

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Efficacité et tolérance du dupilumab chez les patients
obèses atteints de dermatite atopique modérée à sévère.**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juillet 2024
à 16h00 au Pôle Formation

Par Joséphine DUPUIS

JURY

Président :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Olivier CHOSIDOW

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Directeur de thèse :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

ATU Autorisation Temporaire d'Utilisation

CPK Créatine Phosphokinase

CRF Case Report Form

DA Dermatite Atopique

DLQI Dermatology Life Quality Index

EASI Eczema Area and Severity Index

EASI 50/75/90 Amélioration de l'EASI de 50%/75%/90% par rapport à l'EASI initial

EDF European Dermatology Forum

EI Effet Indésirable

EMA European Medical Agency

FDA Food and Drug Administration

FRADEN French Atopic Dermatitis Network

GREAT Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique

HSV Herpès Simplex Virus

IDM Infarctus Du Myocarde

IGA Investigator's Global Assessment

IgE Immunoglobuline E

IgG Immunoglobuline G

IL Interleukine

ILC Innate Lymphoid Cell

IMC Indice De Masse Corporelle

IQR Interquartile Range

JAK Janus Kinase

JAKi Inhibiteur de Janus Kinase

M0 Mois initial

M5 5^e mois

M12 12^e mois

MTEV Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

NMF Natural Moisturizing Factors

OMS Organisation Mondiale de la Santé

OR Odds Ratio

PK Pharmacocinétique

PNRS Pruritus Numerical Rating Scale

PPAR γ Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ

PRAC Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

Q1 1^{er} quartile

Q3 3^e quartile

SC Surface Corporelle

SCORAD Scoring Atopic Dermatitis

SCORAD 50/75/90 Amélioration du SCORAD de 50%/75%/90% par rapport au SCORAD initial

STAT Signal Transducer and Activator of Transcription

TNF Tumor Necrosis Factor

TSLP Thymic Stromal Lymphopoietin

UV Ultraviolet

VAS Voies Aériennes Supérieures

Vd Volume de distribution

Table des matières

Avertissement	2
Remerciements	3
Sigles	10
Introduction	15
1 La dermatite atopique	15
1.1 Généralités	15
1.2 Physiopathologie	16
1.3 Diagnostic	20
1.4 Atteinte clinique	21
1.5 Complications	26
1.6 Scores de gravité utilisés	30
1.7 Prise en charge thérapeutique	31
1.7.1 Mesures générales.....	32
1.7.2 Les traitements locaux	32
1.7.3 Les traitements systémiques conventionnels.....	35
1.7.4 Les biothérapies.....	38
1.7.5 Focus sur le dupilumab	38
1.7.6 Autres traitements innovants.....	44
2 L'Obésité	49
2.1 Généralités	49
2.1.1 Définitions	49
2.1.2 Épidémiologie.....	49
2.1.3 Facteurs favorisants et complications	51
2.2 Association entre dermatite atopique et obésité	52
2.2.1 Dernières données épidémiologiques	52
2.2.2 Rôle potentiel de l'obésité dans la DA	55
2.2.3 Rôle potentiel de la DA dans l'obésité	57
2.3 Principes thérapeutiques de la DA chez les patients obèses	58
2.3.1 Spécificités pharmacologiques chez le patient obèse et application au dupilumab	58
2.3.2 Données pharmacocinétiques du dupilumab dans la littérature	60
2.3.3 Traitements de la DA chez le patient obèse éligible à un traitement systémique « classique »	61
3 Rationnel de l'étude	63
4 Présentation du GREAT	65
Matériel et méthodes	67
1 Design de l'étude	67

2	<i>Patients et données</i>	67
3	<i>Critères de jugement</i>	69
4	<i>Analyse statistique</i>	70
4.1	<i>Analyses univariées</i>	70
4.2	<i>Analyses bivariées</i>	70
4.3	<i>Significativité</i>	70
	<i>Résultats</i>	71
1	<i>Article soumis dans le Journal of the European Academy of Dermatology, demande de révision majeure</i>	71
2	<i>Résultats complémentaires</i>	83
	<i>Discussion</i>	85
1	<i>Principaux résultats</i>	85
2	<i>Discussion de la méthode</i>	86
3	<i>Perspectives / significativité clinique</i>	87
	<i>Conclusion</i>	90
	<i>Liste des tables</i>	91
	<i>Liste des figures</i>	92
	<i>Annexes</i>	93
1	<i>Annexe 1 : Score IGA</i>	93
2	<i>Annexe 2 : Score SCORAD</i>	94
3	<i>Annexe 3 : Score EASI</i>	95
4	<i>Annexe 4 : CRF de l'étude</i>	96
	<i>Références</i>	102

Introduction

1 La dermatite atopique

1.1 Généralités

La dermatite atopique (DA) est une dermatose prurigineuse inflammatoire chronique. Il s'agit de la maladie inflammatoire dermatologique chronique la plus fréquente. Elle se présente principalement sous forme de lésions d'eczéma sur un terrain de sécheresse cutanée appelé xérose. L'évolution est marquée par des poussées émaillées de périodes de rémission. La DA survient le plus souvent chez l'enfant en bas âge et tend à s'améliorer dans l'enfance mais peut également survenir plus tard, y compris chez l'adulte. Les plus récentes études suggèrent que la dermatite atopique de l'adulte est commune, résultant à la fois de DA nouvellement apparues mais également de DA persistantes depuis l'enfance (1,2).

La prévalence de la DA n'est pas connue avec précision et est variable selon la localisation géographique. Il est estimé qu'environ 101 millions d'adultes et 102 millions d'enfants à travers le monde seraient atteints de DA (3). Une étude multicentrique internationale sur 90 000 adultes en estimait la prévalence à 4,4% en Europe, de 2,2% en Allemagne à jusqu'à 8,6% en Italie et 4,9% aux Etats-Unis (4). En France, la prévalence de la DA était de 3,6%. Dans cette étude, la DA était considérée comme sévère dans 6 à 17% des cas.

La DA est à l'origine d'une altération globale de la qualité de vie, notamment en raison du prurit inhérent à cette pathologie, responsable de répercussions sur le sommeil et l'état psychologique pouvant aller jusqu'au syndrome anxieux ou dépressif. Elle peut

aussi engendrer une diminution de productivité au travail (5,6) et être à l'origine de dépenses parfois non négligeables pour certains foyers (7).

La DA est considérée comme la première et la plus fréquente manifestation de la « marche atopique » comprenant dermatite atopique, allergies alimentaires, asthme et rhino-conjonctivite allergique.

1.2 Physiopathologie

Les principaux mécanismes sous-tendant le développement de cette pathologie associent une altération de la barrière cutanée, des anomalies de la flore bactérienne de la peau et une dysrégulation de la réponse immune chez des patients prédisposés génétiquement (8).

a. Altération de la barrière cutanée

L'épiderme et notamment le *stratum corneum* constitue une barrière naturelle contre les agressions extérieures comme les allergènes de l'environnement, les micro-organismes pathogènes et les irritants comme le tabac ou les polluants. L'épiderme est en situation physiologique imperméable aux allergènes de l'environnement. La filaggrine, protéine indispensable à la cohésion kératinocytaire, produit en se dégradant des *Natural Moisturizing Factors* (NMF) dans le *stratum corneum* permettant l'hydratation de cette dernière et donc de la barrière cutanée (9).

Des facteurs génétiques ont été identifiés comme intervenant dans la structure et l'homéostasie de la barrière épidermique. Par exemple, le gène de la filaggrine peut être le siège de nombreuses mutations associées de façon significative à un risque augmenté de DA, si bien que ce gène a été retrouvé muté chez 30 à 50% des sujets

atteints de DA (10). De nombreux autres gènes de la structure et la cohésion de l'épithélium épidermique pourraient également être impliqués. Il est estimé que le risque pour un enfant d'être atteint d'une DA est multiplié par deux si l'un de ses parents est atteint, et par trois si ses deux parents sont atteints, suggérant la participation de facteurs génétiques dans la DA.

Il a également été observé que certaines protéases jouaient un rôle important sur la cohésion épidermique en dégradant les desmosomes au cours de la desquamation physiologique et en régulant la synthèse lipidique. Une augmentation excessive de l'activité de ces protéases, observée au cours de la DA, est à l'origine d'une dégradation inappropriée des protéines de cohésion interkératinocytaire.

Par ailleurs, Il existe dans la DA un défaut de fabrication de peptides anti-microbiens (défensines, cathélicidines) rendant la peau plus vulnérable aux infections notamment herpétiques et à *Staphylococcus aureus*. Outre les infections, ce défaut peut favoriser la colonisation cutanée chronique à *Staphylococcus aureus*, pro-inflammatoire, y compris en dehors des poussées.

b. Dysrégulation de la réponse immune

En réponse aux antigènes de l'environnement et du soi, Il existe une activation de l'immunité innée et notamment des cellules lymphoïdes innées de profil T2 (ILC2), caractérisées par la production de cytokines pro-inflammatoires IL4, IL5, IL9 et IL13 et T22 avec production d'IL22. Cette activation du système immunitaire est à l'origine du recrutement de cellules pro-inflammatoires comme les polynucléaires éosinophiles et des mastocytes .

En parallèle, les cellules dendritiques et cellules présentatrices de l'antigène éduquent les lymphocytes T naïfs présents dans les ganglions, à l'origine de la réponse immunitaire adaptative, tendant alors à polariser la réponse lymphocytaire T vers un profil Th2, associé à la production d'IL4, 5, 9, 13 et 31 (11). Cette polarisation va engendrer l'activation des lymphocytes B à l'origine de la production d'IgE spécifiques.

Des endotypes différents ont pu être mis en évidence chez certains patients, notamment un profil Th1/Th17 dans le cas de DA anciennes, très lichénifiées, chez les sujets âgés et dans certaines populations, notamment asiatiques (12).

Des cytokines pro-inflammatoires comme la TSLP (Thymic Stromal Lymphopoietin), secrétées par les kératinocytes, jouent un rôle d'initiation et d'auto-entretien de la réponse inflammatoire en stimulant les cellules dendritiques. La production d'IL31, augmentée par la présence de *Staphylococcus aureus* agit non seulement en activant les cellules immunitaires mais aussi en stimulant les terminaisons nerveuses responsables de la sensation de prurit (13).

c. Rôle des facteurs environnementaux

Les facteurs irritants comme le tabac, les polluants, les allergènes ou les agents infectieux peuvent entraîner une dysrégulation de la réponse immunitaire mais aussi altérer la barrière cutanée. Certains éléments épidémiologiques, comme les gradients de prévalence de la DA observés entre zone urbaine et rurale, sont en faveur d'une participation non négligeable des facteurs environnementaux dans la survenue de cette pathologie (14).

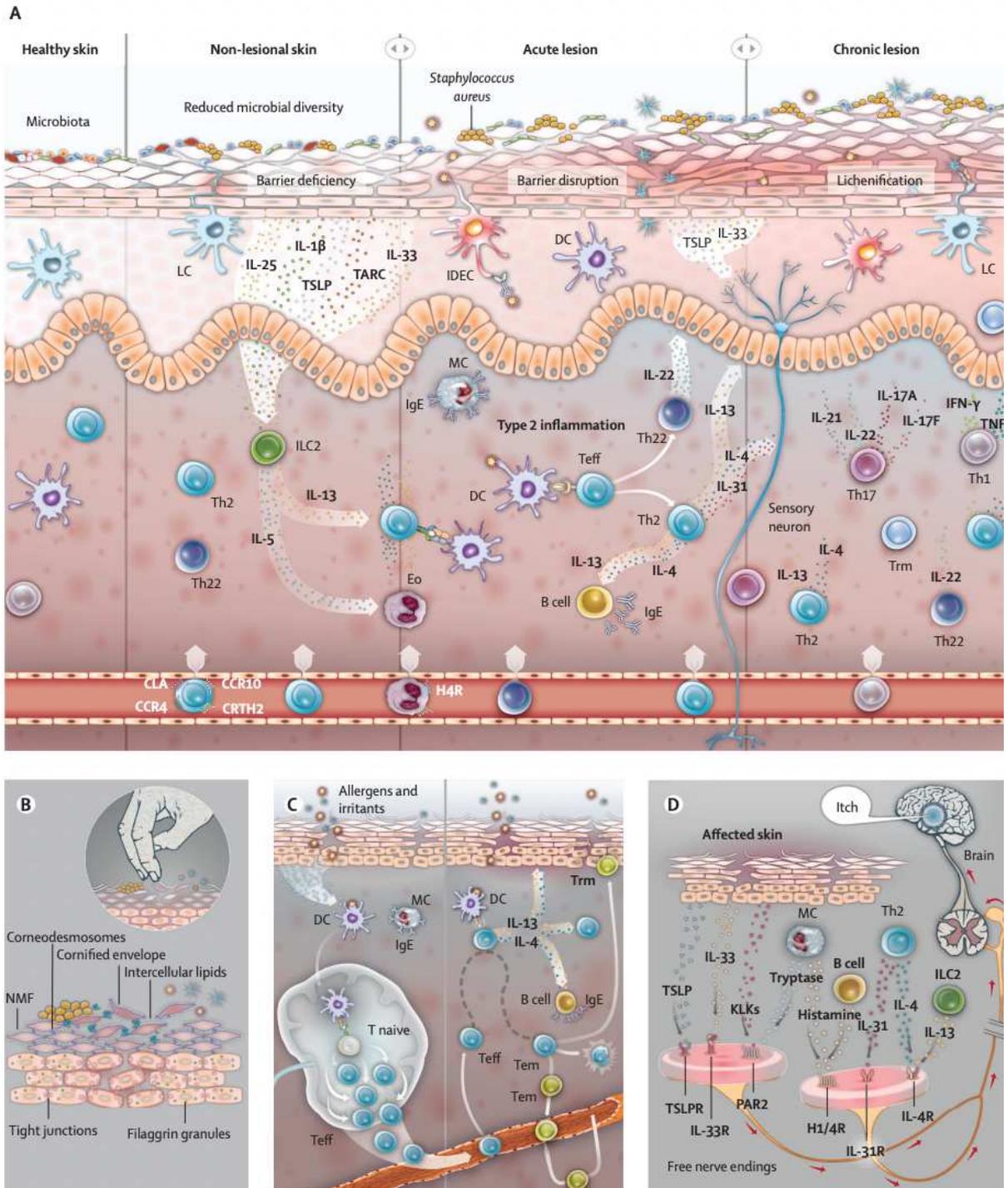


Figure 1 (A-D) : Physiopathologie de la dermatite atopique. Issu de Langan et al.

Lancet, 2020. (8)

Il a été observé une augmentation pendant trente ans de la prévalence de la DA dans les pays industrialisés, qui a maintenant atteint un plateau. Il est constaté actuellement une augmentation similaire de la prévalence de la pathologie dans les pays dits en voie de développement.

La théorie « hygiéniste », selon laquelle une réduction de l'exposition en bas âge aux infections dans les pays industrialisés entraînerait une augmentation du risque de développer des maladies atopiques, a été évoquée pour expliquer ces modifications de prévalence, étayée par la constatation d'un gradient socio-économique inverse et une association chez les frères et sœurs.

Il est important de noter que ces mécanismes s'entrelient entre eux. Par exemple, une altération de la barrière cutanée liée à une mutation sur le gène de la filaggrine peut entraîner une réaction inflammatoire et le recrutement des lymphocytes T, tout comme la colonisation par *Staphylococcus aureus* peut altérer la barrière cutanée et induire également une réponse inflammatoire, ou comme la stimulation initiale par des allergènes à la suite d'une exposition est susceptible de potentialiser la réaction inflammatoire avec recrutement de cellules immunitaires.

1.3 Diagnostic

Le diagnostic est clinique et repose sur des critères diagnostiques précis établis initialement par Hanifin et Rajka en 1979 puis adaptés en 1994 au cours de la UK Working Party (15,16). Les critères diagnostiques comprennent un critère obligatoire à savoir une dermatose prurigineuse chronique, et au moins trois critères parmi les suivants :

- Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Antécédent de xérose cutanée diffuse au cours de l'année précédente
- Eczéma des plis atteignant les joues, le front ou la convexité des membres chez l'enfant de moins de 4 ans
- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable pour un enfant de plus de 4 ans)

1.4 Atteinte clinique

Les atteintes cliniques de la DA diffèrent selon le stade d'apparition. En phase aiguë, il existe des lésions érythémateuses et vésiculeuses évoluant vers des érosions, suintements puis des croûtes. En phase chronique, il persiste des lésions érythémateuses et squameuses mal limitées pouvant s'associer en cas de grattage chronique à un épaissement, un renforcement du quadrillage cutané et à une pigmentation correspondant à une lichénification.



Figure 2 : dermatite atopique. Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 3 : atteinte du visage d'une dermatite atopique.

Signe de Dennie-Morgan (double pli sous-palpébral).

Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 4 : lichénification. Service de dermatologie, CHU de Lille.

Les localisations de prédilection évoluent avec l'âge. Chez le nourrisson, la DA touche principalement les zones convexes du visage et des membres avec un respect de la zone médio-faciale et sous la couche. Chez l'enfant de plus de 2 ans, l'atteinte prédomine dans les plis notamment des coudes et des genoux. A partir de l'adolescence, les lésions prédominent au visage et au cou.



Figure 5 : atteinte des convexités chez un nourrisson. Service de dermatologie. CH de Boulogne-Sur-Mer.

D'autres formes cliniques particulières existent, telles que l'eczéma nummulaire, dont l'atteinte clinique se distingue par des lésions cutanées bien limitées et arrondies, et le prurigo, se manifestant par des papules et des nodules érythémateux excoriés prédominants aux membres.

La forme érythrodermique est possible, notamment après arrêt d'une corticothérapie générale non recommandée dans la DA. Elle correspond à une poussée inflammatoire généralisée évoluant depuis plus de 6 semaines et touchant plus de 90% de la surface corporelle.



Figure 6 : eczéma nummulaire. Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 7 : Prurigo atopique. Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 8 : dermatite atopique érythrodermique. Service de dermatologie, CHU de Lille.

1.5 Complications

a. Infections cutanées bactériennes

Les infections à *Staphylococcus aureus* sont les plus fréquentes et se manifestent cliniquement par des croûtes jaunâtres ou purulentes, souvent malodorantes. Elles ne doivent pas être confondues avec la colonisation chronique de la peau par la bactérie, quasi constante chez les patients, ni avec le suintement des vésicules de l'eczéma aigu.



Figure 9 : infection bactérienne chez un nourrisson. Service de dermatologie, CH de Boulogne-Sur-Mer.



Figure 10: infection bactérienne avec pustule à hypopion. Service de dermatologie, CH de Valenciennes.

b. Infections cutanées virales

Une infection à *Herpes Simplex Virus* (HSV), ou *eczema herpeticum*, est plus rare et doit être évoquée devant une modification rapide des lésions associée à des sensations de brûlure et des douleurs différentes du prurit accompagnant habituellement l'eczéma. L'examen clinique retrouve des vésicules et pustules ombiliquées, déprimées en leur centre groupées en placards devenant crouteux et parfois nécrotiques. Elle peut survenir lors d'une primo-infection herpétique, appelée alors syndrome de Kaposi-Juliusberg, et est classiquement associée à de la fièvre et à une altération de l'état général. La prise en charge repose sur la mise en place d'un traitement antiviral systémique et sur un arrêt transitoire des dermocorticoïdes. Le pronostic repose principalement sur l'atteinte pulmonaire et neurologique pouvant être associées à l'atteinte cutanée. L'atteinte ophtalmologique est aussi possible.



Figure 11: infection à HSV. Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 12: vésicules ombiliquées dans le cadre d'une infection à HSV.

D'autres infections virales sont possibles comme une infection à pox virus, se manifestant par des papules perlées ombiliquées, et *l'eczema coxsackium*, forme disséminée d'infection au virus coxsackie, survenant principalement chez les enfants avec des lésions d'eczéma pouvant parfois être confondue avec un impétigo bulleux ou un *eczema herpeticum*. Dans les deux cas, un traitement symptomatique est le plus souvent préconisé.

c. Dermatite de contact

Elle survient fréquemment chez les patients atteints de dermatite atopique. Elle se déclare à la suite d'une sensibilisation par l'application de produits topiques sur la peau. Une aggravation de la dermatite atopique malgré un traitement topique bien conduit ou une localisation inhabituelle de dermatite atopique doit faire évoquer ce diagnostic. Les mesures préventives en évitant les allergènes fréquents comme les parfums ou les produits riches en huile essentielle sont importantes pour éviter ce genre de complications.

d. Complications ophtalmologiques

Elles comprennent le kératocône et les kérato-conjonctivites, parfois associés à la dermatite atopique, mais aussi les complications liées à la corticothérapie utilisée de façon inadéquate, comme les cataractes et le glaucome par exemple.

e. Retard de croissance

Un retard de croissance peut être observé chez les enfants atteints de dermatite atopique dans sa forme sévère.

1.6 Scores de gravité utilisés

Des scores de gravité de la dermatite atopique sont utilisés à la fois pour aider le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique mais aussi pour juger de l'efficacité d'un traitement, en pratique courante et dans les essais thérapeutiques.

La sévérité est définie selon des scores composites évaluant des critères objectifs et subjectifs. Voici ceux utilisés dans notre étude :

L'**Investigator Global Assessment Scale** (IGA) correspond à l'évaluation par le médecin de la sévérité globale de la dermatite atopique de 0 (aucune lésion) à 4 (atteinte très sévère) (17) (annexe 1).

Le **Scoring Atopic Dermatitis** (SCORAD) est un score composite allant de 0 (aucune atteinte) à 103 (atteinte très sévère) reposant sur la surface cutanée atteinte, l'intensité de l'érythème, de l'œdème, du suintement, de l'excoriation, de la lichénification et de la xérose ainsi que d'une évaluation par le patient de ses démangeaisons et de son altération de qualité du sommeil de 0 à 10 (18) (annexe 2).

L'atteinte est considérée comme légère si le SCORAD est inférieur à 25, modérée si le SCORAD est compris entre 25 et 50 et sévère si le SCORAD est supérieur à 50.

L'**Eczema Area and Severity index** (EASI) est une échelle allant de 0 (aucune atteinte) à 72 (atteinte très sévère) prenant pour chaque région corporelle (tête et cou, tronc, membres supérieurs et inférieurs) le pourcentage de surface cutanée atteinte indexée sur la sévérité de l'érythème, l'œdème, l'excoriation et la lichénification (19) (annexe 3). L'atteinte est considérée comme légère si score EASI inférieur à 8, modérée si compris entre 8 à 21 et sévère si supérieur à 21.

Le **Pruritus Numerical Rating Scale** (PNRS) est une évaluation subjective par le patient de ses démangeaisons de 0 (absence de prurit) à 10 (prurit majeur). Le prurit est considéré comme léger si PNRS inférieur à 4, modéré si compris entre 4 et 7 et sévère si supérieur à 7 (20).

1.7 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique vise à améliorer la qualité de vie et les symptômes, comme le prurit, mais également à traiter les lésions cutanées et la xérodermie, et à prévenir le risque d'infection, de poussée et de rechute précoce. Il convient de traiter tous les patients, y compris en dehors des poussées inflammatoires, par des mesures adjuvantes et de traiter précocement les rechutes.

Des recommandations européennes rédigées par l'European Dermatology Forum (EDF) datant de 2022 permettent de préciser la place des traitements topiques et systémiques dans la stratégie thérapeutique (21). De façon similaire, des consensus internationaux sur les traitements de la DA ont été récemment proposés en 2024, à la fois sur les traitements topiques (22) et systémiques (23).

1.7.1 Mesures générales

Elles comprennent l'utilisation de produits d'hygiène sans savon et sans parfum, l'éviction des facteurs aggravants comme les textiles irritants et l'exposition au tabac.

1.7.2 Les traitements locaux

Ils constituent la base du traitement de la dermatite atopique en raison de leur efficacité avérée et de leur bonne tolérance. Ils peuvent constituer l'unique traitement pour les DA légères et chez les enfants.

a. Les émollients

Les émollients topiques ciblent la xérose cutanée en diminuant les pertes insensibles en eau et en améliorant l'hydratation de la couche cornée. Ils minimisent donc l'altération de la barrière cutanée et ont montré leur efficacité sur la réduction des symptômes de DA et la diminution de l'inflammation. Ils permettent une épargne des dermocorticoïdes et une augmentation de la durée de rémission entre les poussées (24). Ils peuvent être parfois mal tolérés notamment en phase aiguë.

Ils sont recommandés de façon systématique, au long cours et en 1ère intention d'après les consensus internationaux.

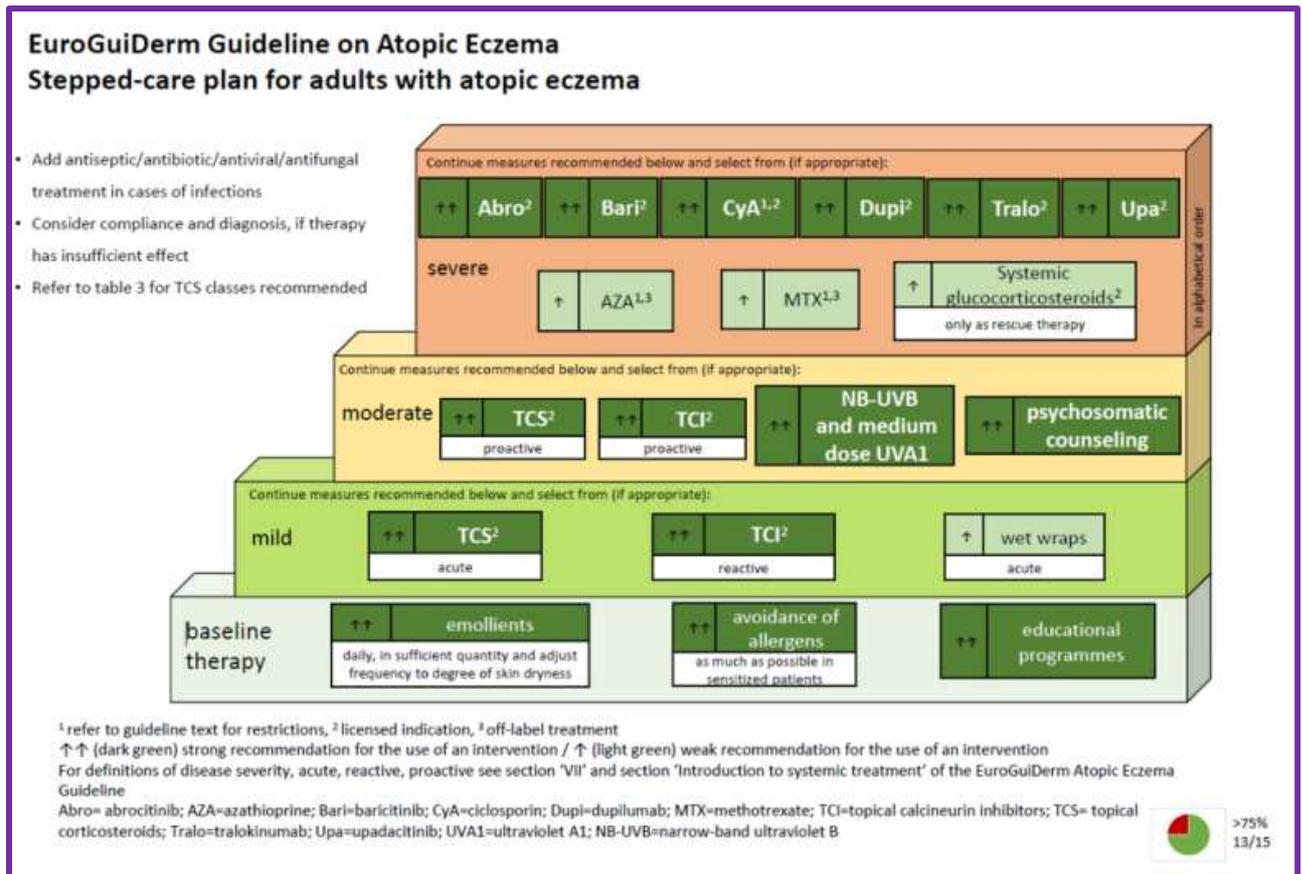


Figure 13: Recommandations européennes de prise en charge de la DA chez l'adulte issues de Wollenberg et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022.(21)

b. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes constituent la base du traitement. Ils agissent sur l'inflammation cutanée de façon large en ciblant les lymphocytes T, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Ils interfèrent avec le processus de présentation d'antigène et régulent la libération de cytokines pro-inflammatoires. Leur efficacité est connue depuis plusieurs dizaines d'années et a été démontrée de façon robuste après revue systématique de la littérature (25).

Ils permettent une diminution de l'inflammation cutanée, du prurit et une prévention des rechutes. Ils sont utiles en traitement des poussées ainsi qu'en traitement d'entretien, de façon isolée en cas de DA légère, ou associés à un traitement systémique en cas de poussée dans les DA modérées ou sévères.

c. Les inhibiteurs de calcineurine topiques

Ils présentent des propriétés anti-inflammatoires au même titre que les dermocorticoïdes mais permettent de s'affranchir des effets indésirables, notamment l'atrophie cutanée et les atteintes ophtalmologiques pouvant survenir à la suite d'une corticothérapie locale prolongée (26). Les inhibiteurs de calcineurine topiques sont recommandés en traitement des poussées de dermatite atopique en cas de résistance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes. Ils sont particulièrement recommandés en cas d'atteinte de la tête et du cou.

Seul le tacrolimus topique est actuellement disponible en France et dispose de l'AMM à partir de l'âge de 2 ans. Le périmètre de remboursement se cantonne actuellement aux poussées de DA de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans.

d. Les inhibiteurs de phosphodiesterase 4 topiques

Le crisaborole est un inhibiteur de phosphodiesterase 4 topique commercialisé principalement aux Etats-Unis et au Canada dès l'âge de 3 mois pour la dermatite atopique légère à modérée, en alternative aux dermocorticoïdes et aux inhibiteurs de calcineurine topique. Il agit en bloquant la production de cytokines pro-inflammatoire et permet la diminution de l'inflammation, du prurit et de l'érythème (27).

Ce traitement particulièrement onéreux ne dispose pas de l'AMM en France et n'est pas commercialisé en Europe.

e. Les inhibiteurs de JAK topiques

Le ruxolinitib topique est un inhibiteur sélectif de JAK1/JAK2 approuvé au Canada ainsi qu'aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration (FDA) depuis septembre 2021, à partir de l'âge de 12 ans pour le traitement à court terme et non continu de la dermatite atopique légère à modérée. Ce traitement a prouvé son efficacité à la fois sur le prurit et l'amélioration de la qualité de vie mais également sa bonne tolérance (28).

Ce traitement n'est actuellement pas commercialisé en Europe dans cette indication.

1.7.3 Les traitements systémiques conventionnels

En cas de dermatite atopique jugée sévère par le clinicien, du fait de ses répercussions sur la qualité de vie, ou en raison de l'étendue de l'atteinte cutanée, ou de localisations gênantes ou affichantes, des traitements systémiques peuvent être proposés au patient en addition des mesures générales et des traitements topiques explicités précédemment. Le choix du traitement systémique dépend de différents facteurs, tels que les comorbidités, l'âge, l'expérience clinique ou un éventuel désir de grossesse.

Les traitements systémiques conventionnels tels que la ciclosporine, l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et le méthotrexate sont des traitements historiquement utilisés dans la DA, et ont longtemps été les seules options thérapeutiques systémique en cas de DA difficiles à traiter, souvent hors AMM, avec une efficacité variable selon les molécules. Ils sont généralement peu coûteux.

a. Photothérapie

Elle utilise les propriétés immunosuppressives des rayonnements UV de façon contrôlée. Les différentes modalités de photothérapie sont la PUVA thérapie, UVB à spectre étroit ou UVA+UVB (29). Ce traitement auparavant très utilisé, est de moins en moins envisagé en raison de ses contraintes techniques nécessitant plusieurs déplacements de plusieurs heures par semaine chez des patients en général jeunes et actifs. L'efficacité en reste néanmoins bonne mais suspensive avec des rechutes fréquentes à l'arrêt.

Ce traitement dispose de l'AMM en France et est recommandé en 1ère intention dans la DA modérée de l'adulte après échec des traitements topiques.

b. Ciclosporine

Ce traitement, utilisé de longue date dans la DA, est un inhibiteur de calcineurine orale ayant des propriétés immunosuppressives agissant en inhibant l'activation et la prolifération lymphocytaire T (30,31).

Ce traitement est recommandé en première intention en France chez les patients âgés de plus de 16 ans. L'accès à un autre traitement systémique est possible uniquement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Contrairement aux recommandations françaises, les recommandations européennes ne privilégient pas de traitement systémique de première intention en cas de nécessité de traitement systémique et la ciclosporine y est considérée comme une possibilité thérapeutique au même titre que d'autres traitements systémiques recommandés comme le dupilumab et les inhibiteurs de JAK.

La ciclosporine présente la caractéristique d'être rapidement efficace mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Des doses élevées à l'instauration sont recommandées pour obtenir une réponse rapide. Ce traitement est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle ou d'insuffisance rénale.

c. Méthotrexate

Le méthotrexate est un traitement efficace pour lequel il existe un recul suffisant pour pouvoir affirmer sa bonne tolérance (32,33). Il ne bénéficie pas de l'AMM dans la DA en raison de son profil d'efficacité inférieur à la ciclosporine (34). Il demeure néanmoins une alternative thérapeutique intéressante recommandée en 2^e intention dans les DA sévères de l'adulte d'après les recommandations européennes.

Ce traitement est déconseillé en cas de pathologie hépatique chronique comme la stéato-hépatite non alcoolique ou en cas d'insuffisance rénale.

d. Azathioprine

L'azathioprine est un traitement immunosuppresseur recommandé en 2^e intention dans les DA sévères de l'enfant et de l'adulte d'après les recommandations européennes (35). Son efficacité est comparable au méthotrexate mais plus faible que la ciclosporine et que le dupilumab dans cette indication (36).

e. Autres

D'autres immunosuppresseurs sont encore parfois utilisés en l'absence d'alternatives thérapeutiques comme le mycophénolate mofétil (37). Ces traitements tendent à être de moins en moins utilisés depuis l'apparition sur le marché de nouvelles molécules mieux tolérées.

Par ailleurs, les corticoïdes systémiques ne sont pas recommandés en France, y compris en cure courte en raison du risque de rebond à l'arrêt mais restent un traitement de secours dans les DA sévères selon les recommandations européennes (38).

1.7.4 Les biothérapies

Les biothérapies sont utilisées en dermatologie depuis plus de dix ans. Ces traitements agissent dans la DA en bloquant les voies de l'inflammation impliquées en modulant le nombre, l'activation et les fonctions des cellules immunitaires ou en bloquant les cytokines pro-inflammatoires impliquées. Ils reposent sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux thérapeutiques dirigés spécifiquement contre une voie de signalisation cellulaire.

Il existe actuellement en France deux biothérapies disposant de l'AMM dans la dermatite atopique : le dupilumab depuis 2017 et le tralokinumab depuis 2022.

1.7.5 Focus sur le dupilumab

Le dupilumab est le premier traitement systémique biologique ayant obtenu l'AMM dans la dermatite atopique. Le dupilumab est indiqué dans la DA modérée et sévère de l'enfant à partir de 6 mois, de l'adolescent et de l'adulte mais aussi dans le prurigo nodulaire modéré à sévère de l'adulte. Il dispose également d'indications dans d'autres pathologies hors dermatologie comme l'asthme modérée à sévère à partir de 6 ans, l'œsophagite à éosinophiles et la rhinite avec polypose nasosinusienne.

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont été établies par plusieurs études contrôlées randomisées pour le traitement de la DA modérée à sévère avec réduction significative du score EASI, SCORAD et IGA mais aussi pour la réduction du prurit.

Il dispose de l'AMM en 2^e intention chez les adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine et en 1^{ère} intention chez l'enfant dès l'âge de 6 mois.

Il s'agit d'un traitement injectable en sous-cutané administré à la posologie de 300 mg tous les 15 jours après dose de charge de 600 mg.

a. Mécanisme d'action

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13 (partageant une sous unité commune), inhibant la signalisation à la fois de l'IL4 et IL13, deux cytokines majeures impliquées dans la signalisation Th2. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL4 via le récepteur de type I (IL4R α / γ c), et la signalisation à la fois de l'IL4 et l'IL13 via le récepteur de type II (IL4R α /IL13R α). Il agit ainsi à plusieurs niveaux en bloquant la communication entre le lymphocyte T et les autres cellules de l'environnement immunitaire à savoir le polynucléaire éosinophile, le mastocyte et le lymphocyte B.

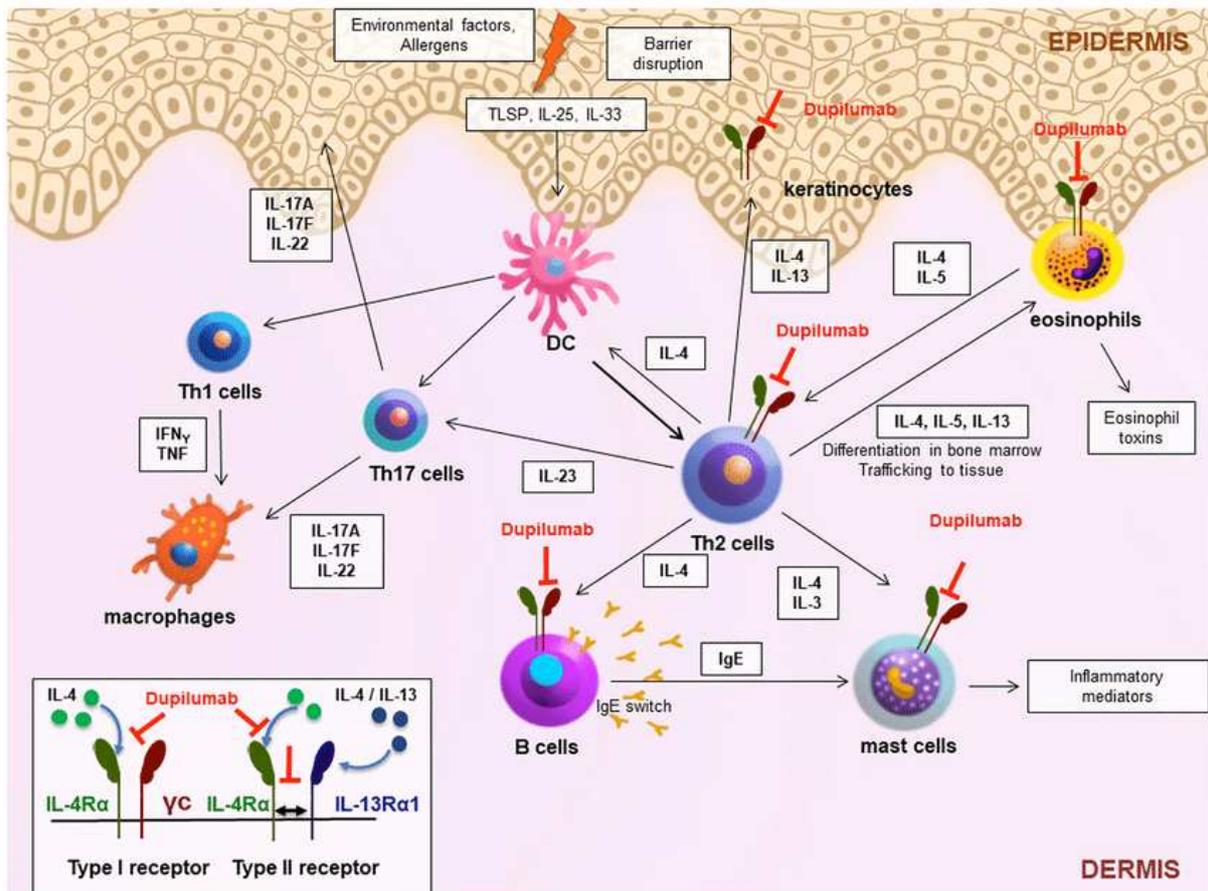


Figure 14: divers modes d'action du dupilumab dans la dermatite atopique, issu de Kychygina et al. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022.(39)

b. Données d'efficacité

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont été évaluées dans 5 études de phase III comparatives *versus* placebo, randomisées en double aveugle, dont :

Quatre études chez des patients atteints de DA modérée à sévère nécessitant un traitement systémique (AMM) détaillées ci-après :

- L'étude CHRONOS ayant comparé le dupilumab en association à un dermocorticoïde versus un dermocorticoïde seul (40) ;

- Les études SOLO 1 et SOLO 2, de même méthodologie, ayant comparé le dupilumab en monothérapie à un placebo (41) ;
- L'étude SOLO CONTINUE, étude d'extension des études SOLO 1 et 2 (42),

Et l'étude CAFE ayant comparé le dupilumab associé aux dermocorticoïdes (DC) *versus* placebo associé aux DC chez des patients atteints de dermatite atopique sévère, nécessitant un traitement systémique et pour lesquels la ciclosporine n'était pas appropriée (échec, intolérance, contre-indication ou médicalement déconseillée) (43).

Trente-huit pourcent des patients dans l'étude SOLO 1, 36% dans l'étude SOLO 2 et 39% des patients dans l'étude CHRONOS recevant 300 mg de dupilumab toutes les 2 semaines atteignaient à 4 mois un score IGA à 0 ou 1 avec une réduction d'au moins 2 points comparée au score initial. Une réduction de 75% du score EASI (EASI 75) était observée dans le bras dupilumab *versus* placebo chez respectivement 69% des patients *versus* 23% de l'étude CHRONOS, 51% *versus* 15% dans l'étude SOLO 1 et 44% *versus* 12% dans l'étude SOLO 2.

Une amélioration du prurit était constatée avec une amélioration du PNRS de 3-4 points à 4 mois dans les études CHRONOS, SOLO1 et 2.

Dans l'étude CAFE parmi les patients sous dupilumab et DC, 62,6% des patients amélioraient leur score EASI d'au moins 75% à 4 mois.

Tableau 1: Synthèse des résultats des principales études ayant permis l'AMM du dupilumab en France. Dupilumab administré toutes les 2 semaines, PNRS : Prurit Numerating Rating Scale, vs : *versus*, S16 : 16e semaine.

Étude	CHRONOS	SOLO 1	SOLO 2
Effectifs (N)	Dupilumab : 106	Dupilumab : 224	Dupilumab : 233
	Placebo : 315	Placebo : 224	Placebo : 236
Co-critères de jugement principaux à S16 (dupilumab versus placebo) (p < 0,025)			
IGA 0 ou 1 à S16 (%)	38,7 vs 12,4	37,9 vs 10,3	36,1 vs 8,5
EASI 75 à S16 (%)	68,9 vs 23,2	51,3 vs 14,7	44,2 vs 11,9
Variation du score PNRS moyen à S16 (points)	-4,17 vs -2,36	-3,78 vs -2,03	-3,30 vs -1,21

Les essais cliniques et leurs extensions ont démontré l'efficacité et la tolérance du dupilumab y compris sur le long terme avec jusqu'à 3 ans de recul (44,45).

Ces données sont concordantes avec celles observées en vraie vie (46,47), y compris sur le long terme (47,48). Dans une des études en vraie vie, 52,8% des sujets atteignaient le SCORAD 50, 16,6% le SCORAD 75 et 48,8% l'EASI 75 à 3 mois (46).

c. Données de tolérance

Les principaux effets indésirables (EI) comprennent, du plus fréquent au plus rare, des réactions au point d'injection, des toxicités ophtalmologiques (principalement des blépharo-conjonctivites), une augmentation des éosinophiles sanguins sans retentissement clinique et des infections des voies aériennes supérieures peu sévères. Les effets indésirables liés au dupilumab dans les essais de phase précoce étaient estimés autour de 30%.

Une étude menée sur plus de 2000 patients des études CHRONOS et SOLO 1 et 2 n'a en revanche pas mis en évidence d'effet indésirable biologique pouvant être attribué au dupilumab, outre l'élévation du taux d'éosinophile sanguin (49).

Tableau 2: données de tolérance du dupilumab des études CHRONOS, SOLO1 et 2, SOLO continue et CAFE. Dupilumab administré tous les 2 semaines. EIL : EI lié au traitement, EIG : EI grave, vs : versus.

Étude	CHRONOS	SOLO 1	SOLO 2	SOLO CONTINUE	CAFE
Évènements indésirables liés au traitement (EIL) (dupilumab vs placebo)					
Patients ayant ≥ 1 EIL (%)	33,6 vs 28,6	28,8 vs 18,0	27,1 vs 20,9	19,2 vs 26,8	33,6 vs 18,5
Évènements indésirables graves (EIG) (dupilumab vs placebo)					
Patients ayant eu ≥ 1 EIG (%)	3,6 vs 5,1	3,1 vs 5,0	1,7 vs 5,6	3,6 vs 1,2	1,9 vs 1,9

Les données de tolérance retrouvées dans les études d'extension et en vraie vie du dupilumab sont variables mais les effets indésirables y paraissent plus fréquents que dans les études cliniques ayant permis l'obtention de l'AMM. Certaines études d'extension retrouvaient que plus de 70% des patients avaient présenté au moins un effet indésirable et 5% des patients avaient présenté un effet indésirable grave (45). Les effets indésirables rapportés les plus fréquents étaient les infections des voies aériennes supérieures (20,5%) et les conjonctivites (10,7%).

Les données de tolérance étaient variables en vraie vie. Une étude française publiée en 2019 retrouvait la survenue d'au moins un EI chez 71% des patients traités, soit 48,6% d'EI ophtalmologiques et 38% de conjonctivites (46). Une autre étude en

revanche retrouvait des taux d'EI plus faibles avec une survenue d'EI chez 31,2% des patients dont des EI ophtalmologiques dans 20,8% des cas (47).

d. Données pharmacocinétiques

L'étude de la pharmacocinétique (PK) en pharmacologie correspond à l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme. Ce processus se divise en 4 étapes à savoir l'absorption, la distribution (dépendant du volume de distribution (Vd)), la métabolisation et l'élimination de la molécule.

Au cours des essais cliniques conduits dans la dermatite atopique, il a été mesuré que les temps médians écoulés jusqu'à la concentration sérique maximale (tmax) étaient de 3 à 7 jours. Selon le schéma d'administration d'une première dose de 600 mg puis de 300 mg toutes les deux semaines, les concentrations à l'état d'équilibre étaient atteintes à la semaine 16. La biodisponibilité absolue du dupilumab après administration sous cutanée d'une dose variait de 61% à 64%. D'après les analyses menées, le Vd pour le dupilumab était d'environ 4,6 L, indiquant que le dupilumab est principalement distribué dans le système vasculaire et non pas dans le tissu adipeux. Par ailleurs, l'élimination du dupilumab se fait par dégradation en petits peptides et acides aminés individuels sans impact a priori sur le métabolisme.

1.7.6 Autres traitements innovants

a. Tralokinumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-IL13 injectable par voie sous cutanée à la posologie de 300 mg toutes les 2 semaines. Ce traitement dispose de l'AMM en 1ere ligne à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent (à partir de 12 ans) en échec des traitements topiques, et chez l'adulte en 2e ligne en

cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine dans les recommandations françaises.

L'efficacité démontrée de cette biothérapie repose sur de multiples études. Parmi elles, nous pouvant citer l'étude internationale ECZTRA 3 de phase III ayant comparé 253 patients sous tralokinumab et DC si besoin *versus* placebo et DC si besoin. Dans cette étude, 38,9% des patients atteignaient un IGA 0 ou 1 et 56% l'EASI 75 à 4 mois contre respectivement 26,2% et 35,7% des patients du groupe contrôle (50). Ces données d'efficacité ont été également confirmées chez l'adolescent (51).

Concernant les données de tolérance, les principaux EI étaient souvent peu graves et comprenaient des poussées de DA, des infections virales des voies respiratoires hautes, des céphalées et des conjonctivites. Les complications oculaires paraissaient plus rares que sous traitement par dupilumab.

Ces données d'efficacité et de tolérance sont en attente de confirmation dans des études en vraie vie.

b. Inhibiteurs de JAK

Les Janus kinases (JAK) sont une famille de protéines impliquées dans la signalisation intracellulaire, en particulier dans les voies d'activation et de différenciation des acteurs du système immunitaire. C'est par le blocage de la voie intracellulaire JAK/STAT qu'agissent les anti JAK (baricitinib, upadacitinib et abrocitinib) dans la DA. Elles disposent d'autres indications dermatologiques comme la pelade et le vitiligo et non dermatologiques notamment en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique) et en hématologie (myélofibrose et maladie de Vaquez).

Parmi ces traitements, nous pouvons citer :

- Le baricitinib, un inhibiteur sélectif et réversible de JAK 1 et 2 ayant obtenu en 1^{er} l'AMM dans la dermatite atopique, en 2^{ème} dans les DA modérées à sévères de l'adulte en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Ce traitement est remboursé depuis mars 2021. En Europe, le baricitinib est autorisé depuis 2020 comme traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte lorsque les traitements topiques sont insuffisants.
- L'upadacitinib, un inhibiteur sélectif de JAK1 autorisé en Europe depuis 2021 comme traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans nécessitant un traitement systémique (extension d'indication). En France, il est réservé depuis 2022 aux patients en 2^e intention en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec de la ciclosporine.
- L'abrocitinib, également un inhibiteur sélectif de JAK 1. Il est indiqué en France dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à la ciclosporine. Il est remboursé depuis fin juillet 2022.

Les études de phase III concernant les 3 molécules ont démontré leur efficacité y compris dans les études d'extension avec une efficacité maintenue pour le baricitinib (52,53), l'upadacitinib (54,55) et l'abrocitinib (56,57) avec une amélioration de l'EASI et de l'IGA *versus* placebo.

Les données de tolérance dans les méta-analyses ont montré un risque augmenté d'infection à HSV, de céphalées, de nausées, d'acné et d'augmentation des CPK. Il

n'était pas retrouvé chez les patients atteints de DA d'augmentation significative du risque d'infection grave, de cancer et d'évènements cardiovasculaires majeurs à court terme (58). Une étude sur les inhibiteurs de JAK dans le traitement de la dermatite atopique en vraie vie a été menée à la suite d'alertes émises par le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) sur des potentiels risques thromboemboliques, cardiovasculaires et carcinologiques des JAKi, retrouvant que les EI les plus fréquents étaient l'élévation du cholestérol total ou LDL (23,2 % des cas) et des triglycérides (18,2 %), les éruptions papuleuses du visage (12,9 %), les cytolyses hépatiques (11,1 %) et les infections herpétiques (6,4 %) (59). Aucun EI thromboembolique ni cardiovasculaire majeur n'a été observé dans l'étude.

Le PRAC a depuis émis plusieurs recommandations pour réduire le risque d'EI potentiels graves (troubles cardiovasculaires, maladies thrombo-emboliques veineuses, infections graves et cancers) et guider le dermatologue dans ses prescriptions de JAKi. Ces recommandations préconisent l'usage de cette classe médicamenteuse en l'absence d'alternative thérapeutique en particulier chez les patients > 65 ans ou < 18 ans et les patients ayant des facteurs de risques d'évènements cardiovasculaires majeurs et/ou de cancers.

c. Traitements en cours de développement

De nombreux nouveaux traitements sont en cours de développement dans le traitement de la DA. Parmi eux, nous pouvons citer le lebrikizumab ne disposant pas encore d'autorisation de mise sur le marché, un anti IL13 d'affinité plus importante pour le récepteur de l'IL13 que le tralokinumab, dont les résultats paraissent intéressants dans les derniers essais de phase III (60), les anticorps monoclonaux anti IL31 et IL31R comme le nemolizumab dont les résultats de 2 études de phase III,

présentés à l'European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) 2023, ont montré l'efficacité du traitement notamment sur les démangeaisons dans la dermatite atopique et le prurigo nodulaire (61). D'autres traitements sont actuellement à l'étude en phase précoce. Parmi eux, nous pouvons citer l'amlitelimab (anti OX40L), le fezakinumab (anti-IL22), les anticorps anti TLSP...

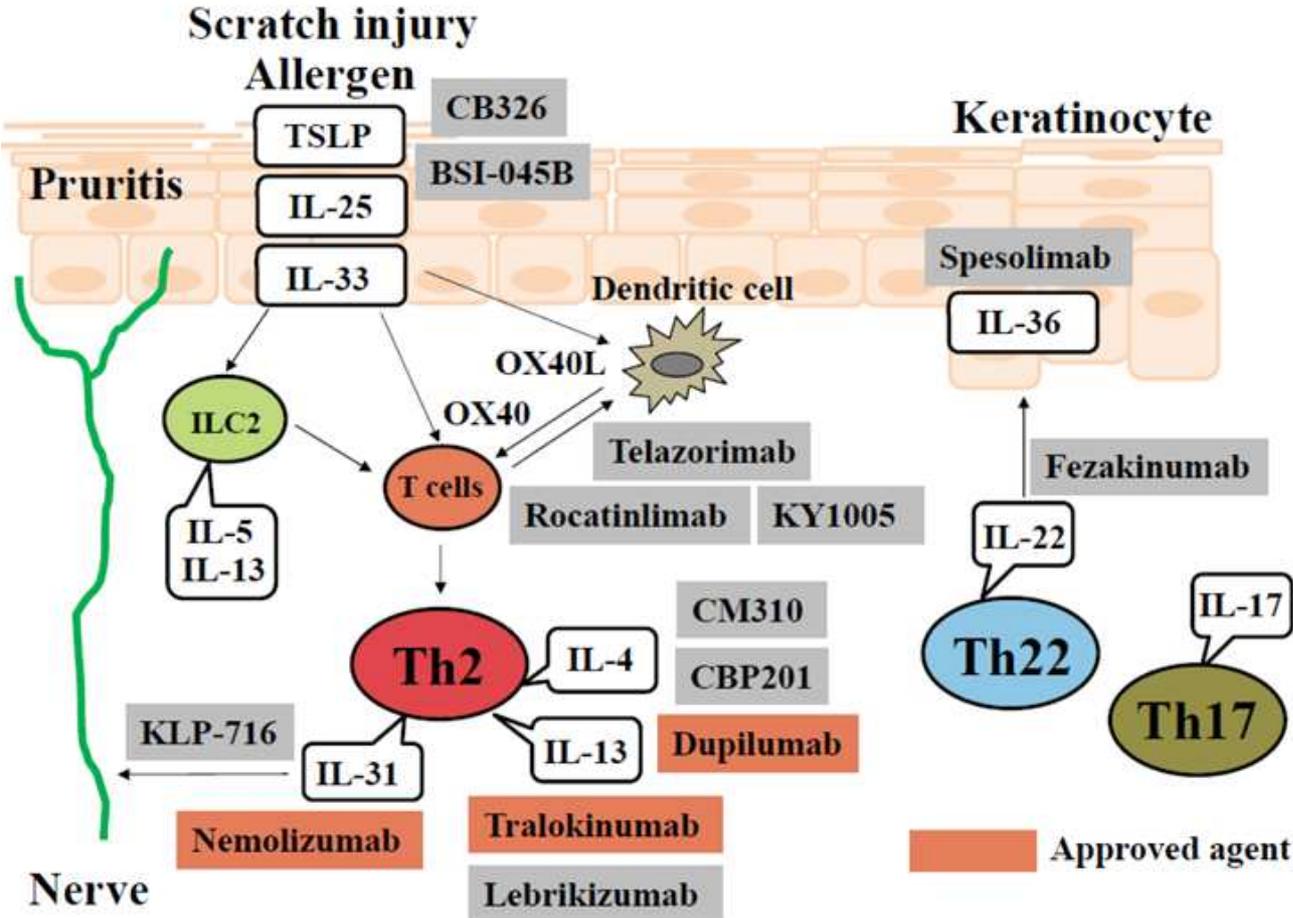


Figure 15: Nouvelles cibles thérapeutiques identifiées pour le traitement de la dermatite atopique issu de Tsuji et al. Biomedecines 2023. (62)

2 L'Obésité

2.1 Généralités

2.1.1 Définitions

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'obésité est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé et réduire l'espérance de vie. Elle est définie par un indice de masse corporelle (IMC) calculé par la formule (poids [kg]/taille² [m]) supérieur à 30 kg/m² chez l'adulte. Le surpoids est défini par un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m² (63).

L'obésité est classée par degré de sévérité selon l'IMC (en kg/m²) (64) :

- Obésité de grade I ou modérée pour un IMC compris entre 30 et 34,9.
- Obésité de grade II ou sévère pour un IMC compris entre 35 et 39,9.
- Obésité de grade III ou morbide pour un IMC supérieur à 40.

Cette définition ne s'applique en revanche pas chez l'enfant. Dans cette population, il est recommandé d'utiliser une échelle de percentiles basée sur le sexe et l'âge de l'enfant. Le surpoids y est défini comme un IMC compris entre le 85e et le 94e percentile, et l'obésité comme un IMC égal ou supérieur au 95e percentile (65).

2.1.2 Épidémiologie

La prévalence de l'obésité n'a cessé d'augmenter depuis 20 ans. Selon l'OMS, le nombre de cas d'obésité aurait triplé depuis 1975 dans le monde. En 2016, on estimait que près de 650 millions d'adultes étaient obèses soit 13% de la population mondiale adulte. La prévalence de l'obésité est encore plus importante dans les pays occidentaux. Dans les plus récentes études menées entre 2014 et 2018 en France, le surpoids touchait 47,3% de la population et la prévalence de l'obésité était de 17,2% dans la population française (16,8 % chez les hommes et 17,4 % chez les femmes) soit près de 8,5 millions d'individus touchés. La prévalence en Europe y est

superposable et les études montrent globalement que la prévalence de l'obésité tend à augmenter en Europe avec un taux qui varie de 18 % à 28 % selon les pays. Ces différences de prévalence peuvent s'expliquer par des facteurs environnementaux comme la pratique d'une activité physique, par des normes sociales, des inégalités sociales mais aussi des facteurs économiques et génétiques. Aux Etats-Unis, un tiers des adultes (31,6 % d'hommes et 33,9 % de femmes) sont obèses (66).

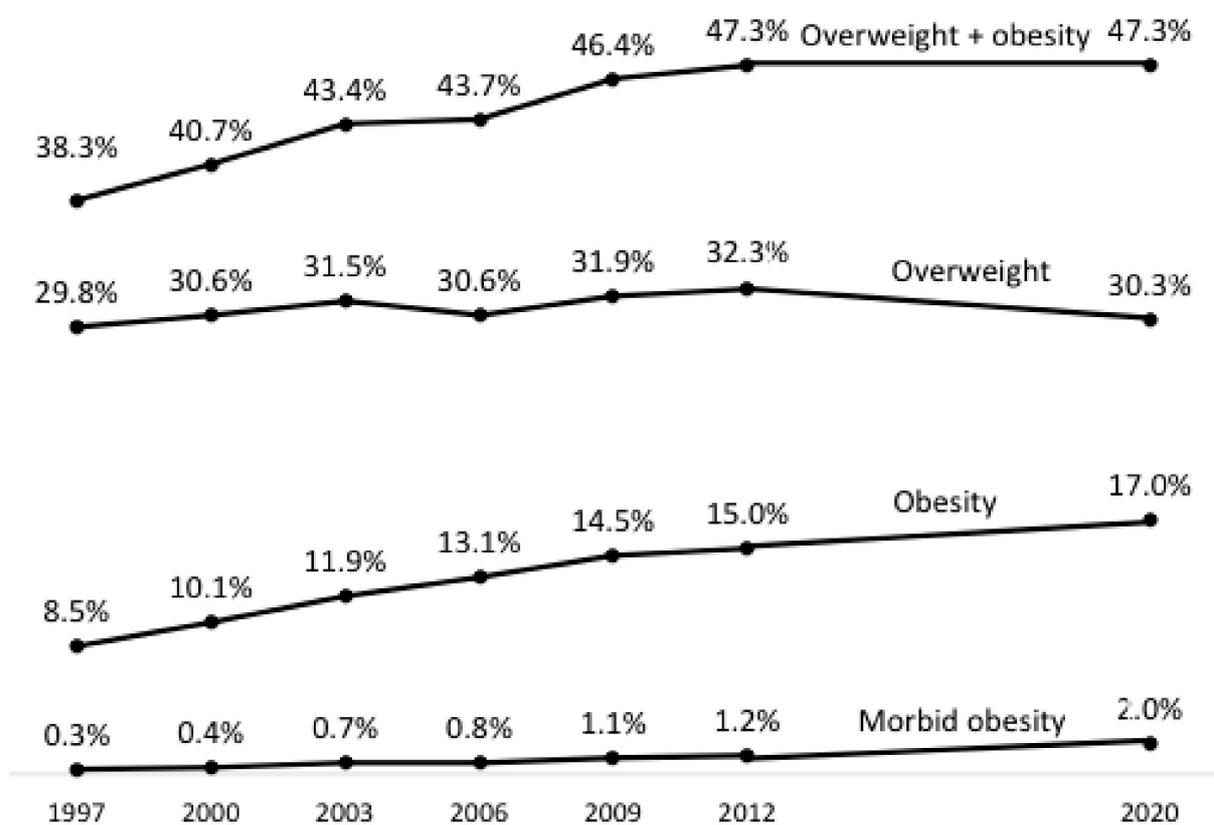


Figure 16: Évolution des prévalences françaises de l'obésité et du surpoids entre les enquêtes Obépi-Roche 1997-2012 et l'enquête Obépi 2020.(67)

Nous avons pu noter qu'il existait des disparités dans ces résultats (67). Les sujets âgés sont davantage en surpoids ou obèses par rapport aux tranches d'âge les plus jeunes mais c'est dans les tranches d'âge les plus jeunes que l'augmentation de prévalence de l'obésité au fil des ans est la plus forte. Il est également constaté que les hommes sont plus souvent en surpoids que les femmes mais que cette tendance s'inverse avec l'obésité, touchant majoritairement les femmes.

Nous avons également constaté des disparités régionales en France avec un gradient décroissant nord-sud des prévalences de l'obésité. Celle-ci touche 22,1 % de la population des Hauts-de-France contre 15,5% en Occitanie.

Des disparités sociales sont également constatées et le surpoids et l'obésité sont plus fréquents dans les catégories socio-professionnelles défavorisées. Cette même étude épidémiologique retrouvait que le surpoids touchait 51,1% des ouvriers contre 35% chez les cadres. Les mêmes tendances étaient constatées concernant l'obésité avec 18% des ouvriers touchés contre 9,9% des cadres (67).

Ces disparités sont retrouvées dès l'enfance en raison de l'influence sociale et environnementale des parents sur les comportements des enfants en termes de nutrition et d'activité physique (68).

2.1.3 Facteurs favorisants et complications

Les facteurs pouvant expliquer la survenue d'une obésité sont nombreux (69) et résultent d'un déséquilibre énergétique entre les calories consommées et les calories dépensées (70). Il semble qu'il existe une relation complexe entre les facteurs biologiques, psychosociaux et comportementaux, qui comprennent le patrimoine génétique, le statut socio-économique et les influences culturelles. Parmi les plus importants, nous pouvons citer les antécédents familiaux d'obésité, la consommation éthylique, certaines pathologies et traitements, les troubles anxiodépressifs, les

troubles du comportement alimentaire, la ménopause, le stress et la diminution du temps de sommeil (71).

Il s'agit d'une maladie chronique source de comorbidités importantes telles que les maladies cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle ou les maladies athéromateuses (72), le diabète, la stéato-hépatite non alcoolique (73), certains troubles musculo-squelettiques comme l'arthrose (74) et certains cancers notamment hormono-dépendants (75).

Les conséquences psychologiques et sociales (notamment mésestime de soi, dépression, stigmatisation) sont parfois majeures (76).

2.2 Association entre dermatite atopique et obésité

2.2.1 Dernières données épidémiologiques

Tout comme l'obésité, la prévalence de la dermatite atopique a fortement augmenté ces dernières décennies. Elle aurait doublé voire triplé dans les pays industrialisés sur les 3 dernières décennies (77).

Plusieurs études retrouvent une association entre DA et obésité, avec plus de DA chez les individus obèses que chez les individus de poids normal (78). Dans une méta-analyse de 30 études transversales publiée en 2015 et incluant 900 358 patients de 13 pays, 6,8% de la population ayant un IMC normal présentait un antécédent de DA passé ou actuel, contre 7,2% chez les patients en surpoids et 8,8% chez les patients obèses, montrant une prévalence plus importante de la DA chez les patients atteints d'obésité avec un OR de 1,29 (95% CI, 1.05-1.59) (79).

Dans une récente revue systématique de la littérature sur les comorbidités de la DA, il a été montré que la DA était associée au surpoids et à l'obésité dans les populations asiatiques et nord-américaines (80). Les comorbidités cardiovasculaires de la DA

restent encore très débattues (81), contrairement à d'autres pathologies inflammatoires dermatologiques comme le psoriasis dont le lien est maintenant bien établi, à la fois sur le surrisque cardiovasculaire de ces patients mais aussi sur l'obésité comme facteur de risque de psoriasis (82,83).



Figure 17 : dermatite atopique chez un patient obèse. Service de dermatologie, CHU de Lille.



Figure 18 : atteinte du visage chez un patient obèse atteint de dermatite atopique.

Service de dermatologie, CHU de Lille.

Une étude menée aux Etats-Unis sur 39 779 patients adultes atteints de DA et 353 743 sujets sains a retrouvé une association positive entre obésité et DA avec un OR de 1,38 (IQR 1,34 ;1,42). Dans cette étude, il était également retrouvé une association positive significative avec les dyslipidémies, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, les coronaropathies, l'athérosclérose et l'angor (84).

En Asie, une étude menée sur 10 077 sujets hommes conforte cette association avec un risque augmenté de présenter une DA modérée à sévère chez les patients obèses (OR : 1,44, 95% CI 1.28–1.63) (85).

Cette association n'a en revanche pas été retrouvée en France (86).

Il n'est pas clairement établi si l'obésité est une cause ou plutôt une conséquence de la dermatite atopique et les mécanismes physiopathologiques sous-tendant cette éventuelle association ne sont pas élucidés. Cette association pourrait découler de mécanismes physiopathologiques communs avec le psoriasis, une autre dermatose inflammatoire chronique dont le lien avec l'obésité est mieux compris.

2.2.2 Rôle potentiel de l'obésité dans la DA

Une production accrue de facteurs pro-inflammatoires de la famille des adipokines, comme la leptine (87), et une diminution conjointe des adipokines anti-inflammatoires, telles que l'adiponectine (88), pourraient être impliquées dans la DA comme dans le psoriasis. Cependant, des résultats contradictoires ont été publiés concernant le niveau d'expression des adipokines chez les patients atteints de DA (89,90). Ces résultats suggèrent que les niveaux d'expression de ces molécules ne sont pas suffisants en eux-mêmes pour expliquer la survenue d'une DA (91). Un relargage par le tissu adipeux d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que le $TNF\alpha$, l'IL6 et l'IFN δ pourrait également contribuer à ce phénomène (92).

Plusieurs études ont montré que l'obésité était associée à un profil immunologique de type Th17 et non de type Th2 comme dans la DA et ses comorbidités atopiques classiquement. Une étude récente menée sur des souris obèses a montré une diminution de l'expression du Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) sur les cellules Th2 vers un profil Th17, ce qui contribue probablement à l'exacerbation de l'inflammation cutanée sur les modèles murins de la DA (93). Nous pourrions ainsi

nous poser la question d'une association de l'obésité à des formes de DA davantage associées à un profil Th17, pouvant s'exprimer par des phénotypes cliniques différents.



Figure 19 : évolution d'une DA ancienne vers un phénotype psoriasis-like Th17 chez une patiente obèse. Service de dermatologie, CHU de Lille.

Par ailleurs, il a été observé que les patients obèses présentaient des pertes insensibles en eau plus importantes en lien avec une perméabilité plus importante de l'épiderme et une moins bonne hydratation de la couche cornée en comparaison avec les sujets non obèses (94). Les altérations de la barrière cutanée pourraient donc également expliquer cette association entre obésité et DA.

2.2.3 Rôle potentiel de la DA dans l'obésité

Une association entre DA et obésité pourrait également suggérer que l'obésité est une conséquence de la DA, en partie en raison des conditions pro inflammatoire inhérentes à la DA. Il a par exemple été démontré que les patients atteints de DA présentaient des taux élevés sanguins et tissulaires de nombreuses cytokines et chémokines pro-inflammatoires dont le $TNF\alpha$ et l' $IL1\beta$, ayant un rôle dans la production d'acides gras et de triglycérides et la stimulation de la prolifération et hypertrophie adipocytaire (95).

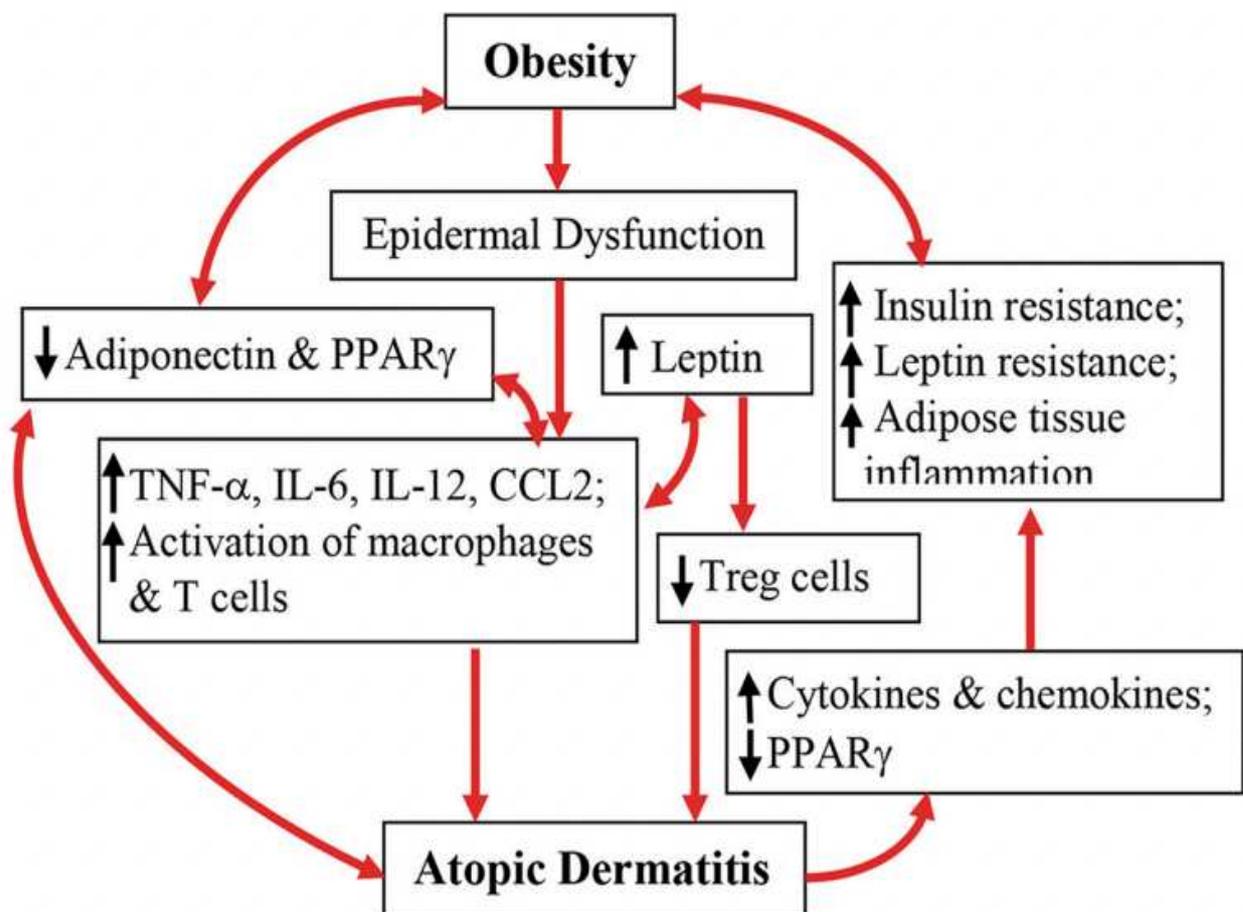


Figure 20: Diagramme détaillant les liens multiples entre obésité et dermatite

atopique issu de Yang et al. *Exp dermatol* 2023. (96)

L'apparition d'une obésité pourrait également être liée aux traitements proposés pouvant être responsables d'une prise de poids.

Enfin, celle-ci pourrait découler des répercussions négatives de la DA sur l'activité physique, le sommeil par exemple, et de l'altération de l'image de soi que peut occasionner une maladie chronique (97,98) .

2.3 Principes thérapeutiques de la DA chez les patients obèses

2.3.1 Spécificités pharmacologiques chez le patient obèse et application au dupilumab

L'obésité entraîne une multitude de modifications physiologiques telles qu'une augmentation du flux sanguin et du transit gastro-intestinal, des modifications de la composition corporelle, une hépatomégalie, une altération des fonctions hépatiques et rénales. Ces différences physiologiques entraînent des modifications de la pharmacocinétique des médicaments pouvant avoir un impact significatif sur les doses, la tolérance clinique et l'efficacité (99).

Tableau 3 : Modifications physiologiques observées chez les patients obèses pouvant modifier la pharmacocinétique des médicaments. Issu de Lloret et al.

Réanimation 2015. (100)

Modifications physiologiques	Conséquences
<p>Composition corporelle Augmentation de la masse maigre, de la masse grasse, du volume sanguin circulant du volume des organes (rein notamment)</p>	<p>Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles et hydrosolubles Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés</p>
<p>Modifications cardiovasculaires Augmentation de la volémie, du débit cardiaque</p>	<p>Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés</p>
<p>Modifications du métabolisme hépatique Augmentation du débit sanguin, infiltration graisseuse, et inflammation locale ; fibrose périportale et zones de nécrose</p>	<p>Diminution de la clairance de médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé Modification variable des réactions de phase I Augmentation de la clairance des médicaments glucuroconjugés et sulfoconjugés</p>
<p>Fixation aux protéines Stable, mais dyslipidémies associées</p>	<p>Augmentation de la fraction libre de certains médicaments (opiacés et anesthésiques locaux)</p>
<p>Modifications digestives Vitesse de vidange gastrique et mobilité Prise associée de médicaments (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique) avec modification du PH digestif</p>	<p>Variabilité de l'absorption et de la vitesse d'absorption des médicaments</p>

Les modifications physiologiques pouvant affecter la pharmacocinétique (PK) du dupilumab, molécule hydrosoluble, sont nombreuses et concernent (100) :

- L'absorption : L'obésité est caractérisée par un excès de tissu adipeux, en particulier en sous cutané et peut modifier l'absorption et la distribution des médicaments administrés par voie sous cutanée comme le dupilumab (101).
- La distribution : Elle dépend de la composition corporelle, modifiée chez le patient obèse. En effet, outre l'augmentation de masse grasse, il survient également une augmentation de la masse maigre portant à la fois sur la masse cellulaire et le compartiment hydrique extracellulaire pouvant modifier la distribution de molécules hydrophiles comme les anticorps monoclonaux dont le dupilumab. Celle-ci n'augmente pas de façon linéaire avec l'excès de poids

mais représente 20 à 40% de l'excès de masse corporelle totale. Il est à noter qu'il existe d'importantes variabilités interindividuelles de composition corporelle entre sujets ayant le même IMC expliquant la difficulté à adapter les posologies chez les sujets obèses. La distribution dépend également du débit sanguin, augmenté chez les sujets obèses (102) et de la fixation éventuelle de la molécule aux protéines tissulaire ou plasmatique. La distribution des agents hydrosolubles peut ainsi être également modifiée, bien que dans une moindre mesure que les molécules liposolubles (103).

- L'élimination : Les capacités d'élimination des médicaments chez les patients obèses sont modifiées et doivent être prises en compte car leur évolution n'est pas proportionnelle à l'augmentation significative du poids. Elles sont en lien avec l'augmentation du débit cardiaque et hépatique, l'infiltrat adipeux dans le foie et l'hyperfiltration glomérulaire.

2.3.2 Données pharmacocinétiques du dupilumab dans la littérature

Plusieurs études se sont concentrées sur les analyses pharmacocinétiques du dupilumab selon le poids des patients, ainsi que d'autres facteurs comme l'origine ethnique, l'âge ou la pathologie traitée.

Dans une analyse pharmacocinétique du dupilumab dans la population japonaise et non japonaise, aucune différence statistiquement significative ou cliniquement pertinente n'a été observée, avec ou sans ajustement du poids (104). Il n'a pas été évalué en revanche si un sous-groupe de patients ayant un poids corporel plus élevé pouvait bénéficier d'une posologie plus élevée, d'autant qu'aucun sujet inclus ne présentait d'obésité.

Une analyse similaire a été conduite chez des patients chinois et non asiatiques sains et atteints de DA. La pharmacocinétique du dupilumab y était globalement comparable, les différences étant expliquées par le poids corporel. Selon les auteurs, il était peu probable que les différences d'exposition en fonction du poids soient cliniquement pertinentes et il n'était donc pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction du poids. Encore une fois, nous constatons une absence de sujets obèses inclus dans l'étude (105).

Une autre étude n'incluant pas de patients obèses ne préconisait pas d'ajustement de dose en fonction du poids sur la base des données cliniques de phase I et II en raison de l'index thérapeutique large du dupilumab (106).

En somme, il n'y a à notre connaissance pas d'évaluation spécifique pharmacologique du dupilumab chez les patients obèses dans les essais de phase I/II.

2.3.3 Traitements de la DA chez le patient obèse éligible à un traitement systémique « classique »

En accord avec les recommandations françaises, il est d'usage, en cas de nécessité d'introduire un traitement systémique chez les patients atteints de DA modérée à sévère, d'introduire un traitement par ciclosporine en premier lieu. Un traitement par méthotrexate peut aussi être proposé, en particulier avant l'émergence des biothérapies. Ces traitements sont néanmoins des traitements à risque en raison de leurs effets indésirables potentiels mais aussi des comorbidités potentielles pouvant amener à les contre-indiquer en cas d'obésité.

a. La ciclosporine

La ciclosporine n'a pas d'impact identifié sur le poids des patients. Cependant, l'obésité est une des composantes fondamentales du syndrome métabolique incluant la résistance aux hydrates de carbone ou le diabète, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie, pouvant être aggravées par la prise de ciclosporine. Par ailleurs, l'obésité, l'âge avancé et l'hypertension artérielle pourraient augmenter le risque de néphrotoxicité induit par la ciclosporine, comme cela a été démontré dans le cadre du traitement du psoriasis (107). Ces contre-indications et risques d'effets indésirables amènent souvent le dermatologue à ne pas introduire ce traitement chez les sujets obèses.

b. Le méthotrexate

Le méthotrexate n'a pas non plus d'impact identifié sur le poids des patients traités. Néanmoins, les patients atteints d'obésité présentent fréquemment une stéatose hépatique, à prendre en compte avant de prescrire une thérapie possiblement hépatotoxique comme le méthotrexate en raison du risque de fibrose hépatique. Cela aboutit également souvent à une contre-indication de ce traitement chez le patient obèse.

c. Inhibiteurs de JAK

Un signal de pharmacovigilance a été émis par la FDA en 2017 concernant le risque d'événement thromboembolique veineux et artériel concernant le baricitinib, puis en 2019 par l'EMA concernant le tofacitinib. Les recommandations actuelles dermatologiques concernant les JAKi préconisent d'éviter de prescrire ces traitements chez les patients ayant un risque élevé de thrombose veineuse et artérielle. Parmi eux, nous pouvons citer notamment les patients âgés de plus de 65 ans ou présentant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse, du diabète, une consommation

de tabac et de l'hypertension artérielle. L'obésité est en soi un facteur de risque majeur de thrombose veineuse et artérielle, pouvant être majoré en cas de prise d'une contraception oestroprogestative chez la femme, même jeune, ou de consommation de tabac. Ces traitements sont dans ce contexte le plus souvent évités afin de ne pas majorer davantage le risque thrombotique chez ces patients déjà à haut risque.

3 Rationnel de l'étude

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'évaluation de l'efficacité et de tolérance des nouveaux traitements (biothérapies et inhibiteurs de JAK) dans le sous-groupe des patients obèses lors des essais ayant conduit à l'obtention de l'AMM de ces molécules. Cette sous-population est de manière générale non évaluée spécifiquement dans les essais concernant les dermatoses inflammatoires chroniques, à l'exception peut-être du psoriasis, sans doute en raison du lien plus étroit entre syndrome métabolique et psoriasis décrit précédemment. Il a ainsi été montré dans plusieurs études que les traitements proposés aux patients obèses dans le cadre du psoriasis seraient globalement moins efficaces et que le risque de toxicité médicamenteuse y serait augmenté, autant avec les biothérapies que les traitement systémiques conventionnels (108).

L'arrivée de nombreux nouveaux traitements dans la DA, et l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population générale justifient une analyse spécifique de l'efficacité et de la tolérance de ces nouveaux traitements dans cette population particulière. D'autant plus qu'actuellement, les comorbidités liées à l'obésité chez les patients atteints de DA modérée à sévère et en surpoids incitent au quotidien le dermatologue à contre-indiquer le méthotrexate et la ciclosporine et à prescrire en première intention du dupilumab en accord avec l'AMM, les recommandations

actuelles et la « black box » de la FDA et de l'European Medical Agency (EMA) concernant la tolérance des JAKi. Il est donc nécessaire de préciser l'usage du dupilumab chez les patients atteints de DA et d'obésité.

Par ailleurs, de nombreuses études se sont concentrées sur l'étude des comorbidités des patients atteints de DA car elles sont à prendre en compte lors du choix d'un traitement systémique, d'autant plus que ces traitements sont susceptibles d'aggraver les comorbidités, cardiovasculaires par exemple.

Ainsi se pose la question de l'impact de l'obésité sur l'efficacité du dupilumab dans la DA. Dans les études de phase I/II, les concentrations résiduelles de dupilumab étaient inférieures chez les sujets dont le poids corporel était élevé mais sans que cela n'ait d'impact a priori sur l'efficacité du traitement (109).

Il n'y a à notre connaissance pas d'étude publiée avec un focus spécifique sur la population des patients obèses présentant une DA modérée à sévère et traités par dupilumab. Les essais contrôlés pivot SOLO1 et 2, SOLO CONTINUE, CHRONOS et CAFE ne fournissent pas d'information sur le poids ou l'IMC des patients inclus en baseline, ni d'analyse en sous-groupe de l'efficacité et de la tolérance du dupilumab en fonction de l'IMC des patients.

En pratique clinique, certains patients obèses en échec ou en réponse partielle ont pu bénéficier de manière empirique d'une optimisation de la posologie du dupilumab, mais sans rationnel scientifique solide.

Cette question nous paraît importante car il existe quelques données fondamentales en faveur de l'impact délétère de l'obésité sur la réponse aux traitements de l'inflammation. En effet, l'utilisation de modèles murins de DA soumis à un régime riche en graisses et donc à un surpoids a permis de montrer un état inflammatoire

cutané et systémique plus marqué chez les souris obèses que chez les souris ayant une diète et un poids normaux, avec chez les souris DA obèses, une réponse immune de type Th17, au détriment du profil Th2. Ces travaux fondamentaux pourraient suggérer l'hypothèse d'une résistance aux traitements ciblant l'IL4 et l'IL13 comme le dupilumab chez les patients obèses. De même, une autre étude réalisée également sur modèle murin de DA a montré que les souris obèses non seulement répondaient moins bien au dupilumab mais développaient aussi un phénotype de DA plus sévère (93).

Par ailleurs, la question d'un impact de l'obésité sur la tolérance du dupilumab peut aussi se poser en raison des modifications du métabolisme du dupilumab chez le patient obèse mais aussi des comorbidités présentées par ces patients.

L'objectif de l'étude est donc d'évaluer la réponse au dupilumab et sa tolérance chez les patients atteints d'obésité afin de déterminer s'il existe un intérêt à modifier le mode de prescription et de surveillance du dupilumab dans cette population spécifique mais représentant une proportion non négligeable de la population générale, le tout dans une volonté actuelle de médecine personnalisée.

4 Présentation du GREAT

Le GREAT, Groupe de Recherche sur l'Eczéma ATopique est un groupe thématique de la Société Française de Dermatologie. Il a été créé en 2017 et comporte actuellement une quarantaine de membres qui travaillent en réseau.

Il s'intéresse à la dermatite atopique sur des plans pratiques (formation des soignants, fiches d'information sur la dermatite atopique pour les patients ou sur les traitements)

et scientifiques (participation à des projets de recherche clinique ou thérapeutique sur le plan national ou européen).

Le réseau FRADEN (French Atopic DERMatitis Network) est un réseau de recherche sur la dermatite atopique labellisé F-CRIN en 2022 (label européen). Il a pour objectif de conduire des projets translationnels, des essais de validation de concept et d'améliorer les collaborations européennes. Le réseau compte à ce jour 29 centres français et conduit des études pour mieux identifier les profils des patients, identifier des biomarqueurs et des profils de réponse et de tolérance aux traitements afin de personnaliser au mieux les prises en charge.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective multicentrique française au sein du Groupe de Recherche sur l'Eczéma Atopique (GREAT) à la suite d'un appel à cas national.

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 2023-153). La non-opposition des patients pour utilisation anonymisée de leur dossier médical a été recherchée, conformément à la législation française.

2 Patients et données

Les critères d'inclusion étaient : tout patient de plus de 18 ans obèse ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) évalué dans un centre membre du GREAT suivi pour une dermatite atopique modérée à sévère entre juillet 2017 (début d'accès du dupilumab dans le cadre de l'ATU) et mars 2023 (fin de l'appel à cas) recevant du dupilumab.

Les données observées dans notre étude ont été comparées aux données de tolérance et d'efficacité collectées en vraie vie et dans les études de phase III ayant permis l'obtention de l'AMM du dupilumab. Il n'y a donc pas de groupe témoin à l'ensemble de la cohorte inclus dans l'étude.

Les données étaient renseignées par les investigateurs de chaque centre sur un Case Report Form (CRF) anonymisé puis adressé au centre investigateur principal par voie postale ou électronique.

Concernant les patients inclus, les données démographiques, l'origine ethnique, la sévérité de l'obésité, les comorbidités associées à l'obésité, l'activité professionnelle, l'histoire de la dermatite atopique, l'atteinte clinique et sa sévérité initiale, les traitements précédemment introduits pour la dermatite atopique, leur durée et leur raison d'arrêt étaient recueillis.

Concernant le traitement par dupilumab, étaient relevés la posologie à l'introduction, son éventuelle modification, les causes d'arrêt de traitement ainsi que la durée de traitement.

Concernant l'efficacité, différents scores étaient recueillis à l'inclusion et lors du suivi. Il s'agissait de l'Investigator's Global Assessment Scale (IGA), du Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), de l'Eczema Area and Severity Index (EASI) et du Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS). Les pourcentages d'amélioration des scores (SCORAD 50/75/90 correspondant respectivement au nombre de patients atteignant une amélioration de leur SCORAD de 50/75/90% comparativement au score initial et EASI 50/75/90 correspondant respectivement au nombre de patients atteignant une amélioration du score EASI de 50/75/90% comparativement au score initial) étaient également recueillis.

Concernant la tolérance, étaient recueillis les effets indésirables (EI) déclarés en se basant sur les principaux EI déclarés au cours des études sur la tolérance du dupilumab mais aussi tout EI non attendu ayant pu survenir sous traitement. Nous avons également relevé l'effet indésirable biologique hyperéosinophilie (défini de façon consensuelle comme un taux de polynucléaires éosinophiles supérieur à 1,5 G/L). Les éventuels arrêts du dupilumab en lien avec un EI étaient recueillis.

Les variations pondérales sous traitement étaient aussi recueillies.

Une comparaison a également été effectuée entre des groupes appariés selon l'âge et le sexe des patients obèses inclus dans l'étude et non obèses (groupe contrôle) traités par dupilumab à Lille uniquement.

La sévérité de la DA à l'inclusion n'était pas appariée entre les deux groupes afin de ne pas méconnaître un phénotype possiblement plus sévère chez les patients obèses atteints de DA.

Les données des patients non obèses étaient recueillies à partir de la cohorte FIRST rattachée à la cohorte FHU Imminent du réseau FRADEN.

3 Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients ayant atteints un IGA à 0-1 et/ou une baisse d'au moins 2 points par rapport au score initial (M0) à 5 mois (M5) (+/- 1 mois) après le début du traitement. Les patients n'ayant pas reçu au moins 4 mois de traitement étaient exclus de l'étude.

Les critères de jugement secondaires étaient le pourcentage de patients ayant atteints un IGA à 0-1 et/ou une baisse d'au moins 2 points par rapport au score initial (M0) à 12 mois (M12) (+/- 1 mois), les variations des scores EASI, SCORAD, PNRS à M5 et M12, la tolérance du dupilumab et les variations pondérales sous traitement.

Afin d'homogénéiser les suivis entre les différents centres, tous les scores (IGA, SCORAD, EASI et PNRS) à cinq mois (M5) ont été définis par les scores les plus élevés (ou les plus bas) enregistrés après quatre, cinq ou six mois de traitement. Les mêmes scores après douze mois (M12) de traitement ont été définis par les scores les

plus élevés (ou les plus bas) enregistrés après onze, douze ou treize mois de traitement.

Les variations pondérales ont été évaluées sur la base du dernier poids enregistré pendant le traitement par dupilumab. Un poids "stable" correspondait à un changement inférieur à $\pm 2\%$ du poids initial - par exemple, ± 2 kg pour un patient pesant 100 kg.

4 Analyse statistique

4.1 Analyses univariées

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités étaient exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane, premier et troisième quartile (Q1, Q3).

4.2 Analyses bivariées

L'indépendance entre deux variables qualitatives était testée à l'aide d'un test exact de Fisher.

4.3 Significativité

Les tests statistiques sont bilatéraux. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Résultats

1 Article soumis dans le *Journal of the European Academy of Dermatology*, en révision

Title: Efficacy and tolerance of dupilumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and obesity.

Joséphine DUPUIS¹, Marie TAUBER^{3,14} MD PhD, Emmanuel MAHE⁴ MD, Marie JACHET⁵ MD, Angèle SORIA⁶ MD PhD, Florence TETART⁷ MD, Eve PUZENAT⁸ MD, Justine PASTEUR⁹ MD, Nadia RAISON-PEYRON¹⁰ MD, Françoise GIORDANO-LABADIE¹¹ MD, Catherine DROITCOURT¹² MD PhD, Camille LELEU¹³ MD, Audrey NOSBAUM¹⁴ MD PhD, Hélène AUBERT¹⁵ MD, Marie LE MOIGNE¹⁵ MD, Claire BERNIER¹⁵ MD, Sébastien BARBAROT¹⁶ MD PhD, Khaled EZZEDINE¹⁷ MD PhD, Emmanuelle DIAZ¹⁷ MD, Thomas HUBICHE¹⁸ MD, Sarah FAIZ¹⁹ MD, Selma AZIB¹ MD, Frederic DEZOTEUX^{1,2} MD PhD, Olivier CHOSIDOW^{20*} MD PhD, Delphine STAUMONT-SALLE^{1,2*} MD PhD.

On behalf of the French Atopic Dermatitis Network from the Group of Research and Study in Atopic Dermatitis (GREAT), the French Society of Dermatology (SFD).

* contributed equally

Funding Information :

This project was carried out with the support of the FRADEN/F-CRIN network

Corresponding author:

Delphine Staumont-Sallé

Service de Dermatologie, Hôpital Huriez, CHU Lille

59037 Lille – France

Email: delphine.salle@chu-lille.fr

Phone: 0033320444191 Fax: 0033320445916

Funding sources: None

No prior presentation.

Affiliations:

¹ CHU Lille, Service de Dermatologie, F-59000, Lille, France

² Univ Lille, INSERM U1286, Lille Inflammation Translational Research Institute (INFINITE) F-59000, Lille, France

³ Service de Dermatologie, Hôpital Larrey, CHU de Toulouse

⁴ Service de Dermatologie, Hôpital Victor Dupouy, Argenteuil, France

⁵ Dermatologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris, France

⁶ Dermatologie et allergologie, Hôpital Tenon AP-HP, Paris, France

⁷ Dermatologie, CHU Rouen, Rouen, France

⁸ Dermatologie, CHU Besançon, Besançon, France

⁹ Dermatologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

¹⁰ Dermatologie, C.H. U de Montpellier, Montpellier, France

¹¹ Dermatologie, C.H. U de Toulouse, Toulouse, France

¹² Department of Dermatology, Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) - UMR_S 1085, F-35000 Rennes, France

¹³ Dermatologie, Hôpital le bocage, Dijon, France

¹⁴ Allergologie et Immunologie Clinique, Hôpital Lyon-Sud, CIRI Inserm U1111 Lyon, France

¹⁵ Dermatologie, CHU Nantes, Nantes, France

¹⁶ Nantes Université, Department of Dermatology, CHU Nantes, INRAE, UMR 1280, PhAN, F-44000 Nantes, France

¹⁷ Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor AP- HP, Créteil, France

¹⁸ Dermatologie, Hopital Archet 2, Nice, France

¹⁹ Dermatologie, CH de Douai, Douai, France

²⁰ Facial Dermatoses Clinic, AP-HP, University-Hospital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Conflicts of interest:

JD: None.

MT: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Leo Pharma, Medac, Galderma, GSK, Janssen and Sanofi-Regeneron.

EM: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Ammirall, Biogen, Lilly, and Sanofi.

MJ: None.

AS: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer and Sanofi-Regeneron.

FT: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Lilly, Leo Pharma, Novartis, and Sanofi-Genzyme.

EP: None.

JP: Investigator, consultant and/or speaker for LEO Pharma, Lilly France, AbbVie, Pfizer, Allmiral, and Sanofi-Genzyme.

NPR: Invitation to Sanofi, Leo Pharma conference, consultant and/or speaker for AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Novartis, and Sanofi- Regeneron.

FGL: Investigator, consultant and/or speaker for LEO Pharma, Lilly France, Novartis, Pierre Fabre Dermatologie and Sanofi-Genzyme.

CD: Investigator and/or speaker for AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Sanofi-Regeneron, UCB.

CL: Investigator for Leo Pharma, consultant and/or speaker for AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Novartis, and Sanofi- Regeneron.

AN: None.

HA: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Janssen, UCB, Almirall and Sanofi.

MLM: None

CB: None.

SB: Investigator or speaker for AstraZeneca, Almirall, Sanofi-Genzyme, AbbVie,

Galderma, Alexion, Novartis, Janssen, Leo-Pharma, Pfizer, Eli Lilly, and UCB Pharma.

KE: Consultant and/or speaker for AbbVie, Lilly, Almirall, Incyte, La Roche Posay and Pierre Fabre.

ED: None.

TH: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Amgen, Bayer, Eli Lilly, Leo Pharma, OMpharma, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer and Sanofi-Regeneron

SF: Consultant and/or speaker for Sanofi-Genzyme, Lilly France and Leo Pharma.

SA: None.

FD: Speaker, investigator and/or consultant for Sanofi Regeneron, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, AbbVie, Almirall, Amgen, Astra-Zeneca, Pfizer, Novartis, and UCB.

OC: None.

DSS: Investigator, consultant and/or speaker for AbbVie, Almirall, Amgen, Astra-Zeneca, Eli Lilly, Galderma, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron, UCB.

Ethical approval: This study was by the organization Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL, n° 2023-153). Patients had no opposition to the use of their deidentified records obtained for this noninterventional study, according to French legislation.

Manuscript word count: [excluding capsule summary, abstract, references, figures, tables]: 596 words.

References: 5

Tables: 2**Keywords:** atopic dermatitis, dupilumab, obesity**Body of manuscript:**

Patients with obesity are underrepresented in randomized clinical trials of drugs developed for chronic inflammatory dermatoses, such as atopic dermatitis (AD), leading to a poor generalizability of the results in this subpopulation. Due to the increasing obesity prevalence in the general population and possibly in AD patients¹, a specific assessment of new drugs in this subpopulation is needed.

To assess the efficacy and tolerance of dupilumab in patients with obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²), we collected standardized data as previously described² from a multicenter prospective cohort of adult AD patients. We included 96 patients with obesity receiving dupilumab from July 2017 to March 2023. This study was approved by the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (no. 2023-153), and patient nonopposition was obtained. Four validated scores - Investigator's Global Assessment (IGA), Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Pruritus Numerical Rating Scale (PNRS) - and all adverse events (AEs) were recorded at baseline and during follow-up. The primary outcome was the percentage of patients obtaining an IGA score at 0 or 1 or -2 at 5 (± 1) months (M5) compared with baseline. A comparison was also performed between two age- and sex-matched groups of patients with or without obesity receiving dupilumab in a single reference center. The initial severity of AD was not matched, as possibly correlated with obesity.

The majority of patients had severe AD and 81 (84%) had received prior systemic treatment. Seventy-one of 96 (74%) and 60/77 (78%) were responders at M5 and at

M12, regardless of obesity grade. Patient characteristics and efficacy data are detailed in **Table 1**. The median duration of treatment with dupilumab was 18 months (Q1,first quartile:10;Q3,third quartile:32). In 18/96 patients (19%), dupilumab dosage was modified during follow-up. A dose escalation (300 mg every 7 to 12 days) before M12, due to a lack of efficacy, was efficient to reduce IGA score in 4/6 patients. Three other patients received an increased dose after M12, but the efficacy data were not available. Fifty-three percent of patients reported at least one AE under dupilumab (conjunctivitis and facial redness in 34% and 17% of patients, respectively). AEs led to treatment discontinuation in 12 patients (13%). Weight changes were observed in 25 of 60 (41%) patients with available data: weight gain in 17 (median (Q1;Q3) +4.5 kg (2;9)) and weight loss in 8 patients (median (Q1;Q3) -5 kg (-1.9;-16.4)) (**Table 1**). Regarding the comparison of the 26 age- and sex-matched patients with or without obesity (**Table 2**), AD severity was similar at baseline. There were more control patients responders at M5 than patients with obesity (22 (85%) *versus* 16 (62%), respectively, NS). AEs were slightly more frequent in patients with obesity, occurring in 16 (62%) *versus* 12 (46%) control patients. Weight changes were observed in both groups.

Dupilumab efficacy in our cohort of patients with obesity is similar to what is reported in the general population of adult AD patients^{2,3}. Nevertheless, the comparison of 2 matched groups of patients with or without obesity might support a lower response in patients with obesity, suggesting that an optimized dose, either at the initiation or after the first evaluation, could be considered in this population, as shown in a Spanish study⁴.

Weight changes observed under dupilumab in our cohort were unexpected. A Swedish study reported a mean weight gain of 6.1 kg (0.1-18) in a small cohort of 12 patients (mean BMI 27.3 kg/m² at baseline) receiving dupilumab⁵. Even if the mechanisms

underlying these weight changes remain unknown, weight monitoring might be recommended during the follow-up of such treated AD patients.

References

1. Davis DMR, Drucker EM, Alikhan A, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1335-1336.e18.
2. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, 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;81:143-151.
3. Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1375-1384.
4. Melé-Ninot G, Curto-Barredo L, Bonfill-Ortí M, et al. Assessment of potential predictive factors of dupilumab response in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol*. mars 2024;65(2):153-62
5. Johansson EK, Ivert LU, Bradley, et al. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol*. 2020;20(1):8.

Table 1: Characteristics of the cohort of patients with obesity at baseline and under dupilumab.

	Number of patients with available data	
Demographics		
Age, years, median (Q1;Q3)	96	36.5 (27;51.3)
Male, n(%)	96	48 (50)
BMI, kg/m ² , median (Q1;Q3)	96	33.1 (31.4;37.8)
Grade 1 obesity [BMI 30; 35[, n(%)	96	63 (66)
Grade 2 obesity [BMI 35; 40[, n(%)	96	18 (19)
Grade 3 obesity BMI ≥40, n(%)	96	15 (16)
Ethnic origin		
European, n(%)	96	85 (89)
Other [†] , n(%)	96	11 (11)
Comorbidities		
Dyslipidemia, n(%)	96	17 (18)
Hepatic steatosis, n(%)	96	15 (16)
Diabetes, n(%)	96	13 (14)
Hypertension, n(%)	96	28 (29)
MACE, n(%)	96	3 (3)
AD onset		
Infant (<2 years old), n(%)	96	30 (31)
Child (2-11), n(%)	96	45 (47)
Adolescent (12-17), n(%)	96	10 (10)
Adult (≥18), n(%)	96	11 (11)
Previous systemic treatments for AD		
Patients having received at least one systemic treatment ^{††} , n (%)	96	81 (84)
AD scores at baseline		

IGA, median (Q1;Q3)	96	4 (3;4)
SCORAD, median (Q1;Q3)	76	46.5 (35;59.3)
EASI, median (Q1;Q3)	39	21.1 (16.1;25)
PNRS, median (Q1;Q3)	59	7 (4.5;8)
Efficacy outcomes at M5		
IGA 0, 1 or -2, n (%)	96	71 (74)
EASI75, n (%)	26	15 (58)
Median PNRS change (Q1;Q3)	46	-3.5 (-6;-1)
Efficacy outcomes at M12		
IGA 0,1 or -2, n (%)	77	60 (77)
EASI75, n (%)	23	11 (48)
Median PNRS change (Q1;Q3)	37	-3 (-6;-1)
Tolerance outcomes		
At least 1 adverse event°, n (%)	93	49 (53)
Ophthalmological AE°, n (%)	93	32 (34)
Facial redness°, n (%)	93	16 (17)
Other AE°, n (%)	93	19 (20)
Dupilumab discontinuation		
Number of discontinuations, n (%)	96	19 (20)
Discontinuation due to lack of efficacy, n (%)	19	9 (47)
Discontinuation due to AEs, n (%)	19	12 (63)
Discontinuation due to patient wishes, n (%)	19	3 (16)
Dosage modification§, n (%)	96	18 (19)
Weight changes under dupilumab		
Patients with weight gain, n (%)	60	17 (28)
Median weight gain, kg (Q1;Q3)	60	4.5 (2;9)
Patients with weight loss, n (%)	60	8 (13)
Median weight loss, kg (Q1;Q3)	60	5 (1.9;16.4)

A total of 96 patients were recruited from 15 centers.

The median duration of treatment with dupilumab was 18 months (IQR 10-32) (data available for 93 patients)

+ Including Caribbean (n=5), African (n=4), Asian (n=1) and Indian (n=1) patients.

++ Treatments included the following: cyclosporine (n=53), methotrexate (n=29), phototherapy (n=44), azathioprine (n=4), omalizumab (n=3), JAKi (n=3), alitretinoin (n=2), systemic corticosteroids (n=2), mycophenolate mofetil (n=1), nemolizumab (n=1), and tralokinumab (n=1). Three patients had already received dupilumab before the study period.

° which led to discontinuation of treatment for 12/49 patients (24%).

°° which led to discontinuation of treatment for 6/32 patients (17%).

°°° which led to discontinuation of treatment for 6/16 patients (38%).

°°°° Including hypereosinophilia (n=9), injection-site reactions (n=6), arthralgia (n=1), HSV infection (n=1), erosive lichen planus (n=1), pustular psoriasis (n=1), decompensation of adrenal insufficiency (n=1), scabies (n=1), and seborrheic dermatitis (n=1). Ten patients had 2 combined AEs. Ophthalmological AEs and facial redness were more frequent (n=4). Five patients had 3 combined AEs. Ophthalmological AEs with facial redness and hypereosinophilia were more frequent (n=3).

§ Among them, 9 patients (9%) received a dose increased of 300 mg/10 days for 1 patient, 300 mg/7 days for 1 patient, 300 mg/12 days for 1 patient, unspecified for the others. Dose increase was due to a lack of efficacy. On the other hand, 9 other patients (9%) received a dose decrease of 300 mg/21 days for one patient, unspecified for the others. Dose decrease was due to AD improvement for 6/9 patients and to adverse event for 4/9 patients.

BMI: Body mass index (kg/m²), MACEs: Major Adverse Cardiovascular Events, IGA: Investigator Global Assessment, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis, EASI: Eczema Area and Severity Index, PNRS: Pruritus Numerical Rating Scale, Q1: first quartile, Q3: third quartile, EASI 75: Patients achieving 75% of amelioration of the EASI compared to baseline.

To homogenize follow-up over time among the different centers, all scores (IGA, SCORAD, EASI and PNRS) at five months (M5) were defined by the highest (or lowest) scores recorded after either four, five or six months of treatment. The same scores after twelve months (M12) of treatment were defined by the highest (or lowest) scores recorded after either eleven, twelve or thirteen months of treatment.

Concerning the outcomes at M12, 13 patients with missing values (MVs) were not included by the investigators, and 6 patients were not included because of treatment discontinuation before M12.

We suggested defining 'stable' weight as a change of less than $\pm 2\%$ of baseline weight—for example, ± 2 kg for a patient weighing 100 kg. Weight change was assessed by the last weight recorded while receiving dupilumab treatment.

Patients who had not completed 4 months of treatment were excluded.

Table 2 : Age- and sex-matched groups of patients with or without obesity treated with dupilumab from a single center.

	Patients with obesity (n=26)		Patients without obesity (n=26)	
Age, years, median (Q1; Q3)	35 (27.5; 48.3)		37.5 (27;47)	
Male n (%)	15 (58)		15 (58)	
BMI, kg/m², median (Q1; Q3)	32.4 (30.4;35.4)		23.7 (21;25.4)	
Median duration of treatment in months (Q1; Q3)	15 (11.3;26.8)		12 (7.3;15)	
Treatment discontinuation n (%)	6 (23)		8 (31)	
Dosage modification n (%)	1 ⁺		3 (12) ⁺⁺	
Scores at baseline	N patients with data available		N patients with data available	
IGA, median (Q1; Q3)	26	3 (3;4)	26	3 (2;3)
SCORAD, median (Q1; Q3)	23	45 (34.4;55.5)	25	47 (39;53)
EASI, median (Q1; Q3)	22	20.6 (12.3; 24.6)	25	18 (10.3;22.6)
Median PNRs (Q1; Q3)	13	6 (2;8)	17	6 (5;8)
Efficacy outcomes^o				
IGA 0,1 or -2 at M5, n (%)	26	16 (62)	26	22 (85)
EASI75 at M5, n (%)	13	8 (62)	9	6 (67)
IGA 0,1 or -2 at M12, n (%)	23	15 (65)	17	14 (82)
EASI75 at M12, n (%)	13	5 (38)	7	5 (71)
Tolerance				
At least 1 AE, n (%)	26	16 (62)	26	12 (46)
Ophthalmological AEs, n (%)	26	10 (38)	26	9 (35)
Other AEs, n (%)	26	10 (38) [§]	26	5 (19) ^{§§}
Weight changes				
Weight gain, n (%)	12	6 (50)	7	2 (29)
Weight loss, n (%)	12	3 (25)	7	4 (57)

n: Number of patients with available data

BMI: Body mass index (kg/m²), IGA: Investigator Global Assessment, SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis, EASI: Eczema Area and Severity Index, PNRS: Pruritus Numerical Rating Scale, Q1: first quartile, Q3: third quartile.

+ Dosage increased for 1 patient (300 mg/week).

++ Dosage increased for 2 patients (300 mg/week for 1 patient and 300 mg/2 weeks for 1 patient who had a prior dose decrease due to low BMI (200 mg/2 weeks). The dosage was decreased for 1 patient (300 mg/3 weeks).

° No significant difference between the 2 groups concerning efficacy data was determined using Fisher's exact test.

§ Including facial redness (n=5), injection-site reactions (n=2), adrenal deficiency decompensation (n=1), hypereosinophilia (n=1), and scabies (n=1). Five patients had several combined AEs.

§§ Including asthenia (n=2), injection-site reactions (n=1), dysgeusia (n=1), hypereosinophilia (n=1), and dermatophytosis (n=1). Two patients had several combined AEs.

2 Résultats complémentaires

Concernant la stratégie thérapeutique adoptée chez les patients obèses atteints de dermatite atopique, le traitement par photothérapie était le plus souvent envisagé comme traitement de première ligne et 78,6% des patients l'avaient reçu en première ligne. Le deuxième traitement systémique envisagé était en première ligne était la ciclosporine pour 60,8% des patients. Le traitement par méthotrexate restait un traitement de seconde intention en majorité car 55,6% des patients ayant reçu du méthotrexate l'avaient reçu en 2^e ligne de traitement. Les prescriptions des traitements systémiques antérieurs au dupilumab chez ces patients étaient détaillées dans le **tableau 4**.

Tableau 4: traitements systémiques antérieurs au dupilumab

Traitement	N données recueillies	1ere ligne de traitement. Patients, n(%)	2 ^e ligne de traitement. Patients, n(%)	3 ^e ligne de traitement ou plus. Patients, n(%)
Ciclosporine	51	31 (60,8)	15 (29,4)	5 (9,8)
Méthotrexate	27	9 (33,3)	15 (55,6)	3 (11,1)
Photothérapie	42	33 (78,6)	6 (14,3)	3 (7,1)
Azathioprine	4	0	0	4 (100)
Mycophénolate mofétil	1	0	0	1 (100)

Les principales causes d'arrêt des traitements systémiques étaient les effets indésirables dans le cas de la ciclosporine, un échappement dans le cas du méthotrexate et un échec à l'initiation du traitement dans le cas de la photothérapie. Le reste des causes principales d'arrêt des traitements systémiques sont détaillées dans le **tableau 5**.

Tableau 5: Causes d'arrêt des traitements systémiques antérieurs du dupilumab

Traitement	N données recueillies	Échec primaire. Patients, n(%)	Échappement. Patients, n(%)	Effet indésirable. Patients, n(%)	Souhait du patient ou contrôle n(%)
Ciclosporine	47	9 (19,1)	13 (27,7)	17 (36,1)	8 (17)
Méthotrexate	26	4 (15,4)	10 (38,5)	8 (30,8)	4 (15,4)
Photothérapie	32	19 (59,4)	11 (34,4)	2 (6,3)	0
Azathioprine	3	1	1	1	0
Mycophénolate mofétil	1	0	0	1	0

Discussion

1 Principaux résultats

Cette étude observationnelle rétrospective portant sur 96 patients retrouve des données d'efficacité globalement concordantes avec les données en vraie vie en population générale du dupilumab.

Néanmoins, une comparaison réalisée sur une population comparable en âge et en sexe mais non obèse d'un seul centre semble suggérer une potentielle moindre efficacité du dupilumab chez les patients obèses, sans que cette différence ne soit significative dans notre étude. Une corrélation négative significative avait déjà été observées entre l'IMC de départ et le taux de réduction de l'EASI à 3 et 12 mois après le début de l'administration du dupilumab dans une étude japonaise, suggérant que le dupilumab était moins efficace à long terme chez les patients obèses (110).

Une observation intéressante reste le rattrapage d'efficacité après majoration de posologie chez les patients initialement non répondeurs, puisqu'elle concerne 4 patients sur 6 avant 12 mois. Cela suggère qu'une majoration de posologie pourrait être considérée dans cette population en cas d'inefficacité, comme cela est également suggéré dans une étude espagnole (111).

Les effets indésirables paraissent légèrement plus fréquents dans cette population avec 53% des patients présentant au moins un effet indésirable et 34% un effet indésirable ophtalmologique. Ces résultats sont également appuyés par la comparaison réalisée avec des patients contrôles non obèses, retrouvant des taux d'effet indésirables plus importants chez les patients obèses (62% vs 46%).

Par ailleurs, les variations pondérales constatées dans notre étude sont une observation inattendue . Celles-ci ne sont pas décrites dans les essais cliniques mais une prise de poids a également été rapportée par une étude suédoise sur une petite cohorte de 12 patients (IMC moyen 27,3 kg/m² à l'inclusion), avec une prise de poids de 6 kg en moyenne sous dupilumab (112). Ces variations pondérales sont néanmoins difficiles à rattacher uniquement au traitement en raison de multiples facteurs de confusion pouvant également influencer sur le poids, notamment l'impact de la réponse thérapeutique sur les habitudes de vie comme le sommeil ou la pratique d'une activité sportive.

2 Discussion de la méthode

La principale force de cette étude repose sur son caractère original menée sur des patients habituellement exclus des essais thérapeutiques. Cette étude multicentrique porte, à notre connaissance, sur la plus grosse cohorte de patients obèses présentant une DA traitée par dupilumab.

Une autre de ses forces était l'évaluation des critères de jugement après une longue durée de traitement (allant jusqu'à 13 mois pour l'efficacité, jusqu'à la fin des inclusions pour les EI).

Par ailleurs, l'utilisation d'un groupe contrôle dans un centre permettait de s'affranchir des données d'efficacité et de tolérance décrites dans la littérature et d'améliorer la comparabilité entre les groupes.

Notre étude a également des limites, à commencer par son caractère rétrospectif à l'origine d'un biais de mémorisation, biais de déclaration et de nombreuses données manquantes concernant notamment les scores de gravité comme le score EASI ou SCORAD.

Nous pouvons également noter un effet-centre pour la comparaison avec patients non obèses réalisé uniquement pour les patients lillois, mais aussi dans notre étude de façon plus générale avec une nette proportion de patients lillois inclus.

Par ailleurs, tous nos patients étaient issus de centres hospitaliers experts dans le domaine de la DA, souvent plus difficiles à traiter, comme en témoignent les nombreuses lignes thérapeutiques utilisées avant instauration du dupilumab.

Une limite de notre étude était l'exclusion des patients avant 4 mois selon le critère de jugement principal de l'étude. Elle ne comportait donc pas de recueil des EI précoces. Dans notre étude, 1 seul patient a été exclu pour un pyoderma gangrenosum survenu 15 jours après initiation du traitement ayant imposé un arrêt définitif du traitement.

3 Perspectives / significativité clinique

Les changements pondéraux sous traitements sont une observation inattendue de cette étude. Les changements pondéraux sous biothérapie ne sont pas exceptionnels et peuvent être observés dans d'autres dermatoses inflammatoires chroniques. Des prises de poids significatives sous infliximab chez des patients traités pour un psoriasis en plaque ont par exemple été rapportées dans une étude française publiée en 2013 avec des prises de poids de $2,5 \pm 4,4$ kg (moyenne \pm DS), y compris chez des patients de poids normal. Ces modifications étaient d'ailleurs plus importantes chez ces derniers que chez des patients déjà en surpoids ou obèses. Ces observations ont justifié une surveillance pondérale et des conseils nutritionnels chez les patients sous anti-TNF α (113).

Compte-tenu des résultats de notre étude, des données de la littérature, et même si les mécanismes sous-tendant ces modifications restent inconnus, une surveillance du poids sous dupilumab pourrait être préconisée. Une étude française prospective

menée par le GREAT est en cours pour préciser ces variations pondérales sous dupilumab, à la fois chez les sujets obèses et non obèses.

D'autre part, des études pour préciser les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces observations, notamment concernant les variations de cytokines pro- et anti-inflammatoires, leptines et adiponectines, chez les patients obèses présentant une dermatite atopique, avec et sans traitement par dupilumab seront nécessaires. Ces mécanismes paraissent néanmoins proches de ceux observés dans l'asthme. En effet, les patients obèses présentent un risque accru d'asthme, avec des symptômes plus graves et plus fréquents et une réponse réduite aux thérapeutiques, en lien notamment avec des élévations des taux de leptine, baisse d'adiponectine, élévation des taux sériques d'IL6 et du stress oxydant (114). Chez ces patients asthmatiques, il a notamment été observé qu'une obésité en lien avec un régime hypercalorique riche en graisse était à l'origine d'une aggravation de la sévérité de l'asthme y compris sur la réponse humorale et l'éosinophilie tissulaire par des mécanismes impliquant les ILC2 et 3 (115).

De nombreuses études ont également montré un bénéfice avec une amélioration de l'asthme suite à une perte de poids chez ces patients. En revanche, nous n'avons pas de retrouvé d'impact de l'IMC sur la réponse au dupilumab chez les patients asthmatiques présentant des biomarqueurs de type 2 élevés (116).

Un modèle pharmacocinétique du dupilumab par voie intraveineuse et sous cutanée chez des sujets sains et atteints d'asthme modéré à sévère a été développé incluant 9 études de phase I à III incluant 202 sujets sains et 1912 malades pour évaluer l'influence de divers facteurs intrinsèques et extrinsèques sur la pharmacocinétique du dupilumab chez les patients asthmatiques (117). Dans cette étude, seul le poids corporel expliquait les variations de pharmacocinétique du dupilumab entre les sujets

mais ces variations ne justifiaient pas d'un ajustement de dose en fonction du poids, compte-tenu de la faible différence d'efficacité et de sécurité selon les catégories de poids, ce qui est conforme avec ce qui avait été constaté dans la DA (106).

Conclusion

Le rapport bénéfice/risque ne paraît *a priori* que peu différent entre les patients obèses et non obèses traités par dupilumab. Cependant, il s'agit d'une étude pilote sur des patients très sélectionnés au sein de centres experts de recours. Il existe tout de même un signal quant à la prise de poids sous dupilumab, à confirmer dans les études prospectives et translationnelles.

En raison de la prévalence mondiale croissante de l'obésité, il est nécessaire d'inclure les patients atteints d'obésité dans les études cliniques afin d'améliorer la transposabilité des résultats des essais cliniques en vraie vie et améliorer le suivi à long terme de ces patients.

Liste des tables

<i>Tableau 1: Synthèse des résultats des principales études ayant permis l'AMM du dupilumab en France. Dupilumab administré toutes les 2 semaines, PNRS : Prurit Numerating Rating Scale, vs : versus, S16 : 16e semaine.</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 2: données de tolérance du dupilumab des études CHRONOS, SOLO1 et 2, SOLO continue et CAFE. Dupilumab administré tous les 2 semaines. EIL : EI lié au traitement, EIG : EI grave, vs : versus.</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 3 : Modifications physiologiques observées chez les patients obèses pouvant modifier la PK des médicaments. (100)</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 4: traitements systémiques antérieurs au dupilumab.....</i>	<i>84</i>
<i>Tableau 5: Causes d'arrêt des traitements systémiques antérieurs du dupilumab....</i>	<i>84</i>

Liste des figures

<i>Figure 1 (A-D) : Physiopathologie de la dermatite atopique. Issu de Langan et al. Lancet, 2020. (8)</i>	19
<i>Figure 2 : dermatite atopique. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	22
<i>Figure 3 : atteinte du visage d'une dermatite atopique.</i>	22
<i>Figure 4 : lichénification. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	23
<i>Figure 5 : atteinte des convexités chez un nourrisson. Service de dermatologie. CH de Boulogne-Sur-Mer.</i>	24
<i>Figure 6 : eczéma nummulaire. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	25
<i>Figure 7 : Prurigo atopique. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	25
<i>Figure 8 : dermatite atopique érythrodermique. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	26
<i>Figure 9 : infection bactérienne chez un nourrisson. Service de dermatologie, CH de Boulogne-Sur-Mer.</i>	27
<i>Figure 10: infection bactérienne avec pustule à hypopion. Service de dermatologie, CH de Valenciennes.</i>	27
<i>Figure 11: infection à HSV. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	28
<i>Figure 12: vésicules ombiliquées dans le cadre d'une infection à HSV.</i>	29
<i>Figure 13: Recommandations européennes de prise en charge de la DA chez l'adulte issues de Wollenberg et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022.(21)</i>	33
<i>Figure 14: divers modes d'action du dupilumab dans la dermatite atopique issu de Kychygina et al. Clin Rev Allergy Immunol 2022.(39)</i>	40
<i>Figure 15: Nouvelles cibles thérapeutiques identifiées pour le traitement de la dermatite atopique issu de Tsuji et al. Biomedecines 2023. (62)</i>	48
<i>Figure 16: Évolution des prévalences françaises de l'obésité et du surpoids entre les enquêtes Obépi-Roche 1997-2012 et l'enquête Obépi 2020.(67)</i>	50
<i>Figure 17 : dermatite atopique chez un patient obèse. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	53
<i>Figure 18 : atteinte du visage chez un patient obèse atteint de dermatite atopique. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	54
<i>Figure 19 : évolution d'une DA ancienne vers un phénotype psoriasis-like Th17 chez une patiente obèse. Service de dermatologie, CHU de Lille.</i>	56
<i>Figure 20: Diagramme détaillant les liens multiples entre obésité et dermatite atopique issu de Yang et al. Exp dermatol 2023. (96)</i>	57

Annexes

1 Annexe 1 : Score IGA

Score	Description
0	Aucun signe inflammatoire de DA (pas d'érythème, pas d'induration/relief, pas de lichénification, pas de suintement/croûtes. Une hyperpigmentation et/ou hypopigmentation post-inflammatoire peuvent être présentes
1	Erythème à peine visible, induration/relief à peine perceptibles et/ou minime lichénification. Pas de suintement/croûtes
2	Erythème léger mais bien visible (rose). Induration/relief légers mais perceptibles et/ou lichénification légère mais nette. Pas de suintement/croûtes
3	Erythème bien visible (rouge). Induration/relief bien perceptibles et/ou lichénification bien visible. Suintement/croûtes possibles
4	Erythème sévère bien marqué (rouge intense). Induration/relief marqués et/ou lichénification marquée. La dermatose est étendue en surface. Suintement/croûtes possibles.

2 Annexe 2 : Score SCORAD

SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique		INSTITUTION <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Nom <input style="width: 100%;" type="text"/> Prénom <input style="width: 100%;" type="text"/>		MÉDECIN <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Date de naissance <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> JJ/MM/AA		Stéroïde local utilisé <input style="width: 100%;" type="text"/>	
Date de visite <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>		Puissance (nom de la marque) <input style="width: 100%;" type="text"/>	
		Quantité / Mois <input style="width: 20px;" type="text"/> (6)	
		Nombre de poussées/mois <input style="width: 20px;" type="text"/>	

45 (8.5)

45 18 45

9 9

1

45 (8.5)

45 18 45

9 9

6 6

Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ETENDUE [#] Veuillez indiquer les zones atteintes <input style="width: 100%;" type="text"/>																					
B : INTENSITÉ <input style="width: 100%;" type="text"/>																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>CRITÈRES</th> <th>INTENSITÉ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythème</td><td><input style="width: 50px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oedème/Papulation</td><td><input style="width: 50px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Suintement/croûte</td><td><input style="width: 50px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input style="width: 50px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichénification</td><td><input style="width: 50px;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Sécheresse de la peau (*)</td><td><input style="width: 50px;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table>	CRITÈRES	INTENSITÉ	Erythème	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Oedème/Papulation	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Suintement/croûte	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Excoriation	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Lichénification	<input style="width: 50px;" type="text"/>	Sécheresse de la peau (*)	<input style="width: 50px;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>BASE DE CALCUL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRITÈRES D'INTENSITÉ (surfaces représentative moyenne)</td> </tr> <tr> <td>0 = absence</td> </tr> <tr> <td>1 = bénin</td> </tr> <tr> <td>2 = modéré</td> </tr> <tr> <td>3 = sévère</td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines</p>	BASE DE CALCUL	CRITÈRES D'INTENSITÉ (surfaces représentative moyenne)	0 = absence	1 = bénin	2 = modéré	3 = sévère
CRITÈRES	INTENSITÉ																				
Erythème	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
Oedème/Papulation	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
Suintement/croûte	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
Excoriation	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
Lichénification	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
Sécheresse de la peau (*)	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
BASE DE CALCUL																					
CRITÈRES D'INTENSITÉ (surfaces représentative moyenne)																					
0 = absence																					
1 = bénin																					
2 = modéré																					
3 = sévère																					
C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL <input style="width: 100%;" type="text"/>																					
SCORAD A/5+7B/2+C <input style="width: 100%;" type="text"/>																					

Echelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits)	PRURIT (7 à 10) <input style="width: 50px;" type="text"/>	PERTE DU SOMMEIL (7 à 10) <input style="width: 50px;" type="text"/>
<input style="width: 100px; height: 10px;" type="text"/> 0 <input style="width: 100px; height: 10px;" type="text"/> 10		
TRAITEMENT <input style="width: 100%;" type="text"/>		
REMARQUES : <input style="width: 100%;" type="text"/>		

Pour l'étendue, on prend en compte les lésions inflammatoires, pas la peau sèche

3 Annexe 3 : Score EASI

Score Eczema Area and Severity Index (EASI)

Surface atteinte : chaque zone est potentiellement atteinte à 100%. Score de **0 à 6** sur la base du tableau suivant :

% d'atteinte	0	1-9%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%
Score par région	0	1	2	3	4	5	6

Sévérité des signes : évaluer la sévérité de chaque signe sur une échelle de 0 à 3

0	Aucun
1	Léger
2	Modéré
3	Sévère

- Faire une moyenne de la sévérité sur toute la zone concernée
- Des demi points peuvent être utilisés (exemple : 2,5)

Tableau de cotation :

Région du corps	Erythème (0-3)	Œdème (0-3)	Excoriation (0-3)	Lichénification (0-3)	Score de la région (0-6)	Multiplieur par	Score par région
Tête / cou	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,1	
Tronc	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,3	
Membres supérieurs	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,2	
Membres inférieurs	(+)	(+)	(+)	()	X	X 0,4	
<i>Le score final EASI est la somme des scores des 4 régions :</i>							_____
							(0-72)

4 Annexe 4 : CRF de l'étude

CRF Étude DUPIPOIDS

Données administratives :

- Nom et Prénom de l'investigateur :.....
- Centre :.....

- Numéro d'identification du patient :.....
- Initiales : [_ _ (2 premières lettres du nom)/ _ _ (2 premières lettres du prénom)]

Données baseline du patient :

SEXE Masculin Féminin

AGE Ans

DONNEES BIOMETRIQUES

TAILLE [_ , _ _] en mètre

POIDS [_ _ _] en kilogrammes

IMC (calculé selon la formule Poids (kg)/Taille (m)²) : [_ _ , _ Kg/m²]

ORIGINE ETHNIQUE

- Caucasienne
- Asiatique
- Maghrébine
- Africaine
- Antillaise
- Sud-Américaine
- Autre :.....

ANTECEDENTS NOTABLES

Métaboliques

Si oui, préciser :

- Dyslipidémie
- Diabète
- Stéatose hépatique
- Autre(s) :.....

Cardiovasculaires

Si oui, préciser :

- HTA
- Évènements cardiovasculaires majeurs (Infarctus du myocarde, AVC, ischémie sur AOMI)

- Maladie thromboembolique veineuse
- Autre(s) :
- Asthme

MODE DE VIE

- Tabac Non Actif Sevré Ne sait pas
- Alcool Non Oui Ne sait pas
- Autres toxiques Non Oui Ne sait pas

Si oui : le(s)quel(s) :

NIVEAU SOCIO-PROFESSIONNEL

- En activité professionnelle : Oui Non Ne sait pas
- Sans activité : Étudiant Sans-emploi Retraité Autre
- Ne sait pas

Dermatite atopique :

PERIODE DE DEBUT : Nourrisson Enfance Adolescence Adulte

PHENOTYPE DE DERMATITE ATOPIQUE :

- Forme diffuse
- Forme nummulaire
- Prurigo
- Forme tête et cou
- Eczéma chronique des mains
- Autre :

TRAITEMENTS SYSTEMIQUES AVANT DUPILUMAB

Nom du traitement		Ligne thérapeutique	Durée de traitement	Motif d'arrêt	Si arrêt pour effet indésirable, préciser l'effet
CICLOSPORINE	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> 1ere ligne <input type="radio"/> 2 ^e ligne <input type="radio"/> 3 ^e ligne <input type="radio"/> > 3 ^e ligne <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Échec <input type="radio"/> Échappement <input type="radio"/> Effet indésirable <input type="radio"/> Ne sait pas Autre :
METHOTREXATE	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> 1ere ligne <input type="radio"/> 2 ^e ligne <input type="radio"/> 3 ^e ligne <input type="radio"/> > 3 ^e ligne <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Echec <input type="radio"/> Echappement <input type="radio"/> Effet indésirable <input type="radio"/> Ne sait pas Autre :
PHOTOTHERAPIE	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> 1ere ligne <input type="radio"/> 2 ^e ligne <input type="radio"/> 3 ^e ligne <input type="radio"/> > 3 ^e ligne <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Echec <input type="radio"/> Echappement <input type="radio"/> Effet indésirable <input type="radio"/> Ne sait pas Autre :
AZATHIOPRINE	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> 1ere ligne <input type="radio"/> 2 ^e ligne <input type="radio"/> 3 ^e ligne <input type="radio"/> > 3 ^e ligne <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Echec <input type="radio"/> Echappement <input type="radio"/> Effet indésirable <input type="radio"/> Ne sait pas Autre :
MYCOPHENOLATE MOFETIL	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> 1ere ligne <input type="radio"/> 2 ^e ligne <input type="radio"/> 3 ^e ligne <input type="radio"/> > 3 ^e ligne <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Echec <input type="radio"/> Echappement <input type="radio"/> Effet indésirable <input type="radio"/> Ne sait pas Autre :
AUTRE :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> 1ere ligne <input type="radio"/> 2 ^e ligne <input type="radio"/> 3 ^e ligne <input type="radio"/> > 3 ^e ligne <input type="radio"/> Ne sait pas	<input type="radio"/> Echec <input type="radio"/> Echappement <input type="radio"/> Effet indésirable <input type="radio"/> Ne sait pas Autre :

Dupilumab :

DUREE DE PRESCRIPTION : ___ Semaines ou ___ Mois

POSOLOGIE INITIALE :

Dose de charge : 600 mg Autre Ne sait pas

Après dose de charge : 300 mg/15 jours Autre Ne sait pas

MODIFICATION DE POSOLOGIE EN COURS DE TRAITEMENT

Oui Non Ne sait pas

Date de modification (après début du traitement) : ___ semaines ou ___ mois

Dose augmentée : Oui Non Ne sait pas

Dose diminuée : Oui Non Ne sait pas

Motif :

Inefficacité

Contrôle de la DA

Intolérance

Si oui, précisez :

Grossesse

Souhait du patient

Inobservance

Autre :

Ne sait pas

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Nom du traitement	
Dermocorticoïdes	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas
Autre traitement systémique :	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas

EFFICACITE

Semaines de traitement	IGA	EASI	SCORAD	EVA prurit (de 0 à 10)
M0 (début du traitement)	-	--/--	----/--	--
M4/M5/M6	-	--/--	----/--	--
M12 +/- 2 M	-	--/--	----/--	--

TOLERANCE

Effet indésirable		Ayant entraîné l'arrêt du traitement par Dupilumab
Réaction au point d'injection	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [__/__/____] Type :.....	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [__/__/____]
Effet indésirable ophtalmologique inflammatoire (Conjonctivite, kératite, blépharite, prurit oculaire)	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [__/__/____]	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [__/__/____]
Poussée de DA tête et cou	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [__/__/____]	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [__/__/____]
Arthralgies, myalgies	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [__/__/____]	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [__/__/____]
Infection à HSV	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [__/__/____] Type :.....	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [__/__/____]
Hyper éosinophilie	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [__/__/____]	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [__/__/____]

Infection des voies aériennes supérieures	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'apparition [_/_/_/____]	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [_/_/_/____]
Autre :		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [_/_/_/____]
Autre :		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [_/_/_/____]
Autre :		<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non <input type="radio"/> Ne sait pas Si oui : date d'arrêt [_/_/_/____]

SURVEILLANCE DU POIDS SOUS DUPILUMAB

Prise de poids

Si oui : précisez le nouveau poids : ___ Kg

Perte de poids

Si oui : précisez le nouveau poids : ___ Kg

Stabilité du poids

Ne sait pas

Références

1. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, Silverberg JI. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* oct 2016;75(4):681-687.e11.
2. Abuabara K, Yu AM, Okhovat J -P., Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Allergy.* mars 2018;73(3):696-704.
3. Tian J, Zhang D, Yang Y, Huang Y, Wang L, Yao X, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Br J Dermatol.* 20 déc 2023;190(1):55-61.
4. 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.* juin 2018;73(6):1284-93.
5. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017*. *Br J Dermatol.* févr 2021;184(2):304-9.
6. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* janv 2017;137(1):26-30.
7. Ismail N, Bray N. Atopic dermatitis: economic burden and strategies for high-quality care. *Br J Dermatol.* mai 2020;182(5):1087-8.
8. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 1 août 2020;396(10247):345-60.
9. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2014;134(4):792-9.
10. Irvine AD, Irwin McLean WH. Breaking the (Un)Sound Barrier: Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* juin 2006;126(6):1200-2.
11. Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2023;151(5):1145-54.
12. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2019;143(1):1-11.
13. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2006;117(2):411-7.
14. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PhI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review: Eczema in urban vs. rural areas. *Br J Dermatol.* mai 2010;162(5):964-73.
15. Williams HC. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 16 nov 1996;348(9038):1391-2.
16. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* juill 1996;135(1):12-7.

17. Simpson E, Bissonnette R, Eichenfield LF, Guttman-Yassky E, King B, Silverberg JI, et al. The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. sept 2020;83(3):839-46.
18. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195(1):10-9.
19. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol*. févr 2001;10(1):11-8.
20. Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, et al. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. oct 2019;181(4):761-9.
21. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. sept 2022;36(9):1409-31.
22. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. juill 2023;89(1):e1-20.
23. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies. *J Am Acad Dermatol*. févr 2024;90(2):e43-56.
24. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21(1):39-45.
25. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2000;4(37):1-191.
26. El-Batawy MMY, Bosseila MAW, Mashaly HM, Hafez VSGA. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. mai 2009;54(2):76-87.
27. 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*. août 2020;10(4):681-94.
28. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. oct 2021;85(4):863-72.
29. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 oct 2021;10(10):CD013870.
30. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. mai 1994;130(5):634-40.
31. Taylor RS, Cooper KD, Headington JT, Ho VC, Ellis CN, Voorhees JJ. Cyclosporine

- therapy for severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* sept 1989;21(3 Pt 1):580-3.
32. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* janv 2010;24(1):43-9.
 33. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol.* févr 2007;156(2):346-51.
 34. 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(2):562-569.e3.
 35. Bracho-Borro M, Franco-Ruiz PA, Magaña M. The use of azathioprine in atopic dermatitis: A review. *Dermatol Ther.* sept 2022;35(9):e15665.
 36. 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.* 1 juin 2020;156(6):659-67.
 37. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat.* déc 2020;31(8):810-4.
 38. Yu SH, Drucker AM, Lebwohl M, Silverberg JI. A systematic review of the safety and efficacy of systemic corticosteroids in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* avr 2018;78(4):733-740.e11.
 39. Kychygina A, Cassagne M, Tauber M, Galiacy S, Paul C, Fournié P, et al. Dupilumab-Associated Adverse Events During Treatment of Allergic Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* juin 2022;62(3):519-33.
 40. 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. *The Lancet.* juin 2017;389(10086):2287-303.
 41. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 16 mars 2017;376(11):1090-1.
 42. 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.* 1 févr 2020;156(2):131-43.
 43. 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.* mai 2018;178(5):1083-101.
 44. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, de Bruin-Weller M, Chen Z, Khokhar FA, et al. Laboratory safety of dupilumab for up to 3 years in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from an open-label extension study. *J Dermatol Treat.* mai 2022;33(3):1608-16.
 45. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, Blauvelt A, Forman S, et al.

Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* févr 2020;82(2):377-88.

46. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz JD, Reguiai 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.* juill 2019;81(1):143-51.

47. Bosma AL, de Wijs LEM, Hof MH, van Nieuwenhuizen BR, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, et al. Long-term effectiveness and safety of treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis: Results of the TREAT NL (TREATment of ATopic eczema, the Netherlands) registry. *J Am Acad Dermatol.* nov 2020;83(5):1375-84.

48. Ariëns LFM, van der Schaft J, Spekhorst LS, Bakker DS, Romeijn GLE, Kouwenhoven TA, et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *J Am Acad Dermatol.* avr 2021;84(4):1000-9.

49. 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.* mai 2020;182(5):1120-35.

50. 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.* mars 2021;184(3):450-63.

51. Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, Hong HCH, et al. Efficacy and Safety of Tralokinumab in Adolescents With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: The Phase 3 ECZTRA 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 juin 2023;159(6):596-605.

52. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 1 juin 2021;157(6):691-9.

53. Bieber T, Reich K, Paul C, Tsunemi Y, Augustin M, Lacour JP, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with inadequate response, intolerance or contraindication to ciclosporin: results from a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial (BREEZE-AD4). *Br J Dermatol.* sept 2022;187(3):338-52.

54. 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 Lond Engl.* 5 juin 2021;397(10290):2151-68.

55. 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 Lond Engl.* 5 juin 2021;397(10290):2169-81.

56. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A

Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 août 2020;156(8):863-73.

57. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 25 juill 2020;396(10246):255-66.
58. Yoon S, Kim K, Shin K, Kim HS, Kim B, Kim MB, et al. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* janv 2024;38(1):52-61.
59. Vanlerberghe J, Dezoteux F, Martin C, Jachiet M, Soria A, Tétart F, et al. Effectiveness and tolerance of Janus kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* avr 2023;88(4):900-4.
60. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 23 mars 2023;388(12):1080-91.
61. Silverberg J et al. Nemolizumab improves skin lesions, itch and sleep disturbance in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two identical phase 3 multinational studies (ARCADIA 1 and ARCADIA 2). Late-breaking abstract presented at EADV 2023.
62. Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Biomedicines.* 27 avr 2023;11(5):1303.
63. Organisation Mondiale de la Santé. Obésité et surpoids [Internet]. 2020 [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
64. Haute Autorité de Santé. Surpoids et obésité de l'adulte. 2011 [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_27_surpoids_obesite_adulte_v5_pao.pdf.
65. Smith JD, Fu E, Kobayashi MA. Prevention and Management of Childhood Obesity and Its Psychological and Health Comorbidities. *Annu Rev Clin Psychol.* 7 mai 2020;16:351-78.
66. Matta J, Carette C, Rives Lange C, Czernichow S. Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. *Presse Médicale.* mai 2018;47(5):434-8.
67. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the « Ligue Contre l'Obésité ». *J Clin Med.* 25 janv 2023;12(3):925.
68. Jalali MS, Sharafi-Avarzaman Z, Rahmandad H, Ammerman AS. Social influence in childhood obesity interventions: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* sept 2016;17(9):820-32.
69. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep.* sept 2015;4(3):363-70.
70. Camacho S, Ruppel A. Is the calorie concept a real solution to the obesity epidemic? *Glob Health Action.* janv 2017;10(1):1289650.
71. Kadouh HC, Acosta A. Current paradigms in the etiology of obesity. *Tech Gastrointest Endosc.* janv 2017;19(1):2-11.

72. Rosengren A. Obesity and cardiovascular health: the size of the problem. *Eur Heart J*. 7 sept 2021;42(34):3404-6.
73. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. mars 2019;92:82-97.
74. Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, Pandit H. Obesity and osteoarthritis. *Maturitas*. juill 2016;89:22-8.
75. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med*. sept 2021;136:104754.
76. Harriger JA, Thompson JK. Psychological consequences of obesity: Weight bias and body image in overweight and obese youth. *Int Rev Psychiatry*. juin 2012;24(3):247-53.
77. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2006;118(1):209-13.
78. Ali Z, Suppli Ulrik C, Agner T, Thomsen SF. Is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. août 2018;32(8):1246-55.
79. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. avr 2015;72(4):606-616.e4.
80. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol*. mai 2023;151(5):1155-62.
81. Drucker AM, Harvey PJ. Atopic dermatitis and cardiovascular disease: What are the clinical implications? *J Allergy Clin Immunol*. mai 2019;143(5):1736-8.
82. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. juin 2021;48(6):732-40.
83. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, Langan SM, Modalsli EH, Romundstad PR, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*. déc 2017;137(12):2484-90.
84. Roh YS, Huang AH, Sutaria N, Choi U, Wongvibulsin S, Choi J, et al. Real-world comorbidities of atopic dermatitis in the US adult ambulatory population. *J Am Acad Dermatol*. avr 2022;86(4):835-45.
85. Kok WL, Yew YW, Thng TG. Comorbidities Associated with Severity of Atopic Dermatitis in Young Adult Males: A National Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 1 juin 2019;99(7):652-6.
86. Jachiet M, Nosbaum A, Staumont-Sallé D, Seneschal J, Viguier M, Soria A, et al. Low cardiovascular risk and poor quality of life associated with tobacco use and skin infections in adult atopic dermatitis: result of a French multicenter study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. déc 2019;33(12):e451-3.
87. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci*. 16 août 2020;21(16):5887.
88. Tamang HK, Timilsina U, Singh KP, Shrestha S, Pandey B, Basnet S, et al. Assessment of adiponectin level in obese and lean Nepalese population and its possible correlation with lipid profile: A cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab*. oct 2013;17(Suppl 1):S349-

354.

89. Jaworek AK, Szepietowski JC, Szafraniec K, Jaworek M, Hałubiec P, Wojas-Pelc A, et al. Adipokines as Biomarkers of Atopic Dermatitis in Adults. *J Clin Med*. 4 sept 2020;9(9):2858.
90. Han B, Wu WH, Bae JM, Son SJ, Lee JH, Han TY. Serum leptin and adiponectin levels in atopic dermatitis (AD) and their relation to disease severity. *J Am Acad Dermatol*. sept 2016;75(3):629-31.
91. Guo Z, Yang Y, Liao Y, Shi Y, Zhang L Juan. Emerging Roles of Adipose Tissue in the Pathogenesis of Psoriasis and Atopic Dermatitis in Obesity. *JID Innov*. janv 2022;2(1):100064.
92. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*. 22 déc 2013;2013:139239.
93. Bapat SP, Whitty C, Mowery CT, Liang Y, Yoo A, Jiang Z, et al. Obesity alters pathology and treatment response in inflammatory disease. *Nature*. 14 avr 2022;604(7905):337-42.
94. Nino M, Franzese A, Ruggiero Perrino N, Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(5):567-70.
95. Grunfeld C, Soued M, Adi S, Moser AH, Dinarello CA, Feingold KR. Evidence for two classes of cytokines that stimulate hepatic lipogenesis: relationships among tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferon-alpha. *Endocrinology*. juill 1990;127(1):46-54.
96. Yang S, Zhu T, Wakefield JS, Mauro TM, Elias PM, Man MQ. Link between obesity and atopic dermatitis: Does obesity predispose to atopic dermatitis, or vice versa? *Exp Dermatol*. juill 2023;32(7):975-85.
97. Schwartzman G, Lei D, Ahmed A, Chavda R, Gabriel S, Silverberg JI. Association of Adult Atopic Dermatitis Severity With Decreased Physical Activity: A Cross-sectional Study. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2023;34(3):218-23.
98. Talamonti M, Galluzzo M, Silvaggio D, Lombardo P, Tartaglia C, Bianchi L. Quality of Life and Psychological Impact in Patients with Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 21 mars 2021;10(6):1298.
99. Gouju J, Legeay S. Pharmacokinetics of obese adults: Not only an increase in weight. *Biomed Pharmacother*. oct 2023;166:115281.
100. Lloret-Linares C, Hachon L. Adaptation posologique chez le sujet obèse. *Réanimation*. juill 2015;24(4):367-78.
101. Erstad BL, Barletta JF. Implications of obesity for drug administration and absorption from subcutaneous and intramuscular injections: A primer. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 22 juill 2022;79(15):1236-44.
102. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 14 févr 2006;113(6):898-918.
103. Jain R, Chung SM, Jain L, Khurana M, Lau SWJ, Lee JE, et al. Implications of obesity for drug therapy: limitations and challenges. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2011;90(1):77-89.
104. Kamal MA, Davis JD, Kovalenko P, Srinivasan K, Simpson EL, Nakahara T, et al.

Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exposure-efficacy of dupilumab in adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Sci.* oct 2022;15(10):2342-54.

105. Clot PF, Kamal M, Sun J, Xu C, Kong F, Gu Y, et al. Dupilumab pharmacokinetics in Chinese healthy subjects and patients with atopic dermatitis: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Immunopharmacol.* oct 2021;99:107985.

106. Kovalenko P, DiCioccio AT, Davis JD, Li M, Ardeleanu M, Graham N, et al. Exploratory Population PK Analysis of Dupilumab, a Fully Human Monoclonal Antibody Against IL-4R α , in Atopic Dermatitis Patients and Normal Volunteers. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* nov 2016;5(11):617-24.

107. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, Johnson K, Kunkel R, Bainbridge C, et al. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol.* nov 1996;35(5 Pt 1):710-9.

108. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Daudén E, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2014;28(7):907-14.

109. Li Z, Radin A, Li M, Hamilton JD, Kajiwara M, Davis JD, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Healthy Adult Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* août 2020;9(6):742-55.

110. Kato A, Kamata M, Ito M, Uchida H, Nagata M, Fukaya S, et al. Higher baseline serum lactate dehydrogenase level is associated with poor effectiveness of dupilumab in the long term in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* sept 2020;47(9):1013-9.

111. Melé-Ninot G, Curto-Barredo L, Bonfill-Ortí M, Expósito-Serrano V, Munera-Campos M, Figueras Nart I, et al. Assessment of potential predictive factors of dupilumab response in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Australas J Dermatol.* mars 2024;65(2):153-62.

112. Johansson EK, Ivert LU, Bradley B, Lundqvist M, Bradley M. Weight gain in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a cohort study. *BMC Dermatol.* 22 sept 2020;20(1):8.

113. Florin V, Cottencin AC, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Body weight increment in patients treated with infliximab for plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* févr 2013;27(2):e186-190.

114. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2018;141(4):1169-79.

115. Everaere L, Ait-Yahia S, Molendi-Coste O, Vorng H, Quemener S, LeVu P, et al. Innate lymphoid cells contribute to allergic airway disease exacerbation by obesity. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2016;138(5):1309-1318.e11.

116. Busse WW, Paggiaro P, Muñoz X, Casale TB, Castro M, Canonica GW, et al. Impact of baseline patient characteristics on dupilumab efficacy in type 2 asthma. *Eur Respir J.* oct 2021;58(4):2004605.

117. Zhang L, Gao Y, Li M, Xu C, Davis JD, Kanamaluru V, et al. Population pharmacokinetic analysis of dupilumab in adult and adolescent patients with asthma. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* août 2021;10(8):941-52.

AUTEUR : Nom : DUPUIS **Prénom :** Joséphine

Date de Soutenance : 01/07/2024

Titre de la Thèse : Efficacité et tolérance du dupilumab chez les patients obèses atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Dermatologie et vénéréologie

DES + FST ou option : Dermatologie et vénéréologie

Mots-clés : Dermatite atopique, obésité, dupilumab.

Résumé :

Contexte : Dans les dermatoses inflammatoires chroniques, dont la dermatite atopique (DA), les prescripteurs sont confrontés à des patients obèses, pourtant non/sous représentés dans les essais de phase III des nouveaux traitements. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prescription du dupilumab, la réponse thérapeutique et la tolérance chez les patients obèses atteints de DA.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective multicentrique chez des adultes atteints de DA, obèses (IMC \geq 30 kg/m²) traités par dupilumab (juillet 2017-mars 2023). Les données étaient collectées via un appel à cas national (formulaire anonymisé). Le critère de jugement principal (CJP) était le pourcentage de patients atteignant un score IGA (Investigator's Global Assessment) à 0 ou 1 et/ou moins 2 points à 5 \pm 1 mois. Étaient recueillies les informations sur la posologie du dupilumab prescrite, les effets indésirables (EI) et les modifications de poids sous traitement.

Résultats : Quatre-vingt-seize patients issus de 15 centres ont été inclus. Tous avaient débuté le dupilumab à la posologie de l'AMM. La majorité des patients présentait une DA sévère et 81 avaient reçu un traitement systémique antérieur (84%). La durée médiane de traitement était de 18 mois. Soixante et onze sur 96 patients (74%) et 60/77 patients (78%) étaient considérés répondeurs à 5 et 12 mois respectivement. Cinquante-trois pourcent des patients présentaient au moins un EI, atteinte ophtalmologique pour 34% et poussée tête et cou pour 17%. Un changement pondéral était observé pour 25 sur 60 patients (41%) : prise de poids pour 17 d'entre-eux et perte de poids pour 8. Vingt-six patients lillois ont été appariés à 26 patients non obèses sous dupilumab selon leur âge et leur sexe. Seize/26 (62%) patients obèses et 22/26 (85%) du groupe contrôle à M5 atteignait le CJP (non significatif). Les EI paraissaient plus fréquents chez les patients obèses, survenant chez 16 (62%) d'entre eux contre 12 (46%) dans le groupe contrôle.

Conclusion : Les données concernant l'efficacité du dupilumab dans cette population sont concordantes avec les chiffres publiés dans la population générale de patients adultes atteints de DA. Néanmoins, la comparaison des deux groupes avec et sans obésité semble suggérer une efficacité moindre du dupilumab chez les patients obèses. Les EI y seraient également un peu plus fréquents. Les modifications pondérales étaient une observation inattendue pour laquelle une surveillance sous traitement pourrait être préconisée.

Composition du Jury :

Président du Jury et directeur de thèse :

Madame la Professeure Delphine STAUMONT-SALLÉ

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier CHOSIDOW

Madame la Professeure Cécile CHENIVESSE

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX