



HAL
open science

Nouveaux traitements et perspectives thérapeutiques dans la dermatite atopique

F. Huet, O. Gouin, L. Misery

► **To cite this version:**

F. Huet, O. Gouin, L. Misery. Nouveaux traitements et perspectives thérapeutiques dans la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147, pp.466 - 474. <10.1016/j.annder.2020.01.020>. <hal-03490324>

HAL Id: hal-03490324

<https://hal.science/hal-03490324v1>

Submitted on 22 Aug 2022

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

THERAPEUTIQUE (FMC)

Nouveaux traitements et perspectives thérapeutiques dans la dermatite atopique

New treatments and therapeutic perspectives in atopic dermatitis

Flavien Huet ^{1,2*}, Olivier Gouin^{3,4}, Laurent Misery ^{1,2}

¹ CHRU de Brest, service de dermatologie, F-29200 Brest, France

² Univ. Brest, LIEN, F-29200 Brest, France

³ INSERM UMR 1163, Laboratory of Genetic Skin Diseases, Imagine Institute, 75015 Paris, France

⁴ Univ Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité, 75006 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : flav.h@hotmail.fr; flavien.huet@chu-brest.fr (Flavien Huet)

Mots clés : dermatite atopique, prurit, biothérapies, dupilumab, anti-JAK.

Key words: atopic dermatitis, pruritus, biotherapies, dupilumab, anti-JAK.

Abréviations :

AhR	récepteur aryl-hydrocarbure
AMPC	adénosine monophosphate cyclique
DA	dermatite atopique
EASI	eczema area and severity score
GREAT	groupe de recherche sur l'eczéma atopique
IGA	investigator global assessment
IL	interleukine
JAK	janus-kinase
NK1-R	récepteur des neurokinines de type 1
OX40L	ligand du récepteur OX40
PDE4	phosphodiesterase-4
SCORAD	scoring of atopic dermatitis
STAT	signal transducer and activator of transcription proteins
SP	substance P
Th	T helper
TLR	toll-like receptor
TRP	transient receptor potential
TSLP	lymphopoïétine thymique stromale
TYK	tyrosine-kinase

Introduction

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire prurigineuse chronique qui débute classiquement dès la petite enfance mais peut se révéler à l'âge adulte [1]. Elle est l'une des maladies cutanées les plus courantes et affecte jusqu'à 20% des enfants et 5% des adultes[2,3]. La DA est souvent associée à d'autres maladies atopiques comme la rhinite, la conjonctivite ou l'asthme. Les critères diagnostiques de la DA sont fondés sur l'examen clinique et, à l'heure actuelle, il n'existe aucun biomarqueur de laboratoire pathognomonique pour le diagnostic[4,5]. Dans tous les cas, la DA se caractérise par des lésions cutanées érythémateuses, vésiculeuses associées à un prurit qui peuvent toucher l'ensemble du tégument[6,7]. La DA peut avoir un impact important sur la qualité de vie des patients, avec un fardeau élevé, surtout dans les formes sévères[8–10], une partie des patients étant en échec thérapeutique avec les traitements conventionnels. Par conséquent, il y a un besoin urgent de mieux comprendre la physiopathologie de la DA et de développer de nouvelles thérapies pour prendre en charge ces patients[3].

Physiopathologie

La DA est une maladie multifactorielle à fort déterminisme génétique (72 % de concordance chez les jumeaux monozygotes, 23 % chez les jumeaux hétérozygotes) mais non héréditaire[11]. Les principaux mécanismes physiopathologiques (Figure 1) peuvent être résumés ainsi[12]: (1) une déviation immunitaire vers la voie T helper 2 (Th2) dans la phase d'initiation avec pour conséquence une augmentation de la production d'IgE, (2) un défaut de la fonction « barrière cutanée » due à une anomalie du métabolisme lipidique et/ou à la production des protéines de la différenciation épidermiques, (3) une colonisation microbienne anormale par des organismes pathogènes (e.g. *Staphylococcus Aureus*), (4) une inflammation neurogène.

Actuellement, la recherche sur la pathophysiologie et les traitements de la DA est très dynamique[13]. Parmi les protéines impliquées dans le maintien de l'activité de la barrière épidermique, la filaggrine est la plus étudiée. Les variations génétiques et la perte de variantes fonctionnelles au sein du gène FLG ont été mises en évidence comme un facteur de risque majeur de la DA[14,15]. Les protéines ne sont pas les seules composantes de la barrière puisque les lipides, principalement les céramides, les acides gras libres et le cholestérol constituent la matrice lipidique[16]. Dans la DA, la matrice lipidique est désorganisée et induit une altération de la barrière épidermique.

La DA est associée à une inflammation caractérisée par une surexpression de molécules pro-inflammatoires telles que les cytokines Th2 (interleukines IL-4, IL-5 et IL-13), l'IL-22 et la lymphopoïétine thymique stromale (TSLP)[1]. La peau non lésionnelle des patients atteints de DA présente également des signes d'inflammation de bas grade avec la présence de cellules Th2 et

Th2[6]. L'IL-31 et l'IL-33 sont également liées à la pathogenèse de la DA[17,18]. Dans la phase aiguë de la DA, les défauts de la barrière cutanée permettent la pénétration des antigènes et conduisent à la production de TSLP par les kératinocytes. Dans la phase chronique, l'activation continue et l'augmentation de la concentration de Th2 et Th22 dans la barrière épidermique accélère l'inflammation locale, entraînant un cercle vicieux[19]. La sécrétion de TSLP par les kératinocytes est induite par la sensibilisation d'antigènes, de cytokines Th2 ou l'activation de voies de récepteurs de type « toll-like receptor » (TLR)[20–22]. La TSLP active les cellules dendritiques et favorise la transformation de lymphocytes naïfs en lymphocytes de phénotype Th2 et la sécrétion de cytokines Th2[23]. Via son récepteur spécifique, la TSLP stimule directement les terminaisons nerveuses sensorielles cutanées activant spécifiquement une des voies de signalisation du prurit[20]. La voie JAK/STAT (Janus kinase/ signal transducer and activator of transcription proteins) joue également un rôle critique dans la DA par la dérégulation des réponses immunitaires, impliquant l'amplification de la réponse des cellules Th2, l'induction des éosinophiles et la suppression des cellules T régulatrices[24]. La voie JAK/STAT, lorsqu'elle est activée par IL-4, IL-13 et la TSLP, joue un rôle important dans la pathogenèse de la DA. En effet, elle entraîne une augmentation de l'expression des chémokines d'origine épidermique et une cascade de cytokines pro-inflammatoires ainsi qu'une diminution de l'expression des protéines épidermiques, comme la filaggrine, l'involucrine ou la lorricrine, altérant ainsi la fonction de barrière de l'épiderme[25].

Les facteurs environnementaux et la pollution jouent également un rôle sensibilisateur pouvant conduire à une aggravation de la DA. Une équipe japonaise a montré comment divers composants organiques de polluants activaient le récepteur aryl-hydrocarbure (AhR) dans les kératinocytes et stimulaient l'artémine, un facteur neurotrophique[26]. Dans leur modèle murin, cliniquement et histologiquement proche de la dermatite atopique, l'artémine était responsable d'une hyperinnervation épidermique qui conduisait à une hypersensibilité au prurit. De plus, l'artémine est accumulée dans le derme superficiel des peaux de DA[27].

En raison des associations étroites entre la peau, le système immunitaire et le système nerveux, le rôle des fibres nerveuses dermiques et épidermiques est très important dans la physiopathologie des dermatoses inflammatoires, en particulier dans la DA. De nombreux neurotransmetteurs, en particulier la substance P, et les facteurs de croissance neuronaux libérés par les terminaisons nerveuses dans le sang ou la peau sont impliqués dans l'inflammation neurogène, ce qui augmente et maintient l'inflammation induite par les cellules immunitaires[28]. Selon les techniques, on peut observer une hypo- ou une hyper-innervation. Quoi qu'il en soit, les terminaisons nerveuses cutanées sont hyperexcitables au cours de la DA[29,30].

Le prurit est la principale plainte des patients atteints de DA. Heureusement, ses mécanismes sont de mieux en mieux compris[31–33]. Brièvement, le rôle de l'histamine est probablement limité

chez l'homme, alors que la TSLP et l'IL-31 sont très impliquées dans le déclenchement du prurit de la DA, sous le contrôle de l'IL-4, l'IL-13 et peut-être l'IL-33.

Traitement actuel et recommandation de prise en charges

Lorsque le diagnostic de DA est établi, la sévérité globale de la maladie doit être déterminée en évaluant à la fois les signes objectifs et les symptômes subjectifs (prurit, retentissement sur le sommeil), éventuellement à l'aide d'échelles de sévérité. Le score classiquement utilisé est le SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis)[34]. Une DA avec un SCORAD supérieur à 50 est considérée comme sévère, tandis que des valeurs inférieures à 25 correspondent à des eczémas peu sévères[35]. En revanche, l'EASI (Eczema Area and Severity Score) évalue seulement les lésions visibles, sans prendre en compte les symptômes. L'IGA (Investigator Global Assessment) est souvent utilisé dans les études, mais correspond plus à une évaluation globale qu'à un score validé. Contrairement au SCORAD et à l'EASI, il s'agit d'une seule évaluation globale par l'investigateur. Les nouveaux traitements évaluent leur efficacité soit sur ces scores validés, soit sur le prurit, ou les 2 (tableaux 1 et 2).

La prise en charge de la DA doit souvent commencer par la restauration de la barrière cutanée par l'application d'émollients, ainsi que l'évitement des facteurs aggravants. Les émollients peuvent parfois contenir des substances actives[36]. Un traitement anti-inflammatoire topique à base de glucocorticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine est utilisé pour la gestion des poussées et pour un contrôle à long terme (« traitement proactif »). Les dermocorticoïdes demeurent la base du traitement, tandis que le tacrolimus est préféré dans les régions cutanées sensibles (visage, plis) et pour une utilisation à long terme[12]. En cas de forme modérée récurrente de DA, une photothérapie UVB ou UVA peut être instaurée. Dans les cas sévères ou persistants d'eczéma, un traitement immunosuppresseur est mis en place[37]. Jusqu'à récemment, seule la ciclosporine avait l'AMM dans cette indication. D'autres immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, l'azathioprine ou le mycophenolate de mofétil étaient utilisés en cas d'échec thérapeutique. Actuellement, le paysage thérapeutique de la DA est en pleine évolution avec l'arrivée de nombreux traitements, dont le dupilumab qui est déjà sur le marché[38].

Nouveaux traitements topiques

La phosphodiesterase-4 (PDE4) est une enzyme impliquée dans la régulation des cytokines pro-inflammatoires par dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). L'inhibition de la PDE4 entraîne une augmentation de l'AMPC intracellulaire qui entraîne une diminution des taux de

cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha, l'IL-4 et l'IL-31[39]. Une augmentation des taux de PDE4 a été décrite dans des cellules de patients atteints de la DA, de sorte que la PDE4 semble être une cible intéressante[40]. Le crisaborole à 2% est le premier et le seul médicament approuvé (FDA, 2016) à ce jour dans cette classe pour le traitement des patients âgés de 2 ans et plus atteints de DA légère à modérée mais n'est actuellement pas disponible en France ni en Europe. Le crisaborole a montré une efficacité statistiquement significative avec 52% et 48% des patients obtenant des scores IGSA (Investigator's Static Global Assessment) 0 ou 1. Le crisaborole 2% améliorait également d'autres symptômes de la DA, y compris le prurit. Les effets indésirables liés au traitement étaient peu fréquents et de gravité légère à modérée[41].

Les inhibiteurs de JAK (e.g. tofacitinib, JTE-032) constituent un autre groupe prometteur d'agents topiques, actuellement en cours d'essais cliniques pour la DA. Les JAKs, une famille de tyrosine kinases (TYK), dont les JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2, phosphorylent le domaine intracellulaire de plusieurs récepteurs cytokines pour faciliter la fixation et la stimulation du transducteur de signal et de l'activateur de transcription (STAT), qui entre alors dans le noyau et effectue la transcription[42]. Ces médicaments sont actuellement à l'essai en traitement systémique de la DA, mais des formulations topiques ont également démontré leur efficacité dans des essais de phase II. Dans un essai clinique de 4 semaines du tofacitinib, ce topique se révélait significativement plus efficace que le placebo[43]. Néanmoins, le tofacitinib topique pour la DA n'a pas été développé au-delà des essais de phase II. JTE-032, un inhibiteur topique de JAK qui antagonise les 4 kinases associées aux récepteurs, a considérablement et rapidement amélioré les signes et symptômes cliniques chez 327 patients adultes japonais atteints de DA, avec un profil d'innocuité favorable[44]. D'autres anti-JAK topiques sont à l'étude dans des essais cliniques chez les enfants et les adultes, dont le ruxolitinib en crème (NCT03257644 and NCT03011892).

Le tapinarof, un agent modulateur thérapeutique des AhR administré dans une crème à 1%, évalué dans une étude de phase II, permettait une amélioration de 75% ou plus de l'EASI chez plus de 50% des patients traités une fois par jour[45]. Les taux de réussite du traitement avec le tapinarof crème à la semaine 12 étaient de 53 % (concentration de 1 % deux fois par jour), 46 % (concentration de 1 % une fois par jour), 37 % (concentration de 0,5 % deux fois par jour), 34 % (0,5 % une fois par jour), 24 % (véhicule deux fois par jour) et 28 % (véhicule un jour). Le taux avec une concentration de 1 % deux fois par jour (53 %) était statistiquement significativement plus élevé que le taux avec véhicule deux fois par jour (24 %). Le succès du traitement était maintenu pendant 4 semaines après la fin du traitement. Le taux d'effets indésirables apparus au cours du traitement était plus élevé avec le tapinarof (56 %) qu'avec le véhicule (41%), et les effets étaient d'intensité légère à modérée, principalement à type de rhinopharyngite ou folliculite.

Nouveaux traitements systémiques

Anti-IL4/13

Le dupilumab est le premier anticorps monoclonal (mAb) commercialisé dans le traitement de la DA. Il se lie à la sous-unité α du récepteur de l'IL-4, qui fait partie du complexe récepteur IL-4 et IL-13. La sécurité d'utilisation et l'efficacité du dupilumab, à la fois sur les scores cliniques et le prurit, ont été établies principalement dans trois études contrôlées contre placebo dans la DA modérée ou sévère[46–48]. Le traitement par dupilumab était généralement bien toléré et entraînait peu d'effets indésirables graves. Les principaux effets secondaires étaient oculaires avec une conjonctivite non infectieuse et une inflammation de la cornée. Plusieurs études en cours auprès d'enfants et d'adolescents tentent de démontrer l'efficacité du dupilumab dans ces sous-groupes de patients atteints de la DA, ce qui élargira l'indication thérapeutique de ce traitement à une population plus jeune. Concernant la population pédiatrique, le dupilumab a reçu l'autorisation de mise sur le marché de la FDA aux USA en mars 2019 pour les adolescents de 12-17 ans et est disponible en ATU en France. Lors de l'étude de phase 3 chez les adolescents, le score IGA 0/1 était atteint chez quasiment 25% des patients et le score EASI 75 chez plus de 40% des patients à la dose de 200/300mg toutes les 2 semaines. Le dupilumab est également en cours d'essai (phase2-3) chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans (NCT03346434).

Dans une étude de « vraie vie » du Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique (GREAT), sur les 241 patients inclus 49% atteignait un EASI-75 et 17% un SCORAD-75 à 3 mois de traitement par dupilumab[49]. Les effets indésirables étaient plus fréquents que dans les essais cliniques avec des effets indésirables ophtalmologiques non infectieux chez environ 50% des patients (dont une conjonctivite rapportée chez 38% des patients) et une hyperéosinophilie chez 57% des patients (contre 34% dans le groupe placebo). L'origine et le potentiel pathogène de cette hyperéosinophilie n'est pas connue à court et à long terme. Dans cette étude, 11% des patients avaient arrêté le traitement à cause d'effet indésirable.

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 humain neutralisant l'IL-13. Dans une étude de phase IIb à double insu contrôlée par placebo comprenant 204 adultes atteints de DA modérée à sévère, le tralokinumab permettait une amélioration significative des scores cliniques et son profil d'effets indésirables était comparable au placebo[50]. L'EASI-50, critère de jugement principal, étaient obtenus respectivement chez 54,1%, 67% et 73,1% des patients pour les trois différentes posologies versus 51,7 % dans le groupe contrôle. Les effets indésirables les plus fréquents dans tous les groupes (tralokinumab et placebo) étaient une nasopharyngite (17 %), une infection des voies respiratoires supérieures (9 %) et des céphalées (6 %). Le tralokinumab est actuellement en essai de phase III (NCT03363854).

Le lebrikizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible spécifiquement l'IL-13. Il a été étudié dans une étude de phase II, randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, chez des adultes atteints de la DA modérée ou sévère qui appliquaient des dermocorticoïdes deux fois par jour. À la 12^e semaine, un plus grand nombre de patients du groupe lebrikizumab avait atteint l'EASI-50 que le placebo, avec des effets indésirables similaires chez les patients dans les deux groupes[51].

Anti-IL31

Le némolizumab (anciennement CIM331) est un anticorps monoclonal humanisé du récepteur de l'IL-31 qui a été spécialement mis au point pour le traitement du prurit de la DA. Dans un modèle animal, l'IL-31 induisait un prurit avec des lésions de grattages qui était supprimé à la suite d'une seule injection de némolizumab[52]. Dans une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 12 semaines, le némolizumab à des doses mensuelles avait considérablement amélioré le prurit. Au total, 216 patients adultes atteints de DA modérée à sévère avait reçu du némolizumab sous-cutané ou un placebo toutes les 4 semaines[53]. A la 12^{ème} semaine, l'EVA du prurit était réduite de 43% à 63% sous némolizumab et 20% dans le groupe placebo ($p < 0,01$). L'EASI était amélioré jusqu'à 40 % comparativement à 27 % dans le groupe placebo. Dans le cadre d'une prolongation à 52 semaines de l'étude, le prurit était réduit jusqu'à 90% et les scores d'eczéma, jusqu'à 80%[54]. Ces études ont démontré que le némolizumab était efficace et bien toléré chez les patients atteints de DA modérée à sévère mal contrôlée par le traitement topique. Peu d'effets secondaires ont été reportés hormis quelques cas d'œdème périphérique[54]. Une étude de phase III va débiter en 2019 (NCT03989349).

Anti-IL-22

Un anticorps anti-IL-22, le fézakinumab, avait une efficacité non significative dans un essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo dans les DA modérées à sévères. Malgré ces résultats quelque peu décevants, les sous-analyses révélaient une réponse significative au fézakinumab par rapport au placebo chez les patients atteints de DA sévère[55].

Anti-TSLP

Le tézépelumab est un anticorps monoclonal ciblant la TSLP. Une étude de phase IIa, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec application de dermocorticoïde dans les 2 groupes, a montré, mais de manière non significative, des améliorations sur les scores EASI et l'EVA du prurit par rapport au groupe placebo à la 12^{ème} semaine, avec un plus grand nombre de réponses à la 16^{ème} semaine[56].

Le ligand du récepteur OX40 (OX40L), dont l'expression est induite sur les cellules dendritiques par la TSLP, joue un rôle essentiel pour orienter la différenciation des lymphocytes T

CD4 naïfs vers la voie Th2[57]. L'IL-33 est un amplificateur de l'axe TSLP-OX40L. Il a également été démontré que l'IL-33 perturbait directement la barrière cutanée dans la DA en régulant à la baisse l'expression de la FLG[18,58]. Par conséquent, des inhibiteurs d'OX40 et de l'IL-33 semblent intéressants et des études sont en cours ou à venir. Les résultats d'un anti-OX40 (GBR 830) en phase 2a sont prometteurs avec une injection à J1 et J29. Dans le groupe traité le score EASI étaient amélioré de 76,9% versus 37,5% dans le groupe placebo, associé à une diminution de l'expression génique en ARNm en peau lésionnelle de marqueurs de la voie TH1, TH1 et TH17/22[59].

Voies JAK/STAT

Les inhibiteurs de l'axe de signalisation JAK/STAT sont classés comme des petites molécules bloquant les cibles intracellulaires. Plusieurs composés ciblant TYK2, JAK1, JAK2 et JAK3 sont à l'étude pour le traitement oral de la DA modérée à sévère.

Le baricitinib est disponible par voie orale. Il possède l'AMM dans la polyarthrite rhumatoïde en 2^{ème} intention et a montré des résultats intéressants au cours d'étude de phase II dans la prise en charge du lupus systémique[60]. Il inhibe à la fois JAK1 et JAK2. La première étude de phase II portant sur l'innocuité et l'efficacité du baricitinib a été récemment publiée. [61]. Les patients traités par le baricitinib présentaient une réduction significative de l'EASI comparativement au groupe placebo. Le baricitinib améliorait également le prurit et la perte de sommeil. Les effets indésirables apparus au cours du traitement étaient principalement des infections, des maux de tête et une augmentation de la créatinine phosphokinase. Les résultats de l'étude de phase III (NCT03435081) a été présenté à l'EADV 2019. A la semaine 16, 30 % des patients obtenait un IGA 0 ou 1 (14 % pour le placebo) et le score EASI 75 était obtenu chez 47 % des patients pour la plus forte dose (4 mg/j) (Communication de Reich K et *al.*, abstr. D3T01.1H). A noter que le baricitinib est actuellement en étude de phase 3 chez l'enfant et l'adolescent (2 à 17 ans) (NCT03952559).

Le tofacitinib inhibe JAK1 et JAK3. En théorie, il interfère davantage avec l'activation des lymphocytes et l'orientation vers la voie Th2 que les inhibiteurs ciblant également JAK2, plus impliqué dans la signalisation Th1[62]. Il a été étudié dans une série de cas mineurs impliquant six patients qui présentaient une réduction significative de SCORAD[63].

L'upadacitinib est une petite molécule ciblant seulement JAK1 qui a été approuvé dans la polyarthrite rhumatoïde et est en cours d'essai dans plusieurs maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante ou la maladie de Horton. Les résultats d'une étude multicentrique de phase IIb (NCT02925117) ne sont pas encore publiés, mais ils ont été présentés lors du congrès de l'AAD en 2018. L'upadacitinib permettait une réduction significative des démangeaisons dès la première application. Une évaluation globale de l'investigateur (IGA) de 0/1 était observée chez 50% des cas dans le groupe traité à la dose de 30 mg/jour contre 2% dans le groupe

placebo à 16 semaines. De plus, une réduction de 74% du score EASI était observée dans le groupe traité par 30 mg comparativement à une réduction de 23% de l'EASI dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires, une aggravation de la DA et de l'acné. Une étude de phase 3b, randomisé en double aveugle a débuté en 2019 pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'upadacitinib versus le dupilumab dans la dermatite modérée à sévère de l'adulte (NCT03738397).

PF-0496585842 cible également JAK1 et a été évalué dans une étude de phase II auprès d'adultes atteints de la DA modérée à sévère. Les résultats sont prometteurs à en juger l'IGA (0/1 chez 44,5% des patients, à 12 semaines comparativement à 6,3% des patients du groupe placebo). Une réduction de 82 % du score de l'EASI était également observée contre 35% dans le groupe placebo. Une phase III est en cours (NCT03349060).

Anti-phosphodiesterase-4 (anti-PDE4)

L'aprémilast est un inhibiteur oral de la PDE4 approuvé pour le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Deux études ouvertes de phase II révélaient une efficacité modeste dans la DA (score EASI et IGA) avec des effets secondaires légers (nausées, vomissements et maux de tête) liés à la dose[64,65]. Dans une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, l'aprémilast à la dose de 30 ou 40 mg deux fois par jour pendant 12 semaines était étudié chez des patients atteints de DA modérée à sévère. Ainsi, l'aprémilast à 40 mg montrait une efficacité modeste chez les patients atteints de la DA modérée à grave (réduction du score EASI de 31% versus 11% dans le groupe placebo ($p = 0,03$))[66] alors qu'aucune différence significative n'était observée entre l'aprémilast 30 mg et le placebo. Aucune amélioration significative du prurit avec l'une ou l'autre dose n'était observée comparée au placebo à la semaine 12. Le même constat était observé pour le pourcentage de participants qui obtenaient un score de 0 (clair) ou de 1 (presque clair). L'administration de 40 mg d'aprémilast deux fois par jour avait été interrompue suite aux événements indésirables (6 cas de cellulite).

Antagonistes du récepteur des neurokinine de type 1 (NK1)

Plusieurs neuropeptides inflammatoires sont impliqués dans la pathophysiologie du prurit de la DA. Parmi eux, la substance P (SP) et son récepteur principal, le NK1, sont particulièrement impliqués. Ainsi, les niveaux de SP sont associés à l'activité de la DA et à l'augmentation du prurit[67]. Le serlopitant (VPD-737) est un antagoniste du NK1 qui n'avait pas permis d'amélioration dans le prurit de la DA (NCT02975206). Le tradipitant (VLY-688), un autre antagoniste oral du NK1, a fait l'objet d'une étude de phase II sur le prurit de la DA. L'étude est terminée mais les résultats ne sont pas encore publiés (NCT02651714). Une étude de phase III est actuellement en cours (NCT03568331) dans le traitement de la DA.

Agonistes des récepteurs Kappa-opioïdes

Les opioïdes se liant au récepteur kappa sont des inhibiteurs du prurit, à l'opposé de ceux se liant au récepteur mu. Ces récepteurs sont situés dans le système nerveux périphérique et central. L'expression des récepteurs kappa est diminuée dans l'épiderme des patients atteints de DA[68]. L'asimadoline est un opioïde kappa sélectif, actif par voie orale et qui a démontré son efficacité dans plusieurs essais cliniques menés sur des modèles précliniques de prurit[69]. Une étude de phase II visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité clinique de l'asimadoline chez les patients présentant un prurit associé à une dermatite atopique est terminée, mais les résultats ne sont pas encore publiés (NCT02475447).

Antihistaminiques

Il n'existe actuellement aucune preuve de haut niveau pour appuyer l'efficacité ou l'innocuité des antihistaminiques H1 oraux utilisés en monothérapie de l'eczéma, en particulier en ce qui concerne les effets antiprurigineux[70]. Le rôle potentiel de l'histamine via son récepteur H4 (par opposition à H1) pourrait néanmoins être discuté. Une étude sur le ZPL-3893787 (antagoniste sélectif des récepteurs H4) était menée dans la DA modérée à sévère[71]. Le traitement montrait une réduction du score EASI ajusté en fonction du placebo à la semaine 8. Il y avait une réduction de 3 points (échelle de 1 à 10) dans le prurit avec le ZPL-389, mais la réduction était similaire avec le placebo. Cette étude confirme que les effets des antagonistes des récepteurs H4 sont plutôt anti-inflammatoires qu'antiprurigineux.

Conclusion

Il est encourageant de voir que la recherche est actuellement très dynamique pour de nouveaux traitements de la DA et de son prurit. La plupart de ces thérapeutiques ciblent les formes modérées à sévères et seront sous forme systémique, mais quelques topiques sont également évalués. Le dupilumab est le premier traitement commercialisé en France de cette nouvelle génération de médicaments, et nous espérons qu'il sera suivi dans un futur proche par de nombreuses autres commercialisations. A l'heure actuelle, il est encore difficile de savoir quels sont ceux qui vont finalement émerger et être commercialisés.

Conflits d'intérêt :

FH : Abbvie, Beiersdorf, Celgene, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi

OG : aucun

LM : Abbvie, Beiersdorf, Bioderma, Celgene, Expanscience, Galderma, Janssen, Johnson&Johnson, Leo Pharma, Lilly, Menlo, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche-Posay, Sanofi, Trevi, Uriage

Références :

- [1] Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4:1.
- [2] Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrländer C, et al. Phenotypes of Atopic Dermatitis Depending on the Timing of Onset and Progression in Childhood. *JAMA Pediatr* 2017;171:655–62.
- [3] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73:1284–93.
- [4] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic criteria of dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980.
- [5] Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:383–96.
- [6] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl* 2016;387:1109–22.
- [7] Huet F, Faffa M-S, Poizeau F, Merhand S, Misery L, Brenaut E. Characteristics of Pruritus in Relation to Self-assessed Severity of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2019; 99: 279-283.
- [8] Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol* 2015;135:984–91.
- [9] Misery L, Seneschal J, Reguiai Z, Merhand S, Héas S, Huet F, et al. Patient Burden is Associated with Alterations in Quality of Life in Adult Patients with Atopic Dermatitis: Results from the ECLA Study. *Acta Derm Venereol* 2018;98:713–4.
- [10] Misery L, Seneschal J, Reguiai Z, Merhand S, Héas S, Huet F, et al. The impact of atopic dermatitis on sexual health. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019; 33: 228-232
- [11] Schultz Larsen F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:719–23.
- [12] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2018;32:657–82.
- [13] Huet F, Severino-Freire M, Chéret J, Gouin O, Praneuf J, Pierre O, et al. Reconstructed human epidermis for in vitro studies on atopic dermatitis: A review. *J Dermatol Sci* 2018;89:213-218.
- [14] Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol* 2012;132:98–104.
- [15] Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012;132:751–62.
- [16] Elias PM. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J Invest Dermatol* 2012;132:2131–3.
- [17] Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlauff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:426–33, 433.e1-8.
- [18] Seltmann J, Roesner LM, von Hesler F-W, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1659-1661.e4.
- [19] Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:324–36.
- [20] Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013;155:285–95.
- [21] Takai T, Chen X, Xie Y, Vu AT, Le TA, Kinoshita H, et al. TSLP expression induced via Toll-like receptor pathways in human keratinocytes. *Methods Enzymol* 2014;535:371–87.
- [22] Tatsuno K, Fujiyama T, Yamaguchi H, Waki M, Tokura Y. TSLP Directly Interacts with Skin-Homing Th2 Cells Highly Expressing its Receptor to Enhance IL-4 Production in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2015;135:3017–24.

- [23] Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002;3:673–80.
- [24] Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAK-STAT* 2013;2:e24137.
- [25] Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Systemic Therapies. *Dermatol Basel Switz* 2017;233:344–57.
- [26] Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol* 2017;18:64–73.
- [27] Kim HO, Kim JH, Chung BY, Choi MG, Park CW. Increased expression of the aryl hydrocarbon receptor in patients with chronic inflammatory skin diseases. *Exp Dermatol* 2014;23:278–81.
- [28] Gouin O, L'Herondelle K, Lebonvallet N, Le Gall-Ianotto C, Sakka M, Buhé V, et al. TRPV1 and TRPA1 in cutaneous neurogenic and chronic inflammation: pro-inflammatory response induced by their activation and their sensitization. *Protein Cell* 2017;8:644–61.
- [29] Tan Y, Ng WJ, Lee SZX, Lee BTK, Nattkemper LA, Yosipovitch G, et al. 3-Dimensional Optical Clearing and Imaging of Pruritic Atopic Dermatitis and Psoriasis Skin Reveals Downregulation of Epidermal Innervation. *J Invest Dermatol* 2019; 139(5):1201-1204.
- [30] Misery L. Atopic dermatitis and the nervous system. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:259–66.
- [31] Yosipovitch G, Rosen JD, Hashimoto T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1375–90.
- [32] Trier AM, Kim BS. Cytokine modulation of atopic itch. *Curr Opin Immunol* 2018;54:7–12.
- [33] Zeidler C, Pereira MP, Huet F, Misery L, Steinbrink K, Ständer S. Pruritus in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Front Immunol* 2019;10:1303.
- [34] Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz* 1993;186:23–31.
- [35] Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2016;30:729–47.
- [36] Misery L, Santerre A, Batardière A, Hornez N, Nedelec AS, Le Caër F, et al. Real-life study of anti-itching effects of a cream containing menthoxypropanediol, a TRPM8 agonist, in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2019; 33:e67-e69.
- [37] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2018;32:850–78.
- [38] Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. What's New in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin* 2019;37:205–13.
- [39] Grewe SR, Chan SC, Hanifin JM. Elevated leukocyte cyclic AMP-phosphodiesterase in atopic disease: a possible mechanism for cyclic AMP-agonist hyporesponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:452–7.
- [40] Chan SC, Reifsnnyder D, Beavo JA, Hanifin JM. Immunochemical characterization of the distinct monocyte cyclic AMP-phosphodiesterase from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1179–88.
- [41] Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:494-503.e6.
- [42] Ghoreschi K, Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol* 2014;23:7–11.
- [43] Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016;175:902–11.

- [44] Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2018;178:424–32.
- [45] Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:89-98.e3.
- [46] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2017;389:2287–303.
- [47] Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:1090–1.
- [48] de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018;178:1083–101.
- [49] Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiat Z, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:143–51.
- [50] Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:135–41.
- [51] 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;78:863-871.e11.
- [52] Oyama S, Kitamura H, Kuramochi T, Higuchi Y, Matsushita H, Suzuki T, et al. Cynomolgus monkey model of interleukin-31-induced scratching depicts blockade of human interleukin-31 receptor A by a humanized monoclonal antibody. *Exp Dermatol* 2018;27:14–21.
- [53] Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826–35.
- [54] Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1121-1130.e7.
- [55] Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, 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 Am Acad Dermatol* 2018;78:872-881.e6.
- [56] Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2018.
- [57] Wang Y-H, Ito T, Wang Y-H, Homey B, Watanabe N, Martin R, et al. Maintenance and polarization of human TH2 central memory T cells by thymic stromal lymphopoietin-activated dendritic cells. *Immunity* 2006;24:827–38.
- [58] Murakami-Satsutani N, Ito T, Nakanishi T, Inagaki N, Tanaka A, Vien PTX, et al. IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol* 2014;63:443–55.
- [59] Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:482-493.e7.
- [60] Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl* 2018;392:222–31.

- [61] Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:913-921.e9.
- [62] O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012;36:542–50.
- [63] Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:395–9.
- [64] Volf EM, Au S-C, Dumont N, Scheinman P, Gottlieb AB. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol JDD* 2012;11:341–6.
- [65] Samrao A, Berry TM, Goreski R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol* 2012;148:890–7.
- [66] Simpson EL, Imafuku S, Poulin Y, Ungar B, Zhou L, Malik K, et al. A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2018.
- [67] Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:71–9.
- [68] Tominaga M, Ogawa H, Takamori K. Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:2228–35.
- [69] Machelska H, Pflüger M, Weber W, Piranvisseh-Völk M, Daubert JD, Dehaven R, et al. Peripheral effects of the kappa-opioid agonist EMD 61753 on pain and inflammation in rats and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290:354–61.
- [70] van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Mattered U, Weisshaar E. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review. *Syst Rev* 2014;3:25.
- [71] Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jimenez P, et al. Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1830-1837.e4.

Tableau 1 : efficacité sur le prurit de la dermatite atopique

	Cible	Prurit
Crisaborole 2%	PDE4	X
Tofacitinib	JAK1/3	X
Tapinarof	AhR	NS
Dupilumab	IL-4/13	X
Tralokinumab	IL-13	X
Lebrikizumab	IL-13	NS
Nemolizumab	IL-31	X
Fezakinumab	IL-22	NS
Tezepelumab	TSLP	NS
Baricitinib	JAK1/2	X
Upadacitinib	JAK1	X
Apremilast	PDE4	NS
Serlopitant	NK1-R	NS
ZPL-3893787	récepteur H4	NS

X : traitement ayant montré une diminution significative dans les scores évaluant le prurit ; NS : traitement n'ayant pas montré une diminution significative dans les scores évaluant le prurit ; AhR : récepteur aryl-hydrocarbure ; IL: interleukine ; JAK : janus kinase ; NK1-R: récepteur de la neurokinine 1 ; PDE4 : phosphodiesterase-4 ; TSLP : lymphopoïétine thymique stromale.

Tableau 2 : Efficacité sur les scores d'évaluation de la dermatite atopique

	Cible	EASI	EASI 50	EASI 75	SCORAD	SCORAD 50	IGA
Crisaborole 2%	PDE4						X
Tofacitinib	JAK1/3	X	X	X			X
Tapinarof	AhR			X			X
Dupilumab	IL-4/13	X	X	X			X
Tralokinumab	IL-13	X	X	X	X	X	
Lebrikizumab	IL-13		X	X		NS	NS
Nemolizumab	IL-31	X			X		
Fezakinumab	IL-22				NS	NS	X
Tezepelumab	TSLP	NS					
Baricitinib	JAK1/2		X		X		
Tofacitinib	JAK1/3				X		
Upadacitinib	JAK1	X					X
Apremilast	PDE4	X					NS
Serlopitant	NK1-R						
ZPL-3893787	récepteur H4	X		X	X		X

X : traitement ayant montré une diminution significative dans les scores évaluant le prurit ; NS : traitement n'ayant pas montré une diminution significative dans les scores évaluant le prurit ; AhR : récepteur aryl-hydrocarbure ; EASI : eczema area and severity score ; IGA : investigator global assessment ; IL : interleukine ; JAK : janus kinase ; NK1-R: récepteur de la neurokinine 1 ; PDE4 : phosphodiesterase-4 ; SCORAD: scoring of atopic dermatitis ; TSLP : lymphopoïétine thymique stromale.

Figure 1 : Physiopathologie de la dermatite atopique.

