortisonique, leur principal inconvénient étant une réaction locale à type de sensation de brûlure (celle-ci tendant à disparaître après plusieurs applications).

### 3. Photothérapie

Elle est indiquée en cas d'échec des traitements topiques bien conduits, dans le traitement de la DA en poussée ou en traitement d'entretien. L'héliothérapie naturelle à elle seule peut être bénéfique pour certains patients mais reste moins efficace que la réalisation d'ultra-violets (UV) A ou B en cabine, dont les paramètres sont à définir en fonction du phototype du patient et dont la disponibilité est parfois variable selon les zones géographiques. Elle est prescrite en général à raison de 3 séances par semaine et nécessite une certaine vigilance vis-à-vis d'éventuels antécédents de cancer cutané et de la prise de médicaments photosensibilisants. La photothérapie peut être utilisée seule ou en association à une corticothérapie locale mais l'association à l'application d'un inhibiteur de la calcineurine n'est pas conseillée. Les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème, prurit, brûlure, lésions actiniques (voire cancers cutanés à long terme si la dose cumulée est importante). Elle peut être prescrite chez les enfants, rarement avant l'âge de 8-10 ans.

### 4. Traitements systémiques (hors biothérapies)

Ils concernent environ 10% des patients et sont indiqués dans la DA résistante aux traitements topiques bien conduits et/ou à la photothérapie, ou lorsque la qualité de vie est considérablement altérée, chez les adultes mais également chez les enfants (les études pédiatriques ne seront pas détaillées ici, notre étude portant sur la DA de l'adulte). Les traitements systémiques les plus utilisés et efficaces, à l'heure actuelle, sont la ciclosporine A (CsA), seule à avoir l'AMM, le méthotrexate (MTX), l'azathioprine (AZA) et le mycophénolate mofétil (MMF), peu utilisé en France dans cette indication. L'utilisation d'une corticothérapie systémique doit être évitée du fait de son rapport bénéfice/risque non favorable. D'autres traitements systémiques tels que les inhibiteurs de la calcineurine oraux ont des données limitées, de même que les biothérapies, plus récentes dans cette indication mais qui semblent prometteuses.

L'utilisation des traitements systémiques immunosuppresseurs dans la DA n'est pas clairement codifiée. Peu d'essais contrôlés randomisés les comparant existent, rendant difficile l'évaluation de leur efficacité relative. La posologie de chaque traitement est à adapter au cas par cas en fonction de la sévérité de l'atteinte, des comorbidités de chaque patient puis, par la suite, en fonction de leur efficacité et de leur tolérance. La dose minimale efficace doit être utilisée afin de limiter la survenue d'effets indésirables (EI). Lorsque la DA est contrôlée et que le résultat se maintient, le traitement est diminué ou arrêté avec un maintien de la rémission grâce aux traitements locaux voire à de la photothérapie si besoin. Les EI à long terme de ces traitements, notamment le risque carcinogène, sont mal connus dans l'indication de la DA du fait de durées de traitement et de suivi souvent limitées dans les études.

### a. CsA

- Mécanisme d'action

La CsA est un immunosuppresseur appartenant à la famille des inhibiteurs de la calcineurine (de même que le tacrolimus) et donc de la synthèse d'IL-2. La CsA inhibe également la production d'autres cytokines (IL-3, IL-4, TNF...). Ainsi, l'activité des LT effecteurs est diminuée.

- Modalités de prescription et surveillance

La CsA (Néoral®) est prescrite sous forme de capsules molles. Sa posologie varie de 3 à 5 mg/kg/j, soit en général entre 150 et 300 mg/j chez l'adulte, à répartir en 2 prises par jour. Une dose élevée est associée à une amélioration globale plus rapide mais également un risque plus important d'EI, comme rapporté en 2000 par Czech et al. dans une étude randomisée en double aveugle<sup>80</sup>. A 2 semaines de traitement, les patients recevant une dose de 300 mg avaient une amélioration significativement plus importante du Total Body Surface Area (TBSA), de la surface atteinte, du prurit et du DLQI comparé à ceux recevant 150 mg. Par ailleurs, la créatininémie augmentait de 0,6% chez les patients ayant la posologie 150 mg et de 5,8% chez les patients ayant la posologie 300 mg ( $p < 0,01$ ). Une surveillance régulière de la créatininémie est donc recommandée, de même que celle de la pression artérielle en raison du risque bien connu d'hypertension artérielle (HTA). D'autres paramètres biologiques peuvent également être modifiés par la CsA et faire l'objet d'une surveillance (cf données de tolérance).

- Données d'efficacité

L'efficacité de la CsA est constatée en général dans les 2 à 6 premières semaines de traitement. Des essais en double aveugle, contrôlés contre placebo, ont confirmé cette efficacité<sup>81-83</sup>. Le premier, rapporté par Sowden et al. en 1991 et portant sur 33 patients adultes atteints de DA sévère, a montré une amélioration significative ( $p < 0,001$ ) de la surface atteinte (Rule-of-Nines Area Assessment ou RoNAA), de l'activité de la maladie (SASSAD), du prurit et du sommeil à 8 semaines de traitement à la dose de 5 mg/kg/j. Un autre, rapporté en 1994 par van Joost et al. a évalué l'efficacité de la CsA prescrite à la même dose, à 6 semaines de traitement, chez 46 patients adultes atteints de DA sévère. Dans le groupe CsA, une réduction moyenne de 55% de la sévérité de la DA (TBSA) et de 40% de la surface atteinte (RoNAA) était notée contre une augmentation de 4% de la sévérité et de 25% de la surface atteinte dans le groupe placebo. Une revue systématique avec méta-analyse des essais contrôlés et non contrôlés concernant l'utilisation de la CsA dans le DA a été publiée en 2007<sup>84</sup>. La sévérité de la DA était diminuée grâce à la CsA dans les 15 études (602 patients) analysées. Après 2 semaines de traitement, était notée une diminution moyenne de la sévérité de la DA de 22% (intervalle de confiance ou IC 95%, 8-36%) avec une dose de CsA de 2,5-3 mg/kg/j et de 40% (IC 95%, 29-51%) avec une dose de 4-5 mg/kg/j. Cependant, à 6 à 8 semaines de traitement, il n'y avait pas de différence d'efficacité entre ces 2 groupes de dose. Plus récemment, en 2010, est parue une étude rétrospective coréenne portant sur 147 patients ayant reçu de la CsA entre 2001 et 2008<sup>85</sup>. La durée moyenne de traitement était de 13,5 mois et la dose moyenne initiale était de 2,7 mg/kg/j. Le SCORAD objectif était diminué en moyenne de 66,6% à 6 mois de traitement par rapport au SCORAD objectif initial ( $p < 0,05$ ), avec une amélioration déjà notée à 1 mois de traitement. La durée moyenne de rémission après arrêt de la CsA était de 4,5 mois. De même que chez l'adulte, la CsA est efficace dans la DA de l'enfant<sup>86</sup>. Des études ont montré un taux de rechute de 50% à 2 semaines d'arrêt de la CsA, 80% à 6 semaines<sup>87</sup> et 73% à 24 semaines<sup>88</sup>. Ainsi, la CsA semble être un traitement efficace mais les rechutes sont assez rapides après l'arrêt. La durée de traitement est à adapter au cas par cas, cependant, une durée plus importante semble être liée à un risque de rechute moins élevé<sup>89</sup>.

- Données de tolérance

La néphrotoxicité et l'HTA sont des EI bien connus lors de la prise de CsA, en limitant souvent la durée de prescription. De même, des symptômes neurologiques (céphalées plus particulièrement, tremblements, paresthésies, sensations de brûlure aux mains et aux pieds) et digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhées) sont classiquement rapportés. Ils sont souvent réversibles lors de l'arrêt du traitement. Des myalgies, des arthralgies, une

asthénie et des troubles métaboliques (hyperkaliémie, hyperuricémie, hyperbilirubinémie, hypertriglycéridémie, hypomagnésémie) sont également décrits. Ces EI sont rapportés dans des proportions variables selon les publications<sup>90</sup>. En 1991, dans l'essai contrôlé contre placebo de Sowden et al, les EI les plus fréquents étaient des troubles digestifs et des paresthésies. Les taux sériques d'urée et de créatinine augmentaient mais seule l'élévation de la bilirubine était significative, sans retentissement clinique. Aucune HTA n'était rapportée. D'autres EI tels que l'hypertrichose et l'hypertrophie gingivale sont assez spécifiques de la CsA. En dépit de son action immunosuppressive, la CsA, aux doses prescrites dans la DA, augmente peu le risque d'infections et si celles-ci surviennent, elles sont rarement sévères. Par ailleurs, il n'existe pas de majoration du risque d'infection opportuniste ou de réactivation tuberculeuse<sup>91</sup>. Enfin, le risque carcinogène chez les patients traités pour DA ne doit pas être assimilé à celui des patients transplantés, ayant une immunosuppression plus importante. Bien que quelques cas aient été décrits, il n'existe pas de preuve d'augmentation du risque de lymphome ou de cancer autre que cutané chez les patients traités par CsA dans une indication dermatologique<sup>92</sup>. Cependant, une augmentation du risque de carcinome cutané, notamment épidermoïde, a été mise en évidence chez des patients traités pour psoriasis, plus particulièrement après PUVAthérapie (psoralène + UVA), pour une durée de traitement par CsA supérieure à 2 ans et chez des patients recevant d'autres immunosuppresseurs<sup>92,93</sup>.

Peu d'études portent sur le suivi à long terme de la CsA, qui est pourtant une donnée importante pour la pratique quotidienne. Une étude rétrospective récemment publiée a montré que le pourcentage de patients prenant toujours de la CsA après 1, 2, 3 et 6 ans était de 34%, 18%, 12% et 4% respectivement<sup>94</sup>. Les raisons pour lesquelles le traitement était arrêté étaient le contrôle de la DA (26,4%), les EI (22,2%), l'inefficacité de la CsA (16,3%), l'inefficacité et la présence d'EI (6,2%) ou d'autres raisons telles que l'inobservance ou une grossesse (11,0%). Les EI en cause étaient par ordre de fréquence l'HTA, les troubles digestifs et les céphalées. Un âge plus élevé était associé à une diminution de l'arrêt de la CsA pour DA contrôlée et à une augmentation de l'arrêt de la CsA pour EI (valable pour les 45 ans et plus pour cette dernière donnée). Ceci conforte le fait que la CsA est moins adaptée chez le sujet âgé. Par ailleurs, une dose initiale de 3,5 à 5 mg/kg/j était associée à une diminution de l'arrêt de la CsA pour inefficacité. Cette donnée incite donc à débiter la CsA à une dose moyenne à élevée puis à diminuer la dose par la suite. Dans l'étude rétrospective de Haw et al. portant sur 147 patients, 61 avaient reçu de la CsA pendant plus de 6 mois. Treize EI étaient rapportés pendant la durée du traitement : 8 HTA, 3 troubles digestifs, 1 hypertrichose et 1 arrêt pour intolérance rénale. Ceci suggère qu'un traitement par CsA au long cours, à faible dose, est bien toléré. Une autre étude rétrospective, portant

sur 73 patients et visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par CsA au long cours, avait été plus anciennement publiée<sup>95</sup>. La durée moyenne de traitement était de 1,3 ans. Cinquante-six pour cent des patients ont arrêté le traitement après une rémission prolongée, 9,6% à cause d'une élévation de la créatinine et/ou d'une HTA, 6,8% à cause d'autres EI, 5,5% à cause d'une inefficacité, 5 femmes (6,8%) en raison d'un désir de grossesse et 15% pour d'autres raisons. Dans les 3 mois ayant suivi l'arrêt de la CsA, une rechute était notée chez 54,8% des patients, avec aggravation par rapport à l'état initial chez 8% des patients. Aucune corrélation entre la durée du traitement et la néphrotoxicité ou l'HTA n'était trouvée.

### *b. MTX*

- Mécanisme d'action

Le MTX est un antifolique : il inhibe la dihydrofolate réductase empêchant ainsi l'activité de la thymidilate synthétase nécessaire à l'incorporation de nucléotides dans l'acide désoxyribonucléique (ADN).

- Modalités de prescription et surveillance

Le MTX peut être prescrit sous forme orale (Novatrex®, Imeth®) ou injectable (Metoject®), à une posologie variant en général de 7,5 mg à 25 mg une fois par semaine. La voie orale est généralement préférée par les patients à la voie injectable qui a pourtant l'avantage de présenter de meilleures biodisponibilité et tolérance. Elle est le plus souvent utilisée en 2<sup>nd</sup>e intention, en cas d'efficacité insuffisante avec la forme orale ou d'effets indésirables digestifs trop importants. La prise d'acide folique (généralement 5 mg une fois par semaine) en dehors du jour de prise du MTX est essentielle afin de limiter sa toxicité digestive et hématologique. La numération formule sanguine (NFS), les enzymes hépatiques et la fonction rénale sont à surveiller régulièrement au cours du traitement. La dose cumulée de MTX est également calculée et un fibroscan est réalisé de façon annuelle afin d'évaluer la fibrose hépatique.

- Données d'efficacité

L'efficacité du MTX, bien connue dans des pathologies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde, a aussi été mise en évidence dans l'eczéma dans de petites études rétrospectives ou séries de cas initialement<sup>96,97</sup>. Ainsi, Goujon et al. dans une étude sur 20 patients réalisée en 2006<sup>98</sup>, ont évalué l'efficacité du MTX après 3 mois de



traitement en utilisant le PGA et ont constaté une amélioration chez 75% des patients. Treize d'entre eux avaient une amélioration supérieure à 70%. Un début d'amélioration était constaté entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> mois de traitement. En général, peu ou pas de gain d'efficacité est obtenu après un délai de 12 à 16 semaines de traitement, malgré une augmentation de la posologie, comme cela a pu être rapporté. En 2007, Weatherhead et al. dans une étude prospective portant sur 12 patients, ont mis en évidence une réduction moyenne de 52% (IC 95%, 45-60%) du SASSAD à 6 mois de traitement<sup>99</sup>. L'amélioration était constatée en majorité à 3 mois de traitement et les patients qui avaient peu répondu à cette période, avec une dose ayant atteint 15 mg par semaine, ne répondaient pas par la suite malgré une augmentation de la posologie jusqu'à 20 mg par semaine. La dose médiane utilisée pour obtenir une bonne réponse (amélioration supérieure à 50% du SASSAD) était de 15 mg par semaine. Par ailleurs, à la fin de la période de suivi de 3 mois après l'arrêt du MTX, le SASSAD demeurait inférieur au SASSAD initial de 34%. Dans une étude rétrospective rapportée plus récemment<sup>100</sup>, Lyakhovitsky et al. ont montré une amélioration chez 16 patients sur 20 après 2 à 3 mois de traitement à une dose de 10 à 25 mg/semaine, avec une amélioration moyenne du SCORAD de 44,3% et du DLQI de 43,5%. Le début de l'amélioration était constaté entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois de traitement. A ce jour, aucun essai randomisé contrôlé contre placebo n'a été réalisé avec le MTX mais il a été récemment comparé à la CsA dans le traitement de la DA sévère de l'enfant, les 2 traitements s'avérant efficaces sans différence statistiquement significative<sup>101</sup>. Cependant, la non-infériorité du MTX par rapport à la CsA n'a pas été prouvée dans une étude française récemment publiée<sup>102</sup>.

- Données de tolérance

Peu de données concernent le profil de tolérance du MTX dans la DA. Cependant, il semble similaire à celui des patients traités dans une autre indication, comme le psoriasis notamment. Les troubles digestifs tels que les nausées et les douleurs abdominales peuvent être améliorés en passant de la voie orale à la voie parentérale. La myélosuppression, responsable de leucopénie, thrombopénie et anémie, est souvent réversible après diminution ou arrêt du MTX. Des atteintes hépatiques (élévation transitoire des transaminases voire fibrose hépatique lors de prises prolongées), pulmonaires (pneumopathies d'hypersensibilité en début de traitement, fibrose pulmonaire) et cutanéomuqueuses (érosions, ulcérations) peuvent également être constatées. Le risque infectieux aux doses prescrites pour la DA est faible et le risque de néoplasie est difficile à estimer. Une étude portant sur les patients ayant eu de la PUVA pour psoriasis a montré un risque relatif de développer un carcinome épidermoïde de 2,1 chez ceux ayant reçu des doses élevées de MTX versus des doses faibles (IC 95%, 1,4-2,8)<sup>103</sup>. Une publication plus récente du même auteur a mis en évidence,

chez les patients atteints de psoriasis, une augmentation de l'incidence des lymphomes après traitement par PUVAthérapie et doses élevées de MTX (pris pendant 36 mois ou plus), avec un ratio du taux d'incidence de 4,39 (IC 95%, 1,59-12,06)<sup>104</sup>. Par ailleurs, Salliot et van der Heijde, dans une revue systématique de la littérature, ont analysé 88 publications concernant des patients traités par MTX pour polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, pendant plus de 2 ans. Les données n'étaient pas considérées suffisantes pour évaluer le risque de lymphomes et autres cancers<sup>105</sup>. Enfin, en raison de sa tératogénicité, le MTX n'est prescrit que sous couvert d'une contraception efficace et est absolument contre-indiqué au cours d'une grossesse.

### c. AZA

- Mécanisme d'action

L'AZA est un immunosuppresseur appartenant à la famille des inhibiteurs des bases puriques (de même que le MMF). Elle est transformée dans l'organisme en dérivés nitroimidazolés à l'origine de réactions radicalaires altérant l'ADN et elle se différencie en 6-mercaptopurine. La 6-mercaptopurine et ses métabolites ont des effets complexes : inhibition de la synthèse d'ADN (du fait de la compétition avec les bases puriques endogènes et de la rétro-inhibition des enzymes responsables de la synthèse des noyaux puriques) et synthèse d'ADN anormal par remplacement des nucléotides physiologiques par des nucléotides dérivés de la 6-mercaptopurine.

- Modalités de prescription et surveillance

L'AZA (Imurel®) est prescrite à la dose de 1 à 3 mg/kg/j sous forme de comprimés, à raison d'une prise par jour. La posologie doit être adaptée à l'activité de la thiopurine méthyltransférase (TPMT), enzyme intervenant dans le métabolisme de l'AZA, afin de limiter le risque de myélotoxicité. Pour cela, un génotypage du gène TPMT ou un dosage de l'activité enzymatique érythrocytaire de la TPMT peuvent être réalisés. Par ailleurs, une surveillance de la NFS et des enzymes hépatiques doit être réalisée régulièrement.

- Données d'efficacité

Meggitt et Reynolds ont rapporté les résultats de leur étude prospective et fait une revue de 7 séries de cas portant sur l'AZA dans la DA de l'adulte, parues entre 1970 et 2001<sup>106</sup>. Sur 7 de ces 8 études, une amélioration était rapportée chez la majorité des patients, le plus souvent constatée initialement entre la 2<sup>ème</sup> et la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement (1 étude portant

sur 3 patients ne mettait en évidence aucune amélioration, les patients n'ayant été traités que 3 à 4 semaines). Cependant, l'interprétation de ces données est difficile, les critères diagnostiques de la DA n'ayant pas été définis, les doses, durées de traitement et de suivi étant très variables et une mesure objective de l'activité de la DA n'étant pas rapportée. L'efficacité de l'AZA a par ailleurs été démontrée dans des essais contrôlés contre placebo. En 2002, Berth-Jones et al. ont rapporté une réduction de 26% du SASSAD dans le groupe AZA (2,5 mg/kg/j pendant 3 mois) contre 3% dans le groupe placebo ( $p < 0,01$ )<sup>107</sup>. En 2006, Meggitt et al. ont trouvé une amélioration de 37% du SASSAD dans le groupe AZA contre 20% dans le groupe placebo à 12 semaines de traitement (IC 95%, 4,3-29%)<sup>108</sup>. L'efficacité peut être retardée, certains patients nécessitant 3 mois de traitement voire plus afin de constater une amélioration. L'AZA, comme chez l'adulte, s'est avérée efficace et bien tolérée chez les enfants, lorsque la dose est adaptée à l'activité de la TPMT<sup>109,110</sup>. Des variations de l'activité de la TPMT au cours du temps ont été rapportées, corrélées à des modifications de la réponse clinique à l'AZA, suggérant que de nouvelles évaluations de l'activité de la TPMT peuvent s'avérer utiles afin d'adapter la posologie en cas de modification de la réponse au traitement<sup>111</sup>. Enfin, un essai randomisé contrôlé ayant étudié l'AZA (1,5 à 2,5 mg/kg/j) versus MTX (10 à 22,5 mg/semaine) chez 42 adultes atteints de DA sévère a montré une réduction du SCORAD à 3 mois de traitement de 39% dans le groupe AZA et de 42% dans le groupe MTX, ne mettant pas en évidence de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'efficacité des 2 traitements ( $p=0,52$ ) de même que dans le nombre et la sévérité des EI<sup>112</sup>.

- Données de tolérance

Les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, ballonnements, crampes, anorexie) sont fréquents sous AZA et peuvent être source de mauvaise observance. Ils peuvent être améliorés par une répartition de la dose ou une prise au cours d'un repas. D'autres EI sont rapportés de façon variable : céphalées, asthénie, réaction d'hypersensibilité, augmentation des enzymes hépatiques, leucopénie. La toxicité hématologique est proportionnelle à la dose et réversible à l'arrêt. Le risque carcinogène (et particulièrement de lymphome non hodgkinien et de carcinome épidermoïde cutané) est plus important chez les patients recevant des doses élevées et sur de longues périodes<sup>113</sup>. Il est difficile d'estimer ce risque chez les patients traités par AZA dans l'indication de la DA. En effet, les études décrivant ce risque portent surtout sur des patients traités par AZA dans le cadre d'une transplantation et donc traités durant de nombreuses années, plus immunodéprimés et polymédiqués que les patients traités en dermatologie. Une étude lyonnaise évaluant le risque de cancer chez les patients atteints de sclérose en plaque

traités par AZA a montré une augmentation du risque de cancer de 1,3, 2,0 et 4,4 pour une durée de traitement inférieure à 5 ans, entre 5 et 10 ans et supérieure à 10 ans respectivement<sup>114</sup>. A noter également qu'en raison du risque augmenté de dommages de l'ADN et de carcinomes cutanés sous AZA lors de l'exposition aux UV, une photothérapie concomitante notamment avec des UVA doit être évitée<sup>115</sup>.

#### *d. Autres traitements*

- MMF

Cet immunosuppresseur bloquant la synthèse des purines s'est avéré efficace pour traiter la DA dans de petites études rétrospectives, à des doses allant de 0,5 à 3 g/j en 2 prises per os. Dans une étude portant sur 20 adultes, le MMF a permis une amélioration dès le 1er mois de traitement chez 17 patients, avec rémission complète permettant un arrêt du traitement chez 10 d'entre eux (les 7 autres étant contrôlés avec un traitement d'entretien)<sup>116</sup>. Les EI les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées modérées, des symptômes digestifs et une asthénie (EI non dépendants de la dose). Des infections cutanées (zona, herpes, staphylocoque doré) étaient également notées. Des anomalies de la NFS et des troubles urinaires sont plus rares. Les risques infectieux et néoplasique, bien connus chez les transplantés, ne sont là aussi pas applicables chez les patients traités pour DA. Une autre étude réalisée chez 8 patients a montré chez 5 d'entre eux une amélioration, basée sur l'évaluation du SCORAD, à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement et persistante par la suite<sup>117</sup>. Un patient en rémission complète a pu arrêter le MMF et n'a pas présenté de rechute dans les 4 mois suivant l'arrêt du traitement. Trois patients ont continué à avoir des poussées de DA malgré un traitement allant de 16 à 72 semaines. Dans leur article, Ballester et al. ont repris les résultats de 6 autres publications portant sur un total de 43 patients. Une amélioration était constatée chez la majorité des patients dans 5 d'entre elles (une étude portant sur 5 patients ayant rapporté une légère amélioration chez 1 patient, un état stable chez 1 et une aggravation chez les 3 autres). Plus récemment, une étude contrôlée randomisée a montré que le MMF était aussi efficace que la CsA dans le traitement d'entretien de la DA sévère de l'adulte, que son efficacité semblait toutefois moins rapide mais qu'elle persistait plus longtemps après l'arrêt du traitement<sup>118</sup>. Les EI étaient modérés et transitoires dans les 2 groupes.

- IFN- $\gamma$

Il n'est pas utilisé en France dans le traitement de la DA en raison de preuves insuffisantes de son efficacité. Cependant, des études réalisées contre placebo ont montré une amélioration significative de la DA chez les patients traités par IFN- $\gamma$ <sup>119,120</sup>. Son administration se fait uniquement par voie sous-cutanée et des EI tels qu'asthénie, nausées, vomissements, céphalées, fièvre et myalgies lui sont associés.

- Inhibiteurs de la calcineurine systémiques

Actuellement, le pimecrolimus n'est disponible que sous forme topique et le tacrolimus est utilisé par voie systémique uniquement dans la prévention du rejet de greffe. Il n'existe pas de données suffisantes pour le recommander dans le traitement de la DA<sup>121,122</sup>.

- Corticoïdes systémiques

Ils sont parfois utilisés ponctuellement et sur une courte période afin de contrôler une poussée de DA du fait de leur efficacité rapide. Cependant, ils ne sont pas recommandés en raison du risque de nouvelles poussées et d'aggravation de la DA à l'arrêt du traitement et de leurs nombreux EI au long cours. Par ailleurs, la prednisolone a été comparée à la CsA dans une étude randomisée et s'est avérée moins efficace<sup>123</sup>.

- Anti-histaminiques

Leur prescription n'est pas recommandée d'une façon générale dans la DA. Elle peut être réalisée ponctuellement s'il existe un retentissement du prurit sur le sommeil (utilisation d'un anti-histaminique sédatif) ou lorsque d'autres indications le nécessitent (rhino-conjonctivite allergique, urticaire...).

## **II. ETUDE**

## **A. Introduction à l'article**

Comme nous venons de le voir, la DA est une dermatose inflammatoire chronique parfois très invalidante. Ses mécanismes physiopathologiques sont complexes et partiellement élucidés à l'heure actuelle. L'échec des traitements locaux bien conduits et de la photothérapie nécessite l'introduction d'un traitement immunosuppresseur systémique comme la CsA, l'AZA ou le MTX chez environ 10% des patients. Cependant, l'utilisation de ces traitements a été mal évaluée en pratique clinique.

Cette étude vise à évaluer l'efficacité et la tolérance au long cours de ces traitements systémiques ainsi que de l'association MTX et AZA, chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère, dans la pratique quotidienne de notre centre.

## **B. Article**

# **LONG-TERM USE OF SYSTEMIC TREATMENTS FOR MODERATE-TO-SEVERE ATOPIC DERMATITIS IN ADULTS: A MONOCENTRIC RETROSPECTIVE STUDY**

Anne-Laure Védie<sup>1</sup>, Khaled Ezzedine<sup>1</sup>, Emmanuelle Amazan<sup>1</sup>, Alain Taïeb<sup>1</sup>, Julien  
Seneschal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, National Reference Centre for Rare Skin Disorders, Saint-André Hospital, 33000 Bordeaux, France and INSERM U1035 Bordeaux Segalen University  
University, 33000 Bordeaux, France

*Article soumis dans la revue ACTA dermato-venereologica*



## **Abstract**

Data regarding systemic therapies in the management of atopic dermatitis are limited. The aim of this study was to provide evidence for efficacy and tolerance of systemic immunosuppressive treatments for moderate-to-severe adult atopic dermatitis. We conducted a single center retrospective study. A total of 54 patients were prescribed systemic treatments between 2000 and 2014. Among them, 28 received methotrexate and 55.6 % were considered as responders based on Physician's Global Assessment, 17 received azathioprine (37.5% of responders), 43 received cyclosporin A (65.9% of responders) and 7 received a combination therapy with methotrexate and azathioprine (57.1% of responders). These treatments were overall well tolerated and few adverse events required a discontinuation of treatment. Combination therapy associating methotrexate and azathioprine appears to be a promising treatment for patients who fail to respond to conventional monotherapies.

**Key words:** atopic dermatitis, systemic treatment, methotrexate, cyclosporin A, azathioprine

### **Abbreviations used:**

AD : atopic dermatitis

MTX : methotrexate

AZA : azathioprine

CsA : cyclosporin A

SCORAD : scoring atopic dermatitis

PGA : physician's global assessment

TPMT : thiopurine methyltransferase

## Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic relapsing inflammatory skin disorder that affects approximately 2% to 5% of the adult population in the western world(1). The disease involves complex combinatorial pathogenic effects, multiple susceptibility genes, environmental triggers and disruption of the epidermal barrier(2). Clinically, AD can result in impairment of skin function, with intense and bothering itching leading to considerable loss of sleep and poor quality of life that is usually associated with disease severity(3,4). Failure of topical therapies, including potent topical steroids and topical immunomodulators, is frequent and approximately more than 10% of patients with AD require systemic immune-modulatory drugs to control AD. These systemic treatments include, besides oral corticosteroids, other immunosuppressive therapies such as cyclosporine A (CsA), azathioprine (AZA) and methotrexate (MTX). These treatments have been rarely compared for both side-effects and efficacy(5,6).

In this context, we conducted a single center retrospective study with the aim to compare long-term efficacy and safety of systemic treatments in adult AD patients.

## Patients and methods

### *Patients*

This was a single center retrospective study. We reviewed our hospital charts and selected all patients aged more than 18 years old and diagnosed with AD according Hanifin and Rajka's criteria(7). Only patients undergoing a systemic therapy with CsA, MTX, AZA or combination therapy with MTX and AZA for their moderate-to-severe AD were studied. The study was conducted between January 2000 and December 2014, at the department of dermatology of the University Hospital center of Bordeaux, France. Age, gender, personal and family history of atopy, contact sensitization, age at onset of disease and at initiation of systemic treatment, type, duration and dosage of systemic treatments (CsA, MTX, AZA, or a combination of the latter), Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), duration of follow-up and serum immunoglobulin E (IgE) level were systematically collected when available.

### *Assessment of response and tolerance to systemic therapy*

All patients were evaluated for treatment efficiency at 3 to 6 months of treatment using Physician's Global Assessment (PGA), as previously described(8,9). PGA is an overall

assessment from 0 to 5 of AD activity, taking into account quality and extent of lesions relative to the baseline [0 = clear (100%), 1 = almost clear (90–99% improvement), 2 = marked improvement (50–89%), 3 = modest improvement (<50%), 4 = no change and 5 = worse]. Responders were defined by PGA score 0–2 and non-responders by PGA score 3–5. The second end-point was to evaluate the clinical and biological safety of systemic therapy, based on patient's records. Clinical assessment was made on a regular basis depending on quality of disease control under treatment, from 3 to 6 months, by a senior dermatologist. Blood pressure was measured at each visit for patients receiving CsA. Blood tests were performed at baseline and on a regular basis depending of age, type of drug or drug association, and side effects. In general, blood cell count and renal and liver profiles were obtained every 2 months under chronic therapy, except when MTX and AZA were used in combination, where a monthly check was maintained. Untrasound liver stiffness measurement with Fibroscan was made every year for patients receiving MTX. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genetic testing was made prior AZA treatment to limit the risk of myelotoxicity. Treatments were arrested after a phase of progressive tapering dosage if AD was controlled or if treatments were ineffective or poorly tolerated.

## Results

### *Study population*

We identified a total of 129 patients followed at our dermatologic department for atopic dermatitis between January 2000 and December 2014. Of these, 54 patients with moderate-to-severe AD were prescribed systemic therapies with MTX, AZA, CsA or a combination of MTX and AZA. Patient characteristics at baseline are presented in Table I. The mean age was 34.9 years, with a female:male ratio of 1:2.2. AD began before the age of 2 years in over half the cases (57.4%). Most patients (91%) presented other atopic symptoms (asthma, allergic rhinitis or conjunctivitis) and had a family history of atopic disorders (74%). Four patients also suffered from keratoconjunctivitis and 3 from keratoconus, including 1 with deficiency of natural killer cells. Nearly half of the patients (48%) had a diagnosis of contact sensitizations established by patch testing (European standard battery and atopy patch tests). Only 2 patients (3.7%) had low IgE levels (6 missing data). For the other patients, the median serum IgE level was 6895.5 kUI/l. The mean follow-up duration was 57.8 months and the median was 41 months.

### *Treatment efficacy*

Among the 54 patients, 28 received MTX (51.9%) with a maximum dose of 15 mg (n=18) or 20 mg (n=9) weekly (Table II). For long-term treatment, SC injections were used in 5 cases and oral treatment was used in 22 cases. Five patients out of 22 who were initially prescribed MTX orally were switched to the subcutaneous route to increase efficacy. The mean treatment duration was 20.4 months. Fifteen patients (55.6%) were considered as responders and 12 (44.4%) as non-responders (Table III). AZA was prescribed in 17 patients (31.5%) with a maximum dose of 1 mg/kg/d (n=8), 2 mg/kg/d (n=7) or 3 mg/kg/d (n=1) according to TPMT genetic testing. The mean treatment duration was 11.3 months. Six patients (37.5%) were considered as responders and 10 (62.5%) as non-responders. The most commonly used oral immunosuppressive agent was CsA prescribed in 43 patients (79.6%) with a dose of 3 mg/kg/d (n=12), 4 mg/kg/d (n=17) or 5 mg/kg/d (n=12). The mean treatment duration was 13.2 months. Twenty-seven patients (65.9%) were considered as responders and 14 (34.1%) as non-responders. Finally, 7 patients (13%) received a combination therapy with MTX and AZA. All had previously received MTX as monotherapy and were non-responders except one who was considered first as responder for MTX but dosage needed to be reduced under 10mg/week because of liver cytolysis, leading to loss of efficacy. Four of the 7 patients had also previously received AZA as monotherapy. All were considered as non- or poor responders. Doses ranged from 7.5 mg to 20 mg weekly for MTX and from 25 to 100 mg daily for AZA. The mean treatment duration was 27.9 months. Four patients (57.1%) were considered as responders and 3 (42.9%) as non-responders. According to the percentages of responders at 3 to 6 months of treatment, CsA seemed to be more effective, followed by MTX and AZA. The combination therapy with MTX and AZA was effective in 4 patients out of 7 despite the previous failure of these treatments used as monotherapy.

During follow-up, treatment doses (and route for MTX) were adjusted regarding efficacy and tolerance. In the same way, the systemic therapy used to treat each patient could be switched to another one, without wash-out period if required by the severity of AD. Treatments were tapered or discontinued in case of adverse events.

Among patients considered as responders and receiving systemic treatments for more than 6 months, the mean treatment duration of systemic agents for these patients were 35.7, 21.1, 42.5 and 19.1 months respectively for MTX, AZA, CsA and MTX+AZA (table IV). To date, 46.7%, 16.7%, 3.7% and 25% receiving MTX, AZA, CsA and MTX+AZA respectively are still taking these agents. A limited proportion of these patients (6.7%, 0%, 11.1%, 25% under

MTX, AZA, CsA and MTX+AZA respectively) needed to be switched to another systemic agent. Finally, due to the good control of their disease after long-term follow-up, 46.7%, 83.3%, 85.2% and 50% of patients treated with MTX, AZA, CsA and MTX+AZA respectively discontinued their treatments and returned to topical therapies with no major flare-up of their disease.

### *Adverse events*

Table V shows an overview of the safety results. The most common adverse events found in all patients under systemic therapy were mild lymphopenia and common infections. Mild lymphopenia ( $>500/\text{mm}^3$ ) was found in 1 patient receiving MTX (3.6%), 4 patients receiving AZA (23.5%), 1 patient receiving CsA (2.3%) and 1 patient receiving combination therapy with MTX and AZA (14.3%). Only 1 patient in the MTX group (3.6%) had lymphopenia  $<500/\text{mm}^3$  leading to a reduction of treatment dose. Common infections such as folliculitis, conjunctivitis or warts occurred in 3 patients (10.7%) in the MTX group, 2 patients (11.8%) in the AZA group and 3 patients (7%) in the CsA group. None of these adverse events required treatment discontinuation. Serious infections under systemic therapies remained infrequent in our population. Overall, 8 patients experienced serious infections, including 4 cases of eczema herpeticum, 2 of severe folliculitis, 1 of severe herpetic recurrences and 1 of abscess of the eye in a patient with keratoconus. In parallel, AD was poorly controlled at the time of occurrence of these serious adverse events. Other adverse events included high hypertension and/or renal impairment occurring in the CsA group, (15 patients, 34.9%), leading to treatment discontinuation in 3 patients, (2 for HTA  $> 160/100$  mmHg and 1 for renal function impairment). Digestive symptoms such as abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhea were found in 2 patients treated with MTX (7.1%), 4 patients treated with CsA (9.3%) and 2 patients treated with the combination therapy (28.6%) including 1 patient requiring discontinuation of treatment because of nausea and vomiting. Mild hepatic dysfunction (cytolysis and/or cholestasis)  $< 3\text{N}$  was found in 2 patients undergoing MTX (7.1%) and 2 patients undergoing AZA (11.8%). Discontinuation of treatment because of  $\geq 3\text{N}$  elevation of transaminases occurred in 2 patients under MTX (7.1%) and 1 patient under AZA (5.9%).

## **Discussion**

This is the first study comparing long-term efficacy and side effects of the main systemic treatments prescribed in France in hospital practice for severe cases of AD, i.e. CsA, MTX

and AZA, and the combination of MTX and AZA. In general, our results are in line with previous studies for the global efficiency and tolerance of these drugs, which all were found to be effective and overall well tolerated.

CsA was the most prescribed immunosuppressive therapy in our study (particularly for relatively young patients and women), like in the recent study of Garritsen et al.(6), and appears to be the most effective with 65.9% of responders. Earlier studies had clearly shown that CsA is efficacious in adult AD(10,11), however the use of CsA is limited by its contraindications and the fact that a proportion of patients do not respond to the treatment. MTX and AZA are two other systemic agents that are classically used to treat AD, but prescribed off-label contrary to CsA. AZA and MTX have both shown clinical efficacy in several case series, open label studies or randomized controlled trials(12–15). In our study, MTX and AZA were efficacious in respectively 55.6% and 37.5% of patients. Few randomized controlled trials have been conducted to compare these treatments in AD. In 2011, Schram et al. showed a near similar reduction of SCORAD (42% with MTX and 39% with AZA) at week 12 of treatment in a population of 42 adults with severe AD(5). Recently, El-Khalawany et al. compared MTX and CsA in a serie of 40 children with severe AD and showed a comparable efficacy at week 12, with a SCORAD reduction of 45.3% with MTX and 44.3% with CSA(16).

In our study, 7 patients were prescribed a combination therapy with MTX and AZA which proved to be effective in 57.1% of patients. It is important to note that the patients undergoing this combination therapy were considered as non-responders or intolerant when isolated systemic therapies with MTX or AZA were prescribed. However, a discontinuation of combination therapy occurred in two patients owing to nausea and vomiting and to an invalidating folliculitis. Overall, adverse events with combination therapy were not much more common than with treatments used separately, probably because the dosing of each drug was reduced and because follow-up visits were more numerous, but the small number of patients precludes to make definitive statements . To our knowledge, the association has never been described in the literature in treatment of AD whereas it has been described in rheumatoid arthritis(17). Further studies with a larger sample size are necessary to confirm that the combination of MTX and AZA could be interesting and effective in patients not controlled with one or both treatments used in monotherapy or in patients responding with one of them with too many side effects.

We chose to evaluate efficacy in our study by using the PGA, an easy to use scale but few described until now in AD. This scoring system has showed a high concordance with the

Patient Global Assessment (PtGA) in several studies, as in the recent study of Pascoe et al. for psoriasis and acne(8). It's a convenient system that represents a valuable tool for measuring patient's outcomes.

Furthermore, in our study, seven patients have ocular involvement associated with their AD (keratoconjunctivitis or keratoconus). They represent a subset of AD patients usually difficult to treat, some with an ophtalmologic disease more severe than that of the skin, which can lead to blindness and requires close collaboration with ophtalmologists.

Previous reported studies indicated an overall good tolerance of immunosuppressive treatments with few severe adverse events. Despite that, patients are often worried about taking such treatments. In our study, CsA and the combination therapy with MTX and AZA had the highest percentage of patients with adverse events with respectively 55.8% and 57.1%, followed by AZA (47.1%) and MTX (35.7%). CsA was associated with hypertension and increased creatinine serum levels with a higher percentage than that observed in previous reports and trials(18,19). The most logical explanation is probably the fact that patients treated in hospital practice have more comorbidities than patients selected for clinical trials. Hepatic dysfunction was observed in patients treated with MTX or AZA and required discontinuation of treatment in almost half of the cases. Regarding occurrence of infections, in the context of moderate-to-severe AD, it is always difficult to discriminate between infections due to immunosuppressive therapy or due to the severity of the disease itself. For example eczema herpeticum is a classical severe viral infection developing on affected skin AD lesions. In our present study, patients with serious infections including eczema herpeticum had all uncontrolled disease(20).

Long-term follow-up of patients responders to systemic agents showed high mean treatment durations (35.7, 21.1, 42.5 and 19.1 months for MTX, AZA, CsA and MTX+AZA respectively), suggesting that the overall good tolerance of systemic agents allows for long-term therapy. For example, despite the risk of renal toxicity in patients taking CsA, some patients received this agent during several years without adverse events and with a good control of their disease. Interestingly, a large proportion of patients responders to systemic agents were able to discontinue their therapies without flare-up of their disease under topical therapies suggesting that a long course of systemic agents could lead into partial remission of the disease.

Our study has some limitations. It is a retrospective and monocentric study and the quality of the included data depended on the completeness of medical records. Patients were free to use topical corticosteroids or topical calcineurin inhibitor as it is usually recommended in

daily practice. However all patients started systemic therapies because of failure, bad compliance or poor motivation for topical therapies. Systemic steroid treatment was not frequent in our cohort and was mainly occasional, given in general outside the hospital by a GP for a short period of time to control disease flares. Patients who were considered as low or non-responders to a systemic therapy during follow-up were proposed to start a new regimen without wash-out period in order to avoid major flare-up of the disease. This strategy is usual in daily practice but may have underestimated the efficacy of the following treatment regimen. In our study, 41 patients received first-line treatment of CsA, 9 received MTX and 4 received AZA. Thus, results concerning the effectiveness of MTX and AZA could have been misestimated because they are prescribed more often after CsA.

Another point appearing interesting to discuss is the fact that CsA is commonly prescribed for young adults AD patients. Some of them had been insufficiently treated before: they had not previously applied topical therapies optimally and sometimes refused a short hospitalization to achieve optimal topical treatment and therapeutic education. In these cases, CsA is prescribed as a short-term rescue and ideally patients return to topical treatments after a few months of treatment. So, this subset of moderate-to-severe AD patients seems to differ from older patients with a long story of topical therapies or phototherapy and may have overestimated CsA efficacy.

Systemic immunomodulating therapies seem a promising approach for the treatment of AD(21). A recent randomized, double-blind, placebo-controlled trial proved the efficacy of dupilumab, a fully human monoclonal antibody that blocks interleukin-4 and interleukin-13(22). However, biologics are very expensive and further studies are needed to determine the best strategy for indication in the management of AD. As for psoriasis, regulatory agencies may ask for the use and documented failure of a conventional immunosuppressive first line. Furthermore, as an alternative for maintenance treatment, factors that could restore epidermal barrier are presently under study(23,24).

In conclusion, we report a retrospective study evaluating in a hospital setting three immunosuppressive treatments often used in AD. Our study confirms, as previously demonstrated, that MTX, AZA and CsA are effective and overall well tolerated in adult severe AD. We report also for the first time in AD our experience of the use of a combination therapy with MTX and AZA. The association, lowering the dose of both drugs, can be effective for patients for which these treatments have failed used as monotherapy. Further studies are needed to evaluate efficacy and tolerance of this combined approach.



## References

1. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010 Mar;24(3):317–28.
2. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):441–6.
3. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):878–83.
4. Taïeb A, Boralevi F, Seneschal J, Merhand S, Georgescu V, Taieb C, et al. Atopic Dermatitis Burden Scale - Adult: Development and Validation of a New Assessment Tool. *Acta Derm Venereol*. 2014 Aug 14;
5. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):353–9.
6. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Mar 9;
7. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *ActaDerm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44-7.
8. Pascoe VL, Enamandram M, Corey KC, Cheng CE, Javorsky EJ, Sung SM, et al. Using the Physician Global Assessment in a Clinical Setting to Measure and Track Patient Outcomes. *JAMA Dermatol*. 2014 Dec 30;
9. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005 May;60(5):693–6.
10. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, et al. Cyclosporin greatly improves the quality of life of adults with severe atopic dermatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 1993 Oct;129(4):422–30.

11. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994 May;130(5):634–40.
12. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002 Aug;147(2):324–30.
13. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):839–46.
14. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):346–51.
15. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010 Jan;24(1):43–9.
16. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):351–6.
17. Rath T, Rubbert A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Oct;28(5 Suppl 61):S52–7.
18. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):661–8.
19. Haeck IM, Knol MJ, Berge O Ten, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1074–84.
20. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug;49(2):198–205.
21. Taïeb A, Seneschal J, Mossalayi MD. Biologics in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2012 Mar;10(3):174–8.

22. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130–9.
23. Stout TE, McFarland T, Mitchell JC, Appukuttan B, Stout JT. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):423–9.
24. Otsuka A, Doi H, Egawa G, Maekawa A, Fujita T, Nakamizo S, et al. Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):139–46.e1–10.

**Table I. Patient characteristics at baseline**

No. of patients	54
Age (years) : mean (range)	34.9 (18-76)
Sex	
Female	17 (31%)
Male	37 (69%)
Age at onset of atopic dermatitis	
Less than 2 years-old	31 (57.4%)
2 to 15 years-old	12 (22.2%)
More than 15 years-old	11 (20.4%)
Presence of other atopic symptoms	
Yes	49 (91%)
No	5 (9%)
Family history of atopic disorders	
Yes	40 (74%)
No	7 (13%)
Missing data	7 (13%)
Contact sensitizations	
Yes	26 (48%)
No	14 (26%)
Missing data	14 (26%)
No. of patients with high serum IgE level (> 150 kU/l)	46 (85.2%)
Median of high serum IgE level	6895.5 (171-99999)
Mean baseline SCORAD (/103)	56.7 (15-83)
Mean and median follow-up duration after starting systemic therapy (months)	57.8 and 41 (5-284)

**Table II. Treatment characteristics**

MTX (No. of patients)	28
15 mg weekly	18 (64.3%)
20 mg weekly	9 (32.1%)
Missing data	1 (3.6%)
Mean treatment duration (months)	20.4 (3-78)
AZA (No. of patients)	17
1 mg/kg/day	8 (47.1%)
2 mg/kg/day	7 (41.2%)
3 mg/kg/day	1 (5.9%)
Missing data	1 (5.9%)
Mean treatment duration (months)	11.3 (3-48)
CsA (No. of patients)	43
3 mg/kg/day	12 (27.9%)
4 mg/kg/day	17 (39.5%)
5 mg/kg/day	12 (27.9%)
Missing data	2 (4.7%)
Mean treatment duration (months)	13.2 (3-78)
MTX + AZA (No. of patients)	7
MTX (7.5-20 mg weekly)	7 (100%)
AZA (25-100 mg daily)	7 (100%)
Missing data	0 (0%)
Mean treatment duration (months)	27.9 (6-67)

For each treatment, indicated doses are the maximum doses received by each patient.

**Table III. Treatment efficacy**

	Patients responders / patients receiving the treatment (%)	Patients non-responders / patients receiving the treatment (%)
MTX (1 missing data)	15/27 (55.6%)	12/27 (44.4%)
AZA (1 missing data)	6/16 (37.5%)	10/16(62.5%)
CsA (2 missing data)	27/41 (65.9%)	14/41 (34.1%)
MTX + AZA	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)

**Table IV. Therapeutic follow-ups in patients considered as responders**

	Mean duration of treatment (months) $\pm$ SD	Still on systemic therapy (%)	Switch for another systemic therapy (%)	Switch for topical therapy (%)
MTX	35.7 $\pm$ 24.4	7 (46.7%)	1 (6.7%)	7 (46.7%)
AZA	21.1 $\pm$ 13.7	1 (16.7%)	0 (0%)	5 (83.3%)
CsA	42.5 $\pm$ 17.9	1 (3.7%)	3 (11.1%)	23 (85.2%)
MTX + AZA	19.1 $\pm$ 26.6	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)

**Table V. List of adverse events according to the type of treatment received by AD patients**

<b>Adverse events</b>	<b>MTX (n=28)</b> Number (%) of patients receiving the drug	<b>AZA (n=17)</b> Number (%) of patients receiving the drug	<b>CsA (n=43)</b> Number (%) of patients receiving the drug	<b>MTX + AZA (n=7)</b> Number (%) of patients receiving the drug
Asthenia	2 (7.1%)	0	1 (2.3%)	1 (14.3%)
Hypertension and/or Renal impairment	0	0	15 (34.9%) including 3 (7%) requiring discontinuation of treatment	0
Lymphopenia >500/mm <sup>3</sup> <500/mm <sup>3</sup>	1 (3.6%) 1 (3.6%)	4 (23.5%)	1 (2.3%)	1 (14.3%)
Infections common infections  serious infections (requiring discontinuation of treatment)	3 (10.7%)  1 (3.6%) which were severe herpetic recurrences	2 (11.8%)  3 (17.6%) which were folliculitis with abscess, abscess of the eye and eczema herpeticum	3 (7%)  3 (7%) which were eczema herpeticum (2 moderate with only temporary discontinuation of treatment)	0  1 (14.3%) which was folliculitis (discontinuation of AZA only)
Digestive disorders	2 (7.1%)	0	4 (9.3%)	2 (28.6%) including 1 (14.3%) requiring discontinuation of treatment (nausea and vomiting)
Hepatic dysfunction < 3N ≥ 3N (requiring discontinuation of treatment)	2 (7.1%) 2 (7.1%)	2 (11.8%) 1 (5.9%)	0	0
Others	3 (10.7%)	0	18 (41.9%) including 1 (2.3%) requiring discontinuation of treatment (myalgia)	1 (14.3%)
<b>Total adverse events</b>	<b>17</b>	<b>12</b>	<b>45</b>	<b>6</b>
<b>Number (%) of patients with adverse events</b>	<b>10 (35.7%)</b>	<b>8 (47.1%)</b>	<b>24 (55.8%)</b>	<b>4 (57.1%)</b>



## **III. DISCUSSION**

## **A. Les apports de l'étude**

Le principal point fort de cette étude est d'évaluer, dans la pratique quotidienne et sur une longue période de suivi, l'efficacité et la tolérance des 3 traitements systémiques les plus couramment utilisés en France dans la DA modérée à sévère de l'adulte : la CsA, le MTX et l'AZA. Ces 3 traitements, comme cela a été rapporté précédemment dans la littérature, sont efficaces et bien tolérés. La CsA, molécule la plus prescrite dans notre étude, s'est avérée être la plus efficace, suivie du MTX et de l'AZA. Leur bonne tolérance globale permet un traitement au long cours, comme l'indiquent les durées moyennes de traitement constatées dans notre étude chez les patients répondeurs (respectivement 35,7, 21,1, 42,5 et 19,1 mois pour le MTX, l'AZA, la CsA et l'association MTX+AZA). Il est important de noter que certains patients ont eu plusieurs « cures » de CsA (8 patients ont reçu plus d'une cure dont 2 ont reçu 4 cures), avec au final une durée cumulée de traitement parfois très longue (un des 2 patients ayant reçu 4 cures a une durée totale de traitement de 70 mois). Par ailleurs, même parmi les patients n'ayant reçu qu'une cure de CsA, 4 ont une durée de traitement allant de 41 à 78 mois. Ceci montre que, malgré le risque d'EI, la CsA peut être prise au long cours. Enfin, parmi les patients considérés répondeurs, 71,2% ont pu revenir à un traitement local, ce qui souligne l'efficacité de ces traitements systémiques. Des essais contrôlés comparant ces 3 traitements seraient utiles afin d'établir leur efficacité relative.

Les études portant sur le suivi à long terme de ces traitements sont peu nombreuses mais pourtant essentielles pour la pratique quotidienne. Garritsen et al. ont très récemment publié une étude rétrospective rapportant leur expérience sur 10 ans<sup>124</sup>. Les traitements prescrits étaient, par ordre de fréquence : la CsA (80%), le MMF (31%), l'AZA (14%), le MTX (11%), les corticoïdes systémiques (7%) et le tacrolimus systémique (5%). De même que dans notre étude, la CsA était le 1<sup>er</sup> traitement systémique immunosuppresseur prescrit chez 252 des 334 patients.

Par ailleurs, notre étude est la première à rapporter l'association du MTX et de l'AZA dans le traitement de la DA, association n'apparaissant en outre pas dans la littérature en dehors d'un article concernant la polyarthrite rhumatoïde<sup>125</sup>. Le traitement combiné est prometteur en raison de son efficacité chez des patients n'ayant précédemment pas répondu à ces molécules utilisées en monothérapie ou ayant eu des EI corrélés à la dose reçue. La tolérance est relativement bonne du fait de l'utilisation de faibles doses (pourcentage d'EI similaire à la CsA) mais une surveillance rapprochée paraît essentielle. D'autres études portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires afin d'avoir une meilleure connaissance de cette association.

Enfin, notre étude reflète la pratique quotidienne contrairement aux essais cliniques : les patients ne sont pas sélectionnés avec la rigueur d'un essai clinique et présentent parfois des comorbidités pouvant influencer la survenue d'EI. La durée de traitement en pratique quotidienne est plus longue que dans les essais mais les patients sûrement moins observants. L'arrêt des traitements par les patients pour inefficacité ou EI peut aussi être sous-estimé dans les essais cliniques du fait d'une motivation plus importante des patients pour terminer leur traitement.

## **B. Les limites de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique qui reflète donc uniquement la population de patients suivie dans notre centre et dont l'effectif est modéré. Son caractère rétrospectif en limite également la puissance.

Les données manquantes sont un écueil majeur dans ce type d'étude. Elles ont été un frein au choix de l'outil d'évaluation de l'efficacité des traitements, se portant initialement sur le SCORAD, score le plus largement utilisé dans les études concernant la DA et dont la validité et la fiabilité ne sont plus à prouver. En effet, la valeur du SCORAD n'était disponible chez nos patients avant et à 3 à 6 mois de traitement que pour 53 des 95 traitements prescrits au total, soit dans 55.8% des cas. La moyenne et l'écart-type des SCORAD disponibles sont résumés dans la figure 10, ainsi que le pourcentage de patients ayant eu une amélioration du SCORAD supérieure ou égale à 50%. Le PGA, plus simple d'utilisation, s'est avéré être un outil pratique afin de résoudre le problème des données manquantes.

	Moyenne ± écart-type des SCORAD avant traitement (nombre de patients)	Moyenne ± écart-type des SCORAD à 3-6 mois de traitement (nombre de patients)	% de patients ayant une amélioration du SCORAD ≥ 50% à 3-6 mois de traitement
MTX	46,4 ± 20,4 (n=16)	27,9 ± 20,4 (n=16)	43,8%
AZA	55,8 ± 20,2 (n=8)	28,9 ± 28,6 (n=8)	50%
CsA	56,6 ± 12,5 (n=25)	23 ± 17 (n=25)	64%
MTX + AZA	42,7 ± 16,8 (n=4)	15,1 ± 21,4 (n=4)	50%

Fig 10. Moyenne et écart-type des SCORAD avant et à 3 à 6 mois de traitement systémique dans notre étude

Chez les patients en échec d'un traitement systémique, un nouveau traitement systémique était prescrit sans période de transition ou « wash-out » entre les 2 traitements systémiques

(contrairement aux essais cliniques), le but étant de soulager le patient le plus rapidement possible, ce qui reflète la réalité de la pratique quotidienne. Ceci peut être à l'origine d'une surestimation de l'efficacité du nouveau traitement initialement en raison de l'effet « synergique » lié au traitement précédent ; cette surestimation n'aurait lieu que si l'on faisait une évaluation précoce (inférieure à 2 mois) de l'efficacité du nouveau traitement, ce qui n'est pas le cas ici. Une sous-estimation de l'efficacité du nouveau traitement peut également avoir lieu car le SCORAD initial est parfois un peu plus bas au début du 2<sup>ème</sup> traitement systémique qu'au début du 1<sup>er</sup> donc la différence entre le SCORAD avant et le SCORAD après introduction du nouveau traitement est moins importante. Ainsi, le 1<sup>er</sup> traitement prescrit dans notre étude étant la CsA pour 41 des 54 patients, l'efficacité du MTX et de l'AZA peut avoir été sous-estimée car ils sont le plus souvent prescrits après la CsA.

S'agissant d'une étude rétrospective évaluant la pratique quotidienne, les patients pouvaient utiliser, de façon concomitante à leur traitement immunosuppresseur systémique, un dermocorticoïde ou un inhibiteur de la calcineurine topique, sans règles précises sur la quantité à appliquer (qui pouvait donc être très variable d'un patient à l'autre). Cependant, l'utilisation parallèle de traitements topiques n'est pas à notre sens un biais pour l'évaluation de l'efficacité des traitements systémiques dans la mesure où ces patients étaient en échec des traitements locaux ou peu compliants à ces traitements avant l'introduction d'un traitement systémique et que les traitements topiques étaient prescrits le plus souvent pour de courtes périodes (afin de limiter une éventuelle poussée).

## **C. DA et perspectives thérapeutiques**

Comme nous l'avons vu précédemment, les mécanismes physiopathologiques de la DA sont complexes et font intervenir des facteurs liés à l'intégrité de la barrière cutanée et des facteurs immunologiques, le tout sous-tendu par un certain degré de prédisposition génétique. Les différentes cibles immunologiques sont actuellement l'objet de nombreuses études et, à l'image du psoriasis, le recours aux biothérapies semble prometteur dans le traitement de la DA.

Très récemment, un essai clinique randomisé en double-aveugle, contrôlé contre placebo, a prouvé l'efficacité du dupilumab, un anticorps monoclonal humain bloquant l'IL-4 et l'IL-13 (facteurs clefs de l'inflammation médiée par les Th2), dans la DA modérée à sévère de l'adulte<sup>24</sup>. Le dupilumab a permis une réduction de l'EASI de 50% à 12 semaines chez 85% des patients, contre 35% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, 40% des patients

du groupe dupilumab contre 7% des patients du groupe placebo obtenaient un score IGA de 0 à 1, indiquant une rémission complète à quasi complète ( $p < 0,001$ ). Le score prurit diminuait également de 55,7% dans le groupe dupilumab contre 15,1% dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Lors de l'utilisation concomitante de dermocorticoïdes sur 4 semaines, une réduction de 50% de l'EASI était constatée chez 100% des patients sous dupilumab versus 50% des patients sous placebo ( $p = 0,002$ ).

En 2012, une revue des données disponibles concernant l'utilisation des biothérapies dans la DA a été publiée<sup>126</sup>. Dans une petite série de cas, l'omalizumab, un anticorps monoclonal anti-IgE dont l'efficacité a été prouvée dans l'asthme, s'est avéré efficace (réduction du SCORAD d'au moins 25%) chez 6 patients sur 11 atteints de DA<sup>127</sup>. Dans une autre série de 9 patients, tous avaient une amélioration du prurit et de la qualité de vie, un bon contrôle cutané était noté chez 2 d'entre eux et une légère amélioration chez 4 autres<sup>128</sup>. Cependant, une étude randomisée contre placebo n'a pas mis en évidence d'amélioration clinique malgré une diminution des IgE<sup>129</sup>. Par ailleurs, les taux très élevés d'IgE rencontrés dans la DA, contrairement à l'asthme, pourraient expliquer son inefficacité<sup>130</sup>. Le rôle exact des IgE dans la pathogénie de l'inflammation cutanée n'est pas encore établi. L'alefacept est une protéine de fusion qui inhibe le signal de co-stimulation lymphocytaire T et induit une apoptose des LT, dont l'utilisation dans la DA a montré des succès limités<sup>131,132</sup>. L'infliximab, un anti-TNF- $\alpha$ , a montré une amélioration chez un petit nombre de patients mais celle-ci ne semblait pas se maintenir durant la phase d'entretien<sup>133</sup>; d'autres études portant sur de plus gros effectifs sont nécessaires. L'intérêt dans la DA du mepolizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-5 bloquant le récepteur à l'IL-5 se trouvant sur les éosinophiles, a été étudié dans un essai randomisé contre placebo. Il a permis une réduction significative ( $p < 0,05$ ) des éosinophiles circulants mais n'a pas permis d'amélioration de la DA, évaluée par le PGA ( $p = 0,115$ ) et le SCORAD ( $p = 0,293$ ) établis à 2 semaines des 2 injections. Seule une amélioration modeste (<50% d'après le PGA) était significativement plus importante dans le groupe mepolizumab que dans le groupe placebo. Des études portant sur une durée de traitement plus longue seraient intéressantes. Enfin, le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 (protéine de surface des LB), s'est avéré efficace chez les 6 patients d'une étude publiée en 2008, avec une amélioration significative de l'EASI ( $p < 0,001$ ) à 8 semaines<sup>134</sup>. Cependant, depuis cette publication, ces résultats n'ont pas été confirmés, suggérant que ce traitement n'est pas une option thérapeutique justifiée dans la DA.

Ainsi, en plus des traitements immunosuppresseurs habituels, les biothérapies, bien que plus onéreuses, offrent des perspectives intéressantes dans la prise en charge de la DA sévère. Cependant, davantage d'études sont nécessaires afin de mieux définir leur place dans la stratégie thérapeutique. Les différentes cibles thérapeutiques des molécules utilisées

ou en cours de développement dans la DA sont résumées pour la plupart ci-dessous (fig 11). Par ailleurs, le développement de nouvelles cibles thérapeutiques dans la DA est nécessaire afin de pouvoir proposer aux patients, parfois extrêmement invalidés par leur pathologie, des thérapeutiques encore plus efficaces. En plus des cibles immunologiques, d'autres traitements basés sur les facteurs pouvant restaurer la barrière épidermique sont en cours d'étude<sup>135,136</sup>.

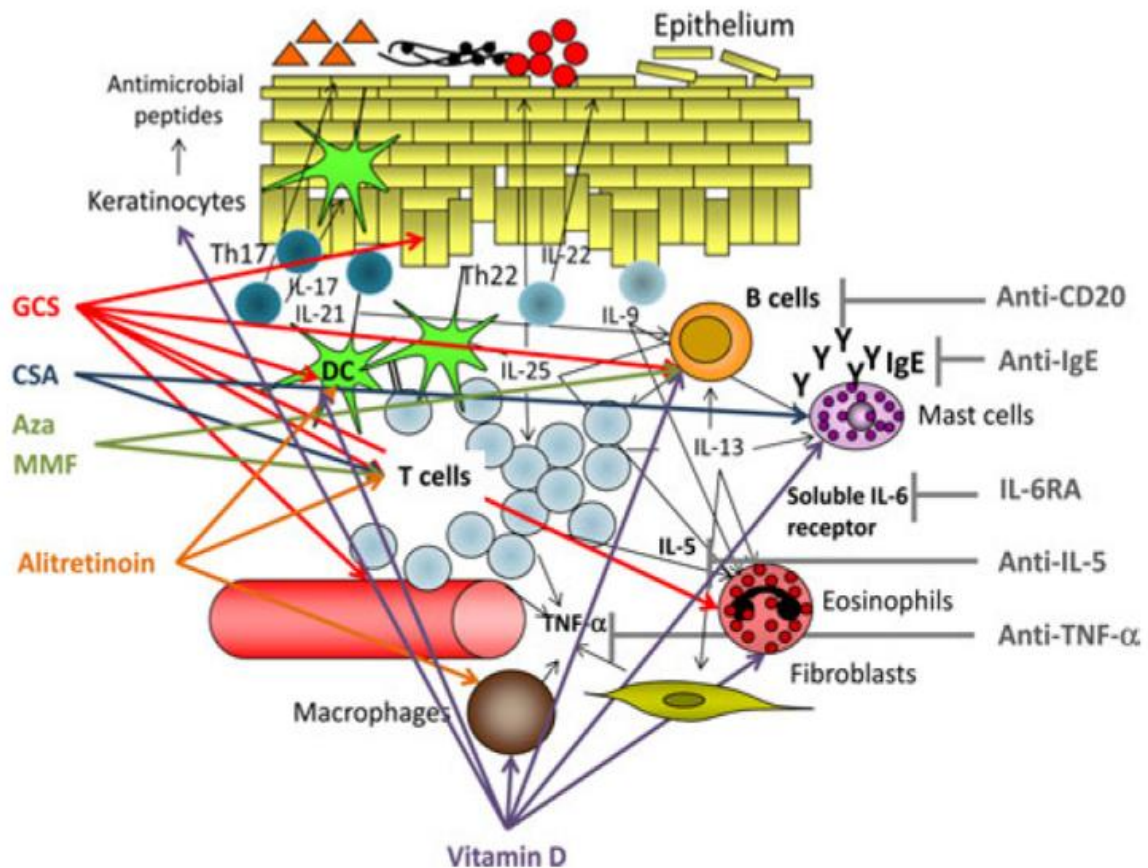


Fig 11. Cibles des traitements systémiques utilisés dans la DA. Simon et Bieber. Allergy.

2014

## **IV. CONCLUSION**

La DA est une pathologie inflammatoire chronique déterminée par des facteurs immunologiques, environnementaux et génétiques complexes. Sa prise en charge thérapeutique peut aller de la simple application d'émollients à la prescription de traitements systémiques immunosuppresseurs nécessitant une prise en charge hospitalière.

Les résultats de notre étude, comparant à long terme les 3 traitements systémiques immunosuppresseurs les plus utilisés en France dans la DA de l'adulte, sont en accord avec les données de la littérature. La CsA, le MTX et l'AZA sont des traitements efficaces et globalement bien tolérés, permettant une prescription au long cours si besoin. L'association MTX et AZA, que nous rapportons pour la 1<sup>ère</sup> fois dans cette indication, semble prometteuse pour les patients en échec de ces molécules utilisées en monothérapies ou nécessitant une diminution de leur dose en raison d'EI. Cependant, elle nécessite une surveillance rapprochée et de nouvelles études sur de plus gros effectifs.

Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la DA est un élément clef du développement de nouvelles thérapies. A l'heure actuelle, les biothérapies, bien que coûteuses, semblent prometteuses dans cette indication et nécessitent davantage d'études afin de déterminer leur place dans la stratégie thérapeutique.



# **V. BIBLIOGRAPHIE**

1. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010 Mar;24(3):317–28.
2. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *ActaDerm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44-7.
3. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994 Sep;131(3):383–96.
4. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*. 2009 Oct;161(4):878–83.
5. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):680–7.
6. Peng W, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;45(3):566–74.
7. Busmann C, Weidinger S, Novak N. Genetics of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2011 Sep;9(9):670–6.
8. Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013 Aug;68(8):974–82.
9. Weidinger S, Klopp N, Rümmler L, Wagenpfeil S, Baurecht HJ, Gauger A, et al. Association of CARD15 polymorphisms with atopy-related traits in a population-based cohort of Caucasian adults. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2005 Jul;35(7):866–72.
10. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar;113(3):565–7.
11. Novak N, Yu C-F, Busmann C, Maintz L, Peng W-M, Hart J, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy*. 2007 Jul;62(7):766–72.
12. Novak N, Kruse S, Kraft S, Geiger E, Klüken H, Fimmers R, et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2002 Oct;119(4):870–5.
13. He J-Q, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun*. 2003 Jul;4(5):385–9.
14. Weidinger S, Klopp N, Wagenpfeil S, Rümmler L, Schedel M, Kabesch M, et al. Association of a STAT 6 haplotype with elevated serum IgE levels in a population based cohort of white adults. *J Med Genet*. 2004 Sep;41(9):658–63.

15. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, Baurecht H, Mempel M, Klopp N, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet*. 2008 Aug;4(8):e1000166.
16. Kennedy MJ, Loehle JA, Griffin AR, Doll MA, Kearns GL, Sullivan JE, et al. Association of the histamine N-methyltransferase C314T (Thr105Ile) polymorphism with atopic dermatitis in Caucasian children. *Pharmacotherapy*. 2008 Dec;28(12):1495–501.
17. Yu B, Shao Y, Zhang J, Dong XL, Liu WL, Yang H, et al. Polymorphisms in human histamine receptor H4 gene are associated with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):1038–43.
18. Otsuka A, Kabashima K. Mast cells and basophils in cutaneous immune responses. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):131–40.
19. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, Chan SM, Muñoz-Planillo R, Hasegawa M, et al. Staphylococcus  $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*. 2013 Nov 21;503(7476):397–401.
20. Liu Y-J, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang Y-H, Malefyt R de W, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:193–219.
21. Saluja R, Zoltowska A, Ketelaar ME, Nilsson G. IL-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin in mast cell functions. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jun 4;
22. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):879–86.
23. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1209–15.e2.
24. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130–9.
25. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine*. 2015 Jun;73(2):311–8.
26. Hoffjan S, Stemmler S. Unravelling the complex genetic background of atopic dermatitis: from genetic association results towards novel therapeutic strategies. *Arch Dermatol Res*. 2015 Feb 19;
27. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):441–6.
28. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):214–9.
29. van den Oord RAHM, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b2433.

30. Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Apr;121(4):872–7.e9.
31. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):792–9.
32. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):773–86.e1–7.
33. Nishio Y, Noguchi E, Shibasaki M, Kamioka M, Ichikawa E, Ichikawa K, et al. Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. *Genes Immun*. 2003 Oct;4(7):515–7.
34. Paternoster L, Standl M, Chen C-M, Ramasamy A, Bønnelykke K, Duijts L, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2012 Feb;44(2):187–92.
35. Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschemdorf F, Esparza-Gordillo J, Worm M, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol*. 2007 Sep;5(9):e242.
36. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Association of variation in the LAMA3 gene, encoding the alpha-chain of laminin 5, with atopic dermatitis in a German case-control cohort. *BMC Dermatol*. 2014;14:17.
37. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):3–16.
38. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J-F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass*. 2012 May;23(3):402–14.
39. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1–34.
40. Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, Ndibazza J, Akishule D, Nampijja M, et al. Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2011 May;22(3):305–12.
41. Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo A-L, Bland JM, Mafla E, et al. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2006 May 13;367(9522):1598–603.
42. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):983–91.
43. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012 May;22(5):850–9.

44. Kisich KO, Carspecken CW, Fiéve S, Boguniewicz M, Leung DYM. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jul;122(1):62–8.
45. Ege MJ, Mayer M, Normand A-C, Genuneit J, Cookson WOCM, Braun-Fahrländer C, et al. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):701–9.
46. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Apr;117(4):817–23.
47. Pelucchi C, Galeone C, Bach J-F, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):616–22.e7.
48. Barbarot S, Gras-Leguen C, Colas H, Garrot E, Darmaun D, Larroque B, et al. Lower risk of atopic dermatitis among infants born extremely preterm compared with higher gestational age. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1257–64.
49. Sherriff A, Golding J, Alspac Study Team. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child*. 2002 Jul;87(1):26–9.
50. Thomas KS, Dean T, O’Leary C, Sach TH, Koller K, Frost A, et al. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med*. 2011;8(2):e1000395.
51. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):351–60.
52. Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):523–30.e9.
53. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*. 2013 Jul;133(7):1752–9.
54. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ. Warm, humid, and high sun exposure climates are associated with poorly controlled eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) cohort, 2004–2012. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):51–7.
55. Rehal B, Armstrong AW, Armstrong A. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985–2010. *PloS One*. 2011;6(4):e17520.
56. Schmitt J, Langan S, Williams HC, European Dermato-Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1389–98.

57. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. 2001 Feb;10(1):11–8.
58. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz*. 1993;186(1):23–31.
59. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*. 2004 Dec;140(12):1513–9.
60. Stalder J-F, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011 Aug;66(8):1114–21.
61. Housman TS, Patel MJ, Camacho F, Feldman SR, Fleischer AB, Balkrishnan R. Use of the Self-Administered Eczema Area and Severity Index by parent caregivers: results of a validation study. *Br J Dermatol*. 2002 Dec;147(6):1192–8.
62. Coutanceau C, Stalder J-F. Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatol Basel Switz*. 2014;229(3):248–55.
63. Taïeb A, Boralevi F, Seneschal J, Merhand S, Georgescu V, Taieb C, et al. Atopic Dermatitis Burden Scale - Adult: Development and Validation of a New Assessment Tool. *Acta Derm Venereol*. 2014 Aug 14;
64. Chalmers JR, Schmitt J, Apfelbacher C, Dohil M, Eichenfield LF, Simpson EL, et al. Report from the third international consensus meeting to harmonise core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME). *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1318–25.
65. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy*. 2012 Sep;67(9):1111–7.
66. Taïeb A. Which HOME for atopic dermatitis? *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1286–7.
67. Williams HC, Apfelbacher C, Chalmers JR, Schmitt J, Simpson EL, Spuls PI, et al. Clearing up misunderstandings around core outcomes for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015 Mar 27;
68. Taïeb A, Stalder J-F. Clearing up misunderstandings around core outcomes for atopic dermatitis - Reply from authors. *Br J Dermatol*. 2015 Mar 27;
69. Pascoe VL, Enamandram M, Corey KC, Cheng CE, Javorsky EJ, Sung SM, et al. Using the Physician Global Assessment in a Clinical Setting to Measure and Track Patient Outcomes. *JAMA Dermatol*. 2014 Dec 30;
70. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*. 2005 May;60(5):693–6.
71. Ersser SJ, Latter S, Sibley A, Satherley PA, Welbourne S. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004054.

72. Korting HC, Schöllmann C, Cholcha W, Wolff L, Collaborative Study Group. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010 Oct;24(10):1176–82.
73. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatol Basel Switz*. 2007;214(1):61–7.
74. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Fölster-Holst R, Ring J, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial. *Dermatol Basel Switz*. 2002;204(1):56–9.
75. Hoare C, Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2000;4(37):1–191.
76. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ*. 2007 Jun 16;334(7606):1272.
77. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2011 Feb;164(2):415–28.
78. El-Batawy MMY, Bosseila MA-W, Mashaly HM, Hafez VSGA. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009 May;54(2):76–87.
79. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005 May;52(5):810–22.
80. Czech W, Bräutigam M, Weidinger G, Schöpf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Apr;42(4):653–9.
81. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):137–40.
82. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 1994 May;130(5):634–40.
83. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;130(3):376–80.
84. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2007 May;21(5):606–19.
85. Haw S, Shin M-K, Haw C-R. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010 Feb;22(1):9–15.

86. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol*. 2000 Jan;142(1):52–8.
87. Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitamo S. Cyclosporin in atopic dermatitis: time to relapse and effect of intermittent therapy. *Br J Dermatol*. 1995 Jan;132(1):106–12.
88. Atakan N, Erdem C. The efficacy, tolerability and safety of a new oral formulation of Sandimmun-Sandimmun Neoral in severe refractory atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 1998 Nov;11(3):240–6.
89. Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2015 Jan;32(1):36–40.
90. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):949–72; quiz 973–4.
91. Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. Review of cyclosporine immunosuppressive safety data in dermatology patients after two decades of use. *J Drugs Dermatol JDD*. 2005 Apr;4(2):189–94.
92. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume J-C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003 Feb;120(2):211–6.
93. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 29;358(9287):1042–5.
94. van der Schaft J, Politiek K, van den Reek JMPA, Christoffers WA, Kievit W, de Jong EMGJ, et al. Drug survival for cyclosporin A in a long-term daily practice cohort of adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2015 Feb 13;
95. Hijnen DJ, Berge O ten, Timmer-de Mik L, Bruijnzeel-Koomen C a. FM, de Bruin-Weller MS. Efficacy and safety of long-term treatment with cyclosporin A for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2007 Jan;21(1):85–9.
96. Shaffrali FCG, Colver GB, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Experience with low-dose methotrexate for the treatment of eczema in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):417–9.
97. Balasubramaniam P, Ilchyshyn A. Successful treatment of severe atopic dermatitis with methotrexate. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Jul;30(4):436–7.
98. Goujon C, Bérard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol EJD*. 2006 Apr;16(2):155–8.
99. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):346–51.
100. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2010 Jan;24(1):43–9.



101. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr*. 2013 Mar;172(3):351–6.
102. Goujon C, Viguier M, Staumont D, Bernier C, Lahfa M, Ferrier M-C, et al. Efficacité du méthotrexate (MTX) versus ciclosporine (Cy) dans la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2014 Dec;141(12):S302.
103. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy Follow-up Study. *Cancer*. 1994 Jun 1;73(11):2759–64.
104. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006 Sep;142(9):1132–5.
105. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1100–4.
106. Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jul 1;26(5):369–75.
107. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol*. 2002 Aug;147(2):324–30.
108. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):839–46.
109. Murphy L-A, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol*. 2002 Aug;147(2):308–15.
110. Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jan;72(1):108–14.
111. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jan;68(1):29–35.
112. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Aug;128(2):353–9.
113. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 1999 Aug;26(8):1705–14.
114. Confavreux C, Saddier P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology*. 1996 Jun;46(6):1607–12.

115. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol*. 2008 Jul;159(1):198–204.
116. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jan;32(1):23–7.
117. Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. [Severe adult atopic dermatitis: treatment with mycophenolate mofetil in 8 patients]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2009 Dec;100(10):883–7.
118. Haeck IM, Knol MJ, Berge O Ten, van Velsen SGA, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1074–84.
119. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, et al. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jun;42(6):1033–40.
120. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Feb;28(2 Pt 1):189–97.
121. Keaney TC, Bhutani T, Sivanesan P, Bandow GD, Weinstein SB, Cheung LCC, et al. Open-label, pilot study examining sequential therapy with oral tacrolimus and topical tacrolimus for severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Oct;67(4):636–41.
122. Lee FJ, Frankum BS, Katelaris CH. Poor efficacy of oral tacrolimus in the treatment of severe generalized atopic eczema in adults: a small retrospective case series. *Australas J Dermatol*. 2012 Nov;53(4):295–7.
123. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):661–8.
124. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Mar 9;
125. Rath T, Rubbert A. Drug combinations with methotrexate to treat rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Oct;28(5 Suppl 61):S52–7.
126. Taïeb A, Seneschal J, Mossalayi MD. Biologics in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2012 Mar;10(3):174–8.
127. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov 1;120(5):1223–5.
128. Fernández-Antón Martínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2012 Sep;103(7):624–8.

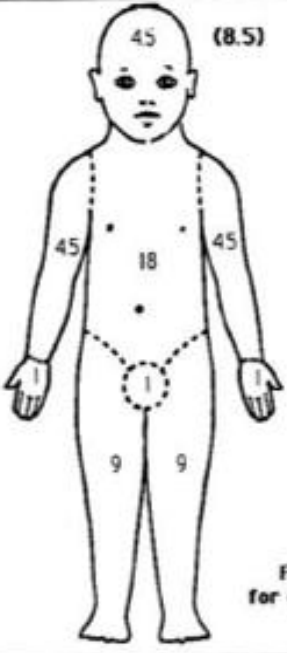
129. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course - a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2010 Dec;8(12):990–8.
130. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Aug;53(2):338–40.
131. Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon H-U, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;122(2):423–4.
132. Moul DK, Routhouska SB, Robinson MR, Korman NJ. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Jun;58(6):984–9.
133. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Mar;52(3 Pt 1):522–6.
134. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon H-U. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):122–8.
135. Otsuka A, Doi H, Egawa G, Maekawa A, Fujita T, Nakamizo S, et al. Possible new therapeutic strategy to regulate atopic dermatitis through upregulating filaggrin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):139–46.e1–10.
136. Stout TE, McFarland T, Mitchell JC, Appukuttan B, Stout JT. Recombinant filaggrin is internalized and processed to correct filaggrin deficiency. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):423–9.

## **VI. ANNEXES**

ANNEXE 1. Fiche d'évaluation du SCORAD

<b>SCORAD</b> <b>EUROPEAN TASK FORCE</b> <b>ON ATOPIC DERMATITIS</b>		INSTITUTION	
Last Name		PHYSICIAN	
First Name		<b>Topical Steroid used:</b> Potency (brand name) _____ Amount / Month _____ (6) Number of flares / Month _____	
Date of Birth:	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> DD/MM/YY		
Date of Visit	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>		

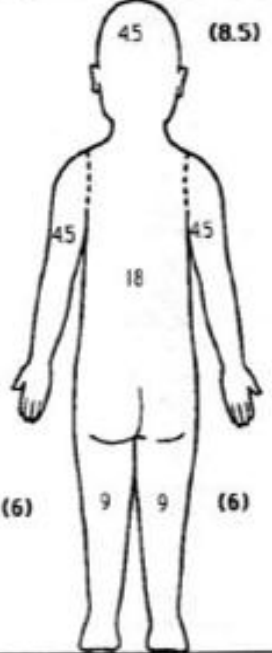
  



45 (8.5)

45 18 45

9 9



45 (8.5)

45 18 45

(6) 9 9 (6)

Figures in parenthesis for children under two years

<b>A: EXTENT</b> Please indicate the area involved	<input type="text"/>
--	----------------------

<b>B: INTENSITY</b>	<input type="text"/>	<b>C: SUBJECTIVE SYMPTOMS</b> PRURITUS+SLEEP LOSS
---------------------	----------------------	--

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema	<input type="text"/>	INTENSITY (ITERIS) (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas
Edema/Papulation	<input type="text"/>	
Oozing/crust	<input type="text"/>	
Excoration	<input type="text"/>	
Lichenification	<input type="text"/>	
Dryness	<input type="text"/>	

<b>SCORAD</b> $A/5+7B/2+C$	<input type="text"/>
----------------------------	----------------------

<b>Visual analog scale</b> (average for the last 3 days or nights)	PRURITUS (0 to 10) <input type="text"/>	SLEEP LOSS (0 to 10) <input type="text"/>
---	---	---

TREATMENT:
REMARKS:

ANNEXE 2. Fiche d'évaluation de l'EASI

**EASI: Area of Involvement**

0	1	2	3	4	5	6
No eruption	<10%	10% - 29%	30% - 49%	50% - 69%	70% - 89%	90% - 100%

<b>Erythema</b>	<b>(E)</b>
0 – None	
1 – Mild	Faintly detectable erythema: very light pink
2 – Moderate	Dull red, clearly distinguishable
3 - Severe	Deep / dark red
<b>Infiltration / Papulation</b>	<b>(I)</b>
0 – None	
1 – Mild	Barely perceptible elevation
2 – Moderate	Clearly perceptible elevation but not extensive
3 – Severe	Marked and extensive elevation
<b>Excoriations</b>	<b>(Ex)</b>
0 – None	
1 – Mild	Scant evidence of excoriations with no signs of deeper skin damage (erosion, crust)
2 – Moderate	Several linear marks of skin with some showing evidence of deeper skin injury (erosion, crust)
3 – Severe	Many erosive or crusty lesions
<b>Lichenification</b>	<b>(L)</b>
0 – None	
1 – Mild	Slight thickening of the skin discernible only by touch and with skin markings minimally exaggerated
2 – Moderate	Definite thickening of the skin with skin markings exaggerated so that they form a visible criss-cross pattern
3 - Severe	Thickened indurated skin with skin markings visibly portraying an exaggerated criss-cross pattern

Head / Neck	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area}^{(1)} \times 0.1$	$( \quad + \quad + \quad + \quad ) \times \quad \times 0.1 =$	
Trunk	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area}^{(1)} \times 0.3$	$( \quad + \quad + \quad + \quad ) \times \quad \times 0.3 =$	
Upper limbs	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area}^{(1)} \times 0.2$	$( \quad + \quad + \quad + \quad ) \times \quad \times 0.2 =$	
Lower limbs	$(E + I + Ex + L) \times \text{Area}^{(1)} \times 0.4$	$( \quad + \quad + \quad + \quad ) \times \quad \times 0.4 =$	
EASI	Sum of the above four body areas		Total Score=

## ANNEXE 3. Fiche d'évaluation du POEM



### POEM for self-completion

Patient Details: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Please circle one response for each of the seven questions below about your eczema. Please leave blank any questions you feel unable to answer.

1. Over the last week, on how many days has your skin been itchy because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

2. Over the last week, on how many nights has your sleep been disturbed because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

3. Over the last week, on how many days has your skin been bleeding because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

4. Over the last week, on how many days has your skin been weeping or oozing clear fluid because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

5. Over the last week, on how many days has your skin been cracked because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

6. Over the last week, on how many days has your skin been flaking off because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

7. Over the last week, on how many days has your skin felt dry or rough because of your eczema?

No days      1-2 days      3-4 days      5-6 days      Every day

Total POEM Score (Maximum 28):

### How is the scoring done?

Each of the seven questions carries equal weight and is scored from 0 to 4 as follows:

No days	= 0
1-2 days	= 1
3-4 days	= 2
5-6 days	= 3
Every day	= 4

### What does a poem score mean?

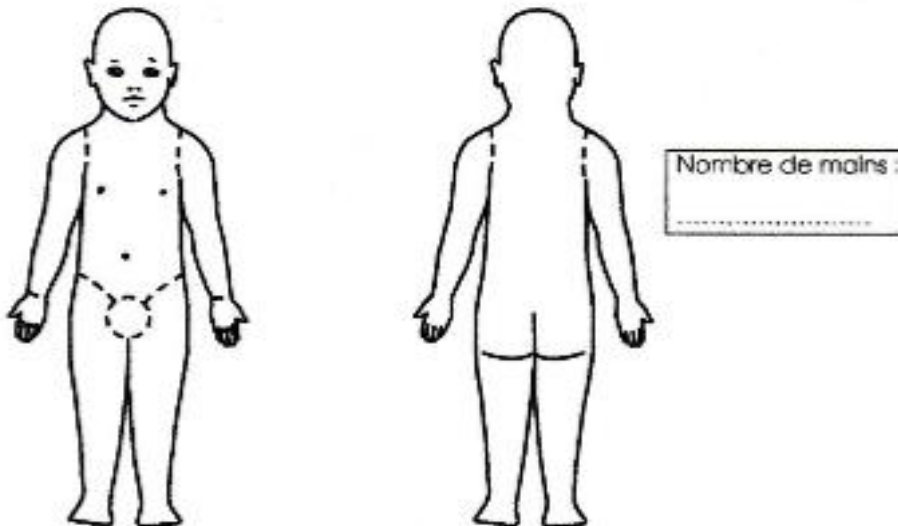
To help patients and clinicians to understand their POEM scores, the following bandings have been established (see references below):

• 0 to 2	= Clear or almost clear
• 3 to 7	= Mild eczema
• 8 to 16	= Moderate eczema
• 17 to 24	= Severe eczema
• 25 to 28	= Very severe eczema

<h1>Patient-Oriented SCORAD</h1>	
Nom : .....	Prénom : .....
Date de naissance : .....	Date du jour : .....

I. Évaluez la surface de peau atteinte par l'eczéma (là où la peau est rouge et démange) en prenant en compte les 3 derniers jours :

Coloriez sur la silhouette les zones atteintes ET En prenant comme mesure la main de votre enfant, doigts inclus, quelle surface (« en nombre de mains ») est atteinte par l'eczéma ?



II.A. Sur la peau saine (c'est-à-dire sans eczéma), la peau est-elle sèche ?

SÉCHERESSE	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS SÈCHE 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II.B. Quel était l'aspect de l'eczéma sur les 3 derniers jours ?

La peau atteinte par l'eczéma était-elle rouge ?

ROUGEUR	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS ROUGE 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La peau atteinte par l'eczéma était-elle gonflée ?

GONFLEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS GONFLÉE 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Y avait-il des croûtes, des zones où la peau atteinte par l'eczéma suintait ?

CROÛTES/SUINTEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y avait-il des traces de grattage sur la peau atteinte par l'eczéma ?

TRACES DE GRATTAGE	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La peau était-elle épaisse ?

ÉPAISSISSEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La peau saignait-elle par endroits à cause de l'eczéma ?  
Avez-vous retrouvé du sang dans le lit ou sur le pyjama ?

SAIGNEMENT	OUI	NON
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y avait-il des fissures sur vos mains ou vos pieds  
à cause de l'eczéma ?

FISSURES	OUI	NON
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La peau pelait-elle à cause de l'eczéma ?

LA PEAU PÊLE	OUI	NON
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### III. Dans les trois derniers jours, à cause de l'eczéma

- Avez-vous été gêné par des démangeaisons (voir ci-dessous) ?
- Le sommeil était-il perturbé (voir ci-dessous) ?

De quelle façon les démangeaisons et la perturbation du sommeil étaient-elles gênantes ?  
« 0 » signifie pas du tout, « 10 » le pire imaginable.

DÉMANGEAISONS  0    10

TROUBLES DU SOMMEIL  0    10

ANNEXE 5. Questionnaire CDLQI

The aim of this questionnaire is to "measure" how much your skin problem has affected you over the last week. Please tick ✓ one box for each question

	Very much	Quite a lot	Only a little	Not at all
1) Over the last week, how <b>itchy</b> , " <b>scratchy</b> ", <b>sore</b> or <b>painful</b> has your skin been?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) Over the last week, how <b>embarrassed</b> or <b>self conscious</b> , <b>upset</b> or <b>sad</b> have you been because of your skin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) Over the last week, how much has your skin affected your <b>friendships</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) Over the last week, how much have you changed or worn <b>different</b> or <b>special clothes/shoes</b> because of your skin?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) Over the last week, how much has your skin trouble affected <b>going out</b> , <b>playing</b> , or <b>doing hobbies</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) Over the last week, how much have you avoided <b>swimming</b> or <b>other sports</b> because of your skin trouble?				
7) <u>Last week</u> , was it <b>school time</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>If school time:</b> Over the last week, how much did your skin affect your <b>school work</b> ?				
<b>OR</b>				
was it <b>holiday time</b> ?				
<b>If holiday time:</b> How much over the last week, has your skin problem interfered with your enjoyment of the <b>holiday</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) Over the last week, how much trouble have you had because of your skin with other people <b>calling you names</b> , <b>teasing</b> , <b>bullying</b> , <b>asking questions</b> or <b>avoiding you</b> ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) Over the last week, how much has your <b>sleep</b> been affected by your skin problem?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) Over the last week, how much of a problem has the <b>treatment</b> for your skin been?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**DLQI – Dermatology Life Quality Index**

**Au cours des 7 derniers jours :**

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir ou brûlé(e)** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
  
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e) ou complexé(e)** par votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout
  
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres ou vos loisirs** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement empêché de travailler ou étudier** ?  
<sub>3</sub> Oui    <sub>0</sub> Non    <sub>0</sub> Non concerné(e)  
  
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail ou vos études** ?  
<sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos **relations avec votre conjoint(e), vos amis ou votre famille** ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre **vie sexuelle** difficile ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)
  
10. Le **traitement** que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?  
<sub>3</sub> Enormément    <sub>2</sub> Beaucoup    <sub>1</sub> Un peu    <sub>0</sub> Pas du tout    <sub>0</sub> Non concerné(e)

**Score final DLQI : ..... (0-30)**