

■ Revues générales

Qu'avons-nous appris en 6 ans de révolution thérapeutique dans la dermatite atopique ?

RÉSUMÉ: En l'espace de 6 ans, la dermatite atopique a bénéficié d'une avancée thérapeutique majeure. Grâce à une meilleure compréhension des voies immunitaires impliquées, notamment la voie Th2, plusieurs traitements ciblés ont vu le jour : biothérapies et inhibiteurs de JAK. Ces options offrent une efficacité rapide et durable avec un profil de tolérance acceptable. Elles sont désormais intégrées dans les recommandations européennes et françaises, dans une stratégie dynamique de type "treat-to-target". Des nouveaux traitements ciblant d'autres voies de signalisation sont encore en cours d'étude, offrant de nouvelles options thérapeutiques. Des défis demeurent, notamment l'accessibilité, la personnalisation du traitement et le suivi au long cours.



J. PASTEUR
Service de Dermatologie,
CHU de CLERMONT-FERRAND.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire cutanée chronique, caractérisée par un prurit intense, des lésions eczématoïdes, une altération de la barrière cutanée et une dérégulation immunitaire. Elle touche environ 4 % des adultes et jusqu'à 15 à 20 % des enfants dans les pays industrialisés. Son retentissement sur la qualité de vie est majeur : troubles du sommeil, douleur, stigmatisation sociale et retentissement psychologique pouvant aller jusqu'à la dépression [1]. Jusqu'en 2017, la prise en charge de la DA reposait essentiellement sur les émollients, les dermocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine topique. En cas d'échec, la photothérapie ou les immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil) pouvaient être envisagés. Ces traitements, bien que parfois efficaces, étaient souvent mal tolérés ou peu spécifiques, limitant leur usage prolongé. Les thérapeutiques classiques ne permettaient pas de modifier le cours évolutif de la maladie, et les rechutes étaient fréquentes dès l'arrêt des traitements. Ce constat a mis en lumière un

besoin médical non couvert, notamment pour les formes modérées à sévères et les localisations récalcitrantes. Par ailleurs, le fardeau psychosocial et les comorbidités (troubles psychiatriques, pathologies cardiovasculaires, maladies auto-immunes et métaboliques) n'étaient pas suffisamment pris en compte [2]. C'est dans ce contexte que, depuis 2017, une véritable révolution thérapeutique s'est produite, rendue possible par une compréhension approfondie des mécanismes immunologiques de la DA et l'arrivée de traitements ciblés (biothérapies et inhibiteurs de Janus kinases).

Avancées dans la compréhension de la physiopathologie

La révolution thérapeutique observée dans la DA a été rendue possible grâce à une meilleure compréhension de sa physiopathologie. Longtemps considérée comme une simple maladie de la barrière cutanée, la DA est désormais reconnue comme une affection immunologique complexe, impliquant des

interactions multiples entre facteurs génétiques, environnementaux, cutanés, microbiens et immunitaires. Le modèle immunologique prédominant repose sur une activation inappropriée de la voie Th2, avec une production accrue de cytokines clés telles que l'interleukine 4 (IL4), l'IL13 et l'IL31, responsables de l'inflammation, du prurit, de la perturbation de la barrière cutanée et de l'hyperréactivité immunitaire. D'autres voies inflammatoires, notamment Th22, Th17 et Th1, semblent également impliquées, en particulier dans les formes chroniques ou sévères. Sur le plan cutané, la surreprésentation de *Staphylococcus aureus* sur la peau lésée, associée à une dysbiose microbienne et à une réduction des peptides antimicrobiens, est un facteur aggravant bien établi. Ces progrès ont permis l'émergence de traitements ciblés capables d'intervenir précisément sur les médiateurs clés de l'inflammation de type Th2 [3, 4].

Révolution thérapeutique : les nouveaux traitements (tableau I)

Depuis 2017, l'arsenal thérapeutique de la DA modérée à sévère s'est considérablement enrichi avec l'arrivée de biothérapies ciblées et d'inhibiteurs de Janus kinases (JAK), transformant profondément la prise en charge des formes sévères et réfractaires.

Le dupilumab, premier médicament de cette nouvelle ère, est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur commun de l'IL4 et de l'IL13. Il a

obtenu son AMM en France en 2017 chez les adultes puis en 2022 chez les enfants de plus de 6 mois. Il induit une réponse rapide (EASI-75 atteint par 60 à 70 % des patients à 16 semaines) et durable, avec un maintien de la réponse à 5 ans chez presque 90 % des patients qui poursuivent le traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont les infections, les conjonctivites et les réactions au point d'injection. Des dermatites tête-cou sont également rapportées dans la littérature, avec une fréquence cependant inférieure à 5 %. On connaît aussi son efficacité dans les autres comorbidités atopiques : asthme, polyposie nasale et œsophagite à éosinophiles [5, 6].

Le tralokinumab, anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'IL13, a été autorisé en 2022, chez l'adulte puis chez l'adolescent de 12 ans et plus. Il a montré une efficacité soutenue avec 56 % des patients atteignant un EASI-75 à 16 semaines et plus de 80 % maintenant la réponse à 2 ans dans l'étude ECZTEND. Les effets secondaires les plus fréquents sont infectieux avec des infections des voies aériennes supérieures et des récurrences herpétiques. Les réactions au point d'injection et les conjonctivites sont de gravité modérée et sont peu fréquentes, entre 4 et 7 % [7].

Le lébrikizumab, également dirigé contre l'IL13, a obtenu son AMM et son remboursement en France en avril 2025. Les essais de phase III ont montré une efficacité supérieure au placebo avec 72 % de patients atteignant l'EASI-75 à 16 semaines. Après 52 semaines de traitement, le lébrikizumab administré toutes les 2 ou 4 semaines

a permis de maintenir une réponse clinique chez plus de 70 % des patients (IGA 0/1) et plus de 78 % ont conservé un EASI-75. Son profil de tolérance est comparable à celui du tralokinumab [8, 9].

Parmi les inhibiteurs de JAK :

- le baricitinib, inhibiteur de JAK1/JAK2, autorisé en 2021 pour les adultes en échec de ciclosporine, affiche une efficacité modérée (EASI-75 à 16 semaines d'environ 50 % à 4 mg), mais une bonne tolérance, sans signal thromboembolique à ce jour [10] ;
- l'upadacitinib, inhibiteur sélectif de JAK1, a été approuvé en 2021 chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus. Il agit rapidement, avec une amélioration du prurit dès J2 et une réponse EASI-75 dès la 2^e semaine. À 16 semaines, environ 70 % des patients sous 15 mg/j et 80 % sous 30 mg/j atteignent une réponse EASI-75. L'acné est l'effet secondaire le plus fréquent (jusqu'à 15 %), suivi par les infections bénignes et le zona. La tolérance reste bonne à 52 semaines, avec une surveillance adaptée selon les comorbidités [11] ;
- l'abrocitinib, également inhibiteur sélectif de JAK1, a obtenu son AMM en 2022. À la dose de 200 mg/j, il permet une réponse EASI-75 chez 74 % des patients à 16 semaines (61 % à la dose de 100 mg/j), avec un profil de tolérance similaire à l'upadacitinib [12].

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, les données issues des essais cliniques et méta-analyses dans la DA n'ont pas mis en évidence de risque accru de complications thromboemboliques avec les JAKi, mais une surveillance reste nécessaire en pratique clinique [13].

Traitements	Mécanisme d'action	Voie d'administration	Efficacité EASI-75 à 16 semaines	Principaux effets indésirables
Dupilumab	Anti-IL4R α (inhibe IL4 et IL13)	Injection sous-cutanée	60-70 %	Infections, conjonctivite, réactions au site d'injection
Tralokinumab	Anti-IL13	Injection sous-cutanée	56 %	Conjonctivite, infections ORL
Lébrikizumab	Anti-IL13	Injection sous-cutanée	72 %	Profil similaire au tralokinumab
Upadacitinib	Inhibiteur JAK1	Voie orale	30 mg: 80 % ; 15 mg: 70 %	Acné, zona, infections
Abrocitinib	Inhibiteur JAK1	Voie orale	200 mg: 74 % ; 100 mg: 61 %	Acné, infections, céphalées
Baricitinib	Inhibiteur JAK1/JAK2	Voie orale	4 mg: 50 % ; 2 mg: 37 %	Rhinopharyngite, herpès, grippe

Tableau I : Traitements systémiques de la DA.

■ Revues générales

■ Avancées en pédiatrie

Le dupilumab est le premier traitement systémique approuvé dans la DA de l'enfant, dès l'âge de 6 mois. Les essais cliniques ont montré une amélioration significative de l'EASI, du prurit, du sommeil et de la qualité de vie. La qualité de vie de toute la famille est alors améliorée. Sa bonne tolérance permet une utilisation prolongée. Le dupilumab permet aussi une diminution des infections cutanées bactériennes et la consommation d'anti-infectieux [14].

Les autres biothérapies et inhibiteurs de JAK sont en cours d'évaluation chez l'enfant. Les données disponibles ouvrent la voie à une stratégie thérapeutique plus précoce et plus ciblée dans les formes pédiatriques sévères, avec un suivi à long terme nécessaire.

■ Nouvelles voies de signalisation

Le némolizumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le récepteur IL31α qui, dans les essais de phase III ARCADIA 1 et 2, a significativement réduit le prurit dès la première semaine et augmenté le taux d'EASI-75 à 16 semaines comparé au placebo, avec un profil de tolérance favorable (rhinopharyngite, réactions au point d'injection) [15].

POINTS FORTS

- La dermatite atopique est désormais considérée comme une maladie inflammatoire systémique, avec de nombreuses comorbidités associées.
- L'arrivée des biothérapies et des inhibiteurs de JAK a transformé la prise en charge des formes modérées à sévères.
- Les traitements actuels permettent une amélioration rapide et durable des symptômes, y compris chez l'enfant dès 6 mois.
- Les recommandations ont évolué vers une stratégie personnalisée de type "treat-to-target".
- Des enjeux majeurs subsistent : coût, biomarqueurs prédictifs, sécurité à long terme et médecine personnalisée.

La voie OX40-OX40 ligand est une cible émergente dans le traitement de la DA, avec un potentiel de modification de l'histoire naturelle de la maladie. Le rocatinlimab, anticorps anti-OX40, a montré une réduction significative du score EASI dans un essai de phase IIb, avec maintien de l'effet plusieurs semaines après l'arrêt du traitement [16].

L'amlitélélimab, anticorps anti-OX40L, a également montré des résultats prometteurs avec une bonne tolérance, une réponse durable et une fréquence d'administration plus longue [17].

Ces traitements pourraient représenter une nouvelle génération de thérapies ciblées, avec un effet prolongé et potentiellement modificateur de la maladie. Les thérapies émergentes (anti-TSLP,

anti-IL22, modulation du microbiote) offrent de nouvelles perspectives dans la modification de l'histoire naturelle de la maladie [18-20].

■ Evolution des recommandations cliniques (fig. 1)

Les recommandations européennes datant de 2018, puis revisitées en 2022 [21], et celles du centre de preuves en dermatologie présentées lors des dernières Journées dermatologiques de Paris en 2024 ont intégré les biothérapies et les inhibiteurs de JAK dans la prise en charge de la DA modérée à sévère. Après une phase d'optimisation des traitements topiques pendant 4 à 8 semaines, une escalade thérapeutique est proposée : biothérapie ou inhibiteur de JAK

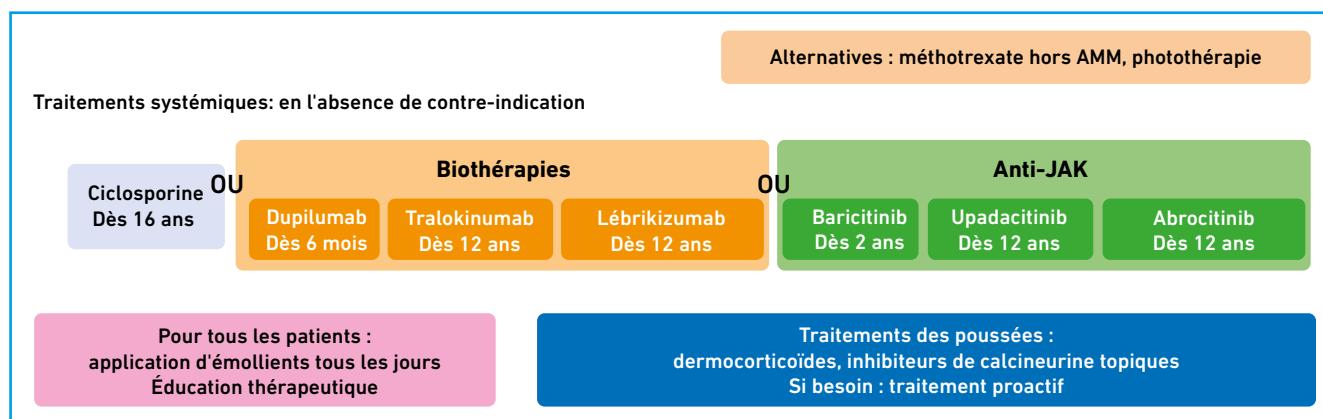


Fig. 1 : Algorithme de traitements systémiques, adapté des recommandations européennes et des recommandations du centre de preuves de dermatologie.

selon le profil du patient. La stratégie “*treat-to-target*” recommande une évaluation des objectifs à 3 et 6 mois sur des critères validés : EASI, DLQI, NRS prurit. L'éducation thérapeutique, le suivi des comorbidités et la personnalisation du traitement sont au cœur des nouvelles recommandations.

Défis actuels et perspectives d'avenir

Les défis persistent : accès aux traitements innovants, coût, sécurité à long terme notamment des inhibiteurs de JAK, identification de biomarqueurs prédictifs de réponse. Les populations spécifiques (enfants, femmes enceintes, personnes âgées) nécessitent des données dédiées. L'avenir repose sur la médecine personnalisée, les approches combinées, les biomarqueurs de réponse, les innovations galéniques, et les outils de suivi connectés.

Conclusion

La DA a connu une révolution thérapeutique en 6 ans. Grâce aux traitements ciblés, la majorité des patients bénéficie d'une amélioration durable de leurs symptômes et de leur qualité de vie. Les nouvelles stratégies de prise en charge, personnalisées et évolutives, permettent d'envisager à terme une modification de l'histoire naturelle de la maladie. La recherche continue est indispensable pour répondre aux besoins encore non couverts et accompagner les patients dans une prise en charge globale et adaptée.

BIBLIOGRAPHIE

- CHATRATH S, LEI D, YOUSAF M *et al.* Longitudinal course and predictors of depressive symptoms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:582-591.
- ROH YS *et al.* Real-world comorbidities of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;6:835-845.
- WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2020;396:345-360.
- BOGUNIEWICZ M, LEUNG DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7:1353-1366.
- SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
- BECK LA *et al.* Dupilumab in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A 5-Year Open-Label Extension Study. *JAMA Dermatol*, 2024;160:805-812.
- BLAUVELT A, LANGLEY RG, LACOUR JP *et al.* Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:815-824.
- SILVERBERG JI, GUTTMAN-YASSKY E, THAÇI D *et al.* Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2023;388:1080-1091.
- BLAUVELT A *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*, 2023;188:740-748.
- REICH K, REICH A, GOODERHAM M *et al.* BREEZE-AD4 Study Group. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2022; 187:338-352.
- SIMPSON EL, PAPP KA, BLAUVELT A *et al.* Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from Measure Up 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol*, 2022;158:404-413.
- DRUCKER AM, MORRA DE, PRIETO-MERINO D *et al.* Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:523-532.
- CHEN TL, LEE LL, HUANG HK *et al.* 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; 158:1254-1261.
- PALLER AS, SIMPSON EL, SIEGFRIED EC *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2022;400:908-919.
- SILVERBERG JI, DIAMANT THAÇI D, PAPP KA *et al.* Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 & 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*, 2024;404:445-460.
- GUTTMAN-YASSKY E, TEIXEIRA HD, DE BRUIN-WELLER M *et al.* Efficacy and safety of subcutaneous rocatinlimab, an anti-OX40 monoclonal antibody, in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet*, 2022;400:153-164.
- WEIDINGER S, BLAUVELT A, PAPP K *et al.* Efficacy and safety of amlitelimab (an anti-OX40L monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: 24-week results from the phase 2b STREAM-AD trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2024;S0091-6749:1175-1178.
- SIMPSON EL, PARNES JR, SHE D *et al.* Tezepelumab (AMG 157/MEDI9929), an anti-TSLP monoclonal antibody, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:336-344.
- GUTTMAN-YASSKY E, BRUNNER PM, NEUMANN AU *et al.* Efficacy and safety of fezakinumab, an IL-22 monoclonal antibody, in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: a randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;146:1169-1178.e1.
- MYLES IA, WILLIAMS KW, RECKHOW JA *et al.* Topical transplantation of human skin microbiota in patients with atopic dermatitis improves disease severity: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial. *Sci Transl Med*, 2018;10:eaap9289.
- WOLLENBERG A, KINBERGEN M, ARENTS B *et al.* European guideline (EuroGuiderm) on atopic eczema: Part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1409-1431.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : AbbVie, Almirall, Amgen, LEO Pharma, Lilly, Pfizer, Sanofi Regeneron.