

Recommandations françaises pour la prise en charge de la dermatite atopique



TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES | 5 |
| I. INTRODUCTION | 7 |
| II. OBJECTIF ET METHODES | 7 |
| III. TEXTE DES RECOMMANDATIONS | 17 |
| 1. Point de vue du patient et impact de la maladie | 17 |
| a. Point de vue du patient sur sa DA, besoins en termes de traitement et de soins | 17 |
| b. Impact de la DA sur la vie de famille | 18 |
| c. Impact de la DA sur la vie au travail. Risques chez les patients ayant une DA au début/pendant leur vie professionnelle. Conseil des patients atteints de DA pour leur vie professionnelle. | 19 |
| 2. Comorbidités associées à la dermatite atopique | 19 |
| a. Prise en charge des comorbidités atopiques chez l'enfant et chez l'adulte (conjonctivite allergique, rhinite allergique, asthme, allergie alimentaire) | 19 |
| b. Prise en charge des autres comorbidités (comorbidités cardiovasculaires, osseuses, néoplasiques, troubles de la santé mentale, maladies auto-immunes et maladies inflammatoires) associées à la dermatite atopique | 20 |
| 3. Traitements émoullissants et hygiène cutanée | 24 |
| a. Traitements émoullissants | 24 |
| b. Hygiène cutanée | 25 |
| 4. Traitements anti-inflammatoires topiques | 25 |
| a. Dermocorticoïdes | 25 |
| b. Inhibiteurs de calcineurine topiques | 27 |
| c. Inhibiteurs de PDE4 topiques | 28 |
| d. Inhibiteurs de JAK topiques | 28 |
| 5. Complications infectieuses et traitements antimicrobiens | 29 |
| a. Infections bactériennes | 29 |
| b. Infections virales | 30 |
| c. Infections fongiques | 30 |
| 6. Traitement du prurit | 31 |
| a. Anti prurigineux topiques | 31 |
| b. Anti histaminiques systémiques | 31 |
| c. Antagonistes aux récepteurs des opioïdes | 32 |
| d. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine | 32 |
| 7. Photothérapie et photo chimiothérapie | 32 |
| 8. Traitements systémiques | 33 |
| a. Traitements systémiques conventionnels | 34 |
| i) Azathioprine | 34 |
| ii) Ciclosporine | 35 |
| iii) Corticothérapie systémique | 36 |
| iv) Méthotrexate | 36 |
| v) Mycophénolate mofétil | 36 |
| b. Biothérapies | 37 |
| i) Dupilumab | 37 |
| ii) Lébrigizumab | 38 |
| iii) Némolizumab | 38 |

| | |
|--|-----------|
| iv) Omalizumab | 39 |
| v) Tralokinumab | 39 |
| c. Inhibiteurs de Janus Kinases | 40 |
| i) Abrocitinib | 40 |
| ii) Baricitinib | 41 |
| iii) Upadacitinib | 42 |
| iv) Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) | 43 |
| d. Comparaison d'efficacité et de tolérance des traitements systémiques conventionnels, biothérapies et inhibiteurs de JAK. | 43 |
| i) Efficacité | 43 |
| ii) Tolérance | 45 |
| e. Autres traitements systémiques | 46 |
| i) Alitrétinoïde | 46 |
| ii) Autres traitements | 46 |
| f. Bénéfice apporté par l'association de traitements systémiques pour le contrôle de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie | 46 |
| g. Allègement thérapeutique ou modification du traitement en cours en cas de rémission | 46 |
| 9. Mesures environnementales | 48 |
| a. Acariens | 48 |
| b. Phanères d'animaux | 48 |
| c. Pollens | 48 |
| d. Exercice/transpiration/activité physique | 49 |
| e. Vêtements | 49 |
| f. Qualité de l'eau | 49 |
| g. Fumée de tabac | 49 |
| 10. Dermatite atopique et alimentation | 50 |
| a. Allergènes alimentaires | 50 |
| b. Probiotiques dans la prise en charge de la DA | 51 |
| c. Compléments alimentaires et vitamines dans la prise en charge de la DA | 51 |
| d. Adaptation de la diversification alimentaire en prévention secondaire dans la DA | 52 |
| 11. Immunothérapie spécifique allergénique | 52 |
| 12. Traitements alternatifs et/ou complémentaires | 53 |
| a. Herbes chinoises | 53 |
| b. Acupuncture | 54 |
| c. Phytothérapie | 54 |
| d. Homéopathie | 54 |
| e. Climatothérapie d'altitude | 55 |
| f. Cures thermales | 55 |
| 13. Prise en charge psychologique | 55 |
| 14. Éducation thérapeutique | 56 |
| a. Efficacité et intérêt de l'éducation thérapeutique (ETP) pour les patients atteints de DA | 56 |
| b. Dépistage et prise en charge de la corticophobie | 57 |
| 15. Prise en charge de la femme enceinte, allaitante ou des adultes avec désir de conception | 58 |
| a. Femme enceinte | 58 |
| b. Femme allaitante | 60 |
| c. Désir de conception | 60 |
| 16. Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent | 61 |

| | |
|---|-------------------------------------|
| 17. Prise en charge du sujet âgé _____ | 66 |
| IV. ALGORITHME _____ | 68 |
| V. RÉFÉRENCES _____ | 69 |
| VI. ANNEXES _____ | <i>Error! Bookmark not defined.</i> |
| Annexe 1. Grille AGREE II _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 2. Équations de recherche _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 3. Flow chart des RS _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 4. Tableaux d'extraction des RS incluses _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 5. Liste des RS exclues et causes d'exclusion _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 6. Grille vierge extraction des données _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 7. Groupe d'experts _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 8. Groupe de relecture _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 9. Boîte à outils _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 10. Tableaux de synthèse sur les modalités de prescription et surveillance des traitements systémiques _____ | Error! Bookmark not defined. |
| Annexe 11. Liste des professions à haut risque d'eczéma des mains _____ | Error! Bookmark not defined. |

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

AH : Anti Histaminiques

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP-HP : Assistance Publique – Hopitaux de Paris

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CEBD : *Centre of Evidence Based Dermatology*

CDP : Centre de Preuves en Dermatologie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DA : Dermatite Atopique

DC : Dermocorticoïdes

DFI : *Dermatitis Family Index*

DLQI : *Dermatology Life Quality Index*

EASI : *Eczema Area and Severity Index*

ECR : Essai Clinique Randomisé

EDF : *European Dermatology Forum*

EI : Effets Indésirables

EMA : Agence Européenne du Médicament

ETFAD : *European Task Force of Atopic Dermatitis*

ETP : Education Thérapeutique du Patient

GREAT : Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique

GT : Groupe de Travail

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : *Hazard Ratio*

HSV : Herpes Simplex Virus

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

ICT : Inhibiteurs de Calcineurine Topiques

IDM : Infarctus Du Myocarde
IGA : *Investigator Global Assessment*
ITA : Immunothérapie Spécifique Allergénique
JAK : Janus Kinases
MA : Méta-Analyse
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MMF : Mycophénolate Mofetil
NRS : *Numerating Rating Scale*
OR : Odds Ratio
PA : Patients-Années
PDE4 : Phosphodiesterase 4
PIH : Prescription Initiale Hospitalière
POEM : *Patient Oriented Eczema Measure*
RR : Risque Relatif
RS : Revue Systématique
SASSAD : *Six Area, Six Signs Atopic Dermatitis*
SCORAD : *Scoring Atopic Dermatitis*
SFD : Société Française de Dermatologie
SIR : *Standardized Incidence Ratio*
TSA : Trouble du Spectre Autistique
VZV : Varicelle Zona Virus

I. INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente et la plus précoce des manifestations cliniques de l'atopie.

D'origine multifactorielle, elle fait intervenir : 1) des prédispositions génétiques avec une altération innée de la fonctionnalité de la barrière cutanée et une cascade inflammatoire due à un défaut de régulation de l'immunité innée et adaptative ; 2) une anomalie de diversité du microbiome cutané et digestif et 3) des facteurs environnementaux multiples.

Cette maladie fréquente (entre 10 et 20 % de la population pédiatrique en Europe et 4-5 % des adultes en France [1]) fait encore l'objet d'une grande disparité de prise en charge. Une étude française retrouvait une prévalence annuelle de 8,8 % chez les enfants de 6-7 ans et 10 % chez les adolescents de 13-14 ans [2].

Malgré la multiplication des traitements systémiques actuellement disponibles, dont la place mérite d'être précisée, une prise en charge globale et multidisciplinaire reste nécessaire pour permettre un contrôle satisfaisant de la maladie. Cela fait intervenir les traitements de prévention primaire, les traitements topiques et systémiques, l'éducation thérapeutique, l'accompagnement des familles dont la qualité de vie est altérée ainsi que la recherche et la prise en charge des facteurs favorisants.

En septembre 2022 sont parues les recommandations européennes pour la prise en charge de la DA qui se sont basées sur des revues systématiques (RS) de la littérature, publiées jusqu'en 2020. Ces recommandations nécessitent d'être adaptées à la France et aux spécificités de notre système de santé, d'être actualisées au vu des nouvelles thérapeutiques disponibles depuis 2020 et d'en majorer la praticité.

Le groupe GREAT (Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique) de la Société Française de Dermatologie (SFD) et le Centre de Preuves en Dermatologie (CDP) ont ainsi proposé de réaliser des recommandations françaises pour la prise en charge de la DA en synthétisant et en actualisant les recommandations européennes, selon la méthode ADAPTE [3] et en abordant d'autres questions d'intérêt pour permettre ainsi une prise en charge optimale facilitée et harmonisée des patients en France. Des vignettes cliniques seront réalisées ultérieurement pour répondre de manière pratique à certaines situations précises (hiérarchie des traitements systémiques, comorbidités, formes cliniques particulières).

II. OBJECTIF ET METHODES

1. Objectif

L'objectif de ce travail était de synthétiser et de mettre à jour les recommandations européennes, avec l'accord de l'EDF (*European Dermatology Forum*), et d'adapter leur contenu au contexte du système de santé français afin d'augmenter leur praticabilité. La mise à jour de la recherche bibliographique a concerné la période de mars 2020 (date de la fin de recherche bibliographique pour les recommandations européennes) à décembre 2022 (date de fin de recherche bibliographique pour les recommandations françaises). Un algorithme décisionnel simple a été réalisé pour synthétiser ce travail.

Champ des recommandations françaises : DA constituée et sa prise en charge. La question de la prévention primaire, qui est partiellement traitée dans les recommandations européennes, n'est pas abordée dans ces recommandations françaises.

Public concerné : dermatologues, allergologues, pédiatres, immunologues, médecins généralistes, pharmaciens, médecins du travail, personnels paramédicaux et patients/parents.

2. Méthodologie générale

La méthodologie utilisée repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail (GT), des avis formalisés des experts et des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, par l'absence de conflits d'intérêt du GT et l'absence de financement par l'industrie de ces recommandations.

3. Groupe de travail

Un GT multidisciplinaire regroupant praticiens hospitaliers et libéraux a été constitué. Les conflits d'intérêts des 3 dernières années vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique en lien avec la DA (honoraires en tant qu'orateur, investigateur, consultant..., frais d'inscription, hospitalité) ont été évalués selon le guide de déontologie « Déclaration d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts » élaboré par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mars 2023 [4]. Les membres du GT ont rempli une déclaration de liens d'intérêts.

Il comprend :

| Prénom Nom | Statut lors de la réalisation de ces recommandations | Spécialité | Établissement | Rôle |
|-----------------------------------|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| Marie-Sylvie Doutre | PU-PH | Dermatologie | CHU de Bordeaux | Présidente du groupe de travail |
| Nina Sigg | PH | Dermatologie | CHU d'Angers | Chef de projet, Membre du groupe de travail – bloc 1 |
| Cécile Ertus | Dr Junior | Dermatologie | CHU de Rennes | Membre du groupe de travail – bloc 5 |
| Charlotte Hurson | Dr Junior | Allergologie | CHU de Strasbourg | Membre du groupe de travail – bloc 3 |
| Noémie Lachaume | PH | Pédiatrie | Hôpital Louis Mourier, Colombes | Membre du groupe de travail – bloc 1 |
| Damien Lannoy | MCU-PH | Pharmacie | CHU de Lille | Membre du groupe de travail – bloc 3 et 4 |
| Baptiste Mille | Interne | Dermatologie | CHU de Lille | Membre du groupe de travail – bloc 4 |
| François Payot | Médecin libéral | Pédiatrie- Allergologie | Lyon | Membre du groupe de travail – bloc 2 |
| Dominique Penso- Assathiany | Médecin libéral | Dermatologie | Ile de France | Membre du groupe de travail – bloc 3 |

| | | | | |
|------------------|-----------------|--------------|---------------|--------------------------------------|
| Emma Proux | Interne | Dermatologie | CHU de Nantes | Membre du groupe de travail – bloc 4 |
| Victoire Reynaud | Interne | Dermatologie | CHU de Lyon | Membre du groupe de travail – bloc 5 |
| Pascale Zukervar | Médecin libéral | Dermatologie | Lyon | Membre du groupe de travail – bloc 2 |

Groupe d'aide méthodologique associé au groupe de travail :

| Prénom Nom | Statut | Spécialité | Établissement |
|---------------|-----------------------------|--------------|---|
| Sophie Leducq | CCA / <i>Visitor fellow</i> | Dermatologie | CHU de Tours <i>Centre of Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, United Kingdom</i> |
| Julio Tannous | Coordinateur du CDP | Dermatologie | Société Française de Dermatologie, Paris |

Un comité de pilotage a été constitué :

| Prénom Nom | Statut | Spécialité | Établissement |
|-------------------------|---|--------------|---------------------------|
| Sébastien Barbarot | PU-PH, vice-président du CDP | Dermatologie | CHU de Nantes |
| Olivier Chosidow | PU-PH, président du CDP | Dermatologie | AP-HP |
| Bernard Guillot | PU-PH, vice-président du CDP | Dermatologie | Université de Montpellier |
| Delphine Staumont-Sallé | PU-PH, présidente du GREAT, membre du CDP | Dermatologie | CHU de Lille |

4. Validation des recommandations européennes

Les recommandations européennes ont été analysées selon la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (AGREE II) [5] de manière indépendante par le chef de projet (N.Sigg) et 2 membres du GT (S.Leducq et J.Tannous). La grille AGREE II est un outil servant à évaluer la rigueur méthodologique et la transparence du processus d'élaboration des recommandations. Au vu des scores obtenus dans chaque domaine, les recommandations européennes ont été validées (Annexe 1).

5. Définition des questions abordées

Le GT et le comité de pilotage se sont réunis le 29 août 2022 à la Maison de la Dermatologie pour définir les questions traitées dans les recommandations françaises en se basant sur les questions abordées par les recommandations européennes. L'ensemble de ces questions ont été réparties en 5 blocs. Des nouvelles questions, partiellement ou non traitées dans les recommandations européennes mais pertinentes pour la prise en charge des patients, ont été définies (*en italique*).

Bloc 1. Point de vue du patient et dimension psychosociale

Dimension psycho-sociale

a. Point de vue du patient et impact de la maladie

- Quel est le point de vue du patient sur sa DA ?

- Quels sont ses besoins en termes de traitement et de soins ?
- *Quel est l'impact de la DA sur la vie de famille ?*
- Quel est l'impact de la DA sur la vie au travail ? Quels sont les risques chez les patients ayant une DA au début /pendant leur vie professionnelle ? Comment conseiller les patients ayant une DA pour leur vie professionnelle ?

b. Prise en charge psychologique

- Quel est l'intérêt de la prise en charge psychologique pour les patients atteints de DA ?

Education thérapeutique

- *Quelle est l'efficacité / intérêt de l'éducation thérapeutique (ETP) pour les patients atteints de DA ?*
- *Comment dépister et prendre en charge la corticophobie ?*

Bloc 2. Mesures et traitements associés

a. Mesures environnementales

- Quel est le rôle des facteurs environnementaux dans l'exacerbation de la DA ?
- L'éviction de ces facteurs peut-elle prévenir une exacerbation de la DA et/ou permettre une rémission plus longue ?

b. Dermatite atopique et alimentation

- Dans quelle(s) situation(s) proposer un bilan allergologique alimentaire ?
- Dans quelle(s) situation(s) proposer un régime d'éviction alimentaire ?
- Les probiotiques sont-ils recommandés pour la prise en charge de la DA ?
- *Les compléments alimentaires et les vitamines sont-ils recommandés pour la prise en charge de la DA ?*
- *Comment adapter la diversification alimentaire en prévention secondaire dans la DA ?*

Bloc 3. Traitements topiques, place des antimicrobiens et prise en charge du prurit

Complications infectieuses et traitements anti microbiens

a. Infections bactériennes

- *Dans quelle(s) situation(s) doit-on réaliser un prélèvement microbiologique ?*
- *Quel est l'intérêt des antiseptiques dans la DA ?*
- Comment traiter les complications bactériennes ?
- Quelle conduite à tenir vis-à-vis des traitements anti-inflammatoires topiques en cas de colonisation/infection bactérienne ?

b. Infections virales

- *Dans quelle(s) situation(s) doit-on réaliser un prélèvement microbiologique ?*
- *Quel(s) prélèvement(s) doit on réaliser ?*
- Comment traiter les complications virales ?
- Quelle conduite à tenir vis-à-vis des traitements anti-inflammatoires topiques en cas d'infection virale ?

c. Infections fongiques

- Comment traiter les complications fongiques ?

Traitements topiques et hygiène cutanée

a. Emollients et hygiène cutanée

- Quels émoullients peuvent-ils être recommandés chez les patients atteints de DA ?
- *Quelle place pour les bains en prévention secondaire ?*

b. Traitements anti-inflammatoires topiques

- Quelle est l'efficacité et la tolérance des anti-inflammatoires topiques de la DA ?

Traitement du prurit

Existe-t-il des options de traitements spécifiques pour soulager le prurit dans la DA ?

Bloc 4. Traitements systémiques et photothérapie

a. Photothérapie et photochimiothérapie

- Quelle est l'efficacité et la tolérance des différentes modalités de photo(chimio)thérapie pour les patients atteints de DA ?

b. Traitements immunosuppresseurs et immunorégulateurs

- Quelle est l'efficacité et la tolérance des traitements systémiques pour la DA ?

- *Sur quels critères proposer un allègement thérapeutique ou modifier le traitement en cours en cas de rémission ?*

- L'association de traitements systémiques peut-elle apporter un bénéfice pour le contrôle de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie ?

c. Immunothérapie spécifique allergénique

- Quelle est l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie spécifique pour les patients atteints de DA ?

d. Traitements alternatifs et/ou complémentaires

- Quelle est l'efficacité et la tolérance des traitements alternatifs et/ou complémentaires (médecine chinoise, acupuncture, homéopathie, climatothérapie, cures thermales...) pour les patients atteints de DA ?

Bloc 5. Situations particulières

a. Approche globale des comorbidités

- *Quelle place pour la prise en charge des comorbidités atopiques chez l'enfant et chez l'adulte ? (conjonctivite, rhinite, asthme, allergies alimentaires)*

- *Quelle place pour la prise en charge des autres comorbidités (comorbidités cardiovasculaires, thrombo-emboliques, osseuses, néoplasiques, troubles de la santé mentale, maladies inflammatoires et maladies auto-immunes) associées à la DA ?*

b. Prise en charge de l'enfant / adolescent

- Existe-t-il des différences entre les enfants/adolescents et les adultes atteints de DA en ce qui concerne :

l'utilisation des émoullients ?

l'utilisation d'un traitement anti-inflammatoire topique ?

l'utilisation d'un traitement systémique ?

l'utilisation de mesures de soutien associées ?

c. Prise en charge de la femme enceinte / allaitante / ou des adultes avec désir de conception

- Quelles sont les principales différences dans la prise en charge de la DA chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les adultes prévoyant d'avoir un enfant ?

e. Prise en charge du sujet âgé

- *Quelles sont les principales différences dans la prise en charge de la DA chez les sujets âgés ?*

6. Recherche documentaire, sélection des articles et extraction des données

a. Recherche documentaire (Figure 1)

Pour l'élaboration des recommandations européennes, l'EDF a utilisé les ressources mises à disposition par le *Centre of Evidence Based Dermatology* (CEBD) de Nottingham (*Atopic dermatitis review map*). Le CEBD a mis en ligne par thème l'ensemble des RS publiées dans la DA ; cette base de données a été mise à jour jusqu'en mars 2021 (<https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/cebd/resources/eczema-systematic-reviews.aspx>). Les recommandations européennes ont examiné l'ensemble des RS publiées depuis 2013 conformément aux questions identifiées mais la date de fin d'inclusion des RS n'était pas identique pour toutes les questions : la plupart des RS ont été incluses jusqu'en mars 2020 excepté pour certaines questions thérapeutiques pour lesquelles la date de fin d'inclusion était postérieure (juillet 2022).

Nous avons utilisé la même méthodologie pour la recherche documentaire :

i) Pour les questions déjà abordées dans les recommandations européennes, nous avons utilisé la méthode suivante :

- identification des RS à partir de la base de données du CEBD pour inclure les RS publiées de mars 2020 à mars 2021,
- depuis mars 2021, la base de données CEBD n'est plus actualisée. L'équation de recherche du CEBD a donc été utilisée sur MEDLINE et a permis d'identifier les RS publiées de mars 2021 au 31/12/2022 (date de fin d'inclusion des RS pour les recommandations françaises).

ii) Pour les questions non abordées dans les recommandations européennes nous avons utilisé la méthode suivante :

- identification des RS à partir de la base de données du CEBD pour inclure les RS publiées de 2013 à mars 2021,
 - identification des RS de mars 2021 à décembre 2022 par l'équation de recherche du CEBD.
- Cette recherche documentaire a été réalisée du 1/11/2022 au 31/12/2022 (date de fin d'inclusion des RS) par un membre du GT travaillant au sein du CEBD (S.Leducq).

Enfin, dans le cas des questions non abordées par les recommandations européennes, si aucune RS ne répondait aux critères d'inclusion, une recherche documentaire était réalisée avec des équations de recherche élaborées pour chaque question pour la sélection d'essais randomisés ou études observationnelles (Annexe 2). L'identification de ces études a été faite par 2 membres du GT (S.Leducq, N.Sigg).

Les questions sans données suffisantes dans la littérature ont été posées aux experts.

iii) Pour les traitements systémiques :

Nous avons principalement utilisé la revue systématique vivante et la méta-analyse (MA) en réseau de Drucker et al., disponible sur le site "eczema therapies" dont la dernière mise à jour utilisée pour les recommandations françaises est celle de juillet 2022. Cette RS avec MA en réseau permet de comparer les traitements systémiques qu'ils aient ou pas été comparés directement dans des essais « face à face ».

Pour apporter davantage de données sur des questions précises (comparaison d'efficacité des traitements systémiques dans des essais face à face), nous avons inclus par ailleurs les données de 2 ECR.

Pour le partage et la gestion des références bibliographiques au sein du GT, le logiciel Zotero® a été utilisé.

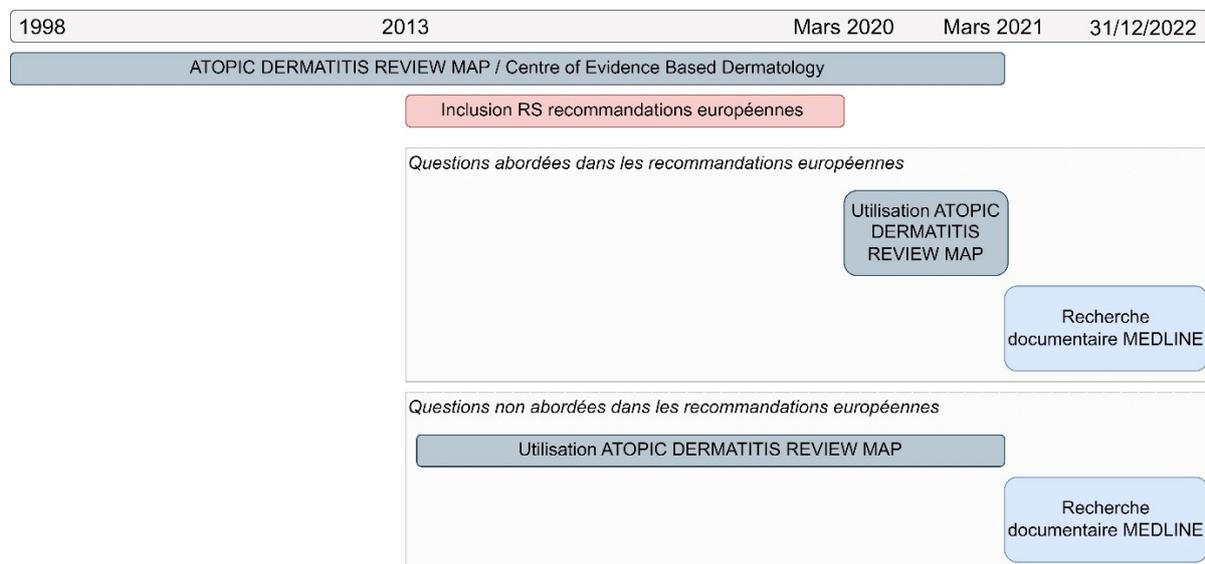


Figure 1. Méthodologie de la recherche bibliographique

b. Sélection des revues systématiques

La sélection des RS a eu lieu en 2 étapes : sur titre et résumé puis sur texte complet par binôme/trinôme de façon indépendante selon les critères d'inclusion.

Les critères d'inclusion étaient identiques à ceux utilisés par les recommandations européennes :

- RS de la littérature, avec ou sans méta-analyse (MA) ;
- portant exclusivement sur la dermatite atopique ;
- en lien avec les questions définies pour les recommandations.

De plus, les RS déjà incluses dans les recommandations européennes étaient exclues.

Pour évaluer la qualité méthodologique des RS, il a été décidé d'utiliser la grille AMSTAR II. Chaque binôme/trinôme a évalué les RS incluses sur texte entier en doublon indépendant. En cas de score élevé, modéré ou faible (*high, moderate or low*) de la grille AMSTAR II, la RS était incluse.

L'exclusion d'une RS était discutée si score très faible (*critically low*) et au moins 2 critères sur 3 parmi :

- absence d'évaluation des risques de biais ;
- recherche bibliographique insuffisante : 1 seule base de données, non réalisée en doublon indépendant pour la sélection et l'extraction des données ;
- absence de protocole.

En cas de désaccord lors de la sélection des articles, un autre membre du GT était sollicité pour adjudication.

Concernant les questions portant sur les traitements systémiques, la MA en réseau de Drucker et al. [6] publiée en 2020 et mise à jour en juillet 2022 a été utilisée pour l'argumentaire. Elle a été complétée éventuellement de RS identifiées selon la méthodologie décrite plus haut.

Le flow chart des RS est fourni en Annexe 3, les tables d'extraction des RS incluses en Annexe 4 et la liste des RS exclues avec la cause de leur exclusion en Annexe 5.

c. Extraction des données

Une grille pré-remplie rédigée par S. Leducq, J.Tannous et N.Sigg et validée par le comité de pilotage a été diffusée aux binômes/trinômes pour l'extraction standardisée des données (Annexe 6).

L'extraction des données par chaque binôme/trinôme a eu lieu de mars à juin 2023 selon la grille pré-remplie en doublon indépendant. (Annexe 4)

Une réunion en distanciel s'est tenue le 10 mars 2023 pour présenter la méthodologie aux membres du GT.

Une réunion de 2 journées en présentiel à la Maison de la Dermatologie s'est tenue le 20 et 21 avril 2023 pour faire le point d'avancement de chaque binôme.

7. Adaptation des recommandations européennes et synthèse des études

Pour chaque question traitée dans les recommandations européennes, une traduction synthétique en français a été réalisée par le binôme/trinôme. Un paragraphe de mise à jour avec les nouvelles données de la littérature a été rédigé et intégré à celui des recommandations européennes.

Pour les nouvelles questions, chaque binôme/trinôme a rédigé un argumentaire de réponse en se basant sur les RS incluses et a attribué un niveau de recommandation selon la nomenclature suivante :

| Force | Phrasé | Symboles |
|---------------------------------------|---|----------|
| Forte recommandation pour | "Nous recommandons..." | ↑↑ |
| Faible recommandation pour | "Nous suggérons..." | ↑ |
| Pas de recommandation | "Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant..." | 0 |
| Faible recommandation à l'encontre de | "Nous suggérons de ne pas..." | ↓ |
| Forte recommandation à l'encontre de | "Nous recommandons de ne pas..." | ↓↓ |

Les paragraphes rédigés par les binômes/trinômes ont été relus par la présidente du GT (M-S. Doutré) et présentés au comité de pilotage en visioconférence le 29 juin 2023.

L'ensemble des argumentaires écrits pour les 5 blocs a été synthétisé et mis en commun par M-S. Doutré, S.Leducq, J.Tannous et N.Sigg lors d'un séminaire présentiel le 6 et 7 juillet 2023.

8. Avis des experts

Le groupe d'experts français consultés (Annexe 7) a été établi par la présidente du GT (M-S.Doutre), et deux membres du comité de pilotage (S.Barbarot, D. Staumont-Sallé). Chaque expert a reçu le document du GT ainsi que 14 questions pour lesquelles le GT n'a pas trouvé dans la littérature de réponse précise. Ils ont ensuite donné leur avis de façon indépendante au cours d'une journée le 14 septembre 2023 (entretien individuel des experts avec le GT en présentiel ou en distanciel). Les commentaires et réponses aux questions ont été intégrés au manuscrit par le GT sous la forme d'un encart « avis d'experts », selon la nomenclature suivante :

| | |
|-------------------|-------------------|
| Opinion d'experts | Opinion d'experts |
|-------------------|-------------------|

9. Groupe de lecture

Le groupe de lecture a été constitué après sollicitation des présidents de sociétés savantes françaises des disciplines impliquées dans la prise en charge de patients ayant une DA et a également inclus certains membres du CDP en dermatologie. Le groupe de lecture comprenait 31 personnes : médecins de types d'activités variés (libérale, hospitalière, hospitalo-universitaire, mixte), impliqués en dermatologie, pédiatrie, immunologie, allergologie, médecine générale, personnel para-médical et patients (Annexe 8). Ils ont eu pour mission de lire le document de synthèse et d'évaluer chaque recommandation avec une échelle numérique graduée de 1 à 9 (1, désaccord total ; 9, accord total) à l'aide d'un questionnaire envoyé par mail via Google Forms. Une plage de commentaires libres en regard de chaque recommandation formulée était intégrée. Toute cotation inférieure à 5 devait être accompagnée d'un commentaire.

La notation devait être fondée sur la synthèse des données publiées dans la littérature (jointe au questionnaire) et sur l'expérience du relecteur dans le domaine abordé. La recommandation était retenue sans modification si 80 % des relecteurs donnaient une note supérieure ou égale à 7/9. Dans le cas contraire, la recommandation était de nouveau discutée au sein du GT et éventuellement modifiée.

10. Référencement des articles

Les deux articles des recommandations européennes publiés en 2022 sont donnés en référence générale. L'ensemble des RS extraites, analysées et référencées dans les recommandations européennes (469 références) ne sont pas citées dans les recommandations françaises. Le lecteur peut se référer au texte complet des recommandations européennes si nécessaire. Seuls les RS publiées depuis la fin des recommandations européennes et d'autres articles pertinents sont référencés dans les recommandations françaises.

Certaines publications de la HAS et autres publications pertinentes pour la prise en charge des patients atteints de DA sont incluses dans le référencement.

Le document émis par l'ANSM sur les inhibiteurs de Janus Kinases (JAK) en mars 2023, bien que publié après la date de fin de recherche bibliographique (décembre 2022), est également inclus au vu de son caractère officiel et de son intérêt pour la prescription de ces traitements.

11. Terminologie (basée sur la terminologie utilisée dans les recommandations européennes)

| | |
|---|--|
| <i>Poussée</i> | Aggravation aiguë cliniquement significative des signes cliniques et des symptômes de la DA nécessitant une intervention thérapeutique. |
| <i>Traitement de la poussée</i> | Traitement conduisant généralement à une réponse thérapeutique en quelques jours (par opposition au "traitement d'entretien") |
| <i>Traitement d'entretien</i> | Usage régulier d'un traitement topique ou systémique pendant plusieurs mois ayant pour objectif de contrôler la maladie |
| <i>Court terme</i> | Lorsqu'il est utilisé dans le contexte d'essai clinique, ce terme désigne un traitement d'une durée maximale de 16 semaines. |
| <i>Long terme</i> | Lorsqu'il est utilisé dans le contexte d'essai clinique, ce terme désigne un traitement de plus de 16 semaines. |
| <i>Traitement réactif</i> | Initiation ou adaptation du traitement en réponse à un changement visible de la gravité de la maladie, en particulier les poussées de la maladie (contrairement au traitement "proactif") |
| <i>Traitement proactif</i> | Application régulière et intermittente (généralement deux fois par semaine) d'un traitement anti-inflammatoire sur la peau précédemment affectée (Il s'agit d'une modalité de traitement d'entretien.) |
| <i>Rémission/contrôle</i> | Réduction satisfaisante des signes cliniques et des symptômes de la DA tout en poursuivant un traitement anti-inflammatoire |
| <i>Rémission complète</i> | Disparition des signes cliniques et des symptômes de la DA, en l'absence de tout traitement anti-inflammatoire |
| <i>Modification des signes cliniques de la DA</i> | Modification appréciée sur le score EASI ou le score SCORAD ou IGA |
| <i>Modification de la qualité de vie de la DA</i> | Modification appréciée sur le score DLQI |
| <i>Modification des symptômes de la DA</i> | Modification appréciée sur le score POEM |
| <i>Allègement thérapeutique</i> | Modification du traitement soit par diminution de la posologie soit par espacement d'administration |

III. TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Des documents pratiques comprenant scores, liens utiles pour l'éducation thérapeutique, fiche d'information pour les patients sont accessibles sous la forme d'une boîte à outils en Annexe 9.

Des tableaux de synthèse sur les modalités de prescription et de surveillance des traitements systémiques sont disponibles en Annexe 10.

1. Point de vue du patient et impact de la maladie

a. Point de vue du patient sur sa DA, besoins en termes de traitement et de soins

La DA influe sur tous les domaines de la vie personnelle, relationnelle et familiale. Le sommeil, le travail, les activités scolaires et les activités sociales peuvent être impactés. Un retentissement psychologique (bien-être, estime de soi) peut conduire à de l'anxiété ou à de la dépression. Chaque patient doit être pris en charge de manière globale. L'évaluation de la sévérité de la maladie par les professionnels de santé ne prend pas toujours en compte la souffrance physique (prurit, douleur) et psychique ressentie par les patients [7].

| | |
|---|----|
| Nous recommandons que les professionnels de santé assurent une prise en charge globale du patient et pas uniquement de sa maladie cutanée, en prenant en compte le retentissement multidimensionnel de la dermatite atopique. | ↑↑ |
|---|----|

Les patients témoignent d'une incompréhension vis-à-vis de leur maladie, notamment :

- une déception concernant l'absence de cause curable et l'absence de guérison,
- des croyances sur les causes externes de la DA,
- une frustration liée au traitement qui ne fait que « contrôler » plutôt que guérir [8].

⊕ Boîte à outils en Annexe 9, "15 questions sur la DA" à destination des patients ou de leur entourage.

| | |
|---|---|
| Nous suggérons de considérer le point de vue du patient et d'explorer ses croyances, connaissances et inquiétudes sur la maladie et son traitement. | ↑ |
|---|---|

Les décisions partagées [9] entre patient et clinicien améliorent l'observance et donc le contrôle à long terme. Une relation de confiance et la compréhension des croyances du patient sont donc bénéfiques à l'observance.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons que les choix de traitement soient décidés en accord avec le patient au regard de ses croyances, de son mode de vie et de ses préférences selon le principe de la prise de décision partagée. | ↑↑ |
|---|----|

Les comorbidités associées à la DA sont multiples : atopiques (allergie alimentaire, asthme, rhinite, conjonctivite) mais également non atopiques (notamment psychologiques et psychiatriques). Des plans de traitements combinés abordant tous les aspects de la DA améliorent les symptômes de la maladie, l'observance et la qualité de vie.

Nous recommandons que les patients ayant des comorbidités atopiques et non atopiques soient pris en charge de manière multidisciplinaire.



Le traitement de base de la DA comprend l'application de topiques et la gestion des facteurs aggravants. Les professionnels de santé doivent pouvoir transmettre ces compétences aux patients et aux parents afin de limiter la corticophobie et d'améliorer l'autonomie du patient dans la prise en charge de sa maladie. Des programmes standardisés, du matériel et un temps dédié sont nécessaires pour que les patients et les parents puissent recevoir cette éducation personnalisée, des conseils et un soutien, dans un langage adapté. Une meilleure gestion de la maladie par le patient ainsi qu'une meilleure observance pourrait permettre d'éviter certaines escalades thérapeutiques.

⊕ Boîte à outils en Annexe 9, "liens utiles pour l'éducation thérapeutique".

Nous recommandons que les professionnels de santé aient accès à des formations, aient du temps dédié pour réaliser l'éducation thérapeutique des patients/parents ou puissent orienter vers des centres proposant des programmes d'éducation thérapeutique.



Nous recommandons que les patients/parents aient accès aux connaissances, compétences et ressources validées concernant la dermatite atopique.

Pour la majorité des patients, la DA s'améliore fréquemment pendant l'enfance. Dans la RS de Kim et al s'intéressant à 110 651 patients enfants et adolescents, 80 % des DA ne persistent pas après 8 ans de suivi, et moins de 5 % des DA persistent après 20 ans de suivi[10].

Les facteurs de risque associés à la persistance de la DA dans le temps sont le sexe féminin et le début de la DA après l'âge de 2 ans, avec un risque maximal si la DA apparaît entre 6 et 11 ans. Il est important d'adapter son discours selon le profil du patient pour éviter les déceptions et la perte d'observance en cas de persistance de la DA à l'âge adulte [10]. Cependant, ces résultats sont à pondérer étant donné la qualité méthodologique de cette unique RS sur ce sujet, qui ne permet pas d'identifier de façon certaine les facteurs de risques de la persistance de la DA.

Nous suggérons d'informer les parents/patients que la dermatite atopique s'améliore fréquemment pendant l'enfance mais peut persister à l'âge adulte chez une minorité de patients.



b. Impact de la DA sur la vie de famille

La DA a un impact sur la vie de famille (parents et fratrie) à cause de la limitation des activités sociales, les mesures d'évitement, le temps dédié aux traitements et les troubles du sommeil [8,11] ce qui entraîne une diminution du bien-être émotionnel global pour toute la famille.

L'impact familial est évalué par le DFI (*Dermatitis Family Index*) [8,12]. Les parents d'enfant atteint de DA rapportent un sentiment de culpabilité et d'échec car ils se sentent incapables de prévenir les poussées de DA et craignent que la maladie entraîne une stigmatisation de leur enfant et diminue son estime de soi [8].

L'impact économique direct (achat de vêtements particuliers, de produits d'hygiène, d'émollients) et indirect (jours de congé parental) est à prendre en compte [8].

Nous recommandons que l'impact sur la vie de famille soit évalué.



⊕ Boîte à outils en Annexe 9, "score DFI".

c. Impact de la DA sur la vie au travail. Risques chez les patients ayant une DA au début/pendant leur vie professionnelle. Conseil des patients atteints de DA pour leur vie professionnelle.

La DA a un impact négatif sur le travail avec un risque augmenté de développer un eczéma de contact en particulier des mains ou d'aggraver la DA préexistante. La DA majore l'effet irritant et le risque de dermatite allergique de contact dans plusieurs secteurs d'activité professionnelle (coiffure, soins, restauration, nettoyage, métallurgie, mécanique, bâtiment ...) Dans cette population, le risque est multiplié par quatre par rapport à la population générale. (Annexe 11) : liste des professions à haut risque d'eczéma des mains). Les médecins doivent informer les patients concernant ce risque et les adolescents doivent recevoir précocement une information concernant leur choix de carrière.

Le choix professionnel devrait s'effectuer après un conseil pré-emploi incluant une évaluation du risque de dermatite allergique de contact, d'aggravation de la DA ou des autres comorbidités atopiques (notamment asthme), l'apprentissage de stratégies d'évitement et des mesures de protection. Le rôle de la médecine du travail apparaît indispensable pour le suivi des patients même si aucune étude n'évalue l'efficacité de la mise en place de mesures de prévention primaire et secondaire en pratique courante dans le milieu professionnel.

La DA a possiblement une influence sur le choix et le changement de carrière professionnelle. La DA peut également avoir un impact sur la qualité de vie au travail par la perte de performance ou de productivité. La littérature rapporte un retentissement de la DA sur le nombre de jours de travail « perdus » (68,8 jours/an) par absentéisme ou présentéisme [13]. Concernant la population pédiatrique, le retentissement scolaire de la DA est peu étudié. L'étude de Kobyletzki et al ne montre pas de lien entre la DA et le niveau de performance scolaire après ajustement sur le niveau scolaire parental [14].

Nous suggérons d'évoquer avec les parents/patients les professions à risque d'apparition d'une dermatite allergique de contact, d'aggravation de la dermatite atopique et des comorbidités atopiques.



2. Comorbidités associées à la dermatite atopique

a. Prise en charge des comorbidités atopiques chez l'enfant et chez l'adulte (conjonctivite allergique, rhinite allergique, asthme, allergie alimentaire)

La prévalence de l'asthme chez les patients atteints de DA est de 26,3 % chez l'enfant et de 21,8 % chez l'adulte. Les patients atteints de DA ont un risque multiplié par 3 d'avoir un asthme par rapport aux contrôles sains. L'asthme est d'autant plus fréquent que la DA est sévère [15].

Dans une MA incluant 39 études de cohorte prospective, les phénotypes significativement associés au risque de développer un asthme sont les DA persistantes à l'âge adulte et les DA sévères [16].

La prévalence de la rhinite est de 40,5 % chez les patients atteints de DA versus 18 % chez les sujets sains. Le risque de rhinite allergique est multiplié par 3,25 par rapport aux rhinites non allergiques chez les patients atteints de DA [17].

Une association bidirectionnelle entre conjonctivite et DA est rapportée. Les sous-types de conjonctivites les plus fréquents sont la rhino-conjonctivite et la conjonctivite allergique. Il existe également une augmentation du risque de kératocône et d'infection herpétique oculaire [18].

Les patients atteints de DA ayant une indication à un traitement systémique et présentant des comorbidités atopiques tels que l'asthme, la rhino-conjonctivite allergique avec polypose nasale et l'œsophagite à éosinophiles, seront également améliorés par le dupilumab.

La question des allergies alimentaires est abordée dans le paragraphe 10.a.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons la recherche à l'interrogatoire des comorbidités atopiques associées à la dermatite atopique : allergie alimentaire, asthme, conjonctivite allergique et rhinite allergique, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque (dermatite atopique sévère et/ou persistante à l'âge adulte). | ↑↑ |
|---|----|

b. Prise en charge des autres comorbidités (comorbidités cardiovasculaires, osseuses, néoplasiques, troubles de la santé mentale, maladies auto-immunes et maladies inflammatoires) associées à la dermatite atopique

Pathologies cardiovasculaires

Le lien entre DA et comorbidités cardiovasculaires est largement débattu dans la littérature, les résultats des RS étant contradictoires.

Une RS de 86 études confirme l'existence d'une association entre tabagisme et DA chez des adolescents et adultes (OR = 1,87, IC 95 % [1,32–2,63]) [19], sans pouvoir distinguer la cause et l'effet.

Une RS portant sur 30 études montre une association significative en Amérique du Nord et en Asie entre le surpoids ou l'obésité et le risque de DA, chez l'enfant et chez l'adulte. Cette association n'est pas trouvée en Europe [20].

La MA de Yousaf et al [21] montre une association significative entre DA et hypertension artérielle (HTA) (OR = 1,16, IC 95 % [1,04–1,30]). La prévalence de l'HTA est estimée à 15,2 % chez les patients adultes atteints de DA inclus dans cette étude. Certaines études évaluent la prévalence de l'HTA selon la sévérité de la DA et cette association ne persiste que pour les formes modérées à sévères de DA (OR = 2,33, IC 95 % [1,10–4,94]).

Une MA de bonne qualité montre une association chez l'adulte entre DA et angor dans 2 études de cohorte (RR = 1,18, IC 95 % [1,13–1,24]), une association entre DA et insuffisance cardiaque dans 2

études longitudinales (RR = 1,26, IC 95 % [1,05–1,51]) et une association entre DA et accident vasculaire cérébral (AVC) dans 4 études de cohorte (RR = 1,17, IC 95 % [1,14–1,20]) non mise en évidence dans l'analyse de 8 études transversales. Il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque de décès cardiovasculaire dans une étude de cohorte. Par ailleurs, il est mis en évidence une augmentation du risque d'angor, d'insuffisance cardiaque, de décès cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde (IDM) en lien avec la sévérité de la DA. Le risque d'augmentation de survenue de l'un de ces événements cardiovasculaires augmente de 1,15 par pallier de sévérité de la DA (faible, modérée, sévère) [22].

A l'inverse, une MA de qualité méthodologique moyenne ne montre pas d'association chez l'adulte entre DA et IDM (OR = 1,03, IC 95 % [0,88–1,21]), AVC (OR = 1,12, IC 95 % [0,95–1,32]) et HTA (OR = 1,10, IC 95 % [0,97–1,24]) après ajustement sur de potentiels facteurs de confusion. En revanche, les auteurs observent une association significative entre DA et angor (OR = 1,48, IC 95 % [1,23–1,79])[23].

Une augmentation du risque d'AVC et d'IDM est observée dans une MA chez les patients adultes atteints de DA (Hazard Ratio (HR) = 1,15, IC 95 % [1,08–1,22] et 1,13, IC 95 % [1,02–1,24], respectivement) [24].

Il est donc difficile d'établir une association formelle entre DA et pathologies cardiovasculaires. Cependant, l'évaluation individualisée des facteurs de risque cardiovasculaire est nécessaire dans le cadre de la décision thérapeutique chez les patients atteints de DA modérées à sévères en particulier avant d'instaurer un traitement par ciclosporine ou inhibiteurs de JAK.

Une MA de Chen et al [25] s'intéresse au risque thrombo-embolique veineux chez des patients adultes et adolescents atteints de DA. Elle ne montre pas d'augmentation du risque de thromboses veineuses chez les patients atteints de DA (HR = 0,95, IC 95 % [0,62–1,45]), avec un taux d'incidence de 0,23 événements/100 patient-années.

Nous recommandons de dépister les facteurs de risque cardiovasculaire chez les patients adultes ayant une dermatite atopique en particulier lors de l'instauration d'un traitement systémique par ciclosporine ou inhibiteurs de JAK.



Anomalies de la densité minérale osseuse et risque fracturaire

La DA ne figure pas parmi les pathologies fortement déminéralisantes associées à un risque d'ostéoporose. Cependant, l'augmentation du risque d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez les patients atteints de DA est soutenue par plusieurs études observationnelles, sous réserve de l'absence de prise en compte des facteurs de confusion comme l'âge ou les traitements systémiques (notamment la corticothérapie orale) [26]. Toutefois, une seule étude dans la RS de Mukovozov prend en compte la quantité de DC utilisés, ne montrant pas d'effet sur la densité minérale osseuse [27].

Nous suggérons de dépister les troubles de la minéralisation osseuse selon les mêmes recommandations que pour la population générale.



Néoplasies

Hémopathies

Il n'y a pas d'association significative entre DA et lymphomes non hodgkiniens (OR = 1,10, IC 95 % [0,99–1,24]) dans une RS avec MA incluant 2 521 574 patients issus de 29 études, ni d'association avec la leucémie myéloïde (OR = 1,04, IC 95 % [0,90–1,19]). Les auteurs observent en revanche une augmentation significative du risque de lymphomes hodgkiniens (OR = 1,44, IC 95 % [1,07–1,95]) et de myélomes (OR = 1,15, IC 95 % [1,04–1,28]) et une diminution significative du risque de leucémie lymphoïde chronique (OR = 0,91, IC 95 % [0,84–0,99]) chez les patients atteints de DA [28]. Ces données sont contradictoires avec une autre MA qui étudie l'association entre DA et cancers dans 56 études et ne trouve pas d'augmentation du risque de myélome [29].

Lymphomes cutanés

Il est également important de noter que les lymphomes cutanés peuvent être confondus avec une DA ; nous suggérons donc de faire des biopsies cutanées, si besoin répétées, en cas de lésions atypiques, notamment chez l'adulte.

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur le dépistage des hémopathies au vu des données hétérogènes concernant l'association entre dermatite atopique et hémopathies. | 0 |
| Nous suggérons de réaliser une biopsie cutanée, à répéter si besoin, en cas d'évolution ou de lésions atypiques de la dermatite atopique notamment chez l'adulte, pour éliminer en particulier le diagnostic différentiel de lymphome T cutané. | ↑ |

Cancers cutanés

Dans une MA de 16 études menées en Europe et Amérique du Nord, incluant 9 638 093 patients, Zhu et al [30] montrent une association significative entre DA et cancers cutanés de tous types (OR = 1,18, IC 95 % [1,06–1,32]) avec une augmentation des cancers cutanés non mélanocytaires dans 15 études (OR = 1,39, IC 95 % [1,20–1,61]). En revanche, il n'y a pas d'augmentation du nombre de mélanomes dans une analyse sur 10 études (OR = 0,89, IC 95 % [0,73–1,09]).

Dans la MA de Wang et al [29] étudiant l'association entre DA et cancers dans 56 études, il y a une augmentation du risque des carcinomes cutanés dans les études de cohorte (5 études, *Standardized Incidence Ratio* (SIR) = 1,46, IC 95 % [1,20–1,77]) mais l'analyse n'est pas réalisée dans les études cas-témoins du fait d'une trop grande hétérogénéité des études. Par ailleurs, il n'est pas mis en évidence d'association entre DA et mélanome.

| | |
|---|---|
| Nous suggérons un dépistage régulier des cancers cutanés chez les patients atteints de dermatite atopique, en particulier s'ils ont un ou plusieurs facteurs de risque (notamment photothérapie, traitements immunosuppresseurs). | ↑ |
|---|---|

Cancers solides hors cancers cutanés

Dans la MA de Wang et al [29], il n'y a pas d'association entre DA et cancers du sein, vessie, foie, estomac, colon et rectum, sphère ORL, appareil urogénital masculin, ni de rhabdomyosarcome. Dans les études de cohorte, on observe une augmentation du risque de cancer du rein (SIR = 1,86, IC 95 % [1,14–3,04]) dans 2 études, de cancer du système nerveux central (SIR = 1,81, IC 95 % [1,22–2,70]) dans 2 études et de cancer du pancréas (SIR = 1,90, IC 95 % [1,03–3,50]) dans 1 étude. Ces résultats sont contradictoires avec ceux des études cas-témoins, qui montrent une diminution du risque de cancer du système nerveux central (OR = 0,76, IC 95 % [0,70–0,82]) dans 15 études, de cancer du

pancréas (OR = 0,81, IC 95 % [0,66–0,98]) dans 5 études et de cancer du poumon (OR = 0,61, IC 95 % [0,45–0,82]) dans 4 études.

Une MA de 13 études incluant 66 978 patients menée par Wang et al [31] s'intéresse précisément au lien entre gliome et DA. Les résultats montrent une diminution du risque de gliome chez les patients atteints de DA (OR = 0,69, IC 95 % [0,61–0,78]). Toutefois, l'interprétation de cette MA est limitée par sa qualité méthodologique.

| |
|--|
| Nous recommandons un dépistage des cancers non cutanés identique à celui de la population générale chez les patients atteints de dermatite atopique. |
|--|



Troubles de la santé mentale

Les comorbidités psychiatriques telles que la dépression, l'anxiété et le risque suicidaire sont traitées dans le paragraphe « Prise en charge psychologique » des recommandations.

Une RS avec MA de 16 articles s'est intéressée à l'association entre DA et troubles du spectre autistique et a montré une prévalence de DA plus élevée chez les patients ayant un TSA (OR 1,49, IC 95 % [1,20–1,83]) et une corrélation significative entre DA et TSA (OR = 1,98, IC 95 % [1,34–2,94]).

Maladies inflammatoires et auto-immunes

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et maladie cœliaque

Les pays d'Europe font partie de ceux ayant la prévalence de MICI la plus élevée. Le pic d'incidence se situe entre 15 et 30 ans. La DA et les MICI partagent certaines voies immunologiques et certains traitements systémiques sont communs. Deux MA [32,33] montrent une association bidirectionnelle entre DA et MICI.

Une augmentation du risque de maladie cœliaque (RR = 1,41, IC 95 % [1,32–1,50]), de maladie de Crohn et de recto-colite hémorragique (RR = 1,38, IC 95 % [1,17–1,63] ; RR = 1,49, IC 95 % [1,05–2,11]) chez les patients atteints de DA est rapportée dans la MA de Lu et al [34].

Autres dermatoses inflammatoires et auto-immunes

Le vitiligo et la pelade sont des dermatoses auto-immunes impliquant un dérèglement de la réponse immunitaire au profit de la voie Th1. La MA de Mohan et al [35] montre une augmentation du risque de DA chez les patients ayant un vitiligo (OR = 7,82, IC 95 % [3,06–20,00]), en particulier si le vitiligo est à début précoce (< 12 ans) (OR = 3,54, IC 95 % [2,24–5,63]) ou s'il est étendu (surface corporelle > 75 %). Les patients ayant une pelade ont également plus de risque de développer une DA (OR = 2,57, IC 95 % [2,25–2,94]), la pelade totale ou universelle étant plus souvent associée à la DA que la pelade en plaques. L'association entre DA et pelade ou vitiligo est également décrite dans la MA de Lu et al [34].

Une association entre DA et psoriasis et DA et lupus est rapportée avec cependant des biais importants dans les études incluses dans plusieurs RS limitant leur interprétation [34,36,37].

Les patients atteints de DA seraient plus à risque de développer une polyarthrite rhumatoïde dans les MA de Lu et al [34] (RR = 1,38, IC 95 % [1,16–1,63]) et de Rittiphairoj et al [38] (OR = 1,30, IC 95 % [1,17–1,44]). Toutefois, ces MA sont de qualité méthodologique modérée et faible respectivement, et

la MA de Rittiphairoj et al présente un biais de publication et une grande hétérogénéité dans le schéma d'étude, les participants et les définitions de la polyarthrite rhumatoïde et de la DA utilisées.

3. Traitements émollients et hygiène cutanée

a. Traitements émollients

Les émollients sont indispensables dans la prise en charge thérapeutique de la DA pour restaurer la fonctionnalité de la barrière cutanée. Ils contiennent généralement un humectant ou un hydratant (urée ou glycérol) et un agent occlusif réduisant l'évaporation comme les corps gras (vaseline, etc.). Récemment, la commercialisation d'émollients contenant des substances "actives" a rendu floue la frontière entre les émollients classiques agissant par leurs propriétés physiques et les médicaments topiques.

Seules les préparations émollientes exemptes d'allergènes protéiques ou d'haptènes connus pour provoquer des allergies de contact doivent être utilisées, en particulier chez les enfants de moins de 2 ans.

En cas de poussée aiguë, il est préférable de traiter avec les traitements topiques anti-inflammatoires avant d'utiliser les émollients qui, seuls, sont alors mal tolérés.

L'utilisation à long terme d'un traitement émollient d'entretien après une rémission peut prolonger la durée des intervalles sans poussée [39].

Il faut tenir compte des différences saisonnières pour choisir le type d'émollients (phase hydrophile en période estivale et haute concentration lipidique en période hivernale).

La quantité d'émollient à appliquer est importante : environ 250 g/semaine sont recommandés pour un adulte.

| | |
|--|----|
| Nous recommandons l'usage quotidien d'émollients en traitement de fond de la dermatite atopique. | ↑↑ |
|--|----|

| | |
|--|---|
| Nous suggérons l'usage d'émollients avec une phase hydrophile en période estivale (par exemple lait, crème) et l'usage d'émollients avec une haute concentration lipidique en période hivernale (par exemple baume). | ↑ |
|--|---|

Plusieurs produits non médicamenteux destinés au traitement topique de la DA contiennent des principes dits actifs mais ne répondent pas à la définition d'un médicament topique et ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à ce titre. Ces produits, appelés "émollients plus" peuvent contenir, par exemple, des flavonoïdes, des saponines, des riboflavines et des acides gras insaturés tels que des composés oméga-3 ou oméga-6.

Pour améliorer l'effet hydratant de ces « émollients plus » (émollients avec adjonction de produits non médicamenteux), il est également possible d'y inclure différentes substances telles que l'urée, le glycérol ou le propylène glycol.

| | |
|--|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'utilisation des émollients avec adjonction de produits non médicamenteux (« émollients plus »). | 0 |
|--|---|

b. Hygiène cutanée

L'hygiène cutanée occupe une place importante dans la prise en charge de la DA, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. La peau doit être nettoyée avec précaution, afin d'ôter les croûtes et d'éliminer mécaniquement les bactéries de la couche cornée en cas d'infection.

La température de l'eau ne doit pas être trop élevée (27-30°C) et la durée du bain ou de la douche doit être courte (environ 5 minutes) afin d'éviter la déshydratation de l'épiderme.

Le fait de se doucher ou se baigner tous les jours n'est pas associé à une modification de la sévérité de la DA. Il n'est pas démontré de bénéfice concernant les bains plutôt que les douches [40].

Les agents nettoyants sont disponibles sous diverses formes galéniques (syndets, solutions aqueuses). Ils ne doivent pas contenir d'irritants ni d'allergènes et les valeurs du pH doivent être comprises entre 5 et 6. Il convient de souligner que la plupart des huiles de bain disponibles en Europe sont exemptes d'allergènes protéiques. Il n'y a pas d'intérêt à ajouter des antiseptiques dans le bain (sodium hypochlorite 0,005 %, biocide triclosan et chlorure de benzalkonium) qui ne modifient pas la sévérité de la DA et ne réduisent pas la colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) [41–43].

Les émoullients sont appliqués de préférence après le bain ou la douche, après un séchage doux et sans frottement, lorsque la peau est encore légèrement humide.

| | |
|--|---|
| Nous suggérons de prendre des bains ou douches de durée courte, tièdes, avec des produits lavants sans allergènes ou irritants, ayant un pH situé entre 5 et 6. Le choix de la fréquence de la toilette est laissé à la convenance du patient ou du parent (le fait de se doucher ou se baigner tous les jours ne modifie pas la sévérité de la dermatite atopique). | ↑ |
| | |

4. Traitements anti-inflammatoires topiques

Efficacité et tolérance des anti-inflammatoires topiques dans la DA

L'efficacité (contrôle de la DA à court et à long terme) d'un traitement anti-inflammatoire topique repose sur (i) l'utilisation d'une puissance adéquate, (ii) une quantité suffisante et (iii) une observance correcte par le patient.

Les traitements anti-inflammatoires topiques actuellement approuvés pour la prise en charge de la DA chez l'enfant et l'adulte sont les dermocorticoïdes (DC) et les inhibiteurs de la calcineurine topiques (ICT). Un inhibiteur de PDE4 topique (crisaborole) est approuvé dans l'indication DA aux États-Unis mais non disponible en France et d'autres inhibiteurs de PDE4 topiques sont encore en cours de développement au moment de la rédaction de ces recommandations.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons l'utilisation des dermocorticoïdes et des inhibiteurs de la calcineurine comme traitements topiques anti-inflammatoires dans la dermatite atopique. | ↑↑ |
| | |

a. Dermocorticoïdes

Les DC constituent le traitement de première intention chez les patients en poussée de DA. Ils sont classés selon leur puissance anti-inflammatoire. Les classifications européenne et française ne

concordent pas et sont source de malentendus. Nous proposons d'utiliser une classification qualitative pour ces recommandations : puissance faible, modérée, forte et très forte.

La quantité de DC peut suivre la règle de l'unité phalange (correspondant à la quantité de crème déposée sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte, permettant de traiter une surface équivalente à deux paumes).

⊕ *Boîte à outils en Annexe 9, "unité phalange".*

Le traitement par DC peut être administré selon deux modalités : un traitement « réactif » et un traitement « proactif ». Dans l'approche « réactive », le DC est appliqué uniquement sur la peau lésée et est arrêté lorsque les lésions ont disparu.

L'approche « proactive » se définit comme un traitement d'entretien pour maintenir l'efficacité et réduire le risque de récurrence ; le même DC est alors appliqué généralement deux jours par semaine sur les zones précédemment affectées. Le traitement proactif est mis en place après le traitement de la poussée aiguë, lorsque les lésions ont été traitées avec succès, dans les sites de récurrence fréquente. La durée de la prise en charge proactive est adaptée à la sévérité et à la persistance de la maladie.

Le choix d'un DC lors d'une poussée de DA est fonction de l'âge du patient, de la localisation et du type de lésions.

D'après la revue Cochrane de Lax et al [44] l'efficacité des DC de puissance forte ou modérée est significativement meilleure que celle d'un DC de puissance faible. Il n'y a pas de différence d'efficacité prouvée entre un DC de puissance modérée *versus* un DC de puissance forte ni entre un DC de puissance très forte *versus* un DC de puissance forte. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre une application quotidienne ou biquotidienne des DC de puissance forte. Pour limiter la quantité de DC utilisés, il est nécessaire de débiter rapidement un traitement intensif pendant la phase aiguë.

Bien qu'il n'y ait pas de différence démontrée entre les DC forts et modérés, **les experts suggèrent** d'utiliser chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte les DC de classe forte sur le corps, modérée sur le visage et parfois très forte si nécessaire sur les mains et les pieds. Les DC sont à appliquer une seule fois par jour, jusqu'à guérison, sans décroissance progressive. Il n'y a pas de quantité maximale en traitement aigu ; en revanche une quantité supérieure à 4 tubes de 30 grammes de DC de classe forte par mois au long cours chez l'adulte doit faire demander un avis spécialisé.

Concernant les paupières, l'utilisation de DC modérés est possible à la phase aiguë mais un relais par ICT doit être considéré dans les formes chroniques. L'application de DC sur les paupières et la région périorbitaire peut causer la survenue de glaucome ou de cataracte en cas d'utilisation prolongée ou de mésusage, bien que ce risque semble faible.

Après avis des experts : chez les patients présentant des lésions aiguës érosives et/ou suintantes ou des lésions lichénifiées, il peut être proposé pendant quelques jours des "enveloppements humides" (*wet wrapping*) de DC de classe forte, dans le but d'une amélioration rapide. L'initiation du traitement est idéalement réalisée en hospitalisation ou au domicile sous couvert d'une éducation thérapeutique appropriée. Des vidéos éducatives sont disponibles en ligne.

Les effets indésirables (EI) des DC sont exceptionnels s'ils sont utilisés selon les recommandations et dépendent principalement de la puissance, de la durée d'utilisation et de la localisation des applications des DC. Les EI décrits sont l'atrophie cutanée, les vergetures, l'hypertrichose, l'érythrose du visage, les allergies de contact et le risque de dépigmentation sur peau foncée.

Les DC de classe forte et très forte, appliqués sur des surfaces étendues peuvent causer de manière exceptionnelle une insuffisance surrénalienne en cas d'utilisation prolongée ou de mésusage.

L'utilisation concomitante d'ICT et de DC sur la même localisation ne semble pas utile. En revanche, l'application de DC en phase aiguë avant relais par ICT notamment sur le visage permet d'améliorer la tolérance des ICT.

Enfin, il est important de dépister une corticophobie notamment lorsqu'il semble y avoir un manque d'efficacité des DC (cf paragraphe 14b "Dépistage et prise en charge de la corticophobie").

| | |
|---|--------------------------|
| <p>Avis d'experts : Nous recommandons d'utiliser un dermocorticoïde de classe forte sur le corps et modérée sur le visage, chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte, en cas de poussée de dermatite atopique, une fois par jour et jusqu'à disparition des lésions, sans décroissance progressive.</p> | <p>Opinion d'experts</p> |
| <p>Nous suggérons d'appliquer les dermocorticoïdes selon la règle de l'unité phalangette (correspondant à la quantité de crème déposée sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte, permettant de traiter une surface équivalente à ses deux paumes).</p> | <p>↑</p> |
| <p>Avis d'experts : Nous suggérons l'utilisation d'enveloppements humides (<i>wet wrapping</i>) avec des dermocorticoïdes de classe forte pendant quelques jours lors des poussées érosives ou suintantes ou s'il existe des lésions lichénifiées.</p> | <p>Opinion d'experts</p> |
| <p>Nous recommandons un traitement proactif avec un dermocorticoïde (classiquement, une application deux jours par semaine, de classe forte pour le corps et modérée pour le visage) sur les sites habituellement atteints, dans les formes de dermatite atopique avec récurrences fréquentes.</p> | <p>↑↑</p> |

b. Inhibiteurs de calcineurine topiques

Il existe actuellement deux ICT : tacrolimus pommade et pimécrolimus crème ; cependant seul le tacrolimus topique est commercialisé en France. La prescription se fait sur une ordonnance d'exception par un médecin pédiatre ou dermatologue. Actuellement, seul le tacrolimus pommade 0,1 % est remboursé dans le traitement des poussées de DA sévère de l'adulte.

L'efficacité de ces 2 molécules à court et long terme est démontrée dans des essais cliniques *versus* véhicule. Au long cours, les ICT sont le traitement de 1^{ère} ligne pour traiter les zones fines et fragiles sujettes aux EI des DC, comme les paupières, la région péri-buccale, les parties génitales, les plis. Leur pénétration cutanée est inférieure à celle des DC et ils n'induisent pas d'atrophie cutanée. Un traitement initial avec des DC est cependant possible lorsque le traitement par ICT est mal toléré au cours d'une poussée aiguë de DA.

L'unité phalangette et les modalités de traitement réactif et proactif s'appliquent également aux ICT. Chez l'adulte, le schéma thérapeutique « proactif » avec le tacrolimus topique 0,1 % (AMM à partir de 16 ans) 2 jours par semaine montre une efficacité préventive similaire aux DC forts. Chez l'enfant, l'utilisation de tacrolimus 0,03 % 2 jours par semaine, permet de diminuer et d'espacer les poussées.

La RS de Devasenapathy [45] portant sur 3,4 millions de patients ne montre pas de différence de risque absolu de développer un cancer cutané ou hématologique chez l'enfant et chez l'adulte traités par ICT, en comparaison avec le groupe contrôle n'utilisant pas d'ICT.

Les résultats sont identiques dans la RS avec méta analyse de Legendre avec absence de lien entre l'utilisation d'ICT et la survenue de lymphomes [46]. Une autre étude, de moins bonne qualité, montre une augmentation faible du risque de lymphomes non hodgkiniens, mais elle se base sur une durée de suivi réduite et ne prend pas en compte les autres facteurs de risque [47].

| | |
|---|----|
| Nous recommandons l'utilisation d'inhibiteurs de calcineurine topiques, chez l'adulte et l'enfant, particulièrement en cas d'usage répété et dans les zones cutanées à risque d'atrophie avec les dermocorticoïdes (visage dont paupières, plis, région anogénitale). | ↑↑ |
|---|----|

| | |
|--|---|
| Nous suggérons lors d'une poussée aiguë de dermatite atopique un traitement initial avec un dermocorticoïde avant un traitement par un inhibiteur de calcineurine topique pour améliorer sa tolérance. | ↑ |
|--|---|

| | |
|--|----|
| Nous recommandons un traitement proactif (classiquement, une application deux fois par semaine) avec un inhibiteur de calcineurine topique sur les sites habituellement atteints, dans les formes de dermatite atopique avec récurrences fréquentes, notamment dans les zones à risque d'atrophie cutanée. | ↑↑ |
|--|----|

c. Inhibiteurs de PDE4 topiques

Les traitements topiques contenant des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4 sont les crèmes contenant du difamilast, du roflumilast, du crisaborole, de la cypamfylline, de l'OPA-15406 à 0,3 % ou 1 %, du E6005 à 0,05 % à 2 %. Il est montré une efficacité du difamilast et crisaborole *versus* placebo ou véhicule dans la DA, mais ils ne sont pas commercialisés en France [48–50].

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant les inhibiteurs topiques de la phosphodiesterase 4 dans la prise en charge de la dermatite atopique, ceux-ci n'étant pas commercialisés en France. | 0 |
|---|---|

d. Inhibiteurs de JAK topiques

Les inhibiteurs de JAK topiques sont actuellement le delgocitinib, le ruxolitinib, le tofacitinib et le brepocitinib. L'ensemble des RS ayant évalué leur efficacité *versus* placebo ou véhicule montre une amélioration des signes cliniques et du prurit, sans effet indésirable significatif rapporté [51–53]. Cependant, aucun inhibiteur de JAK topique n'a d'AMM pour la DA en France.

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandations concernant les inhibiteurs de JAK topiques dans la prise en charge de la dermatite atopique, ceux-ci n'étant pas commercialisés en France dans cette indication. | 0 |
|---|---|

5. Complications infectieuses et traitements antimicrobiens

a. Infections bactériennes

La prévalence de la colonisation cutanée par *S. aureus* chez les patients ayant une DA est de 80 % en peau lésée et 40 % en peau non lésée, contre seulement 10 % chez les individus sains. La densité de colonisation est corrélée à la sévérité de la DA, sans augmentation du risque d'infection cutanée. La colonisation est réduite par les DC et les ICT. Les signes d'infection cutanée sont parfois difficiles à différencier de ceux d'une poussée de DA. Les prélèvements bactériologiques locaux sont peu utiles en cas de poussée de DA puisqu'ils ne modifient pas la prise en charge thérapeutique, sauf s'il y a un risque de présence d'une souche bactérienne résistante.

La revue Cochrane 2019 [42] ne montre pas d'efficacité, sur la sévérité de la DA et sur la réduction de la colonisation par *S.aureus*, des antibiotiques oraux *versus* placebo, des antibiotiques topiques avec DC *versus* DC seuls, des antiseptiques topiques ou des antiseptiques dans le bain.

Pour la prise en charge des infections cutanées bactériennes dans la DA (lésions impétiginisées), nous proposons de suivre les recommandations de la HAS (2019) [54] qui recommande :

- Prélèvement bactériologique uniquement pour les lésions impétiginisées étendues (>6 lésions ou surface > ou égale à 2 % ou extension rapide des lésions)
- Pas d'application d'antiseptiques topiques quelle que soit la forme
- Nettoyage à l'eau et au savon
- Antibiothérapie :

Lésions impétiginisées peu étendues : antibiothérapie topique par mupirocine 2 à 3 fois par jour durant 5 jours.

Lésions impétiginisées étendues : antibiothérapie orale durant 7 jours à réévaluer selon les résultats du prélèvement bactériologique. Pas d'antibiothérapie topique.

Chez l'adulte : pristinamycine per os : 1 g x 3 /jour ou céfalexine per os : 2 à 4 g/jour.

Chez l'enfant : amoxicilline/acide clavulanique 80 mg/kg/jour ou céfalexine 50 mg/kg/jour en 2 à 3 prises par jour (mise à jour HAS 2024)[55]

- Éviction de collectivité de 3 jours à compter du 1^{er} jour du traitement conseillée pour les formes étendues.

Après avis d'experts, nous suggérons de poursuivre les anti-inflammatoires topiques en cas d'impétiginisation sous réserve d'un traitement antibiotique adapté (local et/ou général).

| | |
|---|-----|
| Nous ne recommandons pas l'utilisation d'antiseptiques topiques ni pour le traitement de la dermatite atopique en poussée ni pour le traitement d'une impétiginisation. | ↓↓↓ |
|---|-----|

| | |
|--|----|
| Nous recommandons l'utilisation d'antibiotiques par voie systémique en cure courte uniquement chez les patients atteints de lésions impétiginisées étendues. | ↑↑ |
|--|----|

| | |
|---|----|
| Nous recommandons l'utilisation d'antibiotiques par voie topique (mupirocine) en cure courte en cas d'impétiginisation localisée. | ↑↑ |
|---|----|

Avis d'experts : Nous suggérons de poursuivre les anti-inflammatoires topiques en cas d'impétiginisation sous réserve d'un traitement antibiotique adapté (local et/ou général).

Opinion
d'experts

b. Infections virales

Les infections par les virus de l'herpès (HSV), de la varicelle et du zona (VZV), les poxvirus et les virus coxsackies sont plus fréquentes et plus sévères chez les patients atteints de DA.

L'eczema herpeticum ou syndrome de Kaposi-Juliusberg est une forme disséminée d'infection à HSV qui survient le plus souvent chez l'enfant. Le tableau clinique typique associe de la fièvre, des vésicules ombiliquées et une poly-adénopathie. Cette infection est à risque de complications sévères telles que la kérato-conjonctivite, la méningite et l'encéphalite herpétique. Les facteurs de risque sont les formes précoces et sévères et les formes non traitées de DA, avec taux élevé d'IgE et autres comorbidités atopiques. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de suspendre le traitement par anti-inflammatoires topiques (DC ou ICT). Néanmoins, **après avis d'experts** nous suggérons une suspension du traitement en cas d'infection herpétique pendant au moins 48h après l'instauration d'un traitement anti-viral. Il faut instaurer rapidement un traitement systémique par aciclovir ou valaciclovir sans attendre le résultat du prélèvement par PCR HSV.

Bien que **la varicelle** expose aux infections bactériennes (impétiginisation), la vaccination contre le VZV n'est pas indiquée de manière systématique chez les patients atteints de DA en France (<https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>).

Les molluscums contagiosums (liés aux poxvirus) sont fréquents chez les patients ayant une DA sévère. Le traitement anti-inflammatoire topique peut être poursuivi.

L'eczéma coxsackium est une forme disséminée de l'infection par un virus de la famille coxsackie, qui survient principalement chez les enfants ayant des lésions actives de DA. La souche A6 peut donner des tableaux cliniques atypiques classifiés en (i) une forme diffuse avec atteinte du tronc, (ii) une forme acrale, (iii) une forme eczématiforme avec dissémination des lésions sur les plaques d'eczéma pré-existantes. Les traitements topiques de la DA peuvent être poursuivis.

Nous recommandons de traiter les suspicions cliniques d'*eczema herpeticum* avec un traitement anti-herpétique systémique (par voie orale ou intraveineuse selon la gravité) sans attendre les résultats du prélèvement par PCR HSV.

↑↑

Avis d'experts : Nous suggérons de suspendre les anti-inflammatoires topiques en cas d'infection virale herpétique pendant au moins 48 heures après l'instauration du traitement anti-herpétique.

Opinion
d'experts

c. Infections fongiques

Le champignon *Malassezia sp.* est un germe commensal de la peau, mais peut être pathogène en interagissant avec le système immunitaire cutané.

Peu d'études évaluent le bénéfice d'un traitement antifongique topique ou systémique chez les patients atteints de DA. Elles semblent montrer une amélioration dans les formes cervico-faciales.

Les antifongiques à privilégier par voie systémique sont l'itraconazole (sur prescription initiale hospitalière) et le fluconazole et par voie topique le kétaconazole et la ciclopiroxolamine.

| | |
|---|-------------------|
| Après avis d'experts : Nous suggérons la prescription d'un traitement antifongique en cas de forme « tête et cou » possiblement liée à <i>Malassezia sp.</i> (aspect de dermatite séborrhéique) sous forme topique pour les formes légères à modérées ou systémique pour les formes sévères. Un traitement d'entretien est possible en cas d'efficacité. | Opinion d'experts |
|---|-------------------|

6. Traitement du prurit

Les traitements anti-inflammatoires topiques ont un effet anti-prurigineux rapide, notamment les DC et les ICT. La RS de Tan et al retrouve également une diminution du prurit versus placebo avec les traitements systémiques suivants : dupilumab, némolizumab, ciclosporine, abrocitinib et upadacitinib [56], traités dans la partie « traitements systémiques ». Ce paragraphe s'intéresse aux traitements ciblant uniquement le prurit.

a. Anti prurigineux topiques

Parmi les antihistaminiques (AH) topiques, la crème de doxépine à 5 % et la lotion de cromoglycate à 4 % [57] permettent une diminution du prurit de 27 % *versus* véhicule ; néanmoins, ils n'ont pas d'AMM en France.

D'autres antiprurigineux topiques comme le polidocanol et la capsaïcine ne font l'objet d'aucune étude randomisée contrôlée dans la DA.

| | |
|--|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandations concernant l'utilisation du polidocanol, de la capsaïcine et des anti histaminiques topiques pour le traitement du prurit dans la dermatite atopique. | 0 |
|--|---|

b. Anti histaminiques systémiques

Les antihistaminiques (AH) anti-H1 sont fréquemment utilisés pour la prise en charge du prurit chez les patients atteints de DA. Cependant, seuls quelques essais cliniques randomisés sont menés et la majorité d'entre eux ne montre qu'un effet faible ou nul sur le prurit. Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements AH en tant que traitement associé de la DA par rapport au placebo [58]. En outre, ces traitements AH ne sont pas sans EI, notamment les AH de première génération qui peuvent impacter la qualité de sommeil. Ainsi, l'utilisation au long cours d'AH sédatifs n'est pas recommandée.

| | |
|--|---|
| Nous suggérons de ne pas utiliser d'antihistaminiques (1ère ou 2ème génération) au long cours pour le traitement du prurit dans la dermatite atopique. | ↓ |
|--|---|

c. Antagonistes aux récepteurs des opioïdes

Qu'il s'agisse de la forme topique (nalméfène) ou orale (naltrexone), leurs EI sont importants et la balance bénéfique/risque est défavorable. Aucun de ces traitements n'a l'AMM dans cette indication.

| | |
|---|---|
| Nous suggérons de ne pas utiliser d'antagonistes aux récepteurs des opioïdes pour le traitement du prurit dans la dermatite atopique. | ↓ |
|---|---|

d. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

Une étude montre l'intérêt de la paroxétine et de la fluvoxamine chez quelques patients atteints de DA dans un essai ouvert. Les EI sont importants et la balance bénéfique/risque est nettement défavorable.

| | |
|---|---|
| Nous suggérons de ne pas utiliser d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine pour le traitement du prurit dans la dermatite atopique. | ↓ |
|---|---|

7. Photothérapie et photo chimiothérapie

Efficacité et tolérance des différentes modalités de photo(chimio)thérapie pour les patients atteints de DA

La photothérapie peut être utilisée chez les patients ayant une DA modérée à sévère, résistante aux traitements topiques. Une revue Cochrane publiée en 2021 évalue l'efficacité et la tolérance de la photothérapie dans la prise en charge de la DA [59].

Les résultats montrent :

1) sur le plan de l'efficacité :

- l'amélioration par les UVB à spectre étroit *versus* placebo des signes objectifs de DA et du prurit ;
- l'absence de conclusion sur l'efficacité comparative des UVB à spectre étroit *versus* les autres modalités de photothérapie (UVA1 ou PUVA) et des UVA1 *versus* la PUVA (absence de preuve ou niveau de preuve très faible) ;
- l'absence d'études comparant les UVA1 ou la PUVA *versus* absence de traitement.

A noter une RS plus récente de Xiao et al s'intéressant uniquement aux UVA1 (moyenne dose *versus* forte dose) dans la DA, en faveur d'une supériorité des UVA 1 moyenne dose lumière froide, non utilisés en pratique courante [60]. La revue Cochrane ne rapporte pas d'analyse en sous-groupe selon l'âge (enfants *versus* adultes).

2) sur le plan de la tolérance :

Des réactions cutanées (érythème, brûlure, prurit), une aggravation de la DA et la survenue d'infections cutanées au cours de la photothérapie sont notées dans certaines études. L'incidence de ces EI est considérée comme faible bien qu'elle ne soit pas exactement connue.

Cependant, nos connaissances actuelles sur la sécurité de la photothérapie dans la DA sont insuffisantes en l'absence d'essai randomisé et contrôlé ou de registre incluant de larges effectifs avec un suivi prolongé. Des données sont disponibles pour les UVA1 et les UVB à spectre étroit et à spectre large dans d'autres dermatoses comme le psoriasis. Le risque cancérigène de la PUVA est bien

démontré chez les patients psoriasiques et, par conséquent, la prudence est également recommandée chez les patients atteints de DA. On notera cependant que les patients psoriasiques ont souvent été traités par immunosuppresseurs, ce qui limite l'extrapolation de ces données aux patients atteints de DA. Chez les patients traités par immunosuppresseurs, en particulier la ciclosporine et l'azathioprine, la photothérapie n'est pas recommandée en raison du risque combiné de cancers cutanés.

Ainsi, un suivi des patients ayant eu des cycles de traitements répétés et prolongés est recommandé, en particulier pour les patients de phototype clair. Un maximum de 200 à 250 séances est habituellement préconisé [61,62].

Deux RS rapportent l'intérêt de la photothérapie dans la réduction de l'intensité du prurit [63], notamment en comparaison à un traitement par ciclosporine [64]. Il n'existe cependant pas de données spécifiques pour la prise en charge du prurit qui conduiraient à des recommandations différentes des recommandations générales sur l'utilisation de la photothérapie dans le traitement de la DA.

L'utilisation concomitante à la photothérapie d'émollients, de DC et d'ICT est possible, mais ils ne doivent pas être appliqués avant une séance de photothérapie.

| | |
|--|----|
| Nous recommandons la photothérapie par UVB à spectre étroit pour les patients adultes avec une dermatite atopique modérée à sévère en tenant compte du phototype, et en évitant les traitements répétés ou prolongés. | ↑↑ |
| Nous suggérons que les autres types de photothérapie (balnéophotothérapie, UVB à large spectre, UVA) soient considérés en seconde intention. | ↑ |
| Nous suggérons que la PUVAthérapie ne soit utilisée que lorsque les autres types de photothérapies sont inefficaces. | ↑ |
| Nous suggérons l'utilisation de la photothérapie (UVA1 et UVB à spectre étroit) dans la prise en charge du prurit dans la dermatite atopique. | ↑ |
| Nous recommandons de ne pas utiliser la photothérapie, quel qu'en soit le type, chez les patients ayant un risque augmenté de cancer cutané (antécédents de cancer cutané, héliodermie, traitements immunosuppresseurs). | ↓↓ |

8. Traitements systémiques

Les traitements sont classés dans le texte par ordre alphabétique.

Il est fourni :

- Un algorithme décisionnel avec la stratégie thérapeutique (paragraphe IV)
- Des tableaux récapitulatifs des molécules avec posologie, bilan pré-thérapeutique, suivi et principaux effets indésirables (Annexe 10)

Les spécificités concernant la population pédiatrique, les femmes enceintes ou allaitantes, les personnes ayant un projet de grossesse et les sujets âgés sont abordés dans un chapitre spécifique.

Efficacité et tolérance des traitements systémiques pour la DA

Le domaine des traitements systémiques de la DA a connu un essor considérable au cours des dernières années, de nombreuses nouvelles molécules étant commercialisées, autorisées ou en phase finale de développement clinique.

Le traitement systémique de la DA est nécessaire quand les signes cliniques ne sont pas suffisamment contrôlés par des traitements topiques appropriés et/ou la photothérapie. Le traitement systémique peut également être utile pour réduire la quantité totale de DC chez les patients qui doivent en utiliser de grandes quantités sur une surface corporelle étendue pendant des périodes prolongées pour contrôler leur DA.

| | |
|--|------------------------------|
| <p>Avis d'experts : Nous proposons qu'un traitement systémique soit instauré :</p> <p>Si la dermatite atopique est mal contrôlée (score de sévérité élevé tel que le SCORAD > 50 et/ou retentissement majeur sur la qualité de vie) malgré un traitement local adapté et bien conduit ;</p> <p>Ou si le patient est dans l'incapacité de réaliser un traitement local adapté ;</p> <p>Ou si la quantité de dermocorticoïdes nécessaires au contrôle de la maladie au long cours est supérieure à 4 tubes de 30 grammes de dermocorticoïdes forts par mois chez l'adulte.</p> | <p>Opinion d'experts</p> |
|--|------------------------------|

⊕ Boîte à outils en Annexe 9, "score cliniques de sévérité de la DA".

La décision d'instaurer un traitement systémique et le choix de ce traitement doivent prendre en compte l'avis du patient (décision médicale partagée [9]).

Jusqu'en 2018, les immunosuppresseurs tels que les corticoïdes systémiques (peu ou pas utilisés en France), la ciclosporine, l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le mycophénolate sodique entérosoluble et le méthotrexate étaient les seules options de traitement systémique disponibles pour les DA difficiles à traiter, avec pour seule AMM en France dans cette indication la ciclosporine à partir de 16 ans. Ces médicaments peuvent être divisés en deux groupes : la ciclosporine avec un délai d'action rapide et les immunosuppresseurs systémiques à action lente comme le méthotrexate, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil.

Les inhibiteurs de JAK, l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib, sont classés dans le groupe à délai d'action rapide, tandis que les traitements agissant sur la réponse immunitaire de type 2, le dupilumab, le lébrikizumab et le tralokinumab, et celui bloquant les récepteurs de l'IL-31, le némolizumab, nécessitent quelques semaines pour atteindre leur pleine efficacité.

L'ANSM a annoncé le 17 avril 2024 une modification des Conditions de Prescription et de Délivrance avec une levée de la prescription initiale hospitalière (PIH) pour les biothérapies indiquées dans la DA. Cette levée de PIH ne concerne pas la ciclosporine et les inhibiteurs de JAK.

a. Traitements systémiques conventionnels

i) Azathioprine

Dans la RS de Drucker et al [6] le traitement par azathioprine est associé à une amélioration significative des signes cliniques de la DA *versus* placebo (différence moyenne regroupant différents scores cliniques tel que SCORAD, SASSAD (*Six Area, Six Signs Atopic Dermatitis*) ou autre score d'activité de la maladie = 0,6, IC 95 % [0,2–1,0]). Il n'y a en revanche pas d'amélioration significative de la qualité de vie *versus* placebo (différence moyenne sur le DLQI = 3,5 IC 95 % [0,0–7,0]).

La prescription de l'azathioprine est hors AMM. La dose recommandée est de 1-3mg/kg/jour chez l'enfant et l'adulte. Une initiation à 0,5-1 mg/kg/jour les 4 premières semaines permet d'améliorer la tolérance digestive.

En l'absence d'amélioration après 3 mois de traitement, le traitement doit être interrompu. L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible si besoin.

La photothérapie est à éviter compte tenu du risque de cancer cutané.

| | |
|--|-------------------|
| Avis d'experts : Nous suggérons de ne plus utiliser l'azathioprine chez les patients enfants et adultes atteints d'une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. | Opinion d'experts |
|--|-------------------|

ii) Ciclosporine

La ciclosporine a une efficacité démontrée dans la DA modérée à sévère. Elle est considérée comme le traitement de 1^{ère} intention en cas d'indication d'un traitement systémique, ayant l'AMM et le remboursement en France chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus.

Sur le plan de l'efficacité, dans la RS de Drucker et al [6], la ciclosporine permet une amélioration significative des signes cliniques de la DA *versus* placebo (différence moyenne regroupant différents scores cliniques tel que SCORAD, SASSAD ou autre score d'activité de la maladie = 1,0, IC 95 % [0,4–1,6]) et une amélioration significative du prurit *versus* placebo à la posologie de 5 mg/kg/jour.

Sur le plan de la tolérance, la ciclosporine nécessite un suivi étroit de la tension artérielle et de la fonction rénale.

Les doses utilisées chez l'adulte sont de 4-5 mg/kg/jour en 2 prises pour une poussée aiguë, et 2,5-3 mg/kg/jour en 2 prises au long cours. L'utilisation de la ciclosporine pendant une période allant jusqu'à 1 an est possible d'après quelques études mais il s'agit d'études ouvertes avec des taux d'arrêt importants.

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible. L'association de la ciclosporine et de la photothérapie est à éviter compte tenu du risque de cancer cutané.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons l'utilisation de la ciclosporine chez les patients adultes atteints d'une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. Nous recommandons de débiter le traitement à une dose élevée (4 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte) pour contrôler rapidement la maladie. Le traitement sera poursuivi sur une durée limitée. | ↑↑ |
|---|----|

iii) Corticothérapie systémique

Les corticoïdes systémiques n'induisent pas de rémission à long terme dans la DA et un rebond rapide à l'arrêt est fréquent. Leur efficacité est significativement inférieure à la ciclosporine. Le traitement des poussées aiguës par corticothérapie orale est modérément efficace. **Après avis d'experts**, la corticothérapie systémique n'a pas sa place dans la prise en charge de la DA.

| |
|---|
| Avis d'experts : Nous recommandons de ne pas utiliser les corticoïdes systémiques pour la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte et de l'enfant. |
|---|

| |
|-------------------|
| Opinion d'experts |
|-------------------|

iv) Méthotrexate

Le méthotrexate est utilisé dans le traitement de la DA modérée à sévère depuis de nombreuses années, mais les recommandations ne sont basées que sur des séries de cas, des consensus d'experts, un ECR et un essai ouvert. Ces études soutiennent cependant que le méthotrexate peut être considéré comme efficace et bien toléré chez l'adulte et l'enfant.

Le délai d'action est de plusieurs semaines. La prescription est hors AMM.

Dans la RS de Drucker et al [6], le traitement par méthotrexate est associé à une amélioration non significative des signes cliniques de la DA *versus* placebo (différence moyenne regroupant différents scores cliniques tel que SCORAD, SASSAD ou autre score d'activité de la maladie = 0,6, IC 95 % [0,0–1,3]). Des études à long terme chez des patients adultes traités par méthotrexate montrent une réduction relative du SCORAD de 63 % après 2 ans et de 53 % après 5 ans.

La dose initiale est de 5-15 mg/semaine avec majoration possible jusqu'à une dose maximale de 25 mg/semaine chez l'adulte.

Sur le plan de la tolérance, l'administration par voie sous-cutanée améliore la biodisponibilité et la tolérance par rapport à la voie orale. La prescription associée d'acide folique permet de réduire les EI digestifs et ceux liés au mode d'action du traitement.

Le méthotrexate étant tératogène, l'utilisation d'une contraception efficace est nécessaire chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes partenaires d'une femme en âge de procréer (cf paragraphe populations particulières).

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible. L'association à la photothérapie est possible de manière ponctuelle. L'association à la ciclosporine est une contre-indication relative.

| |
|---|
| Nous suggérons l'utilisation du méthotrexate (hors AMM) chez les patients adultes atteints d'une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. |
|---|

| |
|---|
| ↑ |
|---|

v) Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une pro-drogue de l'acide mycophénolique (MPA), un inhibiteur de l'inosine-5'-monophosphate déshydrogénase.

La RS de Drucker et al ne fournit pas de données concernant le MMF.

Une RS avec MA incluant 18 études et un total de 140 patients (adultes et enfants), évaluant l'efficacité du MMF dans la prise en charge de la DA réfractaire à d'autres traitements systémiques de première ligne montre une réduction significative du SCORAD de 18 points après traitement, avec 77,6 % des patients signalant une rémission partielle ou complète (comparaison du SCORAD avant et après traitement). Le délai d'apparition de l'efficacité est de 6,8 +/- 7 semaines [65].

La prescription est hors AMM. La dose utilisée est de 1-3 g/jour chez l'adulte, répartie en 2 prises. L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible.

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant le mycophénolate mofétil chez les patients adultes atteints d'une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. | 0 |
|---|---|

b. Biothérapies

i) Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal IgG4 humain se liant à la sous-unité α du récepteur de l'IL-4, qui fait partie du complexe récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13.

Il a, en France, l'AMM et le remboursement pour le traitement de la DA modérée à sévère chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois. Il est également indiqué pour le traitement de l'asthme modéré à sévère, de l'œsophagite à éosinophiles et de la rhino-sinusite chronique avec polypes nasaux, couvrant ainsi plusieurs pathologies inflammatoires de type 2.

Sur le plan de l'efficacité, dans la RS de Drucker et al [66], le dupilumab à la posologie indiquée chez l'adulte (dose de charge de 600 mg puis doses d'entretien de 300 mg toutes les 2 semaines) est supérieur au placebo à 16 semaines (différence moyenne de l'EASI = 10,8, IC 95 % [9,5–12,3]). De façon similaire, le dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines est supérieur au placebo sur les symptômes (score POEM), le prurit (Peak Pruritus NRS) et la qualité de vie (DLQI) (différence moyenne = 7,2, IC 95 % [6,6–7,9]) ; 2,0, IC 95 % [1,8–2,3] ; 4,9, IC 95 % [4,3–5,5] respectivement).

Ces résultats pour le dupilumab sont similaires dans la méta-analyse en réseau de Sawangjit et al [67].

L'efficacité et la tolérance du dupilumab sont principalement établies dans des ECR contre placebo dans la DA modérée à sévère [66,68,69].

La posologie recommandée est de 300 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge de 600 mg à l'initiation du traitement.

Sur le plan de la tolérance, le traitement par dupilumab est généralement bien toléré mais un certain nombre de patients développent une conjonctivite (environ 20 % des patients dans les études en vie réelle), dont la plupart sont d'intensité légère à modérée [70–72]. Une prise en charge, en

collaboration avec les ophtalmologues, par substituts lacrymaux puis anti-inflammatoires topiques si besoin est requise, sans qu'il soit nécessaire d'interrompre le traitement par dupilumab [73].

A l'exception des conjonctivites, moins d'EI sévères sont observés avec le dupilumab comparativement au placebo (OR = 0,5, IC 95 % [0,3–0,8]) [74].

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour l'introduction et la surveillance du traitement.

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC, d'ICT et la photothérapie sont possibles.

Nous recommandons le dupilumab chez les patients adultes et les enfants à partir de 6 mois atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



ii) Lébrikizumab

Le lébrikizumab est un anticorps monoclonal de type IgG4 qui se lie spécifiquement à l'IL-13 et empêche la formation du complexe IL-13R α 1/IL-4R α .

Il a, en France, l'AMM et le remboursement pour le traitement de la DA modérée à sévère chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Sur le plan de l'efficacité, la RS de Drucker [66] et al met en évidence une amélioration des signes cliniques de la DA *versus* placebo avec lébrikizumab 125 mg toutes les 4 semaines (différence moyenne de l'EASI = 6,4, IC 95 % [2,1–10,7]), lébrikizumab 250 mg toutes les 4 semaines (différence moyenne de l'EASI = 6,2, IC 95 % [1–13,5]) et lébrikizumab 250 mg toutes les 2 semaines (différence moyenne de l'EASI = 6,5, IC 95 % [1,2–11,8]) et une absence d'amélioration par rapport au placebo pour une dose unique de 125 mg et une dose unique de 250 mg.

Une RS avec MA incluant 7 ECR et 2946 patients évalue l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de l'IL-13 (tralokinumab et lébrikizumab confondus) dans la DA modérée à sévère. Il est mis en évidence une amélioration significative des signes cliniques de la DA sous inhibiteur de l'IL-13 (atteinte de l'EASI-75 à la semaine 4 (RR = 2,09, IC 95 % [1,24–3,53]), du prurit (score NRS prurit, RR = 1,59, IC 95 % [1,23–2,05]) et de la qualité de vie (différence moyenne du DLQI = 14,49, IC 95 % [-19,23– -9,75]) [75] *versus* placebo.

La posologie recommandée est de 250 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge de 500 mg à l'initiation du traitement. Une fois la réponse clinique obtenue, la dose d'entretien de lébrikizumab recommandée est de 250 mg toutes les quatre semaines

Sur le plan de la tolérance, les EI rapportés sont pour la plupart légers à modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du traitement, parmi lesquels des infections à HSV et des conjonctivites, avec une fréquence plus faible qu'avec le dupilumab dans les essais [75,76].

Nous recommandons le lébrikizumab chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



iii) Némolizumab

Le némolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant la chaîne alpha du récepteur de l'IL-31, initialement développé pour le traitement du prurit.

Sur le plan de l'efficacité, le némolizumab est associé à une réduction significative du prurit *versus* placebo [66,77].

Dans la RS de Drucker, seuls le némolizumab 60 mg en dose de charge puis 30 mg toutes les 4 semaines et le némolizumab 60 mg toutes les 4 semaines permettent une diminution du score EASI *versus* placebo (différence moyenne = 5,9, IC 95 % [2,0–9,7] et 3,6, IC 95 % [0,3–6,8] respectivement).

La posologie doit être précisée pour ce traitement non commercialisé en France actuellement.

Sur le plan de la tolérance, les EI les plus fréquents sont des réactions au point d'injection, des infections des voies respiratoires supérieures dont des rhinopharyngites (chez 10 % à 32,7 % des patients), des œdèmes périphériques et une augmentation des CPK [78]. Des exacerbations de la DA sont également rapportées (survenue chez 15 % à 28,1 % des patients).

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant le némolizumab chez les patients adultes atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique, ce traitement n'étant pas commercialisé en France au moment de la rédaction des recommandations. | 0 |
|---|---|

iv) Omalizumab

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie aux IgE libres. L'omalizumab a une AMM pour l'asthme allergique (≥ 6 ans), la rhino-sinusite chronique avec polypes nasaux (≥ 18 ans) et l'urticaire chronique spontanée (≥ 12 ans) mais pas pour la DA.

La plupart des patients atteints de DA présentent des taux élevés d'IgE sériques, mais leur rôle pathogène reste inconnu.

Il existe de nombreux cas cliniques et séries de cas, mais seulement quelques ECR de faibles effectifs évaluant l'efficacité de l'omalizumab dans la DA. Les données montrent une efficacité modérée mais significative de l'omalizumab sur les signes cliniques de la DA chez l'enfant. Il n'y a pas de marqueur prédictif lié à une meilleure réponse clinique, et la plupart des études publiées sont de faible qualité. Il existe un consensus général sur le bon profil de sécurité de l'omalizumab.

| | |
|--|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'omalizumab chez les patients atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. | 0 |
|--|---|

v) Tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 humain, de haute affinité, qui neutralise l'IL-13. Il a l'AMM et le remboursement pour le traitement de la DA modérée à sévère chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Sur le plan de l'efficacité, dans la RS de Drucker et al [66], le tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines est supérieur au placebo à 16 semaines de traitement (différence moyenne de l'EASI = 6,3, IC 95 % [4,7–7,8]). De façon similaire, le tralokinumab toutes les 2 semaines est supérieur au placebo sur les

symptômes (score POEM), le prurit (Peak Pruritus NRS) et la qualité de vie (DLQI) (différence moyenne = 4,2, IC 95 % [3,4–5,0] ; 1,0, IC 95 % [0,7–1,2] ; 2,4, IC 95 % [1,6–3,1] respectivement).

La posologie recommandée est de 300 mg toutes les 2 semaines après une dose de charge de 600 mg à l'initiation du traitement. Une administration toutes les 4 semaines peut être envisagée par le prescripteur pour les patients ne présentant plus ou très peu de lésions après 16 semaines de traitement.

Sur le plan de la tolérance, le tralokinumab est bien toléré, à l'exception d'un risque accru de conjonctivite par rapport au placebo [72,75]. Cependant, la fréquence des complications oculaires est inférieure à celle du dupilumab dans les essais, à confirmer en vie réelle [79].

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC, d'ICT et la photothérapie sont possibles.

Nous recommandons le tralokinumab chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



c. Inhibiteurs de Janus Kinases

La famille des Janus Kinases (JAK), constituée de JAK1, JAK2, JAK3 et de la tyrosine kinase 2 (TYK2), est une classe de tyrosine kinases cytoplasmiques. Les JAK s'ancrent à la partie intracellulaire des chaînes de récepteurs de cytokines pour générer des complexes de signalisation fonctionnels et réguler le processus inflammatoire par l'activation des facteurs de transcription intracytoplasmiques appelés transducteurs de signal et activateurs de transcription (STAT). Lorsqu'elles sont activées, les protéines STAT produisent des dimères qui se déplacent dans le noyau et régulent positivement ou négativement l'expression des gènes cibles en aval des médiateurs inflammatoires, ce qui suggère que l'inhibition de l'activité JAK pourrait être plus efficace que le ciblage d'une seule cytokine.

Au-delà de la perturbation de la signalisation cutanée des cytokines inflammatoires, il est rapporté que l'inhibition de JAK atténue le prurit et améliore la fonction de la barrière cutanée en régulant l'expression de la filaggrine, protéine de la barrière cutanée.

i) Abrocitinib

L'abrocitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1 administré par voie orale. Il dispose de l'AMM et du remboursement en France chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus), dans le traitement de la DA modérée à sévère.

Sur le plan de l'efficacité, son efficacité sur les signes cliniques de la DA par rapport au placebo est montrée chez les patients atteints de DA modérée à sévère lorsqu'il est utilisé en monothérapie et en association avec des traitements topiques [6].

Dans la RS de Drucker et al, une amélioration significative des signes cliniques de la DA *versus* placebo à 16 semaines est montrée pour l'abrocitinib 100 mg/jour (différence moyenne = 8,6, IC 95 % [6,8–10,4]) et l'abrocitinib 200 mg/jour (différence moyenne = 13,0, IC 95 % [11,1–14,8]). Il existe

également une amélioration significative par rapport au placebo des symptômes, du prurit et de la qualité de vie.

Dans l'étude de Blauvelt et al, 1 233 patients sont inclus parmi lesquels 798 patients ont répondu à l'induction par 200 mg/jour d'abrocitinib avec une amélioration d'au moins 75 % des signes cliniques initiaux (réponse EASI 75) obtenue chez 75,6 %, IC 95 % [73,1–78,0] des patients à 12 semaines [80].

La posologie est de 200 mg par jour chez l'adulte ou de 100 mg par jour chez les adolescents et les patients à risque (cf conditions particulières pour les populations à risque chapitre III.8.c.iv) ou après obtention d'une rémission prolongée sous 200 mg/jour.

Sur le plan de la tolérance, les données issues du suivi à long terme des patients dans les essais de phase 2 et 3, dans une cohorte contrôlée contre placebo de 1540 patients, montrent les EI suivants, dont la fréquence est liée à la dose (comparaison abrocitinib 200mg, 100mg et placebo) : nausées (14,6 %, 6,1 %, 2,0 % respectivement), céphalées (7,8 %, 5,9 %, 3,5 %) et éruption acnéiforme (4,7 %, 1,6 %, 0,0 %). Le taux de plaquettes est réduit de manière transitoire et dose dépendante. Pour l'abrocitinib 200 mg et 100 mg, les taux d'incidence des infections graves sont respectivement de 2,33/100 patients années (PA) et 2,65/100 PA, de 4,34/100 PA et 2,04/100 PA pour le zona et de 11,83/100 PA et 8,73/100 PA pour l'herpès [81].

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible.

| |
|--|
| Nous recommandons l'abrocitinib chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. |
|--|



ii) Baricitinib

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK2 administré par voie orale. Le baricitinib a l'AMM et le remboursement en France chez les adultes dans le traitement de la DA modérée à sévère.

Une AMM européenne a autorisé en octobre 2023 le baricitinib à partir de 2 ans dans la DA nécessitant un traitement systémique. Le remboursement n'est cependant pas encore obtenu en France dans cette indication.

Sur le plan de l'efficacité, la RS de Drucker [66] montre une amélioration significative du score clinique EASI par rapport au placebo pour le baricitinib 2 mg/jour (différence moyenne = 5,1, IC 95 % [3,4–6,9]) et le baricitinib 4 mg/jour (différence moyenne = 7,5, IC 95 % [5,6–9,4]). Il existe également une amélioration significative par rapport au placebo des symptômes, du prurit et de la qualité de vie.

Des données sur le baricitinib sont actuellement disponibles jusqu'à 52 semaines de traitement et montrent un maintien d'efficacité.

La RS de Wang et al retrouve également une amélioration significative à 16 semaines des scores EASI 75 (RR = 1,80, IC 95 % [1,53–2,11]), EASI 90 (RR = 2,25, IC 95 % [1,73–2,93]), IGA (RR = 1,94, IC 95 % [1,55–2,42]), SCORAD 75 (RR = 2,83, IC 95 % [1,95–4,11]) et NRS prurit (RR = 2,83, IC 95 % [1,95–4,11]) dans le groupe baricitinib comparativement au placebo [82].

La posologie est de 4 mg par jour chez l'adulte ou de 2 mg par jour chez les patients à risque (cf conditions particulières pour les populations à risque chapitre III.8.c.iv) ou après obtention d'une rémission prolongée sous 4 mg/jour.

Sur le plan de la tolérance, les EI les plus courants du baricitinib dans les essais cliniques comprennent une augmentation du taux de cholestérol LDL, des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées. L'éruption acnéiforme est moins fréquente qu'avec les autres inhibiteurs de JAK. La fréquence des infections à HSV est plus élevée dans le groupe 4 mg (6,1 %) par rapport aux groupes 2 mg (3,6 %) et placebo (2,7 %). Cependant, le taux des EI sévères dans une étude de sécurité incluant 2531 patients issus de 8 ECR et ayant reçu du baricitinib pendant 2 247 patients-années est globalement faible : *eczema herpeticum* (n = 11), cellulites (n = 6) et pneumonies (n = 3). Quatre infections opportunistes sont signalées. Une augmentation transitoire des CPK peut être observée. Aucune tumeur maligne, perforation gastro-intestinale, événement cardiovasculaire ou tuberculose ne sont rapportés au cours de la période contrôlée par placebo chez les patients traités par baricitinib. Dans la RS de Wang et al, on note l'absence de différence significative dans la survenue d'effets indésirables entre le groupe baricitinib et le groupe placebo. (RR = 1,10, IC 95 % [0,97–1,25]) [82].

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons le baricitinib chez les patients adultes et les enfants à partir de 2 ans atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. Ce traitement n'est pas remboursé en France chez l'enfant et l'adolescent au moment de la rédaction des recommandations. | ↑↑ |
|---|----|

iii) Upadacitinib

L'upadacitinib est un inhibiteur sélectif et réversible de JAK 1 et JAK2. Il a l'AMM et le remboursement en France dans la DA modérée à sévère chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus).

Sur le plan de l'efficacité, la RS de Drucker [66] montre une amélioration significative du score clinique EASI par rapport au placebo pour l'upadacitinib 15 mg une fois par jour (différence moyenne = 11,0, IC 95 % [9,3–12,7]) et l'upadacitinib 30 mg une fois par jour (différence moyenne = 13,5, IC 95 % [11,9–15,2]). Il existe également une amélioration significative par rapport au placebo des symptômes et du prurit (absence de donnée pour la qualité de vie).

Des données de suivi jusqu'à la semaine 52 sont disponibles montrant une efficacité à long terme similaire à ceux de la semaine 16.

Des essais sont en cours dans la DA de l'enfant.

La posologie est de 30 mg par jour chez l'adulte ou de 15 mg par jour chez les patients à risque (cf conditions particulières pour les populations à risque chapitre III.8.c.iv) ou après obtention d'une rémission prolongée sous 30mg/jour.

Sur le plan de la tolérance, les taux d'incidence cumulés des EI sont de 78,6 % pour la posologie de 30 mg, 76,2 % pour 15 mg, et 62,5 % pour le placebo dans l'essai de phase 2 et sont similaires dans les études ultérieures. Les infections des voies respiratoires supérieures et l'éruption acnéiforme sont les EI les plus fréquemment rapportés avec l'upadacitinib.

L'utilisation concomitante d'émollients, de DC et d'ICT est possible.

Nous recommandons l'upadacitinib chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



iv) Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)

Suite à l'examen des données d'une étude clinique portant sur le tofacitinib et des conclusions préliminaires d'une étude observationnelle avec le baricitinib chez des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, le comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'agence européenne du médicament (EMA) a émis en janvier 2023 plusieurs recommandations pour réduire le risque d'EI graves (infections graves, tumeurs malignes, évènements cardiovasculaires majeurs, évènements thromboemboliques veineux) et de mortalité avec les inhibiteurs de JAK utilisés dans le traitements des maladies inflammatoires chroniques, dont la DA.

En mars 2023, l'ANSM a émis des recommandations aux professionnels de santé précisant que les inhibiteurs de JAK ne doivent être utilisés pour les maladies inflammatoires chroniques qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients :

- Âgés de 65 ans et plus ;
- Fumeurs ou ayant fumé pendant une longue durée ;
- Présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne.

Les inhibiteurs de JAK doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque thromboembolique veineux autres que ceux énumérés ci-dessus.

Les recommandations posologiques sont réajustées pour certains groupes de patients présentant des facteurs de risque.

Les prescripteurs doivent discuter avec les patients des risques associés à l'utilisation de ces traitements.

d. Comparaison d'efficacité et de tolérance des traitements systémiques conventionnels, biothérapies et inhibiteurs de JAK.

i) Efficacité

Essais "face à face"

Dans des essais face à face, la ciclosporine à court terme montre une efficacité supérieure à celle du méthotrexate, des corticoïdes systémiques, de la photothérapie UVA et UVB et des immunoglobulines intraveineuses, et similaire à celle du mycophénolate mofétil.

Dans un essai comparant la ciclosporine 2,5 mg/kg/jour et le méthotrexate 15 mg/semaine, 8 % des patients recevant le méthotrexate et 42 % des patients recevant la ciclosporine ont une amélioration d'au moins 50 % du score SCORAD initial (réponse SCORAD 50) à la semaine 8 (différence de proportion = -34%, IC 95 % [-48% – -20%]). Chez les patients n'ayant pas une amélioration d'au moins 50 % de leur SCORAD, la posologie était alors augmentée, méthotrexate 25mg/semaine et ciclosporine 5 mg/kg/jour. Quarante-deux pour cent des patients ayant eu une majoration du méthotrexate et 87 % des patients ayant eu une majoration de la ciclosporine atteignent une réponse EASI 50 à la semaine 20 [83].

Dans un essai comparant l'upadacitinib 30 mg et le dupilumab, 71 % des patients recevant l'upadacitinib et 61 % des patients recevant le dupilumab atteignent une réponse EASI 75 à la semaine 16 ($p = 0,006$) [74].

Dans un essai comparant l'abrocitinib 200mg et le dupilumab, 54 % des patients recevant l'abrocitinib et 42 % des patients recevant le dupilumab atteignent une réponse EASI 90 à la semaine 16 ($p = 0,0008$) [84].

Méta-analyses en réseau

Une MA en réseau permet de comparer l'ensemble des traitements systémiques disponibles ou en cours d'évaluation les uns avec les autres même s'ils ne sont pas comparés directement lors d'essais cliniques "face à face".

L'efficacité du méthotrexate est comparable à celle de l'azathioprine et inférieure à celle du dupilumab et de la ciclosporine à 16 semaines de traitement. Il n'y a cependant pas d'étude comparative avec une durée plus longue de suivi.

Dans une MA en réseau, l'efficacité de la ciclosporine à forte dose et du dupilumab est identique sur le prurit et la qualité de vie mais la ciclosporine est légèrement supérieure au dupilumab pour les signes cliniques de la DA (différence moyenne = -0,2, IC 95 % [-0,8 – -0,5]). Les données en vraie vie montrent une durée de réponse au traitement plus longue pour le dupilumab [66,85].

Dans la MA en réseau de Sawangjit et al, le dupilumab est supérieur aux autres biologiques en comparaison avec un placebo (RR = 3,04, IC 95 % [2.51–3.69]) (tralokinumab (RR = 2,54, IC 95 % [1,21–5,34], tezepilumab (RR = 1,70, IC 95 % [0,85–3,40], lébrikizumab (RR = 1,40, IC 95 % [0,83–2,36], ustekinumab (RR = 0,91, IC 95 % [0,28–2,97]) [67].

En monothérapie versus placebo, un pourcentage plus élevé de patients atteint l'EASI-75 avec l'upadacitinib 30 mg [OR = 18,90 (13,94–25,62)], suivi de l'abrocitinib 200 mg [OR = 11,26, IC 95 % [7,02–18,05] et de l'upadacitinib 15 mg (OR = 10,89, IC 95 % [8,13–14,59]).

L'efficacité du baricitinib était inférieure à celle de l'abrocitinib 100 et 200 mg par jour, de l'upadacitinib 15 et 30 mg par jour et du dupilumab 300 mg/2 semaines pour les paramètres mesurés (EASI75, EASI90, et IGA0/1) avec les doses de 2 mg et 4 mg [86].

L'abrocitinib 100 mg, le baricitinib 4 mg et 2 mg, et le tralokinumab 600 mg puis 300 mg tous les 15 jours réduisent légèrement moins la sévérité de la maladie que le dupilumab. Il n'est pas mis en évidence de différence significative entre l'upadacitinib 15 mg et le dupilumab sur les signes cliniques de la DA [66].

ii) Tolérance

Essais contrôlés randomisés

Dans 2 études comparant d'une part l'upadacitinib et d'autre part l'abrocitinib au dupilumab, les taux d'infections graves, d'*eczema herpeticum*, de zona et d'EI liés à des perturbations biologiques sont plus élevés chez les patients ayant reçu l'upadacitinib ou l'abrocitinib, alors que la fréquence des conjonctivites et des réactions au site d'injection est plus élevée chez les patients ayant reçu le dupilumab [74,84].

Revue systématique

La prise d'inhibiteur de JAK augmente le risque de survenue d'EI et d'EI sévères, comparativement au placebo [87]. La plupart des EI sont communs à ces 3 inhibiteurs de JAK.

Dans la RS de Chen et al, les EI les plus fréquents sous inhibiteurs de JAK sont les rhinopharyngites (OR = 1,23, IC 95 %, [1,04–1,46]), les troubles gastro-intestinaux (OR = 2,49, IC 95 % [1,84–3,37]) et les céphalées (OR = 1,57, IC 95 % [1,23–2,00]). Il n'est pas noté d'éruption acnéiforme ou d'infections à VZV [51].

La RS de Pereyra-Rodriguez et al retrouve une augmentation du risque d'EI (sans précision du type d'effet indésirable) pour les inhibiteurs de JAK versus placebo : upadacitinib 30mg (OR = 1,64, IC 95 % [1,23–2,18]), abrocitinib 100 mg (OR = 1,56, IC 95 % [1,0–2,38]), abrocitinib 200 mg (OR = 2,06, IC 95 % [1,34–3,1]), baricitinib 4 mg (OR = 2,36, IC 95 % [1,63–3,42]) et baricitinib 2 mg (OR = 1,2, IC 95% [1,22–2,41]) [86].

La RS de Alves et al [87] met en évidence un risque augmenté d'infection à HSV avec l'abrocitinib (OR = 4,88, IC 95 % [1,79–16,91]) et l'upadacitinib (OR = 3,66, IC 95 % [1,61–11,13]), un risque augmenté d'infections de tout type avec l'abrocitinib (OR = 1,62, IC 95 % [1,17–2,72]) et l'upadacitinib (OR = 1,67, IC 95 % [1,19–2,43]), sans augmentation significative du risque d'infections sévères entre le placebo et les différents inhibiteurs de JAK.

Il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque de maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints de DA recevant des inhibiteurs de JAK, par rapport à des contrôles recevant un placebo ou du dupilumab avec 0,15 évènements/100 patient-années chez les patients recevant un inhibiteur de JAK et 0,12 évènements/100 patient-années chez les patients recevant un placebo [25].

| |
|---|
| Chez l'adulte, l'HAS positionne actuellement les biothérapies et les inhibiteurs de JAK en seconde ligne après échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine. |
|---|

Cependant, compte tenu du rapport bénéfice/risque de la ciclosporine et des données actuelles des biothérapies et des inhibiteurs de JAK, le groupe de travail estime qu'un accès remboursé en première ligne serait souhaitable.

Les données actuelles ne nous permettent pas d'émettre de recommandations sur la hiérarchie entre les biothérapies et les inhibiteurs de JAK disponibles (dupilumab, lébrikizumab, tralokinumab, abrocitinib, baricitinib, upadacitinib).

e. Autres traitements systémiques

i) Alitrétinoïne

L'alitrétinoïne se lie à la fois aux récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR) et aux récepteurs X des rétinoïdes (RXR), ayant ainsi un effet anti-inflammatoire et anti-prolifératif. Il a en France une AMM dans le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte. Il existe un ECR *versus* placebo incluant 1032 patients avec un eczéma chronique des mains, dont environ un tiers présente une DA [88]. L'amélioration des lésions des mains est observée chez 75 % des patients, mais les patients ayant une DA ne sont pas analysés séparément et les atteintes extra-palmaires ne sont pas évaluées. Il ne doit pas être pris au cours de la grossesse et l'état psychologique doit être surveillé à l'initiation et tout au long du traitement.

Nous suggérons l'utilisation de l'alitrétinoïne chez les patients adultes atteints de dermatite atopique avec une forme sévère prédominante des mains nécessitant un traitement systémique.



ii) Autres traitements

D'autres traitements sont évalués pour la prise en charge de la DA comme les antihistaminiques anti-H4R, les stabilisateurs de mastocytes, les anti-leucotriènes, l'aprémilast, les immunoglobulines intra veineuses, l'immunoabsorption, l'injection de sang ou de plasma autologue. Ils n'ont pas d'indication dans la prise en charge de la DA en raison de l'absence de données en faveur de leur efficacité et/ou d'EI importants, d'autant que de nombreux nouveaux traitements efficaces et sûrs sont actuellement disponibles.

f. Bénéfice apporté par l'association de traitements systémiques pour le contrôle de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie

Nous n'avons pas de données suffisantes dans la littérature pour étudier l'intérêt de l'association de traitements systémiques sur le contrôle de la maladie et la qualité de vie.

g. Allègement thérapeutique ou modification du traitement en cours en cas de rémission

Aucune RS portant sur le traitement optimal au long cours (stratégie thérapeutique, espacement des traitements) n'est identifiée, notamment sur la gestion du traitement après obtention d'une réponse clinique satisfaisante sous traitement.

Les données de suivi au long terme des essais cliniques disponibles chez l'adulte suggèrent un maintien de la réponse thérapeutique au long cours.

Un essai contrôlé randomisé industriel évalue l'impact de l'arrêt ou de l'espacement du traitement par dupilumab [89]. Les patients ayant obtenu un contrôle satisfaisant des signes cliniques de la DA après 16 semaines de traitement par dupilumab toutes les 1 ou 2 semaine(s) sont randomisés en 4 groupes : poursuite du dupilumab à la même posologie (300 mg une fois par semaine ou 300 mg toutes les 2 semaines), dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines, dupilumab 300 mg toutes les 8 semaines et placebo une fois par semaine ou toutes les 2 semaines. La réponse au traitement est meilleure dans le groupe ayant poursuivi le dupilumab à la même posologie (le pourcentage de patients avec un score EASI 75 à 36 semaines est de 30,4 % dans le groupe placebo, 54,9 % dans le groupe dupilumab toutes les 8 semaines, 58,3 % dans le groupe dupilumab toutes les 4 semaines et 71,6 % dans le groupe dupilumab sans changement de posologie). Cependant, cet essai comporte de nombreuses limites, notamment les modalités d'espacement du traitement par dupilumab qui ne sont pas en accord avec la pratique et la courte durée de rémission des patients avant espacement (16 semaines).

Seules des études observationnelles ont évalué le maintien de la réponse thérapeutique après espacement du dupilumab. Des essais sont en cours pour évaluer les stratégies de diminution progressive de la dose de dupilumab.

Concernant le tralokinumab, un essai randomisé industriel compare l'efficacité du tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines *versus* 300 mg toutes les 4 semaines chez les patients ayant obtenu un contrôle satisfaisant des signes cliniques de la DA après 16 semaines de traitement par tralokinumab toutes les 2 semaines [90]. A 32 semaines, la réponse EASI 75 est maintenue pour 92,5 % des patients du groupe tralokinumab 300 mg toutes les 2 semaines et 90,8 % des patients du groupe tralokinumab 300 mg toutes les 4 semaines. Un espacement du tralokinumab toutes les 4 semaines après un contrôle clinique de la DA à 16 semaines peut donc être proposé.

Concernant l'abrocitinib, la posologie peut être réduite à 100 mg chez les patients ayant obtenu une rémission prolongée sous 200 mg/jour [80].

La posologie du baricitinib peut être réduite à 2 mg/jour après obtention d'une rémission prolongée sous 4 mg/jour.

Enfin, la posologie de l'upadacitinib peut être réduite à 15 mg/jour après obtention d'une rémission prolongée sous 30 mg/jour.

Les experts proposent la conduite à tenir suivante pour l'allègement thérapeutique en cas de rémission complète ou quasi complète sous traitement systémique :

- pour la ciclosporine, diminution de la dose dès la rémission complète ou quasi complète et sans dépasser une durée totale de traitement de 1 an.
- pour le méthotrexate, diminution de la dose après 6 mois de rémission complète ou quasi complète par paliers jusqu'à une dose minimale efficace.
- pour le dupilumab, espacement des injections possible après 6 mois de rémission complète ou quasi complète.

- pour le lébrikizumab, l'AMM prévoit un espacement possible des injections à toutes les 4 semaines après rémission complète ou quasi complète après 16 semaines de traitement.
- pour le tralokinumab, l'AMM prévoit un espacement possible des injections à toutes les 4 semaines après rémission complète ou quasi complète après 16 semaines de traitement.
- pour les inhibiteurs de JAK (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib), diminution possible à demi-dose après au moins 6 mois de rémission complète ou quasi complète.

9. Mesures environnementales

- **Rôle des facteurs environnementaux dans l'exacerbation de la DA**
- **Intérêt de l'éviction de ces facteurs pour prévenir une exacerbation de la DA et/ou permettre une rémission plus longue**

a. Acariens

Certains allergènes d'acariens sont des composés à activité enzymatique qui peuvent altérer la barrière cutanée et provoquer le développement d'une inflammation cutanée chez les patients atteints de DA. Des poussées liées aux acariens peuvent survenir chez certains patients allergiques, identifiés par le dosage d'IgE spécifiques ou des prick-tests cutanés et une histoire clinique d'allergie respiratoire.

Les données concernant l'efficacité des techniques d'évitement des acariens dans la prévention des poussées de la DA sont controversées. Les mesures visant à réduire l'exposition comprennent l'utilisation de housses pour les matelas et la présence d'une ventilation intérieure adéquate (filtre, aération). La quantité d'acariens, allergènes couramment trouvés à l'intérieur car présents dans la poussière, peut être réduite par un nettoyage régulier, mais leur éradication complète n'est pas possible.

b. Phanères d'animaux

Lorsque les allergies aux animaux à fourrure sont évidentes, il est recommandé de mettre en place une éviction. L'exposition aux allergènes de chat en particulier peut être un facteur de risque de développement de lésions cutanées inflammatoires et de symptômes respiratoires chez les patients atopiques allergiques.

c. Pollens

Des poussées de DA par contact direct ou inhalation de pollens sont observées chez les patients allergiques. Des mesures de réduction d'exposition peuvent être mises en place : filtres, aération en dehors des pics de pollens, activité extérieure limitée lors des pics etc.

Nous recommandons d'éviter autant que possible l'exposition aux allergènes aéroportés (acariens, phanères d'animaux, pollens) pour prévenir les poussées de dermatite atopique chez les patients allergiques ayant une histoire clinique avérée d'aggravation cutanée en cas de contact.



d. Exercice/transpiration/activité physique

Chez les patients atteints de DA, la chaleur et la transpiration excessive sont parmi les principaux facteurs d'exacerbation du prurit. La sudation excessive peut entraîner une occlusion des pores sudoripares et ainsi causer une inflammation locale et du prurit. Elle facilite également la pénétration d'allergènes à travers la barrière cutanée altérée, provoquant la dégranulation des mastocytes.

La transpiration étant importante pour l'homéostasie cutanée, il est impossible de l'éviter complètement. La peau, après sudation excessive, doit être lavée dès que possible et un émollient appliqué systématiquement ensuite.

Les données concernant l'activité physique en tant que facteur aggravant de DA sont contradictoires et incomplètes. Bien que l'activité sportive induise souvent de la transpiration, elle demeure importante pour la santé physique et mentale ; il ne faut donc pas conseiller aux patients atteints de DA d'éviter la pratique du sport.

| |
|--|
| Nous suggérons de ne pas limiter l'activité physique chez les patients atteints de dermatite atopique. |
|--|



e. Vêtements

Chez les patients atteints de DA, certains textiles tels que la laine peuvent provoquer une sensation de picotement, irritation et prurit. D'une manière générale, les vêtements occlusifs ou en laine, entraînant une augmentation de la chaleur à la surface de la peau, doivent être évités. La plupart des patients atteints de DA tolèrent bien la soie et le coton. Cependant, une étude de bonne qualité n'a pas démontré que le port de vêtement en soie diminuait la gravité de la DA [91]. Le bénéfice du port de vêtements en fil d'argent dans la DA n'est pas établi (absence de différence sur les scores cliniques dans une étude par rapport au coton et biais méthodologique lié à l'application de DC dans une autre étude) [92,93]. Le choix des vêtements doit être basé sur les préférences individuelles.

| |
|--|
| Nous recommandons d'éviter les vêtements irritants (par exemple la laine) afin de prévenir une aggravation de la dermatite atopique. |
|--|



f. Qualité de l'eau

Il n'est pas identifié de RS concernant l'impact de la qualité de l'eau sur l'exacerbation de la DA. L'intérêt de l'utilisation d'adoucisseurs d'eau pour la prise en charge de la DA n'est pas démontré [94].

| |
|--|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur l'intérêt des adoucisseurs d'eau pour les patients atteints de dermatite atopique. |
|--|



g. Fumée de tabac

Une MA met en évidence une association significative de la DA avec le tabagisme actif. L'impact du tabagisme passif sur les poussées de DA est faible mais également significatif ; il augmente la prévalence et la gravité de la DA à la fois chez les enfants et chez les adultes [19].

Les résultats d'une étude récente portant sur des données issues d'un registre incluant 908 patients atteints de DA suggèrent que l'auto-évaluation de la maladie par les patients est plus sévère chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Cependant, la gravité de la maladie évaluée par le médecin (scores SCORAD et EASI) ne diffère pas dans cette étude [95].

Nous recommandons l'éviction du tabac chez les patients atteints de dermatite atopique et leur entourage.



10. Dermatite atopique et alimentation

Situation(s) nécessitant un bilan allergologique alimentaire. Situation(s) où proposer un régime d'éviction alimentaire.

a. Allergènes alimentaires

Une allergie alimentaire est constatée chez environ un tiers des enfants atteints de DA. Trois tableaux cliniques sont décrits selon le type de symptômes et leur délai d'apparition : i) réactions immédiates non eczématiformes (urticaire, angioœdème, flush, asthme, troubles digestifs), de mécanisme généralement IgE-médié, survenant dans les deux heures suivant une prise alimentaire; ii) réactions eczématiformes isolées de type retardé survenant 6 à 48 heures après la prise alimentaire (rare); iii) et combinaison des 2 tableaux, avec une réaction de type immédiat, suivie d'une poussée d'eczéma de type retardé. Ce type de réaction survient plutôt chez le petit enfant mais est décrit également chez les grands enfants et les adolescents porteurs d'une allergie alimentaire croisée avec une allergie respiratoire au pollen de bouleau (syndrome pollen-aliment).

Un bilan allergologique est recommandé en cas de réaction immédiate de type IgE-médiée, éventuellement suivie d'une exacerbation de DA. Il n'est que suggéré en cas de DA modérée ou sévère avec suspicion d'aggravation après une prise alimentaire, sans réaction immédiate initiale. Ce bilan doit être exhaustif : histoire clinique détaillée, recherche d'IgE spécifiques, tests cutanés, tests de provocation orale.

En l'absence de réaction immédiate chez des patients porteurs de DA, il n'existe pas de preuve d'efficacité d'un régime d'éviction alimentaire (lait de vache et œuf le plus souvent). Une RS récente [96] montre que les régimes d'éviction alimentaire, chez des nourrissons atteints de DA légère à modérée, peuvent légèrement améliorer celle-ci (50 % d'amélioration du SCORAD *versus* 41 % sans régime). Cependant, les études évaluant une éviction ciblée par des tests et les études évaluant une éviction systématique de plusieurs aliments ne sont pas différenciées. De plus, un risque de déséquilibre nutritionnel, de sensibilisation et d'allergie alimentaire induite par le régime doit être pris en compte.

En cas de réaction allergique immédiate et de bilan allergologique positif, les aliments responsables doivent être évités et l'évolution de l'allergie régulièrement réévaluée.

La prudence est donc de mise, en évitant de confondre sensibilisation aux trophallergènes (fréquente et peu pertinente dans la DA), et allergie alimentaire vraie, qui nécessite une confirmation avant d'envisager une éviction alimentaire.

| | |
|--|----|
| Nous recommandons un avis allergologique en cas de réaction immédiate de type IgE-médiée à un aliment. | ↑↑ |
|--|----|

| | |
|--|---|
| Nous suggérons un avis allergologique en cas de dermatite atopique modérée ou sévère avec suspicion d'aggravation après une prise alimentaire, sans réaction immédiate initiale. | ↑ |
|--|---|

| | |
|---|----|
| Nous recommandons de ne pas réaliser de bilan allergologique ni de régimes alimentaires systématiques dans le cadre de la prise en charge de la dermatite atopique. | ↓↓ |
|---|----|

b. Probiotiques dans la prise en charge de la DA

Les probiotiques tels que les mélanges de lactobacilles sont évalués dans la DA avec des résultats discordants.

Une revue Cochrane identifie 39 essais contrôlés randomisés impliquant 2599 participants [97]. Les auteurs concluent que, par rapport à l'absence de probiotiques, les souches de probiotiques actuellement disponibles ne font que peu ou pas de différence dans l'amélioration des symptômes de la DA évalués par les patients.

Toutefois, en 2020, la RS de Tan-Lim et al constate que certaines préparations de probiotiques (*Bifidobacterium animalis subsp lactis* CECT 8145, *Bifidobacterium longum* CECT 7347, *Lactobacillus casei* CECT 9104, *Lactobacillus casei* DN-114001) permettent de réduire les symptômes de la DA chez l'enfant [98]. De même, deux MA [99,100] portant également sur la DA pédiatrique montrent une diminution significative du SCORAD. Une analyse en sous-groupes montre un effet significatif chez les enfants de plus d'un an comparativement à ceux de moins d'un an [99].

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge de la dermatite atopique. | 0 |
|---|---|

c. Compléments alimentaires et vitamines dans la prise en charge de la DA

Une RS sur les compléments alimentaires (comprenant de l'huile de poisson), de la vitamine D ou de la vitamine E, publiée en 2012 [101], conclut qu'il n'y a pas de preuve du bénéfice des compléments alimentaires dans la DA.

Concernant l'utilisation de l'huile d'onagre et de l'huile de bourrache par voie orale [102], une revue Cochrane conclut à l'absence d'efficacité dans la DA. Les données sont suffisantes pour cette conclusion et ne nécessitent pas la réalisation d'études supplémentaires.

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur l'utilisation de compléments alimentaires et d'antioxydants dans la prise en charge de la dermatite atopique. | 0 |
|---|---|

| | |
|---|----|
| Nous recommandons de ne pas utiliser d'huile d'onagre et d'huile de bourrache dans la prise en charge de la dermatite atopique. | ↓↓ |
|---|----|

La supplémentation en vitamine D était systématique en France jusqu'à l'âge de 5 ans et l'est désormais jusqu'à l'âge de 18 ans [103] (400 à 800 UI/jour). Les laits pour nourrissons sont également supplémentés en vitamine D. Plusieurs RS étudient l'effet de la vitamine D sur la DA. Elles s'accordent sur le constat que les taux sériques de 25(OH)D sont plus bas dans la population DA que chez les sujets sains. La majorité des études montre une amélioration de la DA après supplémentation en vitamine D. Cependant, en raison de l'hétérogénéité et de la petite taille des échantillons, aucune recommandation ne peut être émise et des études multicentriques randomisées et contrôlées de bonne qualité sont nécessaires. Les taux sériques de 25 (OH)D avant et après supplémentation devraient être précisés, en tenant compte des facteurs de confusion tels que la latitude, les saisons, l'exposition solaire, les habitudes alimentaires, l'âge, la durée et la dose de traitement et de suivi, tout en maîtrisant le risque de surdosage pour un traitement déjà recommandé en France jusqu'à l'âge de 18 ans [104–106].

| | |
|--|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur l'utilisation de la vitamine D dans la prise en charge de la dermatite atopique. Son utilisation en population générale, chez l'enfant et l'adolescent, est par ailleurs déjà recommandée en France jusqu'à l'âge de 18 ans. | 0 |
|--|---|

d. Adaptation de la diversification alimentaire en prévention secondaire dans la DA

La question de l'adaptation de la diversification alimentaire est largement abordée dans la littérature en prévention primaire de la DA et des maladies allergiques associées. En revanche, aucune RS ou ECR portant sur la diversification alimentaire en prévention secondaire dans la DA ne sont identifiés. Il n'y a donc pas à ce jour de protocole défini pour l'introduction des différents aliments chez l'enfant atteint de DA.

Après avis d'experts, nous recommandons de réaliser une diversification alimentaire pour tous les aliments comme recommandé en population pédiatrique générale, et le plus précocement possible, dès 4 mois. Il ne faut pas réaliser d'éviction préventive [107].

| | |
|---|--------------------------|
| Avis d'experts : Nous recommandons de réaliser une diversification alimentaire à partir de 4 mois pour tous les aliments et de ne pas faire d'éviction préventive. | Opinion d'experts |
|---|--------------------------|

11. Immunothérapie spécifique allergénique

Efficacité et tolérance de l'immunothérapie spécifique allergénique pour les patients atteints de DA

L'immunothérapie spécifique allergénique (ITA) a pour but d'induire une tolérance immunitaire chez les patients sensibilisés en modifiant la réponse immunitaire, favorisant ainsi une réponse régulatrice. Elle consiste en l'administration de doses progressivement croissantes d'allergènes pendant une durée minimale de 3 ans, induisant un changement de la réponse de type 2 en réponse de type 1, une diminution du relargage de médiateurs mastocytaires et la production d'anticorps bloquants IgG4 [108]. Selon les données d'efficacité à long terme, plus le traitement est long, plus il s'avère efficace.

Le rôle de la sensibilisation aux allergènes dans la pathogenèse de la DA est encore mal compris. L'une des sources d'allergènes les plus importantes dans la DA sont les acariens en raison de l'exposition continue. Des études récentes soulignent aussi le rôle des allergènes polliniques en tant que déclencheurs des poussées de DA.

Dans une RS Cochrane de 2016, les auteurs estiment que le faible nombre d'études incluses ne permet pas de disposer de résultats permettant des conclusions fiables [109]. Dans une RS avec MA plus récente incluant 23 ECR [110], il est montré une diminution de la sévérité de la DA avec l'ITA comparativement au placebo ou à des soins standard, amélioration définie par une réponse SCORAD 50 (40 % contre 26 %, RR = 1,53, IC 95 % [1,31–1,78]) et de la qualité de vie (amélioration du DLQI de 4 points ou plus). Il n'est pas montré d'effet significatif sur le prurit, les poussées d'eczéma, le recours à la corticothérapie systémique ou le sommeil.

Les données sont plus robustes pour l'immunothérapie par voie sous-cutanée que par voie sublinguale et les patients ayant une DA sévère (SCORAD > 50) ont de meilleurs résultats.

Le recours à l'ITA augmente les EI (RR = 1,61, IC 95 % [1,44–1,79] : réactions au point d'injection et réactions systémiques (RR = 1,37 IC 95 % [1,15–1,64] : urticaire généralisée, anaphylaxie, éruption eczématiforme.

L'ITA est indiquée en pratique chez les patients présentant une pathologie respiratoire allergique ayant ou non une dermatite atopique associée.

| | |
|---|-----|
| Nous recommandons de ne pas utiliser l'immunothérapie spécifique aux allergènes comme traitement de routine de la dermatite atopique. | ↓↓↓ |
|---|-----|



12. Traitements alternatifs et/ou complémentaires

Efficacité et tolérance des traitements alternatifs et/ou complémentaires (médecine chinoise, acupuncture, homéopathie, climatothérapie, cures thermales...) pour les patients atteints de DA

Après avis des experts, et au vu de l'absence de données probantes dans la littérature, le niveau de recommandation concernant le paragraphe sur les traitements complémentaires et alternatifs a été modifié par rapport aux recommandations européennes.

a. Herbes chinoises

De nombreuses RS, dont une revue Cochrane, évaluent l'efficacité des herbes chinoises par voie orale ou topique pour la prise en charge de la DA. Même si certaines RS ont montré une efficacité de ce traitement comparativement au placebo ou au traitement conventionnel, leur qualité méthodologique (grande hétérogénéité des populations incluses, absence de standardisation du bras contrôle, absence de données sur la composition des herbes chinoises, ECR avec risque de biais élevé) ne permet pas de conclure sur leur efficacité et sur leur place dans la prise en charge de la DA [111–114].

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur les herbes chinoises comme traitement de la dermatite atopique. | 0 |
|---|---|

b. Acupuncture

Certaines RS et essais cliniques rapportent une amélioration significative du prurit et des scores cliniques. Cependant, ces résultats sont difficilement interprétables en raison d'un risque élevé de biais, d'échantillons trop petits et d'un manque de précision concernant les patients inclus (eczéma chronique non explicitement atopique). Les effets de l'acupuncture peuvent avoir été exagérés dans ces essais [115–117].

| |
|--|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur l'acupuncture comme traitement de la dermatite atopique. |
|--|

| |
|---|
| 0 |
|---|

c. Phytothérapie

Quelques études (en ouvert ou randomisées) avec des effectifs de petite taille évaluent la phytothérapie dans la DA (par voie topique ou orale) avec diverses plantes, mais il n'y a aucune RS disponible.

Par ailleurs, dans un avis paru en juin 2023, l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, <https://www.anses.fr/fr/content/complements-alimentaires-plantes-meilleure-information-des-consommateurs>) [118] rappelle que la consommation des compléments alimentaires à base de plantes peut présenter un risque pour la santé : El parfois graves (allergies sévères, atteintes hépatiques létales), interactions médicamenteuses, etc. Pour améliorer la sécurité du consommateur, l'ANSES recommande aux fabricants de faire apparaître de manière explicite les éventuelles restrictions d'usage liées à la présence de plantes, dans la notice ou en mention sur l'emballage. Elle recommande également aux professionnels de santé en charge de conseils et de vente de compléments alimentaires, de se former à la sécurité et l'usage des plantes contenues dans les compléments alimentaires [118].

| |
|--|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur la phytothérapie comme traitement de la dermatite atopique. Une vigilance particulière est préconisée sur la sécurité de l'utilisation de la phytothérapie, comme le recommande l'ANSES. |
|--|

| |
|---|
| 0 |
|---|

d. Homéopathie

Aucune RS portant sur l'efficacité et la tolérance de l'homéopathie chez les patients atteints de DA n'est identifiée. Un essai clinique contrôlé randomisé et en double aveugle évalue l'efficacité d'un traitement homéopathique (n=30 patients) (incluant notamment *Belladonna*, *natrum muriaticum*, *natrum sulphuricum*, *rhus toxicodendron*, *sulphur*) versus placebo (n=30 patients) sur la sévérité de la DA (auto-évaluation par le Patient Oriented SCoring AD) et la qualité de vie (DLQI) avec un suivi mensuel pendant 3 mois. Il n'est pas mis en évidence d'effet significatif de l'homéopathie [119].

| |
|--|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur l'homéopathie dans la prise en charge des patients atteints de dermatite atopique. |
|--|

| |
|---|
| 0 |
|---|

e. Climatothérapie d'altitude

Une RS incluant 15 études observationnelles et portant sur 40 148 patients rapporte une amélioration de la DA et une réduction en besoin des DC après climatothérapie d'altitude, avec cependant un niveau de preuve très faible [120].

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation sur la climatothérapie d'altitude dans la prise en charge de la dermatite atopique. | 0 |
|---|---|

f. Cures thermales

Aucune RS ou ECR portant sur l'intérêt des cures thermales dans la prise en charge de la DA ne sont identifiés. **Après avis d'experts** : les cures thermales peuvent être prescrites chez certains patients après explication des avantages et des contraintes et dans un lieu adapté à la DA, proposant un programme d'éducation thérapeutique.

| | |
|---|-------------------|
| Avis d'experts : les cures thermales peuvent être prescrites chez certains patients après explication des avantages et des contraintes et dans un lieu adapté à la dermatite atopique, proposant un programme d'éducation thérapeutique. | Opinion d'experts |
|---|-------------------|

13. Prise en charge psychologique

Intérêt de la prise en charge psychologique pour les patients atteints de DA

L'évolution de la DA peut être influencée par des facteurs psychologiques, émotionnels et par la dynamique familiale. Le stress peut favoriser les exacerbations et entretenir le prurit. L'anxiété et la dépression sont des comorbidités associées à la DA.

La qualité de vie des patients atteints de DA peut être évaluée par différents scores dont le score DLQI, le SF-36 ou le EQ-5D et le CDLQI et l'IDQOL chez l'enfant. Il existe une corrélation significative entre la sévérité de la maladie et l'altération de la qualité de vie [13,121].

| | |
|---|----|
| Nous recommandons que la qualité de vie soit régulièrement évaluée et qu'une prise en charge psychologique soit proposée aux patients atteints de dermatite atopique et à leur entourage proche, surtout si la maladie est sévère, au vu du retentissement quotidien émotionnel, fonctionnel et symptomatique lié à la maladie. | ↑↑ |
|---|----|

| | |
|---|---|
| Nous suggérons que les patients atteints de dermatite atopique soient formés à des stratégies d'accueil des émotions et de gestion du stress. | ↑ |
|---|---|

Plusieurs RS montrent un lien significatif entre DA et dépression/anxiété, corrélé à la sévérité de la maladie [13,122,123].

Le risque suicidaire est à prendre en compte. Les idées suicidaires et les tentatives de suicide sont plus fréquentes chez les patients atteints de DA comparativement aux sujets sains [123,124]. Cependant,

les RS regroupent adultes et enfants et ne permettent pas de conclure sur le risque suicidaire pour chacune de ces populations.

Si des symptômes dépressifs sont dépistés, une évaluation par le médecin traitant ou en milieu spécialisé est recommandée. En cas de risque suicidaire élevé, le patient doit être orienté vers un service d'urgences.

Une sensibilisation des professionnels de santé et des patients au risque de troubles psychiatriques et aux moyens aidant à leur prise en charge (ligne d'assistance téléphonique continue (SOS Amitié), brochures d'informations, centres médico-psychologiques de proximité, dispositif Mon Psy) est nécessaire.

Les interventions psychologiques sont donc une aide pour la prise en charge de la DA. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées comme la technique comportementale de distraction (Habit reversal training), les techniques de relaxation, la thérapie cognitivo-comportementale ou la gestion du stress [125]. Ces techniques non pharmacologiques peuvent être associées à des interventions éducationnelles dans l'objectif d'améliorer le vécu et la gestion de la maladie ainsi que la qualité de vie. Néanmoins, l'acceptabilité, l'observance et l'effet thérapeutique de ces interventions sont difficiles à évaluer [125,126].

| | |
|---|---|
| Nous suggérons que les professionnels de santé prennent en compte le risque majoré de dépression, d'anxiété et de conduite suicidaire chez les patients atteints de dermatite atopique. | ↑ |
|---|---|

Peu d'études s'intéressent à l'impact de la DA sur la dysfonction sexuelle. Les études disponibles rapportent une prévalence variant de 6,7 % à 57,9 %, majorée en cas de forme sévère et d'atteinte génitale. La dysfonction sexuelle est plus fréquente dans la DA en comparaison aux sujets sains, mais moins fréquente que chez les patients atteints de psoriasis [127].

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'évaluation et l'impact de la dysfonction sexuelle dans la dermatite atopique mais il est souhaitable qu'elle soit recherchée à l'interrogatoire. | 0 |
|---|---|

14. Éducation thérapeutique

a. Efficacité et intérêt de l'éducation thérapeutique (ETP) pour les patients atteints de DA

Les programmes d'ETP ont comme objectifs principaux :

- améliorer les compétences du patient et de son entourage en vue d'une meilleure autonomie et d'une meilleure acceptation de la maladie.
- améliorer la connaissance du patient et de son entourage sur la maladie, son évolution et ses complications.

Le but de l'ETP n'est pas simplement de donner des documents explicatifs mais de réaliser un transfert de compétences à partir de professionnels vers les patients et leur famille. L'ETP permet également d'améliorer les échanges entre soignants et patients et de restaurer une dynamique familiale.

L'analyse du point de vue du patient sur l'ETP montre la volonté d'une information à jour, de stratégies et conseils pratiques et d'une prise en charge personnalisée [8].

L'impact positif de l'ETP sur la sévérité de la maladie, l'observance, le contrôle du prurit et le bien-être psychologique est prouvé bien que les programmes d'ETP proposés dans les différentes études ne soient pas homogènes (format, durée, rythme...) [125,126,128]. Cependant, il n'est pas démontré d'effet de l'ETP sur l'amélioration de la qualité de vie [128].

Les programmes d'ETP ne doivent pas être standardisés mais adaptés aux besoins des patients en prenant en compte leur niveau socio-éducatif et leur milieu culturel. Ils doivent donc contenir une liste d'activités et un programme prédéfini grâce à une équipe soignante multidisciplinaire.

Les parents des patients ayant une expérience négative des traitements et une difficulté à contrôler le prurit sont les plus susceptibles d'avoir un bénéfice de l'ETP.

La composition d'un programme d'ETP est variable selon les structures de soins et peut comprendre des sessions individuelles ou collectives avec des professionnels de santé variés. Des supports tels que des vidéos, des plans d'action écrits peuvent être utilisés. Le meilleur niveau de preuve concerne les sessions multidisciplinaires structurées chez l'enfant (selon des groupes d'âge) et chez l'adulte. Des modèles d'ETP en ligne (e-health) ont un impact similaire à celui des sessions individuelles à coûts réduits.

Les ateliers peuvent se focaliser sur l'utilisation des thérapeutiques topiques (pour lutter notamment contre la corticophobie) et sur les approches psychologiques (techniques de relaxation et thérapies cognitivo-comportementales).

Les thèmes importants à aborder par l'ETP sont explorés dans la RS de Lee et al [129] qui synthétise 15 articles sur l'ETP dans la DA de l'enfant avec 4 points importants :

- l'ETP doit être adaptée à l'âge, à la gravité des symptômes et centrée sur les patients et leur entourage.
- l'amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage doit être un objectif éducatif prioritaire.
- les professionnels de santé doivent être formés et suivre une approche multidisciplinaire.
- le suivi des patients à long terme est nécessaire.

⊕ Boîte à outils en Annexe 9, "liens utiles pour l'éducation thérapeutique".

| | |
|---|---|
| Nous suggérons que des programmes d'éducation thérapeutique du patient ayant une efficacité prouvée soient mis en œuvre chez les enfants et les adultes atteints de dermatite atopique. | ↑ |
|---|---|



b. Dépistage et prise en charge de la corticophobie

Peu de RS s'intéressent à cette question alors que la corticophobie diminue significativement l'observance.

Une RS estime la prévalence de la corticophobie de 21 % à 83,7 %. Les sources de désinformation sont notamment les professionnels de santé, les médias et l'entourage.

Les causes d'inquiétudes principales du point de vue du patient sont [8,130] :

- la crainte d'EI (atrophie cutanée, prise de poids, ostéoporose, retard de croissance) et d'un phénomène de tolérance et de dépendance aux DC.
- le discours contradictoire au sein des professionnels de santé.
- les incertitudes sur le dosage et la durée d'utilisation.

Il en ressort une auto-modification du traitement (diminution de la fréquence, dose...).

Cette corticophobie doit être recherchée par les professionnels de santé pour pouvoir y répondre par des connaissances médicales et un langage adapté. Un outil d'évaluation standardisé est proposé par le score TOPICOP en 12 questions [130].

⊕ Boîte à outils en Annexe 9, "score TOPICOP".

| | |
|--|----|
| Nous recommandons que la corticophobie soit abordée dès la première consultation et lors des séances d'éducation thérapeutique afin de limiter les craintes éventuelles du patient et de son entourage, liées à l'utilisation de dermocorticoïdes. | ↑↑ |
|--|----|

15. Prise en charge de la femme enceinte, allaitante ou des adultes avec désir de conception

Bien que la DA soit la dermatose la plus fréquente de la femme enceinte, il existe peu de données de haut niveau de preuve concernant l'efficacité et la sécurité des traitements chez la femme enceinte. La maladie peut s'aggraver chez les patientes ayant une DA chronique surtout au deuxième et troisième trimestre de grossesse, se réactiver chez les patientes ayant un antécédent de DA ou survenir chez les patientes sans antécédent de DA, habituellement dès le premier trimestre de grossesse. Les femmes enceintes atteintes de DA sont le plus souvent sous-traitées, ceci entraînant une altération de leur qualité de vie et des complications infectieuses.

a. Femme enceinte

Traitements de première ligne

Un traitement émollient de base est indispensable à la prise en charge de la DA, également lors de la grossesse. L'utilisation des enveloppements humides (*wet-wrapping*) pour l'application des émollients peut également être proposée.

Les anti-histaminiques sont d'une efficacité limitée dans la DA et ne sont pas recommandés pour le traitement du prurit au long cours. En cas de nécessité seuls les anti histaminiques H1 autorisés chez la femme enceinte doivent être utilisés (par exemple cétirizine, desloratadine, lévocétirizine) [131]

L'utilisation de DC d'activité modérée ou forte est recommandée et sûre. Une revue Cochrane réalisée en 2015 ne montre pas d'association entre l'application de DC et le mode de délivrance, les malformations congénitales, la prématurité, la mort fœtale *in utero* ou un score Apgar bas. Seule l'utilisation de DC d'activité très forte pourrait être associée à un faible poids de naissance.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité modérée ou forte chez la femme enceinte. | ↑↑ |
|---|----|

Il n'existe pas de risque tératogène rapporté pour les ICT.

Nous suggérons chez les femmes enceintes ayant une dermatite atopique, d'utiliser préférentiellement les inhibiteurs de calcineurine topiques sur le visage, les plis, l'abdomen, les seins et sur les zones de peau fine, où le risque de formation de vergetures augmente avec l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes.



La photothérapie par UVB n'entraîne pas de risque pour le fœtus. Une attention doit être portée au risque de pigmentation cutanée nécessitant une photoprotection du visage.

Nous recommandons chez les femmes enceintes ayant une dermatite atopique, si les traitements topiques sont insuffisants, la photothérapie UVB à spectre étroit ou si non disponible à large spectre.



Traitements de seconde et troisième ligne

Les traitements de seconde ligne sont indiqués chez la femme enceinte ayant une DA non contrôlée par les DC modérés ou forts.

La ciclosporine peut être utilisée chez la femme enceinte si les traitements topiques seuls ou en association avec la photothérapie sont insuffisants. Une attention particulière doit alors être portée à la fonction rénale et à la pression artérielle. Il n'existe pas de preuve de malformation fœtale ou de mort fœtale *in utero* sous ciclosporine mais une augmentation du risque de faible poids de naissance ne peut être écartée.

Nous suggérons l'utilisation de la ciclosporine chez les femmes enceintes ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



L'azathioprine peut être poursuivie hors AMM chez la femme enceinte ayant une DA sévère non contrôlée traitée par azathioprine avant la conception. Il n'existe pas de preuve de tératogénicité chez les patientes recevant ce traitement pour une MICI. La dose doit alors être réduite de 50 % selon l'avis d'experts de l'ETFAD [132].

Les corticoïdes systémiques sont associés à une augmentation du risque de complications chez le fœtus et chez la mère, incluant le diabète gestationnel.

Avis d'experts : Nous recommandons de ne pas utiliser les corticoïdes systémiques dans le traitement de la dermatite atopique, y compris chez la femme enceinte.

Opinion
d'experts

Le méthotrexate et le mycophénolate mofétil sont tératogènes et donc formellement contre-indiqués au cours de la grossesse de même que l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib.

Nous recommandons de ne pas utiliser le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib, chez les femmes enceintes ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



Des données pré-cliniques suggèrent qu'il n'y aurait pas de risque tératogène du dupilumab ou du tralokinumab prescrits au cours d'une grossesse.

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'utilisation du dupilumab, du lébrikizumab et du tralokinumab chez les femmes enceintes ayant une dermatite atopique en raison de données insuffisantes ; l'indication est à discuter au cas par cas. | 0 |
|---|---|

b. Femme allaitante

Aucune étude ne porte sur la sécurité des DC et des ICT au cours de l'allaitement mais aucun EI n'est suspecté. Il est cependant recommandé d'appliquer le traitement topique sur la région mamelonnaire après l'allaitement pour permettre l'absorption du traitement avant le prochain allaitement.

| | |
|---|----|
| Nous recommandons l'utilisation de dermocorticoïdes d'activité modérée ou forte, chez les femmes qui allaitent. | ↑↑ |
|---|----|

| | |
|---|-------------------|
| Avis d'experts : Nous recommandons de ne pas utiliser les corticoïdes systémiques dans le traitement de la dermatite atopique, y compris chez la femme allaitante. | Opinion d'experts |
|---|-------------------|

Le méthotrexate et les inhibiteurs de JAK sont sécrétés dans le lait maternel et peuvent induire une immunosuppression chez le nouveau-né.

Selon le CRAT, "chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de ciclosporine sont indétectables et aucun évènement particulier n'a été rapporté à ce jour chez des enfants allaités de mère traitée par ciclosporine, y compris chez les prématurés. Au vu des données disponibles sur la ciclosporine et l'allaitement, son utilisation par voie orale est possible chez la femme qui allaite. [131]"

| | |
|---|---|
| Nous suggérons de ne pas utiliser le méthotrexate, l'abrocitinib, le baricitinib et l'upadacitinib chez les femmes qui allaitent. La ciclosporine peut être poursuivie chez les femmes qui allaitent. | ↓ |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'utilisation du dupilumab, du lébrikizumab et du tralokinumab chez les femmes qui allaitent, en raison de données insuffisantes ; l'indication est à discuter au cas par cas. | 0 |
|---|---|

c. Désir de conception

Les DC et les ICT peuvent être utilisés chez l'homme et la femme ayant un désir d'enfant.

| | |
|--|----|
| Nous recommandons l'utilisation des dermocorticoïdes d'activité modérée ou forte ou les inhibiteurs de calcineurine topiques chez les patients ayant une dermatite atopique et un désir de conception. | ↑↑ |
|--|----|

Concernant l'utilisation du méthotrexate, l'EMA recommande par précaution un arrêt 6 mois avant la conception ; néanmoins la position des recommandations européennes et du CRAT diffère.

Les recommandations européennes préconisent un arrêt du traitement 3 mois avant la conception chez l'homme et chez la femme.

Le CRAT indique la possibilité d'une conception chez la femme dès le lendemain de l'arrêt et chez l'homme 3 mois après l'arrêt du méthotrexate. Cependant, une exposition dans les 3 mois avant la conception ne justifie pas une interruption de grossesse puisqu'il n'existe aucune preuve de tératogénicité chez l'homme.

| |
|--|
| Nous recommandons l'arrêt du méthotrexate 24 heures avant la conception chez la femme et 3 mois chez l'homme ayant un désir de conception et une dermatite atopique. |
|--|



La ciclosporine peut être utilisée chez l'homme au moment de la conception, puisqu'il n'existe aucune preuve de risque fœtal ou de trouble de la fertilité.

Selon le CRAT, la ciclosporine peut être poursuivie si nécessaire en cas de prévision d'une grossesse.

Enfin, selon la synthèse des données du CRAT, de l'ANSM et des recommandations européennes :

- L'azathioprine n'est pas contre indiquée chez la femme et l'homme souhaitant concevoir ;
- Le MMF nécessite un arrêt du traitement 6 jours avant la conception chez la femme ;
- Il est recommandé d'avoir une contraception efficace pour les patientes en âge de procréer traitées par inhibiteurs de JAK et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt pour le baricitinib (ANSM) et 4 semaines après l'arrêt pour l'upadacitinib et l'abrocitinib (ANSM). Chez l'homme souhaitant concevoir, le baricitinib n'est pas contre indiqué (absence d'information pour l'abrocitinib et l'upadacitinib).
- Il n'y a pas de données pour les biothérapies (dupilumab, lébrikizumab, tralokinumab, nemolizumab).

En cas de grossesse sous biothérapie (dupilumab, lébrikizumab, tralokinumab), la poursuite ou l'arrêt du traitement sont discutés au cas par cas.

16. Prise en charge de l'enfant et de l'adolescent

La DA peut survenir durant les premiers mois de vie et la plupart des patients développent la maladie avant l'âge de 5 ans. Environ 80 % des enfants n'auront plus de poussée à l'âge adulte, mais certains auront une DA persistante ou un eczéma des mains à l'âge adulte.

Chez le petit enfant (0-2 ans), les zones préférentiellement atteintes sont les joues, la tête, le tronc et les faces d'extension des membres. Les symptômes débutent le plus souvent sur les joues par des plaques érythémateuses crouteuses et suintantes. Le siège est le plus souvent épargné. L'atteinte du visage diminue en général avant la fin de la première année.

Chez l'enfant ayant une DA, il convient également de porter une attention particulière à la survenue de comorbidités atopiques : environ la moitié des enfants ayant une DA modérée à sévère développeront des allergies alimentaires, un asthme ou une rhinite allergique.

- a) **Différences de prise en charge entre les patients pédiatriques/adolescents et adultes atteints de DA.**

Tout comme chez l'adulte, la prise en charge de la DA de l'enfant reste très hétérogène en soins primaires, avec la prescription fréquente de DC d'activité faible, la sous-prescription des ICT et la sur-prescription des antihistaminiques non sédatifs [133].

- **Concernant l'utilisation des émoullients**

Concernant l'utilisation des émoullients, les mêmes consignes que chez l'adulte s'appliquent à l'enfant. Le bain apporte de nombreux bénéfices psychologiques entre l'enfant et ses parents. Les modalités sont précisées dans le chapitre correspondant.

- **Concernant les traitements anti-inflammatoires topiques**

Bien qu'il n'y ait pas de différence démontrée entre les DC forts et modérés [44], **les experts suggèrent** d'utiliser chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte les DC de classe forte sur le corps, modérée sur le visage et parfois très forte si nécessaire sur les mains et les pieds. Les DC sont à appliquer une seule fois par jour, jusqu'à guérison, sans décroissance progressive. Il n'y a pas de quantité maximale en traitement aigu.

Concernant les paupières, l'utilisation de DC modérés est possible à la phase aiguë mais un relais par ICT doit être considéré dans les formes chroniques.

L'utilisation de l'unité phalangette pour mesurer la quantité des DC appliquée est également valable chez l'enfant.

Le maintien d'un traitement par DC 2 jours par semaine de type proactif (environ 15 g/mois chez le nourrisson, 30 g/mois chez l'enfant et 60-90 g/mois chez l'adolescent) associé à l'application régulière d'émoullients, n'entraîne pas d'effet secondaire local ou systémique.

Les ICT peuvent être appliqués chez l'enfant, particulièrement sur les zones cutanées sensibles, et sont efficaces et sans EI. Le tacrolimus 0,03 % pommade dispose de l'AMM à partir de l'âge de 2 ans mais n'est pas remboursé. Le tacrolimus 0,1 % pommade dispose de l'AMM pour les patients de plus de 16 ans uniquement. Les modalités du traitement réactif et proactif sont similaires à celles de l'adulte.

| | |
|---|---|
| Nous recommandons l'utilisation des dermocorticoïdes et des inhibiteurs de calcineurine topiques chez l'enfant selon les mêmes modalités d'application que chez l'adulte, en traitement de 1ère intention des poussées et en traitement proactif. |  |
|---|---|



- **Concernant les traitements systémiques**

- i. Photothérapie**

Deux études non randomisées évaluant la photothérapie UVB à bande étroite sont publiées chez l'enfant : une première étude montre une réduction de 61 % des signes cliniques de la DA après 12 semaines chez 29 enfants et adolescents (3-16 ans) et une aggravation de 6 % de ce score dans le groupe contrôle. Un autre essai clinique en ouvert montre une diminution significative de la sévérité de la DA chez 30 enfants (4 à 14 ans) après photothérapie. Les EI rapportés sont des érythèmes de grade II, des réactivations d'herpès labial et varicelle. Après 2 ans de suivi, l'efficacité se maintient sans EI rapportés à distance.

Nous suggérons l'utilisation de la photothérapie UVB à spectre étroit (NB-UVB) en cas d'échec du traitement local, chez le pré-adolescent et l'adolescent, en tenant compte du phototype, et en évitant les traitements répétés ou prolongés.

↑

ii. Traitements systémiques conventionnels

Azathioprine

L'azathioprine n'a pas l'AMM pour le traitement de la DA chez l'enfant mais son efficacité est mise en évidence dans de nombreuses études rétrospectives pédiatriques. Chez l'enfant, il est utilisé à la dose de 1-3mg/kg/jour.

Avis d'experts : Nous suggérons de ne pas utiliser l'azathioprine chez les enfants atteints d'une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.

Opinion
d'experts

Ciclosporine

La ciclosporine est efficace chez l'enfant et chez l'adulte avec une meilleure tolérance chez l'enfant. Elle est autorisée à partir de 16 ans à la dose de 2,5-5mg/kg/jour en deux prises quotidiennes.

Nous recommandons l'utilisation de la ciclosporine chez les adolescents de plus de 16 ans, ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique, pour contrôler rapidement la maladie et sur une durée limitée.

↑↑

Corticoïdes systémiques

De même que chez l'adulte, les études évaluant l'efficacité et la sécurité des corticoïdes systémiques ne montrent pas d'efficacité à long terme avec un rebond rapide fréquent. Leur efficacité est significativement inférieure à celle de la ciclosporine. Après avis d'experts, la corticothérapie systémique n'a pas sa place dans la prise en charge de la DA chez l'enfant.

Avis d'experts : Nous recommandons de ne pas utiliser les corticoïdes systémiques dans le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant.

Opinion
d'experts

Méthotrexate

Le méthotrexate est utilisé hors AMM en traitement de la DA modérée à sévère mais une seule étude randomisée multicentrique en ouvert chez l'enfant s'intéresse à son efficacité. Ces données suggèrent une efficacité modérée et une bonne tolérance du médicament.

Chez l'enfant une dose de 0,4mg/kg/semaine est recommandée sans dépasser 25mg/semaine.

Nous suggérons l'utilisation du méthotrexate (hors AMM) chez les enfants ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.

↑

Mycophénolate mofetil

L'efficacité et la tolérance du MMF chez l'enfant sont évaluées uniquement dans des séries de cas montrant une bonne réponse au traitement avec peu d'EI. Le MMF semble mieux toléré que l'azathioprine. Il est utilisé à la dose de 30-50mg/kg/jour chez l'enfant.

Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'utilisation du mycophénolate mofetil chez l'enfant dans la dermatite atopique.

0

iii. Biothérapies

Dupilumab

Le dupilumab, initialement autorisé dans la DA pour les enfants de plus de 6 ans, a récemment bénéficié d'une extension de l'indication aux enfants dès l'âge de 6 mois. Il est indiqué de 6 mois à 17 ans en 1^{ère} ligne systémique d'une DA (modérée à sévère pour les 6-17 ans et sévère pour les 6 mois - 5 ans) après échec des DC. La MA de Koskeridis et al regroupant 618 enfants et adolescents montre, dans les analyses en sous-groupes chez l'enfant et l'adolescent, une diminution significative de tous les scores cliniques dans le groupe dupilumab dont EASI (Différence moyenne standardisée = 1,08, IC 95 % [0,88–1,29]) et différence moyenne SCORAD = 31,62, IC 95 % [29,06–36,18] à la semaine 16. On observe également une proportion plus élevée de patients atteignant EASI 90 (RR = 5,48, IC 95 % [3,04–9,89]) et IGA <1 (RR = 4,12, IC 95 % [1,36–12,42]) par rapport au groupe placebo [69].

Chez l'enfant le dosage est le suivant :

- De 6 mois à 6 ans :
 - o Poids entre 5kg et 15kg : 200mg toutes les 4 semaines sans dose de charge
 - o Poids entre 15 et 30kg : 300mg toutes les 4 semaines sans dose de charge
- De 6 ans à 11 ans :
 - o Poids entre 15kg et 60kg : dose de charge de 300mg à J0 et J15 puis 300mg toutes les 4 semaines
 - o Poids ≥ 60kg : dose de charge de 600mg puis 300mg toutes les deux semaines
- De 12 à 17 ans :
 - o Si poids <60kg : dose de charge de 400mg puis 200mg toutes les 2 semaines
 - o Si poids ≥ 60kg : dose de charge de 600mg puis 300mg toutes les 2 semaines

Nous recommandons l'utilisation du dupilumab chez les enfants de plus de 6 mois ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.

↑↑

Lébrikizumab

Les RS de Zhang et al [75], Simpson et al [76], n'incluent pas d'enfants et adolescents. Aucune RS n'était disponible au moment de la rédaction des recommandations.

Basé sur des données de la littérature parues entre 2022 et 2024, l'avis de la HAS du 29 mai 2024 est favorable à un remboursement du lébrikizumab en 1^{ère} ligne pour les formes modérées à sévères de dermatite atopique chez l'adolescent à partir de 12 ans (poids ≥ 40 kg) en échec des traitements topiques.

Nous recommandons l'utilisation du lébrikizumab chez les adolescents de plus de 12 ans ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.

↑↑

Némolizumab

Aucune recommandation particulière ne peut être émise concernant le némolizumab chez l'enfant et l'adolescent du fait de l'absence d'études publiées lors de la recherche bibliographique.

Omalizumab

L'étude TRIAL (Atopic Dermatitis Anti-IgE Paediatric Trial) évalue le possible intérêt de l'omalizumab dans la prise en charge de la DA sévère de l'enfant associée à des comorbidités atopiques (asthme, rhino-conjonctivite allergique ou allergie alimentaire). Le dosage est déterminé selon le poids de l'enfant et le taux basal d'IgE totales et consiste en une injection toutes les 2 à 4 semaines. L'étude montre une réduction de la sévérité de la DA (SCORAD objectif) et une amélioration de la qualité de vie des patients. Cependant, l'amélioration mise en évidence est inférieure à la différence minimale cliniquement pertinente définie pour le critère de jugement principal (à savoir une différence de 13,5 points du SCORAD). L'omalizumab n'a pas l'AMM dans la DA.

| |
|---|
| Nous ne pouvons pas faire de recommandation concernant l'utilisation de l'omalizumab chez l'enfant ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. |
|---|

| |
|---|
| 0 |
|---|

Tralokinumab

Le tralokinumab est autorisé chez l'adolescent de plus de 12 ans dans la DA modérée à sévère. Une étude randomisée de phase 3 en double aveugle chez 301 adolescents montre l'efficacité du tralokinumab contre placebo à 16 semaines de traitement sur les signes cliniques de la DA. A 52 semaines, la réponse EASI 75 se maintient chez 44,4 % à 63,3 % des patients selon le schéma posologique d'entretien : 150mg toutes les 4 semaines ou 300mg toutes les 4 semaines. La posologie chez l'adolescent est similaire à celle de l'adulte : dose initiale de 600mg puis 300mg toutes les 2 semaines. Il est possible d'espacer les injections de 300 mg à toutes les 4 semaines en cas de réponse complète ou presque complète à 16 semaines.

| |
|---|
| Nous recommandons l'utilisation du tralokinumab chez les adolescents de plus de 12 ans ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. |
|---|

| |
|----|
| ↑↑ |
|----|

iv. Inhibiteurs de JAK

Abrocitinib

Depuis novembre 2024 l'abrocitinib est autorisé chez l'adolescent à partir de 12 ans dans la DA modérée à sévère. L'étude JADE TEEN a montré chez l'adolescent une efficacité significative de l'abrocitinib 100 et 200mg sur les scores IGA et EASI-75 par rapport au placebo, en association aux traitements topiques [134].

| |
|--|
| Nous recommandons l'utilisation de l'abrocitinib chez les adolescents de plus de 12 ans ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. |
|--|

| |
|----|
| ↑↑ |
|----|

Baricitinib

Le baricitinib est commercialisé uniquement chez l'adulte en France. Des études ont été réalisées chez l'enfant mais n'étaient pas disponibles au moment de l'extraction des données. Depuis octobre 2023, une AMM européenne existe à partir de 2 ans pour le baricitinib dans la DA modérée à sévère mais il n'a pas le remboursement en France dans cette indication.

Nous recommandons l'utilisation du baricitinib chez les enfants à partir de 2 ans atteints de dermatite atopique nécessitant un traitement systémique. Il n'est pas remboursé en France chez l'enfant et l'adolescent au moment de la rédaction des recommandations.



Upadacitinib

L'upadacitinib est autorisé chez l'adolescent de plus de 12 ans et de plus de 30kg à la dose de 15mg par jour dans la DA modérée à sévère. Des études sont en cours chez l'enfant de plus de 6 mois.

Les résultats de 2 ECR de phase 3 montrent chez l'adolescent de plus de 12 ans et l'adulte une proportion de patients ayant atteint l'EASI 75 à la semaine 16 significativement plus élevée dans les groupes upadacitinib 15 mg (respectivement pour chaque ECR : 70 % et 60 %) et upadacitinib 30 mg (80 % et 73 %) que dans le groupe placebo (16 % et 13 %) [135]. Le profil de tolérance est bon chez l'adolescent et l'adulte [136].

Nous recommandons l'utilisation de l'upadacitinib chez les adolescents de plus de 12 ans ayant une dermatite atopique nécessitant un traitement systémique.



- **Concernant les mesures de soutien associées**

Les mêmes recommandations que chez l'adulte sont à appliquer chez l'enfant et l'adolescent concernant les mesures environnementales et comportementales ainsi que l'utilisation de programmes d'ETP.

17. Prise en charge du sujet âgé

Principales différences dans la prise en charge de la DA chez les sujets âgés

La prévalence de la DA chez les personnes âgées (définies par Abuabara et al comme > 75 ans) est estimée à 8-9 % [137]. Cependant, aucune RS portant sur la prise en charge de la DA chez les sujets âgés n'est identifiée. En effet, les sujets âgés sont sous-représentés dans les essais cliniques, ceci limitant la généralisation des résultats pour cette population [138].

Une RS s'intéressant à la tolérance des traitements systémiques chez les personnes âgées atteintes de psoriasis et de DA n'identifie que 2 études observationnelles de petite taille et sans groupe comparateur portant sur la DA [139].

Les inhibiteurs de JAK, conformément aux recommandations émises par l'ANSM, ne doivent être utilisés qu'en l'absence d'alternatives thérapeutiques appropriées chez les patients âgés de 65 ans et plus. En l'absence d'alternative, une prescription à demi-dose doit être privilégiée.

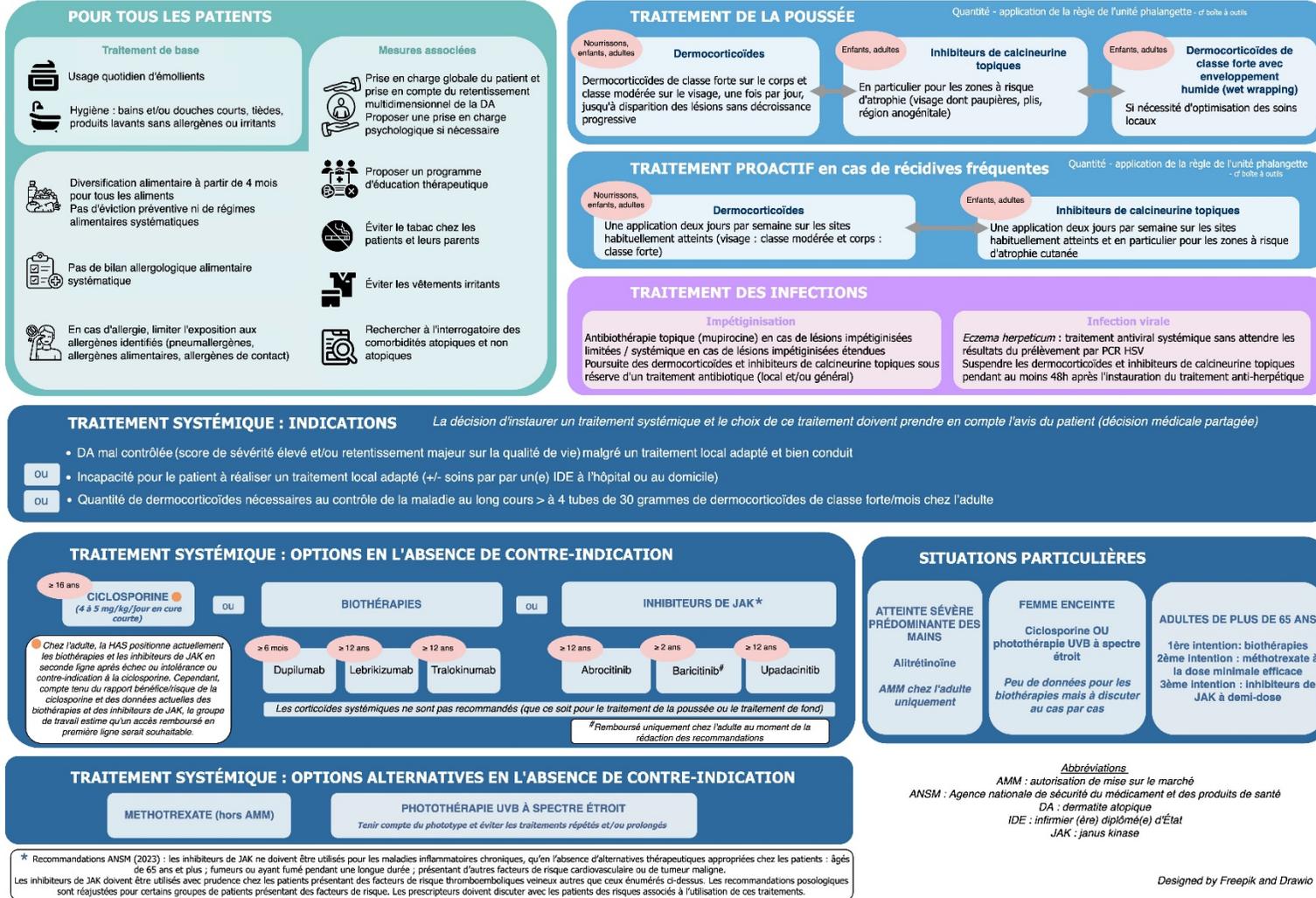
Avis d'experts : Nous recommandons chez les personnes âgées nécessitant un traitement systémique de privilégier par ordre de préférence : les biothérapies, le méthotrexate à la dose minimale efficace, les inhibiteurs de JAK à demi-dose. Nous recommandons de ne pas utiliser la ciclosporine.

Opinion
d'experts

IV. ALGORITHME



PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE



V. RÉFÉRENCES

1. Richard MA, Corgibet F, Dupin N, Beylot-Barry M, Misery L, Chaussade V, et al. Caractéristiques épidémiologiques des patients de plus de 15 ans avec une dermatite atopique en France : données de l'étude Objectifs Peau. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2017;144(12):S108.
2. Mahé E. Atopic dermatitis: epidemiology in France, definitions, natural history, association with other atopic manifestations, severity scores and quality of life. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132 supp 1: 131-150.
3. Guideline Adaptation: A Resource Toolkit [Internet]. The ADAPTE Collaboration; 2009. Disponible sur: <https://g-i-n.net/wp-content/uploads/2021/05/ADAPTE-Resource-toolkit-V2.1-March-2010-updated-disclaimer.pdf>
4. Haute Autorité de Santé Déclaration d'intérêts et gestion des conflits d'intérêts mars 2023 [Https://has-sante.fr](https://has-sante.fr);
5. APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II (AGREE II) [Internet]. The AGREE Next Steps Consortium; 2009. Disponible sur: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>
6. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156 :659-67.
7. Silverberg JI, Feldman SR, Smith Begolka W, Johnson MB, Stanojev C, DiBonaventura M, et al. Patient perspectives of atopic dermatitis: comparative analysis of terminology in social media and scientific literature, identified by a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022;36:1980-90.
8. Teasdale E, Muller I, Sivyer K, Ghio D, Greenwell K, Wilczynska S, et al. Views and experiences of managing eczema: systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Br J Dermatol*. 2021;184 :627-37.
9. Haute Autorité de Santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Novembre 2013 <https://has-sante.fr>
10. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 ;75 :681-687.e11.
11. Jeon C, Yan D, Nakamura M, Sekhon S, Bhutani T, Berger T, et al. Frequency and Management of Sleep Disturbance in Adults with Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatol Ther*. 2017;7:349-64.
12. Huang J, Choo YJ, Smith HE, Apfelbacher C. Quality of life in atopic dermatitis in Asian countries: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2022 ;314 :445-62.
13. Fasseeh AN, Elezbawy B, Korra N, Tannira M, Dalle H, Aderian S, et al. Burden of Atopic Dermatitis in Adults and Adolescents: a Systematic Literature Review. *Dermatol Ther*. 2022 ;12 :2653-68.

14. Von Kobyletzki LB, Beckman L, Smirnova J, Smeeth L, Williams HC, McKee M, et al. Eczema and educational attainment: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017 ;177 (3) : e47-e49
15. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, Price S, Rastogi S, Patel KR, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 ;84 :471-8.
16. Li H, Dai T, Liu C, Liu Q, Tan C. Phenotypes of atopic dermatitis and the risk for subsequent asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 ;86 :365-72.
17. Knudgaard MH, Andreassen TH, Ravnborg N, Bieber T, Silverberg JI, Egeberg A, et al. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 ;127 :49-56.e1.
18. Ravn NH, Ahmadzay ZF, Christensen TA, Larsen HHP, Loft N, Rævdal P, et al. Bidirectional association between atopic dermatitis, conjunctivitis, and other ocular surface diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 ;85 :453-61.
19. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 ;75 :1119-1125.e1.
20. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 ;72 :606-616.e4.
21. Yousaf M, Ayasse M, Ahmed A, Gwillim EC, Janmohamed SR, Yousaf A, et al. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2022 ;186 :227-35.
22. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 ;143 :1821-9.
23. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 ;178 :1272-9.
24. Yuan M, Cao WF, Xie XF, Zhou HY, Wu XM. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 dec doi:10.1097/MD.000000000013512.
25. Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of Risk of Incident Venous Thromboembolism With Atopic Dermatitis and Treatment With Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 ;158 :1254-61.
26. Wu D, Wu XD, Zhou X, Huang W, Luo C, Liu Y. Bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, and fracture risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2021 jan doi:10.21037/atm-20-4708.
27. Mukovozov IM, Morra DE, Giustini D, Tadrous M, Cheung AM, Drucker AM. Atopic dermatitis and bone health: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2021 ;35 :615-28.

28. Liang Z, Liu J, Jin H, Teng Y, Xu S, Yan W, et al. Potential Correlation Between Eczema and Hematological Malignancies Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2022; Jun 29 doi:10.3389/fmed.2022.912136.
29. Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 ;156 :158-71.
30. Zhu Y, Wang H, He J, Yang L, Zhou X, Li Z, et al. Atopic Dermatitis and Skin Cancer Risk: A Systematic Review. *Dermatol Ther.* 2022 ;12 :1167-79.
31. Wang G, Xu S, Cao C, Dong J, Chu Y, He G, et al. Evidence from a large-scale meta-analysis indicates eczema reduces the incidence of glioma. *Oncotarget.* 2016 Sep 20 doi:10.18632/oncotarget.11545.
32. Lee H, Lee JH, Koh SJ, Park H. Bidirectional relationship between atopic dermatitis and inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 ;83 :1385-94.
33. Shi X, Chen Q, Wang F. The Bidirectional Association between Inflammatory Bowel Disease and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology* 2020;236:546-53.
34. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, Chen Y, Li Y, Lu Q, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021 sep 25 doi: 10.1186/s13223-021-00597-4.
35. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015 ;151 :522-8.
36. Cunliffe A, Gran S, Ali U, Grindlay D, Lax SJ, Williams HC, et al. Can atopic eczema and psoriasis coexist? A systematic review and meta-analysis. *Skin Health Dis.* 2021 May 5 doi:10.1002/ski2.29.
37. Ponvilawan B, Charoenngam N, Wongtrakul W, Ungprasert P. Association of atopic dermatitis with an increased risk of systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Postgrad Med.* 2021 ;67 :139-45.
38. Rittiphairoj T, Charoenngam N, Ponvilawan B, Tornsatitkul S, Wattanachayakul P, Rujirachun P, et al. Atopic Dermatitis is a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermat Contact Atopic Occup Drug.* 2021 ;32(1S):S15-23.
39. Kritsanaviparkporn C, Sangaphunchai P, Treesirichod A. Efficacy of moisturizers in paediatric atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021 ;88 :22-31.
40. Sarre ME, Martin L, Moote W, Mazza JA, Annweiler C. Are baths desirable in atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015 ;29 :1265-74.
41. Bakaa L, Pernica JM, Couban RJ, Tackett KJ, Burkhardt CN, Leins L, et al. Bleach baths for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis including unpublished data, Bayesian interpretation, and GRADE. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022 ;128 :660-668.

42. George SM, Karanovic S, Harrison DA, Rani A, Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, et al. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Oct 29 doi:10.1002/14651858.CD003871.pub3
43. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 ;119 :435-40.
44. Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Mar 11 doi:10.1002/14651858.CD13356.pub.
45. Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 ;7 :13-25.
46. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 ;72 :992-1002.
47. Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 ;19 :1265-9.
48. Lu LC, Chao CM, Chang SP, Lan SH, Lai CC. Clinical efficacy and safety of topical difamilast in the treatment of patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2022 ;15 :1471-8.
49. Fahrbach K, Tarpey J, Washington EB, Hughes R, Thom H, Neary MP, et al. Crisaborole Ointment, 2%, for Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther.* 2020 ;10 :681-94.
50. Martín-Santiago A, Puig S, Arumi D, Rebollo Laserna FJ. Safety Profile and Tolerability of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2022 Jun 23 doi:10.1016/j.curtheres.2022.100679.
51. Chen J, Cheng J, Yang H, Tu W, Zhang Y, Luo X, et al. The efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022 ;87 :495-6.
52. Zhang L, Wang L, Jiang X. The efficacy of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2021 sep doi:10.1111/dth.15098.
53. Tsai HR, Lu JW, Chen LY, Chen TL. Application of Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *J Pers Med* 2021 Apr 7 doi:10.3390/jpm11040279.
54. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Haute Autorité de Santé 2019 <https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019/>;
55. Choix et durées d'antibiothérapies : prise en charge de l'impétigo de l'adulte et de l'enfant. Haute Autorité de Santé 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/fiche_memo_impetigo_durees_antibiotherapies.pdf

56. Tan XL, Thomas BR, Tan YJ, O'Toole EA. Effects of systemic therapies on pruritus in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2022 ;47 :658-66.
57. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2012 ;92 :455-61.
58. Matteredne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as « add-on » therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 jan 22 doi:1002:14651858.CD 012167.pub2.
59. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 oct 28 doi:1002:14651858 .CD.013870.pub2.
60. Xiao H, Gu X, Huang Y, Zhu W, Shen M. Phototherapy for atopic dermatitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022 ;38 :233-40.
61. Puzenat E, Aubin F. Photothérapie de l'enfant : indications, explications aux parents et suivi. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 ;134 :92-3.
62. Béani JC, Jeanmougin M, Schmutz JL, Groupe de recherche sur le psoriasis de la Société française de dermatologie. [Phototherapy for psoriasis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2019 ;146 :450-3.
63. Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol*. 2014 ;170 :501-13.
64. Jaworek A, Szafraniec K, Jaworek M, Matusiak Ł, Wojas-pelc A, Szepietowski JC. Itch Relief in Atopic Dermatitis: Comparison of Narrowband Ultraviolet B Radiation and Cyclosporine Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2020 oct 14 doi:10.2340/00015555-3652.
65. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2020 ;31 :810-4.
66. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022 ;158 :523-32.
67. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 14 doi: doi:1002:14651858 .CD.013206.pub2.
68. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 ;375 :2335-48.
69. Koskeridis F, Evangelou E, Ntzani EE, Kostikas K, Tsaouri S. Treatment With Dupilumab in Patients With Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cutan Med Surg*. 2022 ;26 :613-21.
70. Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol*. 2020 ;182 :1120-35.

71. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019 ;181 :459-73.
72. Ayen-Rodríguez A, Pereyra-Rodríguez JJ, Navarro-Triviño FJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, et al. Long-Term Effectiveness and Safety of Biologic and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Life(Basel)* 2022 Jul 30 doi:10.3390/life12081159.
73. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegräber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 ;6 :1778-80.
74. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021 ;157 :1047-55.
75. Zhang Y, Jing D, Cheng J, Chen X, Shen M, Liu H. The efficacy and safety of IL-13 inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2022 Jul 27 doi:10.3389/fimmu.2022.923362.
76. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taïeb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol.* 2018 ;78 :863-71.
77. Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrback K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2021 ;35 :1797-810.
78. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 ;145 :173-82.
79. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J -P., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)*. *Br J Dermatol.* 2021 ; 184 :437-49.
80. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022 ;86 :104-12.
81. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol.* 2021 ;22 :693-707.
82. Wang B, Pan S, Yao Y, Zeng L, Zhang G. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022 ;49 :1139-49.

83. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 ;6 :562-569.
84. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022 ;400 :273-82.
85. Dal Bello G, Maurelli M, Schena D, Girolomoni G, Gisondi P. Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Dermatol Ther* 2020 Nov doi:10.1111/dth.13979.
86. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel)* 2021 Sep 6 doi:10.3390/life11090927.
87. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 ;78 :1923-33.
88. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol*. 2008 ;158 :808-17.
89. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020 ;156 :131-43.
90. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 ;184 :450-63.
91. Thomas KS, Bradshaw LE, Sach TH, Batchelor JM, Lawton S, Harrison EF, et al. Silk garments plus standard care compared with standard care for treating eczema in children: A randomised, controlled, observer-blind, pragmatic trial (CLOTHES Trial). *PLoS Med*. 2017 Apr 11 doi:10.1371/journal.pmed.1002280.
92. Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin*. 2006 ;22 :739-50.
93. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2006 ;20 :534-41.
94. Jabbar-Lopez ZK, Ung CY, Alexander H, Gurung N, Chalmers J, Danby S, et al. The effect of water hardness on atopic eczema, skin barrier function: A systematic review, meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2021 ;51 :430-51.

95. Pilz A c., Schielein M c., Schuster B, Heinrich L, Haufe E, Abraham S, et al. Atopic dermatitis: disease characteristics and comorbidities in smoking and non-smoking patients from the TREATgermany registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 ;36 :413-21.
96. Oykman P, Dookie J, Al-Rammahy H, de Benedetto A, Asiniwasis RN, LeBovidge J, et al. Dietary Elimination for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 ;10 :2657-2666.
97. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 nov 21 doi:10.1002/14651858.CD006135.
98. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Recto MST, Castor MAR, Casis-Hao RJ, Nano ALM. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 ;32 :1255-70.
99. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, et al. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr Drugs.* 2020 ;22 :535-49.
100. Lu CL, Liu XH, Stub T, Kristoffersen AE, Liang SB, Wang X, et al. Complementary and alternative medicine for treatment of atopic eczema in children under 14 years old: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Complement Altern Med.* 2018 sep 26 doi:10.1186/s12906-018-2306-6.
101. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 : Feb 15 doi :10.1002/14651858.CD005205.
102. Bamford JTM, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30. doi:10.1002/14651858.CD004416.pub2.
103. Bacchetta J, Edouard T, Laverny G, Bernardor J, Bertholet-Thomas A, Castanet M, et al. Vitamin D and calcium intakes in general pediatric populations: A French expert consensus paper. *Arch Pediatr.* 2022 ;29 :312-25.
104. Ng JC, Yew YW. Effect of Vitamin D Serum Levels and Supplementation on Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2022 ;23 :267-75.
105. Huang CM, Lara-Corrales I, Pope E. Effects of Vitamin D levels and supplementation on atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2018 ;35 :754-60.
106. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016 ;32 :913-20.
107. Halcken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 ;32 :843-58.
108. Kucuksezzer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int.* 2020 ;69 :549-60.

109. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, García Núñez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 16 doi: 10.1002/14651858.CD 008774.pub2.
110. Yepes-Nuñez JJ, Guyatt GH, Gómez-Escobar LG, Pérez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 ;151 :147-58.
111. Li M, Zhou B, Zhou L, Li L. Efficacy and Safety of Runzao Zhiyang Capsule as an Add-On Therapy for Chronic Eczema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid-Based Complement Altern Med* 2021 Mar 17 doi:10.1155/2021/6693268.
112. Sum CH, Ching J, Zhang H, Loo S, Lo CW, Lai MK, et al. Integrated Chinese and western medicine interventions for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med*. 2021 Oct 10 doi: 10.1186/s13020-02-00506-2.
113. Guo Z, Li Y, Hou Y, Wang Y, Liang Y, Si X, et al. Chinese herbal bath therapy for the treatment of Atopic dermatitis in children: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 25 doi:10.1097/MD00000000000031923.
114. Gu S, Yang AWH, Xue CCL, Li CG, Pang C, Zhang W, et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 10 doi: 10.1002/14651858.CD 008642.pub2.
115. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, et al. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy*. 2010;65 :903-10.
116. Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, et al. Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema: a pilot trial. *J Altern Complement Med N*. 2011 ;17 :309-14.
117. Jiao R, Yang Z, Wang Y, Zhou J, Zeng Y, Liu Z. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. f2020 ;38 :3-14.
118. ANSES. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2023 [cité 10 déc 2024]. Compléments alimentaires à base de plantes : vers une meilleure information des consommateurs. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/complements-alimentaires-plantes-meilleure-information-des-consommateurs>
119. Dey S, Shaikh AR, Saha S, Agrawal E, Gautam AK, Karuppusamy A, et al. Efficacy of Individualized Homeopathic Medicines in the Treatment of Atopic Dermatitis in Adults: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Preliminary Trial. *Complement Med Res*. 2022 ;29 :17-26.
120. Fieten KB, Weststrate ACG, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SGMA. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy*. 2015 ;70 :12-25.
121. Birdi G, Cooke R, Knibb RC. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2020 ;59 :e75-91.

122. Long Q, Jin H, You X, Liu Y, Teng Z, Chen Y, et al. Eczema is a shared risk factor for anxiety and depression: A meta-analysis and systematic review. *PloS One*. 2022 Feb 18 doi:10.1371/journal.pone.0263334.
123. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 ;80 :402-10.
124. Sandhu JK, Wu KK, Bui TL, Armstrong AW. Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 ;155 :178-87.
125. Hua T, Kim LS, Yousaf M, Gwillim EC, Yew YW, Lee B, et al. Psychological Interventions Are More Effective Than Educational Interventions at Improving Atopic Dermatitis Severity: A Systematic Review. *Dermatitis* 2023;34:301-7.
126. Hashimoto K, Ogawa Y, Takeshima N, Furukawa TA. Psychological and Educational Interventions for Atopic Dermatitis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Change*. 2017 ;34(1):48-65.
127. Linares-Gonzalez L, Lozano-Lozano I, Gutierrez-Rojas L, Lozano-Lozano M, Rodenas-Herranz T, Ruiz-Villaverde R. Sexual Dysfunction and Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Life (Basel)*. 2021 Nov 21 doi:10.3390/life11121314
128. Li Y, Han T, Li W, Li Y, Guo X, Zheng L. Efficacy of health education on treatment of children with atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dermatol Res*. 2020 ;312 :685-95.
129. Lee Y, Oh J. Educational Programs for the Management of Childhood Atopic Dermatitis: An Integrative Review. *Asian Nurs Res*. 2015 ;9 :185-93.
130. Li AW, Yin ES, Antaya RJ. Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2017 ;153 :1036-42.
131. Centre de référence des agents tératogènes (CRAT) <https://www.lecrat.fr/>
132. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 ;33 :1644-59.
133. Young TK, Glick AF, Yin HS, Kolla AM, Velazquez JJ, Nicholson J, et al. Management of Pediatric Atopic Dermatitis by Primary Care Providers: A Systematic Review. *Acad Pediatr*. 2021 ;21 :1318-27.
134. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2021 ;157 :1-9.
135. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021 ;397 :2151-68.

136. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397 :2169-81.
137. Abuabara K, Magyari A, McCulloch CE, Linos E, Margolis DJ, Langan SM. Prevalence of Atopic Eczema Among Patients Seen in Primary Care: Data From The Health Improvement Network. *Ann Intern Med*. 2019 ;170 :354-6.
138. Lam M, Zhu JW, Maqbool T, Adam G, Tadrous M, Rochon P, et al. Inclusion of Older Adults in Randomized Clinical Trials for Systemic Medications for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2020 ;156 :1240-5.
139. Tang E, Maqbool T, Lam M, Adam GP, Tadrous M, Rochon PA, et al. Safety of Systemic Medications Among Older Adults With Psoriasis and Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Observational Studies. *J Cutan Med Surg*. 2021;25 :397-408.