Université de Lille
Année Universitaire 2023/2024

Faculté de Pharmacie de Lille

**THESE**
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28 mai 2024**
**Par Mme. MONNEUSE Clémentine**

---

# Le Dupixent dans la prise en charge de l'asthme et de la dermatite atopique : Rôle d'accompagnement du pharmacien d'officine

---

**Membres du jury :**

**Président : CARNOY Christophe,** Professeur des Universités en immunologie, Faculté de pharmacie de Lille, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**
**DEMARET Julie**, Maître de Conférence- Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille, Université de Lille

**Membre extérieur et assesseur :**
**DECROOCQ Maxence,** Pharmacien adjoint, Pharmacie des Glatignies, Bavay

# Faculté de Pharmacie de Lille

**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**

**03 20 96 40 40**

**https://pharmacie.univ-lille.fr**

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

**Faculté de Pharmacie de Lille**
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**
**03 20 96 40 40**
**https://pharmacie.univ-lille.fr**

### Université de Lille

| | |
|---|---|
| Président | Régis BORDET |
| Premier Vice-président | Etienne PEYRAT |
| Vice-présidente Formation | Corinne ROBACZEWSKI |
| Vice-président Recherche | Olivier COLOT |
| Vice-président Ressources humaines | Bertrand DÉCAUDIN |
| Directrice Générale des Services | Anne-Valérie CHIRIS-FABRE |

### UFR3S

| | |
|---|---|
| Doyen | Dominique LACROIX |
| Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité | Hervé HUBERT |
| Vice-Doyenne Recherche | Karine FAURE |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine | Damien CUNY |
| Vice-Doyen International | Vincent DERAMECOURT |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie | Caroline LANIER |
| Vice-Doyen Territoire-Partenariats | Thomas MORGENROTH |
| Vice-Doyen Santé numérique et Communication | Vincent SOBANSKI |
| Vice-Doyenne Vie de Campus | Anne-Laure BARBOTIN |
| Vice-Doyen étudiant | Valentin ROUSSEL |

### Faculté de Pharmacie

| | |
|---|---|
| Doyen | Delphine ALLORGE |
| Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement | Anne GARAT |
| Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels | Emmanuelle LIPKA |
| Responsable des Services | Cyrille PORTA |
| Représentant étudiant | Honoré GUISE |
| Chargé de mission 1er cycle | Philippe GERVOIS |
| Chargée de mission 2eme cycle | Héloïse HENRY |
| Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche | Nicolas WILLAND |
| Chargé de mission Relations Internationales | Christophe FURMAN |
| Chargée de Mission Qualité | Marie-Françoise ODOU |
| Chargé de mission dossier HCERES | Réjane LESTRELIN |

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

## Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERLARBI | Karim | Physiologie | 86 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

## Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

**Maîtres de Conférences des Universités (MCU)**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | BOU KARROUM | Nour | Chimie bioinorganique | |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FRULEUX | Alexandre | Sciences végétales et fongiques | |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | LIBERELLE | Maxime | Biophysique - RMN | |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MENETREY | Quentin | Bactériologie - Virologie | |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | ROGEL | Anne | Immunologie | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | ROSA | Mickaël | Hématologie | |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

**Professeurs certifiés**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| Mme | KUBIK | Laurence | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

**Professeurs Associés**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | COUSEIN | Etienne | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | |
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

**Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | BOUDRY | Augustin | Biomathématiques | |
| Mme | DERAMOUDT | Laure | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | |
| Mme | GILLIOT | Sixtine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | |
| M. | GISH | Alexandr | Toxicologie et Santé publique | |
| Mme | NEGRIER | Laura | Chimie analytique | |

**Hospitalo-Universitaire (PHU)**

| | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | DESVAGES | Maximilien | Hématologie | |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | |

**Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | BERNARD | Lucie | Physiologie | |
| Mme | BARBIER | Emeline | Toxicologie | |
| Mme | COMAPGNE | Nina | Chimie Organique | |
| Mme | COULON | Audrey | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | DUFOSSEZ | Robin | Chimie physique | |
| Mme | KOUAGOU | Yolène | Sciences végétales et fongiques | |
| M. | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | |

**Enseignant contractuel**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |
| Mme | NDIAYE-BOIDIN | Maguette | Anglais |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques |

# Remerciements

**Monsieur Carnoy,** vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury. Je vous en remercie. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

**Madame Demaret**, je vous remercie d'avoir accepté de me suivre dans la rédaction de ce manuscrit et de m'avoir accordé une partie de votre temps. Merci également pour votre patience.

**Maxence**, merci pour ta transmission d'une partie de ton immense savoir, pour tes nombreux conseils lors des entrainements aux commentaires d'ordonnance, ta bienveillance.

**Mes parents**, merci de m'avoir soutenu du début à la fin de mes études, notamment lors de ma première année. Merci, pour les nombreux aller-retours effectués pour aller à Lille pour me soutenir dans les moments difficiles. Je n'aurai jamais assez de mots pour vous remercier pour tous ce que vous faites pour moi.

**Arthur et Elise**, merci d'avoir pris le temps de m'écouter et de m'avoir fait rire. J'espère que l'on continuera à garder notre complicité.

**Chloé, Élise, Claire et Ophélie**, merci pour tous les bons moments passés à la fac.

**Marion**, merci d'avoir partagé ton expérience qui m'a aidée au cours de la réaction de ma thèse.

**La pharmacie des Glatignies**, merci à tous de m'avoir accompagnée et conseillée tout au long de mes études. Grâces à vous, j'ai appris énormément. Et un merci tout particulier à **Claire et Nathalie**, de m'avoir fait confiance dès le début, de m'avoir formé. Je ne pourrai jamais oublier tout ce que vous avez fait pour moi, je vous suis extrêmement reconnaissante. Merci énormément.

# Table des matières


*Des maladies allergiques* ..... *17*

**Généralités** ..... **17**

**Physiopathologie de l'allergie** ..... **18**

**Diagnostic** ..... **21**

**Les causes** ..... **23**

*Dermatite atopique* ..... *27*

**Définition** ..... **27**

**Epidémiologie** ..... **27**

**Physiopathologie de la DA** ..... **28**
La génétique ..... 28
Altération de la barrière cutanée ..... 29
Dérèglement du SI ..... 32

**Manifestation clinique de la DA** ..... **34**
Généralités ..... 34
Chez le nourrisson ..... 34
Chez les enfants ..... 36
Chez les adultes et les adolescents ..... 38
Complications infectieuses ..... 39

**Diagnostic et évaluation de la sévérité de la DA** ..... **41**
Diagnostic ..... 41
Évaluation de la sévérité ..... 42

**Traitements de la dermatite atopique** ..... **45**
Dermocorticoïdes ..... 47
Tacrolimus ..... 50
Les émollients ..... 52
La ciclosporine ..... 53
La phototherapie ..... 53
Les anti-histaminiques ..... 53
Les anticorps monoclonaux inhibiteurs d'interleukine ..... 54
Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) ..... 54

*Asthme* ..... *56*

**Généralités** ..... **56**
Définition ..... 56
Epidémiologie ..... 56

**Physiopathologie** ..... **56**

**Les manifestations cliniques de l'asthme** ..... **59**

**Diagnostic de l'asthme** ..... **61**

**Traitement de l'asthme** ..... **65**
Le traitement de la crise d'asthme ..... 70
Les traitements de fond ..... 71

*La place du Dupilumab (Dupixent®) dans la prise en charge des patients atteints de ces pathologies* ..... *79*

**L'arrivée sur le marché français du médicament** ..... **79**

**Condition de délivrance** ..... **80**

**Présentation de la molécule et son mode d'action** ..... **82**

**La place du Dupixent dans la stratégie thérapeutique** ..... **86**
**Études sur l'efficacité** ..... **88**
**Essais dans la Dermatite atopique** ..... **88**
Essais SOLO 1 et SOLO 2 ..... 88
Étude CHRONOS ..... 91
Étude CAFE ..... 92
L'étude SOLO CONTINUE ..... 93
**Cas clinique dans la Dermatite atopique** ..... **94**
**Essais dans l'asthme** ..... **96**
**Posologie** ..... **102**
**Effets indésirables** ..... **103**
**Mode d'administration** ..... **104**
***Entretien pharmaceutiques et rôle du pharmacien d'officine*** ..... ***107***
**Conseils DA** ..... **108**
Avoir une hygiène adaptée : ..... 108
Hydrater sa peau : ..... 108
Se maquiller : ..... 109
Bien appliquer ses DC ..... 109
Limiter les éléments irritants ..... 110
**Conseils Asthme** ..... **111**
Pour les acariens ..... 111
Pour le pollen ..... 112
Pour les poils d'animaux ..... 112
Pour les cafards ..... 113
Pour les moisissures ..... 113
Pour l'asthme causé suite à une activité sportive ..... 114
Pour l'asthme professionnel ..... 114
Préventions des infections respiratoires ..... 115
Conseils chez les femmes enceintes ..... 115
**Entretien pharmaceutique des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés** ..... **116**
Entretien d'évaluation ..... 117
Entretien n° 1 : Principes du traitement ..... 117
Entretien thématique n°2 : Technique d'inhalation ..... 117
Entretien thématique n°3 : Effets du traitement ..... 118
Entretien thématique n°4 : Observance ..... 118
Entretien thématique n°5 : Facteurs déclenchants ..... 119
Entretiens de bilan et synthèse des conclusions ..... 119
**Accompagnement des patients sous biothérapies** ..... **120**

# Abréviations

- DA : Dermatite atopique
- Ac : Anticorps
- LyT : Lymphocyte T
- IgE : Immunoglobuline de type E
- HSI : Hypersensibilité de type I
- HSIV : Hypersensibilité de type IV ou retardée
- CD : Cellules dendritiques
- LB : Lymphocytes B
- IL : Interleukine
- CL : Cellules de Langherans
- Ig : Immunoglobines
- SI : Système immunitaire
- CC : Couche Cornée
- FLG : Filagrine
- JS : Jonctions serrées
- NMF : Natural Moisturing Factor
- Ag : Antigène
- SA : *Staphylococcus aureus* :
- HSIV : Hypersensibilité de type IV
- JAK/STAT : Janus Kinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription
- DC : Dermocorticoïdes
- TLSP : Lymphopoïétine Stromale Thymique
- CVF : Capacité vitale forcée
- VEMS : Volume Expiratoire Maximum à la première Seconde
- DEP : Débit expiratoire de pointe
- EFR : Épreuves fonctionnelles respiratoire
- SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
- GINA : Globale Initiative for Asthma :
- BDCA : Bronchodilatateur inhalé de Courte durée d'Action
- GSI : Glucocorticoïde inhalé
- BDLA : Bronchodilatateurs de Longue durée d'Action

# Introduction

L'asthme et la dermatite atopique (DA) sont des manifestations allergiques, qui se développent sur un terrain atopique, principalement, lors de l'enfance. Ces maladies inflammatoires chroniques touchent plusieurs millions de Français.

Malgré les traitements mis en place, on ne guérit ni de l'asthme, ni de la DA mais ils permettent d'espacer les crises et de mieux vivre avec ces pathologies chroniques au quotidien. Certains patients peuvent être atteints de formes sévères, ce qui rend les traitements de première ligne inefficaces ou insuffisants. Dans ce cas, des biothérapies peuvent être introduites comme le dupilumab (Dupixent®).

Dans ce contexte, le pharmacien a un rôle crucial à jouer dans l'accompagnement des patients atteints d'asthme et de DA. En effet, il peut sensibiliser sur les éléments déclenchants les crises, afin de limiter leur exposition, donner des conseils pour améliorer la prise du traitement. Dans certains cas, le pharmacien sera amené à réaliser des entretiens d'éducation pharmaceutique pour un suivi complet et optimisé du patient.

Dans ce manuscrit de thèse, je commencerai par traiter la physiopathologie de ces maladies. Puis, je parlerai de leurs traitements respectifs, en nous attardant en particulier sur la spécialité commune à l'asthme et à la dermatite atopique : le dupilumab. Enfin je parlerai des conseils à donner au comptoir ainsi que des entretiens pharmaceutiques mis en place par le pharmacien d'officine.

# Des maladies allergiques

## Généralités

La DA et l'asthme sont considérées comme des maladies allergiques. L'allergie étant une réaction excessive, inappropriée de notre organisme lors d'un contact avec un élément étranger qui est normalement bien toléré. (1)

A noter, que les manifestations cliniques de l'allergie ne sont pas seulement représentées par l'asthme et la dermatite atopique. Il existe d'autres manifestations tant au niveau cutané, avec l'urticaire par exemple qu'au niveau respiratoire avec la rhinite allergique voire parfois même des symptômes se déclarant de manière généralisée comme la réaction anaphylactique. (2)

Dans ce contexte, on peut évoquer la notion de terrain atopique chez ces patients touchés par diverses manifestations allergiques. L'atopie étant la prédisposition génétique à développer une réponse immunitaire excessive vis-à-vis d'un élément étranger à notre organisme : les allergènes. (3)

Les allergènes pouvant être à l'origine de ce type de réactions sont variés (par exemple : pollen, aliments, acariens, venins d'insectes, médicaments). (4)

La prévalence des maladies atopiques a augmenté lors des dernières décennies et touche actuellement jusqu'à 20 % de la population mondiale. Ces maladies paraissent étroitement liées. En effet, certaines études ont émis l'hypothèse d'un processus par lequel plusieurs maladies faisant partie de l'atopie se succèdent au cours de la vie. Il s'agit d'un processus appelé « marche atopique », comme représenté dans la figure 1. Cette appellation fait référence à une évolution dans le temps de la DA vers l'asthme et/ou la rhinite lors de l'enfance, faisant évoquer la DA comme première étape dans la marche atopique. (5)

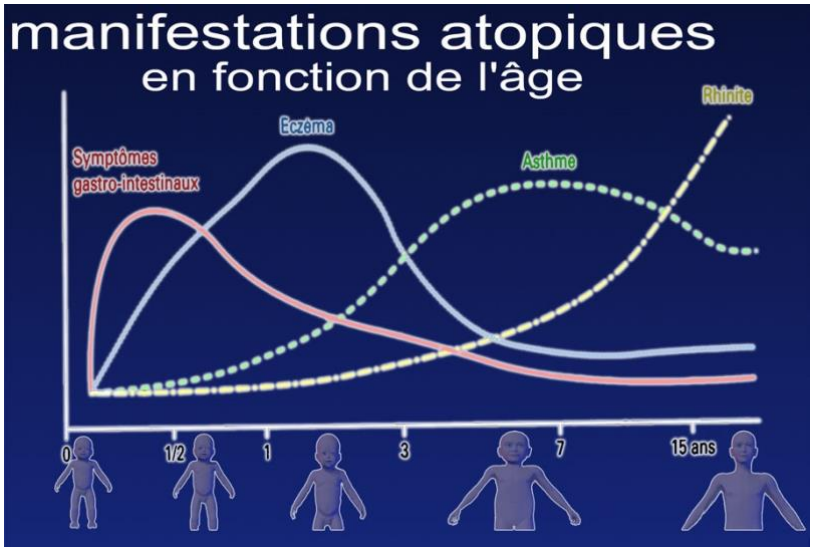



**Figure 1 Prévalence des manifestations de la marche atopique**
(6)

Malgré tout, ce paradigme de marche atopique est régulièrement remis en cause car jugé trop simple et à revoir. En effet, la plupart des études sur ce sujet ont été menées sur la base d'analyses statistiques transversales sur la population générale, ne prenant pas en compte l'hétérogénéité de la chronologie d'évolution des symptômes. Ainsi, l'hypothèse que les enfants atteints de DA développeront ensuite un asthme ou une rhinite pourrait représenter un phénotype spécifique. Mais le principe de la marche atopique continue d'être maintenu grâce à l'hypothèse suivante : un défaut d'intégrité de la barrière épidermique serait la principale cause de ces pathologies, dû à la mutation de la filaggrine, favorisant le passage des éléments extérieurs dans l'organisme, avec la DA comme point de départ. (5)

## Physiopathologie de l'allergie

Une prédisposition génétique ainsi que l'exposition à un allergène doivent être réunis pour que l'allergie se déclenche. (2)

Les anticorps (Ac) et/ou les lymphocytes T (LyT) sont les deux éléments pouvant être au cœur des réactions allergiques. Mais la majorité des allergies font intervenir des Ac spécifiques et notamment, les immunoglobulines de type E, (IgE). Ces allergies sont dites IgE-dépendantes, on les détaillera juste après.(2)

En temps normal, le rôle des IgE est de lutter contre les parasites. Elles sont présentes soit à l'état libre au niveau sanguin ou alors fixées à des cellules du système

immunitaire présentes de manière importante au niveau de la peau, des poumons ou même du tube digestif. Cela explique la localisation des manifestations allergiques. (2)

Le mécanisme immunologique de l'allergie IgE-dépendante appelée également réaction d'hypersensibilité de type I (HSI) ou immédiate est composée de deux phases :

- Une phase de sensibilisation en premier lieu, lors d'un premier contact avec l'allergène, comme représentée dans la figure 2. Lors de cette première phase, l'allergène va passer la barrière épithéliale au niveau cutané pour la DA et au niveau bronchique pour l'asthme. (7)

Puis cet allergène va être phagocyté par les cellules dendritiques (CD) qui vont ensuite migrer jusqu'aux ganglions lymphatiques les plus proches. Dans les ganglions, ces CD vont présenter l'allergène aux LyT dit naïfs et vont les polariser en LyT spécifiques et orientés vers une réponse allergique de type 2 ou Th2. (7)

Ensuite, il existe une coopération entre les LyT CD4+ Th2 et les lymphocytes B (LB) permettant d'activer les LB qui vont produire des IgE de manière préférentielle. Cette production préférentielle d'IgE est due à l'influence d'un environnement riche en interleukines (IL) Th2 comme l'IL-4, IL-5 et IL-13, et pauvre en IL-10 et TGFβ. Cela entraine un défaut en LyT et LB régulateurs responsables de la rupture de tolérance observée vis-à-vis d'un élément extérieur normalement inoffensif. (7)

Enfin, cette première phase s'achève par la fixation des IgE nouvellement produits sur leurs récepteurs de forte affinité : FcεRI présents sur les mastocytes et polynucléaires basophiles. Une fois l'IgE fixée sur la cellule, on dira qu'elle est sensibilisée. (7)

Cette phase de sensibilisation est tout à fait asymptomatique. Ainsi la mise en évidence chez un individu d'IgE spécifiques d'un allergène ne permet de conclure à un diagnostic d'allergie si le patient n'a pas présenté de symptômes associés. On parlera juste de sensibilisation. (7)

- Puis une phase effectrice dans un second temps, pendant laquelle les mastocytes sont rapidement activables par l'allergène en question. En effet lors

d'un nouveau contact avec l'allergène comme illustré dans la figure 2, celui-ci va être reconnu par les IgE fixées sur les mastocytes ou sur les polynucléaires basophiles. Cela aura pour conséquence l'agrégation des récepteurs aux IgE ou pontage, déclenchant une exocytose du contenu des granules sécrétoires des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

Dans un premier temps, il y a une libération de manière immédiate (en quelques minutes) de médiateurs préformés tel que l'histamine. Puis dans un second temps, il y a la libération de médiateurs néoformés de type médiateurs lipidiques. Ces vagues de libération successives vont contribuer à l'apparition des symptômes de l'allergie : éternuement, érythème, urticaire, œdème, vomissement, crise d'asthme… (7)

Puis à chaque nouveau contact avec l'allergène, le nombre de LyT CD4+ Th2 et LB spécifiques de celui-ci augmente. Ils vont continuer à libérer des IL de type Th2 et des IgE avec pour conséquence une amplification et une pérennisation de la réaction inflammatoire. En effet, à chaque nouveau contact, les lymphocytes mémoire seront de plus en plus nombreux. (8)

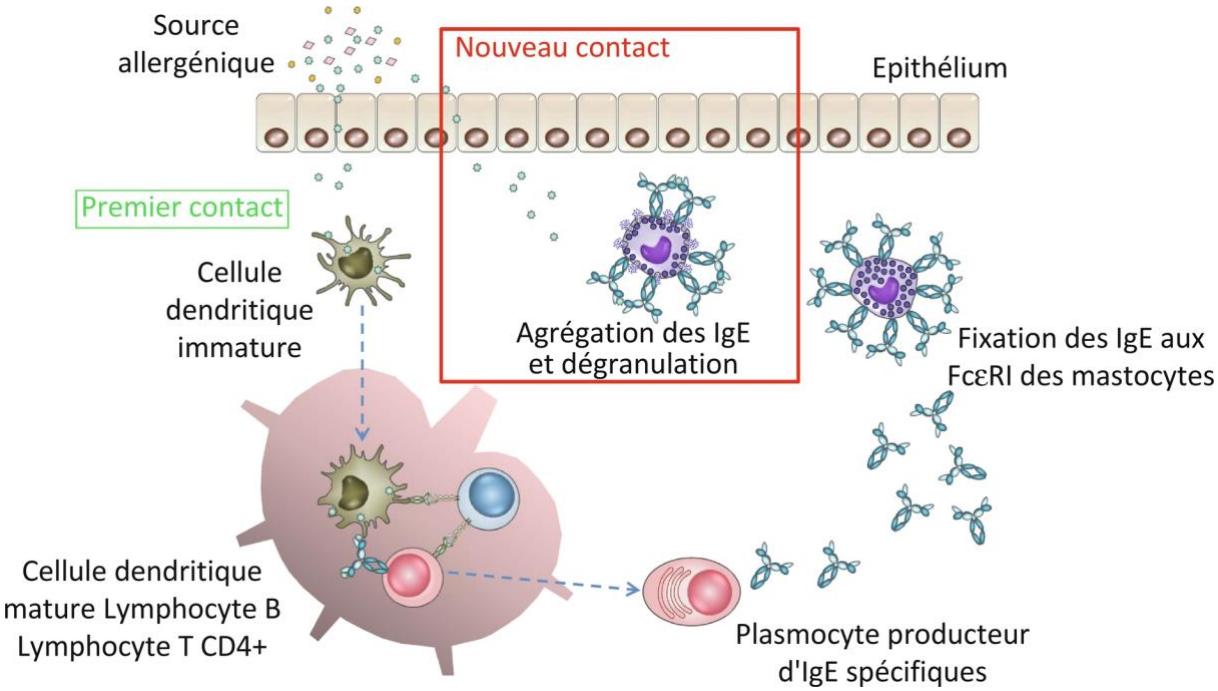



**Figure 2 Mécanisme cellulaire de l'hypersensibilité allergique immédiae retrouvée dans l'asthme et la dermatite atopique (7)**

## Diagnostic

Les tests allergologiques jouent un rôle très important dans le diagnostic de l'asthme et de la DA. Ces tests permettent, en cas d'origine allergique de la maladie, d'identifier le ou les allergènes responsables et donc si possible de limiter leur exposition.

Le bilan allergologique est prescrit par le médecin traitant et est réalisé par un médecin spécialiste, comme un allergologue ou même un pneumologue, dans le cas de l'asthme. (1)

Ce bilan est divisé en deux étapes. Tout d'abord, il convient de mettre en évidence la sensibilisation, en recherchant des IgE spécifiques de l'allergène incriminé.

A noter que l'on ne s'intéresse pas aux IgE totales, car leur dosage est peu représentatif. En effet, chez certains patients n'ayant aucune allergie, le taux d'IgE total est parfois plus élevé que chez les patients allergiques.

Les IgE spécifiques circulent dans le sang, permettant de les quantifier par un dosage sanguin. Néanmoins, la majorité des IgE spécifiques est fixée sur les cellules immunitaires, tels que les mastocytes et les polynucléaires basophiles, et ne sont donc pas à l'état libre dans le sang, rendant leur dosage parfois difficile. Notamment dans l'asthme, l'accessibilité des mastocytes pulmonaires est plus complexe. Dans ce cas, un test cutané, comme le Prick test est réalisé.

Le Prick test consiste à amener une goutte d'antigène (batterie standard ou au choix selon l'interrogatoire) sur la peau. Puis, on utilise une petite aiguille ou lancette pour traverser le derme en entrainant un peu de solution antigénique dans l'épiderme favorisant le contact de l'antigène avec les mastocytes muqueux. La réaction sera positive pour l'antigène testé si une papule, provenant de la libération d'histamine par les mastocytes sensibilisés et activés, apparaît. Ce résultat sera spécifique de des antigènes testés. Le résultat est lisible au bout de 15 minutes, témoignant d'une réaction immédiate et interprétable comme positif si cette papule a un diamètre de taille supérieure ou égale à 3 millimètres. (9) Un témoin positif et un témoin négatif

sont effectués afin de pouvoir comparer et interpréter correctement le résultat obtenu. Le témoin négatif est un Prick test au sérum physiologique et le témoin positif est un Prick test à l'histamine. (10)

Ce test est réalisé en première intention pour mettre en évidence une sensibilisation car c'est le plus spécifique avec une réponse très rapide. (9)

Cependant, lorsque le résultat du test cutané est discordant avec la clinique ou contre-indiqué, on préférera réaliser un dosage sanguin des IgE spécifiques qui sera plus sensible que le Prick test. Le Prick test n'est pas réalisable dans les cas de dermatose étendue ou dermographisme, une poussée d'eczéma ou d'asthme sévère ou instable ou encore une grossesse en cours ainsi que la prise de certains médicaments comme les anti-histaminiques entrainant la négativation du test cutané. Il faudra dans ce cas les arrêter quelques jours avant la réalisation du test. (1,9).

Le dosage des IgE spécifiques est réalisé grâce à une technique d'analyse appelée ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) indirect. Il s'agit d'une méthode de détection immunoenzymatique, permettant la mise en évidence de complexe antigènes-anticorps. Le principe étant : un antigène, spécifique des anticorps recherchés, dans notre cas les IgE, est fixé sur une plaque. Puis on met en contact l'antigène avec le sérum du patient. Si dans le sérum, des IgE spécifiques de l'antigène sont présents, elles vont se fixer et former un complexe antigènes-anticorps. Puis, on révèle ce complexe grâce à un anticorps anti immunoglobulines humaines couplé à une enzyme. Enfin, on ajoute un substrat spécifique de cet enzyme. Ce substrat se transforme et donne une coloration seulement si l'immunoglobuline à laquelle il est fixé a reconnu le complexe antigènes-anticorps formé. Puis grâce à la spectrophotométrie, on détermine le taux d'IgE présents en lien avec la coloration obtenue. La figure 3 résume les différentes méthodes ELISA, avec en b l'ELISA indirect. (11,12)

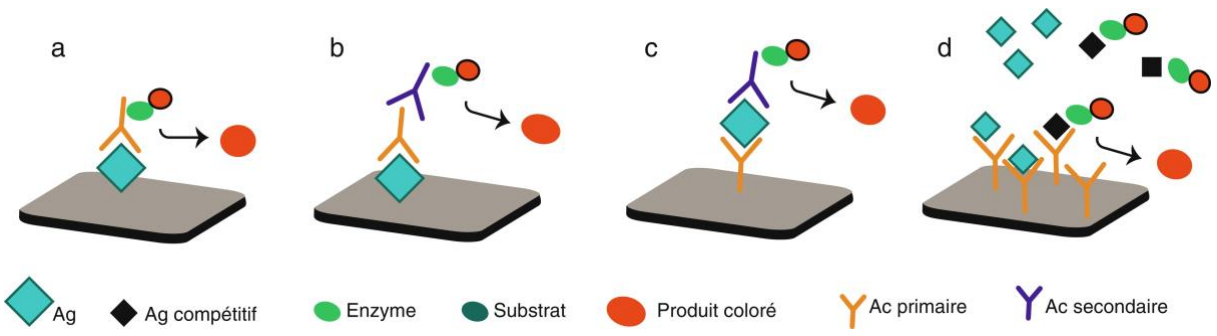



**Figure 3 Représentation des différentes méthodes ELISA(10)**

Les avantages du dosage des IgE spécifiques sont :

- qu'il ne présente aucun risque pour le patient car le contact avec l'allergène a lieu in vitro, donc pas de risque d'aggravation ou d'apparition d'une réaction aigue chez le patient,
- qu'il n'est pas faussé par la prise d'anti-histaminiques ou autres médicaments comme lors du Prick test car les IgE sont insensibles à la prise de ces médicaments. (13)

Une fois la sensibilisation mise en évidence, la deuxième étape consiste à démontrer le lien entre les symptômes d'allergie et l'allergène pour lequel le résultat de l'étape de sensibilisation est positif. C'est la clinique qui prime. En effet, on peut être sensibilisé à l'allergène du fait de la présence d'IgE spécifiques lors du dosage ou suite à un Prick test positif mais non allergique si pas de réaction clinique au contact de l'allergène. On peut également être non sensibilisé à un allergène mais présenter des symptômes au contact de celui-ci. (9)

## Les causes

L'incidence de ces pathologies peut être augmentée par certains facteurs génétiques comme la prédisposition génétique et l'atopie et d'autres facteurs exogènes comprenant la répartition géographique, les risques environnementaux tels que la pollution, le stress ou le statut socio-économique. On entend par « hypothèse de l'hygiène », le fait que dans notre mode de vie moderne actuel, avec nos habitudes d'hygiène, nous sommes moins en contact avec les différents antigènes présents dans notre environnement. Ainsi le système immunitaire (SI) réagirait de manière excessive face à des antigènes normalement tolérés. Faisant entendre qu'à l'inverse, une exposition précoce à divers antigènes de l'environnement limiterait l'apparition de réactions allergiques telles que l'asthme ou la DA. (4)

Cette hypothèse a été approfondie dans le cadre de recherches sur le lien entre le développement du SI et l'environnement, notamment en s'intéressant aux enfants Amish et Huttériens. (14)

Certaines expositions environnementales peuvent être associées à un risque d'asthme ou de maladies atopiques. Alors que d'autres expositions peuvent plutôt entrainer une protection. L'agriculture traditionnelle aurait des effets protecteurs contre

le développement de l'asthme et des allergies et d'autant plus si l'exposition a lieu dès le plus jeune âge. On parlerait de « l'effet ferme ». Cet « effet ferme » s'explique en grande partie par le contact précoce de l'enfant avec les animaux de la ferme, notamment les vaches et leurs microbes.

Cet « effet ferme » est basé sur des données obtenues en comparant deux populations agricoles américaines avec des ressemblances dans leurs histoires et leurs modes de vie et des différences dans la prévalence de l'asthme et de la sensibilisation allergique. Les enfants élevés dans une ferme Amish ont une prévalence plus faible comparée aux enfants des fermes Huttériennes. Ce constat est assez étonnant sachant les ressemblances entre ces deux populations. Néanmoins, les Amish vivent dans des fermes laitières unifamiliales et utilisent des méthodes agricoles traditionnelles avec l'utilisation de chevaux pour le travail sur le terrain et le transport. Alors que les Huttériens vivent dans de grandes fermes communales d'environ 15 à 25 familles et utilisent des technologies agricoles modernes et industrialisées.

On cherche donc à savoir pourquoi « l'effet ferme » est plus important chez les Amish.

Pour cela, des études ont été réalisées en comparant deux groups équivalents au niveau de la moyenne d'âge et du sexe : un groupe de 30 écoliers Amish et l'autre composé de 30 écoliers Huttériens. L'objectif était d'évaluer la prévalence de l'asthme grâce à des questionnaires et de l'atopie par la présence d'IgE spécifiques d'allergènes dans les deux groupes et de les comparer. Et ainsi de déterminer des différences tant au niveau de leur environnement, évalué en mesurant les niveaux d'endotoxines et d'allergènes dans la poussière présente dans leur maison, qu'au niveau de leur profils de réponse immunitaire représentés par l'expression de gènes dans le sang total, les réponses des cytokines et les cellules immunitaires présentes.

Après avoir écarté que la possibilité de la différence de prévalence des allergies entre les Amish et Huttériens soit due à des profils génétiques différents, l'attention fut portée aux différences dans les expositions environnementales.

Dans ces études, des comparaisons de la poussière en suspension dans l'air des maisons ont été analysées. Les niveaux d'allergènes n'étaient pas différents entre ces maisons mais les niveaux médians d'endotoxines étaient plus élevés chez les Amish. De plus ces études ont permis de montrer en utilisant pour chaque population le séquençage de l'ARN 16S (ARN bactérien) dans un échantillon de poussière de

matelas que les populations bactériennes étaient différentes. En effet la poussière Amish est représentée en majorité par les *Protéobactéries* alors que la poussière de matelas des Huttériens est composée en plus grande partie par des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes*.

Cela a permis de montrer que la charge et la composition microbiennes diffèrent entre les deux populations malgré des modes de vie assez ressemblants.

Les résultats de l'études sont les suivants :

-Aucun des enfants Amish et six enfants Huttériens soit 20% souffraient d'asthme.

-Les taux sériques totaux d'IgE spécifiques et le nombre d'enfants présentant des taux élevés d'IgE contre les allergènes courants étaient plus faibles chez les Amish.

-Chez les enfants Amish, l'étude met en avant une proportion plus importante de neutrophiles, une proportion diminuée d'éosinophiles mais une proportion identique en monocytes par rapport aux enfants Huttériens (figure 4). (14)

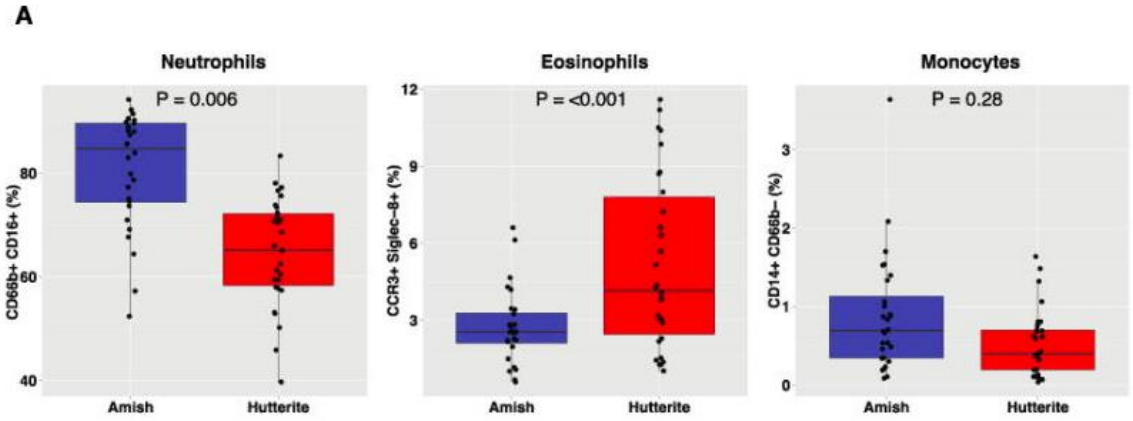



**Figure 4 Comparaison de la répartition des cellules du sang périphérique entre les Amish et Huttérites (déterminé par cytométrie en flux)(14)**

Grâce à cette étude sur les enfants Amish et Huttériens, on peut donc conclure qu'une différence d'exposition même minime peut être responsable d'une différence vis-à-vis de la stimulation et de l'éducation du SI. En effet les Amish sont un peu plus exposés à l'environnement comparés aux Huttériens mais ils développent moins d'allergies et leur SI est beaucoup plus tolérant.

Les facteurs génétiques (prédisposition génétiques et atopie) comme évoqués précédemment entrent également en compte dans le développement d'une allergie. En effet, certaines études familiales mettent en évidence que les jumeaux

homozygotes sont plus nombreux à développer chacun une allergie que les jumeaux dizygotes. De plus dans certaines familles, le taux de transmission de l'allergie des parents aux enfants peut monter jusque 75%. Néanmoins, l'augmentation des allergies au cours de ces trente dernières années ne peut pas être expliquée par une modification irréversible du génome, car cette période est trop courte pour observer des transmissions de gènes de l'allergie sur plusieurs générations. Mais, une modification de la transcription du génome peut l'expliquer. On appelle ça l'épigénétique. (7,10,15) L'épigénétique correspond à des modifications biochimiques sur l'ADN ou les protéines qui constituent l'ADN comme l'ajout de groupements méthyles. Ces groupements modifient l'expression des gènes sans changer la séquence d'ADN. Ces modifications épigénétiques sont la conséquence de l'exposition à différents facteurs environnementaux. Elles sont réversibles mais elles peuvent être transmises sur une génération, du parent à son enfant, par exemple. On parle donc de facteurs épigénétiques prédisposants à l'allergie plutôt que de gènes spécifiques de l'allergie. (16)

# Dermatite atopique

## Définition

La DA, aussi appelée eczéma atopique, est une dermatose chronique inflammatoire de la peau. Elle se développe préférentiellement chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister voire apparaître parfois à partir de l'adolescence ou même à l'âge adulte. Elle est caractérisée par une sécheresse cutanée associée à des rougeurs, des démangeaisons, des vésicules, des suintements et des croûtes qui évoluent par poussées entrecoupées de phases de rémission au cours desquelles la sécheresse cutanée sera toujours présente. (17)

## Epidémiologie

Au niveau national, la DA affecte 15% des enfants et 4% des adultes. C'est la maladie de la peau la plus fréquente en France après l'acné. Cela concerne au total 2 millions de Français. Cent mille Français souffrent d'eczéma sévère. Le nombre de malade a triplé au cours de ces 30 derniers années. (18)

Au niveau international, le programme de recherche épidémiologie, ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), établi en 1991, a effectué une étude incluant plus de 100 pays, dont la France et près de deux millions d'enfants. Cette étude associée à d'autres a mis en évidence une prévalence de la DA entre 8 et 9% chez les 6-7 ans, et de 10% chez les 13-14 ans. (17)

En Europe, les résultats des questionnaires donnent des prévalences pouvant varier de 7 à 28%, alors que les études médicales, elles se situent plutôt entre 6 et 16%.(17) Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que les critères de diagnostic n'incluent pas les mêmes indicateurs donc les résultats sont sensiblement différents. Néanmoins, la convergence de ces différentes études plaide en faveur d'une augmentation de la prévalence de la DA entre 1960 et 1990 dans les pays industrialisés. (17) (19) (Figure 5)

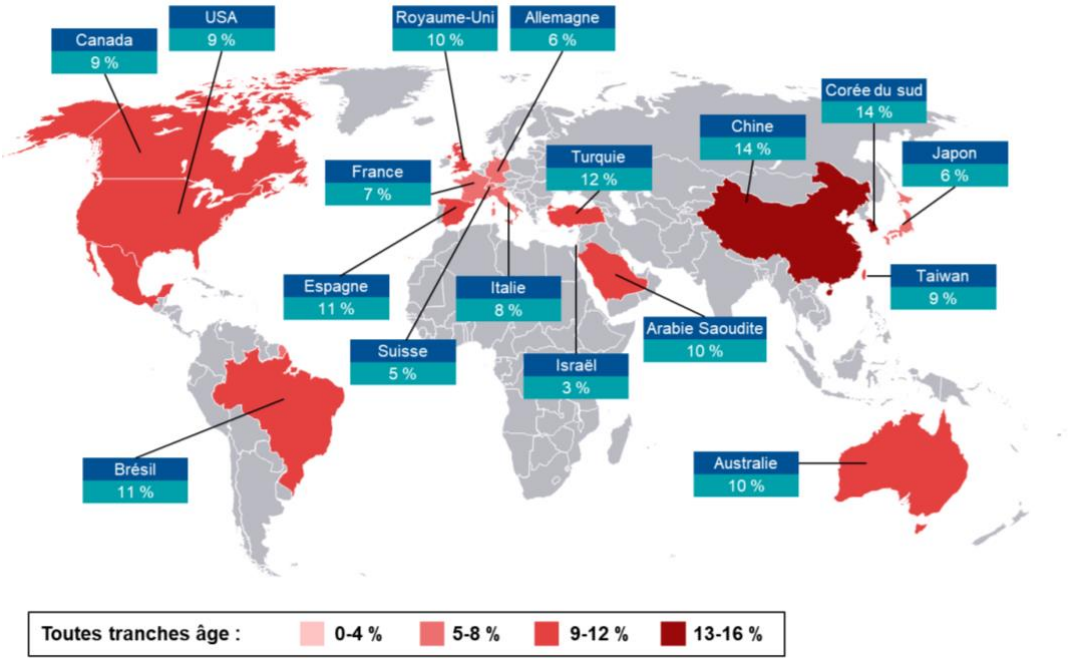



**Figure 5 La prévalence de la DA dans le monde**
(19)

Concernant la DA de l'adulte, sa fréquence a augmenté depuis le début des années 2000. Dans certaines études, on peut constater que les enfants ayant déclaré une DA à un âge plus tardif ou ayant déclaré une DA sévère au cours de l'enfance étaient plus susceptibles de continuer à avoir des poussées de DA à l'âge adulte. (20)

## Physiopathologie de la DA

La physiopathologie de la DA est assez complexe, elle associe plusieurs éléments dont une composante génétique, une altération de la barrière cutanée, un dérèglement du système immunitaire ainsi qu'un déséquilibre de la flore cutanée. De plus, des facteurs environnementaux comme l'exposition importante aux allergènes présents autour de nous dans l'air ou dans l'alimentation doit être pris en compte dans la physiopathologie.(21)

### La génétique

Comme vu dans la partie sur les maladies allergies, la génétique est un facteur de risque important dans la DA. En effet, on observe que lorsqu'un des deux parents souffre de DA, le risque pour l'enfant d'être atteint de DA est multiplié par trois. Ce risque est d'autant plus important lorsque les deux parents sont atteints, il est multiplié par cinq. De plus, le risque de développer une DA pour des jumeaux lorsque l'un est

atteint est compris entre 72% et 86% pour des jumeaux monozygotes et entre 21% et 23% des jumeaux dizygotes. (21)

Deux principaux groupes de gènes de susceptibilité à la DA ont été identifiés :

- Des gènes codant pour des protéines structurelles et fonctionnelles de l'épiderme, voir le paragraphe « Altération de la barrière cutanée »
- Des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire. (21)

## Altération de la barrière cutanée

Dans un premier temps, nous allons faire un bref rappel de l'anatomie de la peau.

La peau est constituée de trois couches, de la plus externe à la plus interne, on distingue l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 6).

Nous allons nous intéresser à l'épiderme, puisqu'il est en contact direct avec l'environnement extérieur. L'épiderme est composé de 4 couches principales : la couche basale, la couche épineuse, la couche granuleuse puis la couche cornée (CC), comme représenté dans la figure 6 ci-dessous .(22)

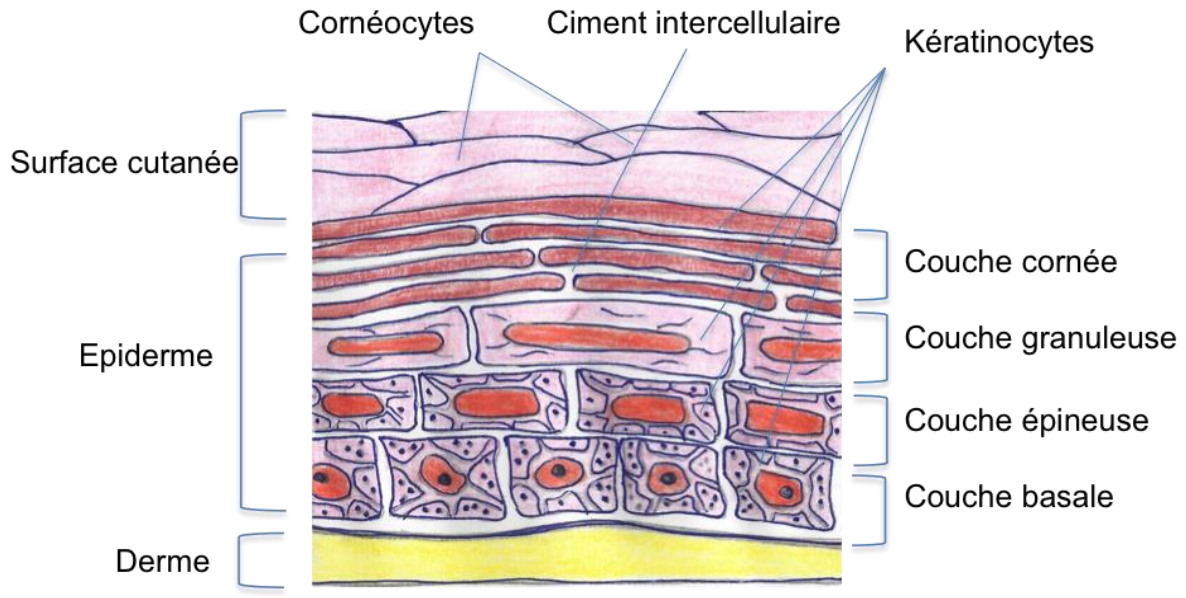



**Figure 6 Représentation des différentes couches de l'épiderme cutané(23)**

L'épiderme est composé à 80% de cellules appelées les kératinocytes. Ces kératinocytes migrent à travers l'épiderme depuis la couche basale où ils se forment jusqu'à la CC où ils desquament. Tout au long de leur migration au travers des différentes couches, ils changent de morphologie. Par exemple, au niveau de la CC, ils deviennent des cornéocytes, cellules mortes aplaties, dépourvues de noyaux et organisées de manière compacte en une vingtaine de couches. (24)

Ces cornéocytes sont reliés entre-eux par un ciment intercellulaire composé de lipides tels que des céramides, des acides gras, du cholestérol, formant un ensemble cohésif. On compare d'ailleurs souvent la CC à un mur de briques avec les cornéocytes qui représentent les briques séparées par un ciment (ici, le ciment intercellulaire). (25)

Les 20 % de cellules épidermiques restantes sont les mélanocytes, les cellules de Langherans (CL), ainsi que les cellules de Merkel.

En plus des cellules, on retrouve des protéines qui ont un rôle important dans la différenciation des kératinocytes ainsi que dans l'intégrité de l'épiderme telles que la filaggrine (FLG) et protéines de jonctions serrées (JS) par exemple. (24)

Nous allons d'abord évoquer la FLG qui provient de la profilaggrine. Cette profilaggrine, présente dans la couche granuleuse, va subir plusieurs transformations : phosphorylation, déphosphorylation, puis protéloyse (Figure7). On obtient alors des monomères de FLG associés aux filaments de kératine, permettant une certaine cohésion cellulaire. Cette association FLG-kératine sera disséminée dans la couche transitionnelle (entre la couche granuleuse et la couche cornée), entrainant la libération des monomères de FLG. Enfin, dans la CC, ces monomères de FLG libres vont subir une protéolyse et former ainsi les facteurs naturels d'hydratation, appelés aussi, en anglais Natural Moisturing Factor (NMF). Ces étapes de formation de la FLG sont illustrées dans la figure 7 ci-dessous. (26)

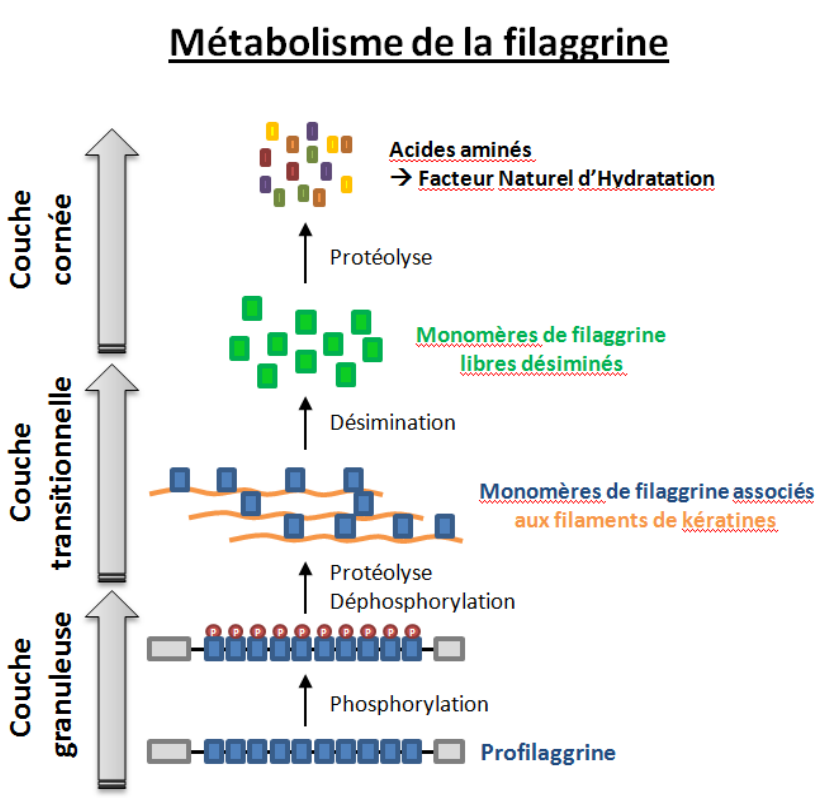



**Figure 7 Les étapes de formation de la filaggrine(26)**

A noter que le NMF est un ensemble d'acides aminés, et de substances hygroscopiques qui attirent l'eau à la surface de la peau, entrant dans la composition du film hydrolipidique, assurant l'hydratation de la peau. (21)

Les protéines de JS sont présentes dans la couche granuleuse. Elles relient les cellules de l'épiderme entre-elles. Cela permet de contrôler le passage de l'eau, des ions et des solutés.(21)

L'ensemble des éléments évoqués précédemment tels que les cornéocytes et le ciment intercellulaire, la FLG, les NMF, et les protéines de JS, participent à la formation d'une barrière épidermique étanche et cohésive. Cette barrière permet notamment de limiter le passage d'antigène (Ag) au travers de la peau, de contrôler la perte en eau par voie transcutanée et de maintenir le pH de la peau.

Malheureusement, chez certains individus atteints de DA, il est possible de rencontrer des mutations sur ces différents éléments entrainant leur absence ou une perte de leur fonction avec pour principales conséquences : une augmentation des pertes cutanées en eau, rendant la peau sèche, appelée xérose cutanée, une

modification du pH déséquilibrant le microbiote cutané et favorisant le développement de bactéries pathogènes tel que *Staphylococcus aureus* (SA), ainsi qu'une diminution de la cohésion cellulaire favorisant le passage des Ag, responsable d'une sollicitation excessive du SI. (21)

### Dérèglement du SI

Comme évoqué ci-dessus, les Ag vont pénétrer plus facilement à l'intérieur de l'organisme entrainant une réaction d'hypersensibilité retardée, appelée Hypersensibilité de type IV (HS IV) (Figure 8) mais également une hypersensibilité immédiate, dite HS I dans une moindre mesure. L'Hypersensibilité retardée se déroule en deux étapes :

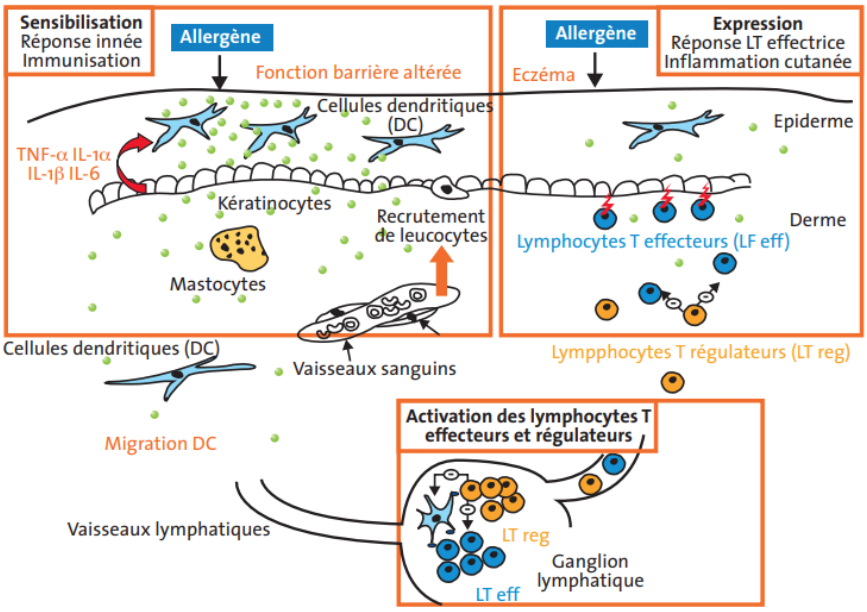



**Figure 8 : Physiopathologie de la DA avec zoom sur l'hypersensibilité de type IV(27)**

-La sensibilisation (Figure 8): l'allergène passe la barrière cutanée en raison de l'épiderme poreux caractéristique des patients atopiques comme vu dans le paragraphe « Altération de la barrière cutanée ». Cet allergène est pris en charge par des CD. Ces CD se dirigent jusque dans les ganglions lymphatiques les plus proches où elles vont présenter les allergènes aux LyT naïfs. Cela va entrainer une différenciation majoritaire de ces LyT naïfs en LyT effecteurs (LyT eff) de type Th2 spécifiques de l'allergène auquel ils ont été sensibilisés. Il y aussi une différenciation en LyT eff de type CD8+. Dans une moindre mesure, les LyT naïfs se différencient en

LyT régulateurs (LyT reg). Ces LyT eff et LyT reg migrent ensuite vers les tissus muqueux et le derme.

-L'expression (Figure 8) : cette phase se déclenche à chaque fois que l'individu est en contact avec l'allergène spécifique des LyT sensibilisés vu précédemment. Les LyT eff de type Th2 produisent des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) en phase aiguë (phase inflammatoire). Et les LyT eff CD8+ vont lyser les cellules de la barrière cutanée.

Ensuite l'IL-4 et 13 stimulent la voie JAK/STAT (Janus Kinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription). Cette voie permet l'expression de molécules d'adhésion endothéliales permettant d'attirer les éosinophiles, les basophiles et les LyT et LB au niveau tissulaire, permettant la mise en place d'une réponse inflammatoire locale. A leur tour, les LB libèrent des IgE permettant la sensibilisation des mastocytes et éosinophiles. Lors d'un second contact avec l'allergène il y aura dégranulation de ces mastocytes et éosinophiles sensibilisés. C'est hypersensibilité immédiate ou de type I Cf. physiopathologie des maladies allergiques.

De plus, l'IL-4 et 13 inhibent l'expression de certaines protéines de l'épiderme tel que la FLG, affaiblissant encore une fois la barrière cutanée, renforçant donc cette pénétration cutanée des agents pathogènes.(28–30)

En parallèle, les LyT reg régulent l'activité des LyT eff au niveau des ganglions et au niveau cutané, soit par destruction des cellules effectrices de l'inflammation par cytotoxicité directe, soit par la libération de cytokines anti-inflammatoires.

Lorsque les LyT reg sont en quantité suffisante, ils permettent de limiter l'expansion des plaques, ainsi que la gravité des lésions (phase chronique). Mais lorsque leur quantité diminue, leur contrôle sur les LyT eff de type Th2 est moins important favorisant les poussées inflammatoires de DA. (27)

## Manifestation clinique de la DA

### Généralités

Lors d'une poussée, les lésions de la DA évoluent selon quatre phases :

- Dans un premier temps, on voit apparaitre des plaques rouges et chaudes plus ou moins grandes avec des bords non délimités, qui entrainent de fortes démangeaisons.

- Dans un second temps, des petites vésicules remplies d'un liquide clair apparaissent. Les démangeaisons sont toujours présentes. Suite au grattage, il peut y avoir une rupture des vésicules, ce qui va provoquer un suintement.

- Puis des petites croûtes jaunâtres se forment. Elles partiront avec le temps pour laisser des plaques rouges et lisses couvertes de fines pellicules.

En dehors de ces poussées, les lésions laissent place à une peau sèche, appelée peau atopique. Au cours du temps, la peau abimée s'épaissit et devient plus foncée, c'est la lichenification. Lorsque les signes cliniques persistent plus de 6 mois, on peut parler de DA. (31)

La localisation des plaques va différer selon l'âge du patient.

### Chez le nourrisson

Chez le nourrisson, les lésions seront plutôt localisées dans un premier temps et de manière symétrique au niveau des zones convexes du visage comme les joues (Figure 9) et le front. Elles peuvent être également situées au niveau du cuir chevelu, des bras, le devant des jambes, ainsi que sur le tronc (Figures 10 et 11). A noter que les régions des sourcils, du nez et du contour de la bouche sont épargnées. Les excoriations cutanées causées par le prurit sont très fréquentes. Elles peuvent également s'infecter. (31,32)

**Figure 9 DA mineure du nourisson avec érythème modéré des joues (32)**

**Figure 10 DA sévère de nourrisson avec atteinte du visage, du tronc et des membres supérieurs (32)**

**Figure 11 DA sévère du nourrisson avec atteinte du visage, du tronc et des membres supérieurs et inférieurs(32)**

## Chez les enfants

Chez les jeunes enfants de plus de 2 ans, les plaques seront présentes dans les plis des genoux (Figure 12) et des coudes (Figure 13), sur les mains et les pieds ainsi que sur les poignets. Ces lésions seront moins suintantes que chez les bébés. De plus, on peut retrouver des zones lichénifiées peu sensibles aux traitements, apparaissant notamment chez le grand enfant. Dans certains cas, lorsque le prurit est très important, il peut y avoir des retentissements sur la qualité de vie des enfants avec des troubles du sommeil, de la fatigue voire même un retard de croissance. (31,33)

**Figure 12 DA modérée de l'enfant avec atteinte des creux poplités (32)**

**Figure 13 DA modérée de l'enfant avec atteinte des plis du coude** (32)

Sur la figure 13, on peut observer les excoriations dues au grattage, qui représentent une porte d'entrée pour de potentielles infections. Cf – Complications infectieuses (32)

Les différences de localisations en fonction de l'âge de l'enfant sont représentées dans la figure 14 ci-dessous.

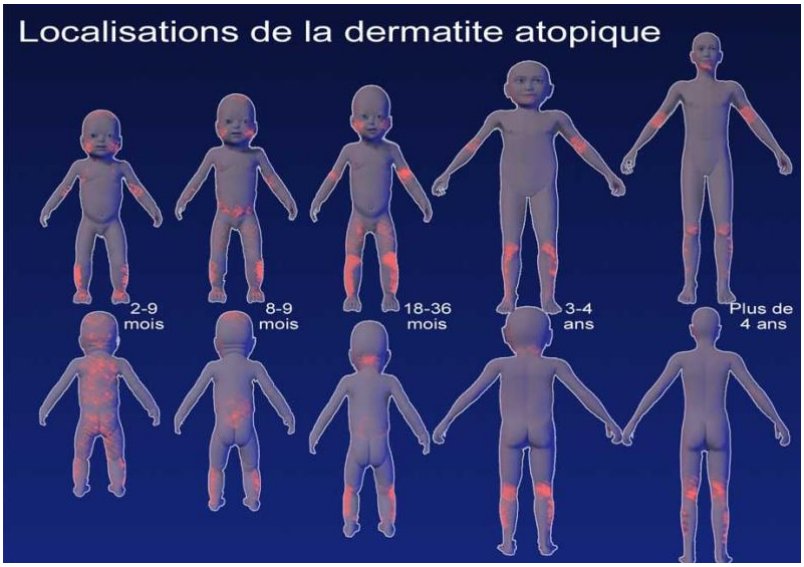



**Figure 14 Localisation des lésions chez le nourrisson et le jeune enfant (6)**

Chez les adultes et les adolescents, les lésions seront présentes notamment au niveau de la tête, du cou (Figure 15) mais également sur les bras et les jambes. (Figures 16 et 17). On notera que les lésions des membres seront lichénifiées. On peut aussi voir apparaître une sécheresse de la peau de la paume des mains et des pieds, des fissures de la pulpe des doigts, ainsi que des lésions qui peuvent s'étendre jusqu'aux poignets. (31,32)

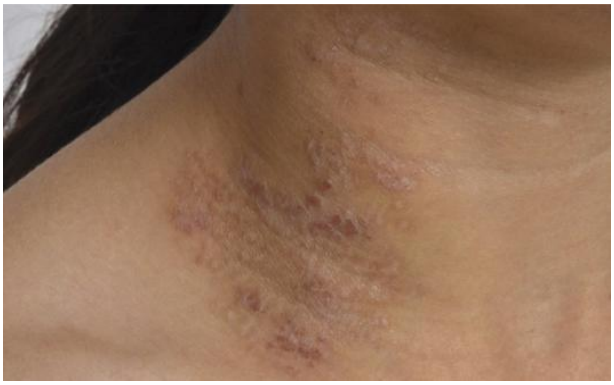


**Figure 15 DA modérée de l'adolescent, lésions lichénifiées du cou avec épaississement et hyperpigmentation(32)**

**Figure 16 DA sévère du préadolescent avec atteinte des membres inférieurs (32)**

Sur la figure 17, on peut observer des lésions érythémateuses, lichénifiées, suintantes et excoriées. (32)

**Figure 17 DA sévère de l'adolescent en poussée avec érythème diffus des deux membres inférieurs et lichénification des régions poplitées (32)**

## Complications infectieuses

### Surinfection par le *Staphylocoque doré* ou *Staphylococcus aureus*

Chez les patients atteints de DA, les infections causées par *Staphylococcus aureus* sont assez fréquentes. En effet, les plaques sont prurigineuses, donnant envie au patient de se gratter, cela fragilise encore plus la barrière cutanée, véritable porte d'entrée pour les bactéries. Le diagnostic clinique peut-être néanmoins difficile. On peut apercevoir un écoulement purulent, des lésions vésiculobulleuses et des croûtes jaunes (Figures 18 et 19).(32)

**Figure 18 Impétignisation d'une DA(32)**

**Figure 19 Croûtes jaunes évocatrices de la surinfection bactérienne (32)**

### Surinfection par le *virus de l'herpès* (HSV-1)

Cette complication est classique chez les patients atteints de DA mais elle reste rare. Elle concerne 5% des patients. Elle se caractérise par une aggravation brutale de la DA, accompagnée de l'apparition de lésions vésiculeuses multiples, évoluant en érosion cutanée, parfois recouvertes d'une croûte. (Figure 20)

La propagation de ce virus est plutôt rapide, même en dehors des poussées de DA. Cela s'explique par la physiopathologie même de la DA. La surinfection herpétique peut survenir suite à une primo-infection chez le jeune enfant, ou lors d'une récurrence herpétique ou même après un contact avec un sujet porteur de l'herpès. (32)

**Figure 20 Surinfection herpétique d'une DA avec atteinte au niveau du pli du cou(32)**

## Diagnostic et évaluation de la sévérité de la DA

### Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique. On peut utiliser les critères de Hanifin et Rajka revus et simplifiés par United-Kingdom working party. Selon les critères de Hanifin et Rajka, il faut trois critères majeurs et au moins trois critères mineurs pour diagnostiquer une DA.

Les critères majeurs sont :

- Le prurit
- La morphologie et distribution typique (lichénification des plis de flexion ou aspect linéaire chez l'adulte, atteinte du visage et des faces d'extension chez les enfants et les nourrissons).
- Dermatose chronique ou récidivante
- Histoire personnelle ou familiale d'atopie (asthme, rhinite allergique, DA)

Les critères mineurs sont :

- Xérose
- Ichtyose/hyper-linéarité palmaire / kératose pilaire
- Réactions cutanées d'hypersensibilité immédiate (type 1)
- Élévation des IgE sériques
- Début à un âge précoce
- Tendance aux infections cutanées (en particulier *Staphylocoque doré* ou à *Herpès simplex*) en rapport avec une altération de l'immunité à médiation cellulaire
- Eczéma des mamelons

- Chéilites
- Conjonctivite récidivante
- Repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- Kératocônes
- Cataracte sous-capsulaire antérieure
- Pigmentation sous-orbitaire
- Pâleur faciale/erythème facial
- Pytiriasis alba
- Plis à la partie antérieure du cou
- Prurit à la transpiration
- Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques
- Aggravation périfolliculaire
- Intolérance alimentaire
- Évolution influencée par l'environnement et/ou les facteurs émotionnels
- Dermographisme blanc. (34,35)

### Évaluation de la sévérité

Une fois le diagnostic posé, il convient de déterminer la sévérité des lésions du patient afin de mettre en place le traitement le plus adapté, et par la suite voir l'évolution des lésions sous traitement par une réévaluation de manière régulière. Pour cela, il existe différents outils d'évaluation, en fonction de l'atteinte cutanée, on obtiendra un score qui reflètera l'importance des lésions ainsi que le retentissement de la maladie sur la qualité de vie. Il existe différents scores : le SCORAD, l'EASI, le SASSAD.

#### *Le SCORAD*

Le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) est l'outil le plus utilisé. Ce score prend en compte les observations cliniques du médecin ainsi que celles du patient avec :

- A : la surface corporelle touchée par la DA
- B : la sévérité des 6 signes cliniques (érythème, induration/papules, suintement/formation de croûtes, excoriation, lichénification, sécheresse)
- C : le prurit et les troubles du sommeil rapportés par le patient

L'établissement de ce score se fait en quelques minutes. Cela permet au médecin d'ausculter régulièrement son patient et donc de comparer le score obtenu avec les scores précédents pour en conclure sur l'efficacité des traitements.
Le score s'étend de 0 à 103 (état le plus sévère) (36). Le tableau 1 permet d'aider le médecin à calculer le score de SCORAD.

**Tableau 1 Gravité de la maladie déterminée par le score clinique (32)**

| SCORAD | Gravité | |
|---|---|---|
| < 15 | Mineure | Sécheresse cutanée mineure, eczéma peu étendu et peu inflammatoire, prurit mineur, peu ou pas de trouble du sommeil : qualité de vie peu altérée |
| 15–40 | Modérée | Sécheresse cutanée modérée, eczéma modérément étendu et inflammatoire, prurit modéré à sévère, troubles modérés du sommeil : qualité de vie altérée |
| > 40 | Grave | Sécheresse cutanée sévère, eczéma étendu et/ou très inflammatoire, prurit sévère, trouble du sommeil important : qualité de vie très altérée |

Une fiche de la Société française de Dermatologie est également à disposition du médecin pour faciliter la détermination de ce score (voir annexe 1 : SCORAD)

### *EASI*

Le score américain *EASI* (Eczema Area and Severity Index) a été développé à partir du score PASI (Psoriasis Area and Severity Index) utilisé pour le psoriasis. L'EASI détermine l'étendue de l'eczéma au niveau des régions suivantes : tête/cou, torse, bras/jambes.

De plus, il mesure la sévérité des signes cliniques suivants : érythème, induration/papules, excoriation, lichénification. Le score s'étend de 0 à 72 (état le plus altéré), permettant de déterminer différents stades de gravité. (36)

**Tableau 2 Détermination du score EASI(36)**

| DERMATITE ATOPIQUE | Légère | Modérée | Sévère |
|---|---|---|---|
| Score EASI | 1-7 | 7-21 | >21 |

### *SASSAD et IGA*

Le score *PGA* (Physians Global Assessment) est une évaluation globale par le médecin qui peut être nommé l'IGA (Investigator's Global Assessment) et complète le score britannique SASSAD (Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis). L'IGA met en évidence la gravité des lésions sur une échelle de 5 ou 6 points. Par « lésion », on entend érythème, infiltration, papules, suintement, formation de croûtes. Un score égal à 0 signifie qu'il n'y a pas de lésions, appelé également patient blanchi. Même si la fiabilité de cette échelle n'a jamais été confirmée, elle reste néanmoins très utilisée. (36)

Le *SASSAD* est également un score permettant de déterminer la gravité de la DA, en évaluant six zones du corps : bras, mains, jambes, pieds, tête et cou. Pour chaque zone, on recherche six manifestations cutanées : érythème, exsudation, excoriation, sécheresse, fissuration et lichénification, et pour chacune de ces manifestations on leur donne une note allant de 0 absent, 1 léger, 2 modéré et 3 sévère. La note maximale est 108. (37)

Il existe d'autres outils comme le *NRS*, le *DLQI* et enfin *l'ADCT*.

Le *NRS* (Numerical Rating Scale) est une échelle allant de 0 à 10, permettant au patient de quantifier l'intensité du prurit, avec 0 qui correspond à aucune démangeaison et 10 qui reflète un prurit intense. Il y a une bonne corrélation entre le score NRS et la sévérité de la maladie. (36)

**Tableau 3 Détermination du score NRS(36)**

| DERMATITE ATOPIQUE | Légère | Modérée | Sévère |
|---|---|---|---|
| NRS du prurit | < ou = à 3 | 4-6 | >ou = à 7 |

Le *DLQI* (Dermatology Life Quality Index) permet quant à lui d'évaluer la qualité de vie des patients atteints de pathologies dermatologiques et non pas spécifiquement

de la DA. Ce score est robuste et plutôt simple à utiliser, il permet d'évaluer les conséquences de la maladie sur le quotidien des patients atteints. Le score s'étend d 0 à 30 (qualité de la vie la plus altérée). Il est corrélé avec la gravité de la DA. (36)

**Tableau 4 Détermination du score DLQI(36)**

| DERMATITE ATOPIQUE | Légère | Modérée | Sévère |
|---|---|---|---|
| Score DLQI | < ou = 5 | 6-10 | >ou = à 11 |

Un document d'aide pour établir le DLQI a été rédigé par la Société française de Dermatologie (Annexe 3).

*L'ADCT* (Atopic Dermatitis Control Tool) est un nouveau score qui permet au patient d'évaluer sa maladie lui-même. C'est un auto-questionnaire. Ce questionnaire va favoriser les échanges patients-médecin, permettant au patient de mieux expliquer son point de vue sur l'évolution de sa maladie. Dans l'ADCT, les signes cutanés, les symptômes, et le niveau de la qualité de vie au cours de la semaine précédente (fréquence et intensité des démangeaisons, sévérité globale des symptômes, niveau de gêne de la DA, impact sur le sommeil, incidence sur les activités quotidiennes, incidence sur l'humeur et les émotions) sont abordés dans le but d'évaluer si la maladie est contrôlée par le traitement mis en place ou si au contraire il faut changer de traitement pour cause d'inefficacité.(36)

En annexe 4, nous pouvons retrouver une fiche conseil expliquant l'intérêt de l'ADCT pour le patient, ainsi que la grille de calcul pour le score.

## Traitements de la dermatite atopique

La stratégie de prise en charge des patients atteints de DA consiste dans un premier temps à traiter les phases de poussées inflammatoires en utilisant en première intention les dermocorticoïdes (DC) et le Tacrolimus topique (inhibiteur de calcineurine) en deuxième intention. Les DC peuvent également intervenir lors d'une démarche proactive c'est-à-dire en prévention des poussées, grâce à une utilisation systématique à jour fixe deux à trois fois par semaine dans les zones régulièrement atteintes. Les émollients ont également une place importante dans la prise en charge de la DA, ils permettent de compenser le déficit structurel et fonctionnel de la CC et permettent d'augmenter la durée des phases de rémission.

En cas d'échec de traitement local seul utilisé de manière correcte ou d'eczéma sévère, la photothérapie ainsi que des traitements systémiques comme la ciclosporine, dupilumab, ou les inhibiteurs de JAK pourront être envisagés. (Figure 21)

Les antihistaminiques pourront être incorporés à la stratégie thérapeutique pour calmer le prurit notamment. (38,39)

Ci-dessous sont représentées sous forme de diagramme les recommandations de prise en charge de la DA chez l'adulte et chez l'enfant (Figure 21). A noter qu'il manque ici les nouveaux traitements arrivés plus récemment sur le marché tels que les anticorps monoclonaux inhibiteurs d'interleukine comme tralokinumab (ADTRALZA®) et dupilumab (DUPIXENT ®), les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) : baricitinib (OLUMIANT®), upacitinib (RINVOQ®), Abrocitinib (CIBINQO®). Certains immunosuppresseurs sont également utilisés hors AMM : Azathioprine, Mycophenolate mofétil et le Méthotrexate que l'on ne détaillera pas. (39,40)

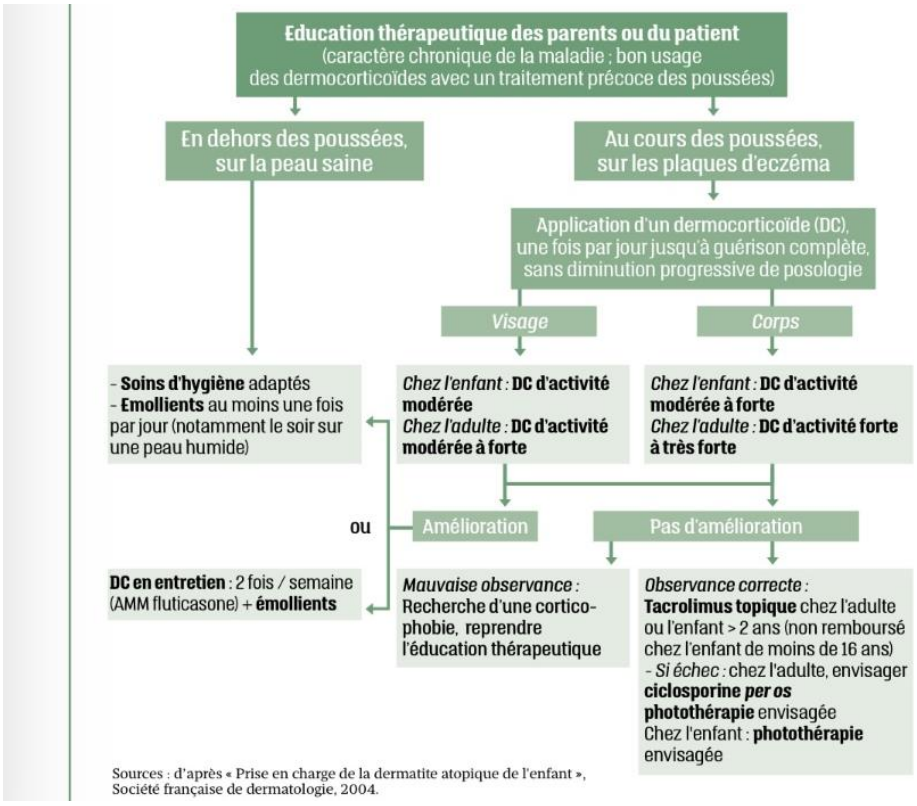



**Figure 21 Prise en charge de la DA chez l'enfant et l'adulte (41)**

### Dermocorticoïdes

Depuis plus de 40 ans, les DC sont considérés comme la pierre angulaire dans la prise en charge de la DA. Ils représentent le traitement de référence et de première intention de la DA. Ils existent des DC avec des niveaux d'activités différents selon leur puissance d'action mesurée par leur degré de vasoconstriction :

- Niveau d'activité très forte (classe IV selon la classification internationale). Ils sont contre-indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant de moins de 30 mois. Ils ne peuvent pas être appliqués sur le visage, les plis et la zone du siège.

- Niveau d'activité forte (classe III)

- Niveau d'activité modérée (classe II) (42)

  Dans le tableau 5, les molécules sont classées selon ces différents niveaux d'activités évoqués.

Chez le nourrisson et chez le jeune enfant, les DC d'activité modérée sont préconisés en premier lieu pour le corps et le visage. Pour des lésions très inflammatoires ou résistantes à la classe II au niveau du corps, les DC de classe III peuvent être prescrits. Ceux-ci ne sont pas recommandés avant 3 mois.

Chez l'adulte, pour des applications sur le visage ou même le corps on peut utiliser des DC d'activité modérée à forte. Pour le corps, des DC d'activité forte voire très forte peuvent être prescrits pour des lésions résistantes. (41)

Le choix de la forme galénique s'effectue selon le site d'application et le stade de la dermatose. La crème est indiquée pour les lésions suintantes et les plis, la pommade pour les lésions sèches et /ou lichénifiées, la lotion ou la mousse pour le cuir chevelu. (40)

**Tableau 5 Les traitements locaux dans la DA(41)**

| DCI | Spécialités/présentations | Posologie | A retenir |
|---|---|---|---|
| **DERMOCORTICOÏDES D'ACTIVITÉ MODÉRÉE** | | | |
| Désonide | **Locapred** 0,1 % crème<br>**Tridésonit** 0,05 % crème | 1 application/jour (jusqu'à 2 x/jour selon l'AMM) sur les plaques d'eczéma, le soir après la toilette | Principale classe prescrite sur le visage et chez le nourrisson |
| **DERMOCORTICOÏDES D'ACTIVITÉ FORTE** | | | |
| Bétaméthasone | **Diprosone** 0,05 % crème, pommade et lotion<br>**Betneval** 0,1 % crème et pommade<br>**Betneval Lotion** 0,1 % émulsion | 1 application/jour (jusqu'à 2 x/jour selon l'AMM) sur les plaques d'eczéma, le soir après la toilette<br><br>Flucticasone : en traitement d'entretien, 2 applications par semaine | Principale classe prescrite sur le corps, les galéniques ne sont pas interchangeables.<br><br>Lutter contre la corticophobie : application d'une quantité suffisante jusqu'à disparition complète de la lésion.<br><br>Reprise précoce du traitement si récidive, dès l'apparition des rougeurs et démangeaisons. |
| Désonide | **Locatop** 0,1 % crème | | |
| Diflucortolone | **Nérisone** 0,1 % crème et pommade<br>**Nérisone Gras** 0,1 % pommade anhydre | | |
| Difluprednate | **Epitopic** 0,05 % crème | | |
| Fluticasone | **Flixovate** 0,05 % crème<br>**Flixovate** 0,005 % pommade | | |
| Hydrocortisone | **Efficort** 0,127 % crème hydrophile et crème lipophile<br>**Locoïd** 0,1 % crème, crème épaisse, pommade, émulsion fluide et lotion | | |
| **DERMOCORTICOÏDES D'ACTIVITÉ TRÈS FORTE** | | | |
| Bétaméthasone | **Diprolène** 0,05 % pommade | 1 fois/jour (jusqu'à 2 x/jour selon l'AMM) sur les plaques d'eczéma, le soir après la toilette | Classe réservée aux plaques rebelles (par exemple, en cas d'eczéma chronique des mains). Dès amélioration, passer à un dermocorticoïde d'activité plus faible. |
| Clobétasol | **Dermoval**, **Clarelux** 0,05 % crème **S**<br>**Dermoval** gel | | |
| **IMMUNOSUPPRESSEUR TOPIQUE** | | | |
| Tacrolimus | **Protopic** 0,03 % (enfant > 2 ans et adulte)<br>**Protopic** 0,1 % (> 16 ans) pommade | **Traitement d'attaque** : 2 x/jour jusqu'à disparition des lésions (max. 3 semaines chez l'enfant, puis 1 x/jour). Si efficace, possibilité de passer à 1 x/jour, ou chez l'adulte au dosage plus faible<br>**En entretien** : 2 x/semaine (et réévaluation à 12 mois) | Traitement d'attaque à reprendre dès les premiers signes d'une nouvelle poussée ; intérêt du traitement d'entretien évalué au cas par cas.<br>Prescription réservée aux dermatologues et pédiatres. Médicament d'exception. Non remboursé chez l'enfant de moins de 16 ans et en traitement d'entretien |

Sources : medicaments.gouv.fr ; Liste non exhaustive ; **S** : substituable. Le niveau d'activité du dermocorticoïde dépend de la molécule, de ses sels, de sa concentration et/ou de la nature des excipients.

## Mécanisme d'action

Ces molécules agissent selon trois actions principales (comme représenté dans la figure 22) :

- Une action anti-inflammatoire par inhibition de la phospholipase A2 par la lipocortine entrainant une diminution de la production de postaglandines pro-inflammatoires par l'acide arachidonique.

- Une action immunosuppresive par la diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires.

- Une action anti-allergique de par l'inhibition de la dégranulation des mastocytes et des basophiles de manière rapide et durable.

La puissance d'action des DC est liée à/aux :

- La lipophilie de la molécule

- Les modalités d'application : par exemple, sous forme de pansement occlusif, sur peau fine ou fragile (visage, paupières), ces conditions favorisent la pénétration

- La forme galénique : la pommade pénètre plus que la crème et plus que la lotion. (43)

Posologie/mode d'administration :

Du fait d'un effet réservoir, la posologie préconisée est une application par jour le soir après la toilette sur la peau encore humide. Il arrive de passer à deux applications sur de courtes périodes, lorsque la CC est altérée car dans ce cas l'effet réservoir n'est plus de mise. On préconise de commencer les DC le plus précocement dès l'apparition des premières plaques en quantité suffisante (unité phalengette cf. Entretien pharmaceutiques et rôle du pharmacien d'officine). On arrête l'application dès le retour à la normale.

La dose de 30 grammes hebdomadaire en traitement d'entretien pour un DC classe II ou III est un maximum acceptable. Pour plus d'information sur les modalités d'application et les schémas à respecter, se référer au tableau 5. (41,44)

Dans le cadre d'eczéma sévère, il est possible d'avoir recours à la technique du wet wrapping. Cette technique consiste en l'application de DC sous des pansements humides. Cela permet le maintien d'un milieu humide et une meilleure absorption des DC, favorisant la cicatrisation, la diminution de l'inflammation et du prurit.

Pour réaliser le wet wrapping, il faut appliquer la pommade de DC sur les plaques inflammatoires puis on humidifie un bandage tubulaire type Tubifast® que l'on applique sur la couche de DC. Ensuite on recouvre ce bandage humide par une bande

de type Nylex® que l'on fixe avec du sparadrap. Il est recommandé de maintenir ce bandage au minimum 6 heures. (45)

### Effets indésirables :

Ils sont rares aux posologies usuelles notamment chez l'enfant. Néanmoins, on peut observer surtout avec les DC d'activité forte ou très forte en application prolongée et sur de grandes surfaces : une aggravation d'une acné ou rosacée existante, une atrophie cutanée, une couperose, des vergetures, plus rarement une dépigmentation, une hypertrichose voire une aggravation d'infection. Ils sont d'ailleurs contre-indiqués en cas d'infection cutanée.

En cas de traitement de longue durée ou sous occlusion, on peut voir apparaître des effets indésirables systémiques (syndrome cushingoïde, ralentissement de la croissance), plus particulièrement chez le jeune enfant et le nourrisson. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Un risque de cataracte ou glaucome peut apparaître lors d'application palpébrale.

Un eczéma de contact peut également être présent en cas d'allergies aux DC. (40,41)

### Tacrolimus

Il s'agit d'un médicament d'exception, utilisé en topique. Sa prescription est réservée aux dermatologues ou aux pédiatres. Il peut être proposé à partir de 2 ans dans le traitement des poussées modérées à sévères ainsi qu'en traitement d'entretien chez des patients présentant des poussées fréquentes de l'ordre de 4 fois par an, en cas de réponse inadéquate ou d'hypersensibilité aux DC. Mais il n'est remboursé que pour l'indication : « Traitement des poussées de la dermatite atopique sévère de l'adulte et de l'adolescent (16 ans et plus) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes ». Son mécanisme d'action est illustré dans la figure 22.

Il est adapté aux lésions peu étendues du visage et du cou ou au niveau des plis axillaire et inguinaux car il n'induit pas d'atrophie cutanée contrairement aux DC. (39–41,46)

Les effets indésirables les plus fréquents sont : sensation de brulures et prurit transitoire en début de traitement voire même un effet antabuse avec l'alcool. Il

convient de rappeler au patient que lors de la durée du traitement, il faut éviter l'exposition au soleil ou du moins se protéger. Ce médicament présente des risques de lymphomes ou de cancers cutanés. Il ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un déficit immunitaire. Une lymphoadénopathie avant l'instauration du traitement doit être recherchée car c'est une contre-indication à son utilisation. (39)

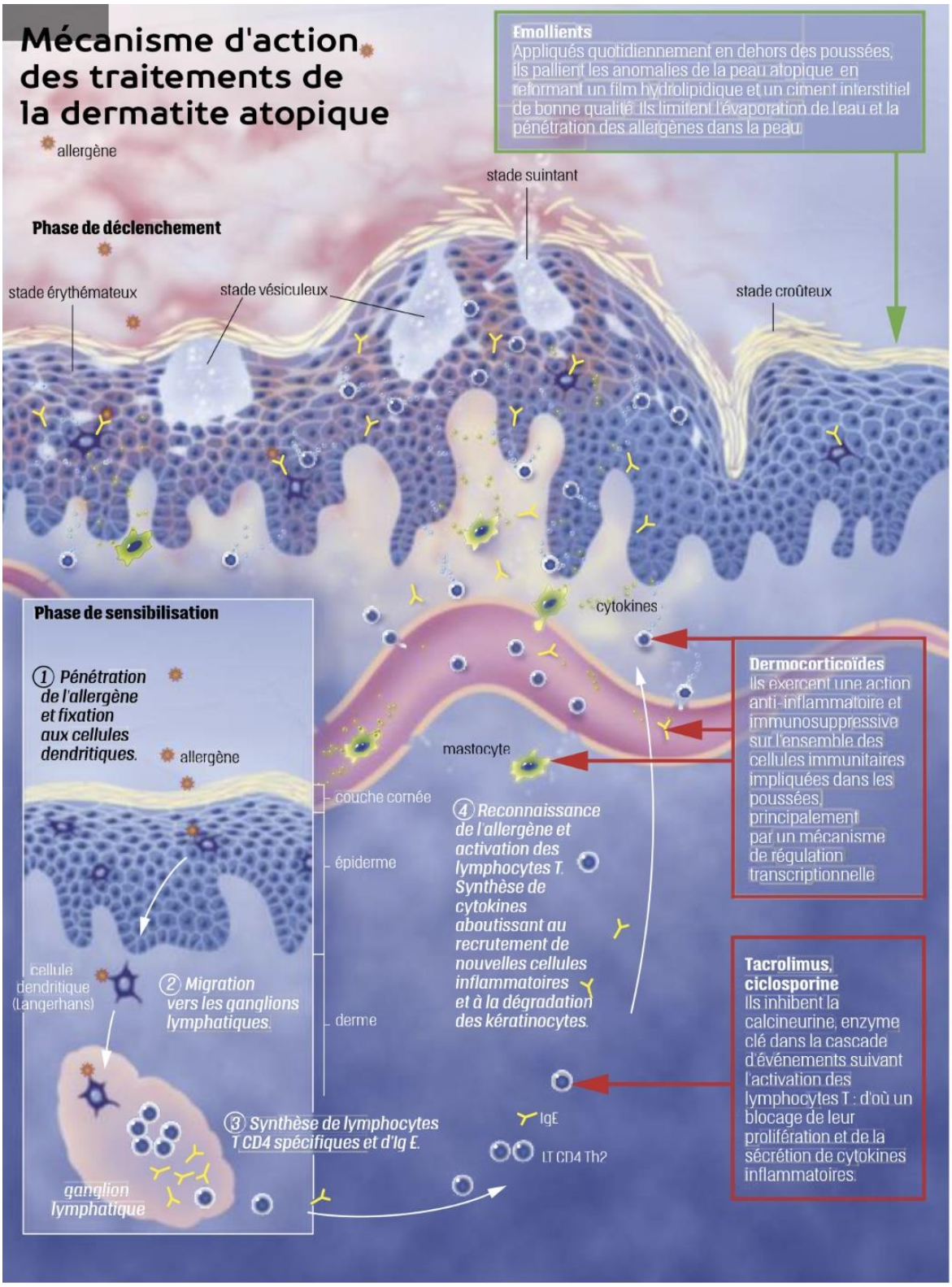



**Figure 22 Mécanisme d'action de certains traitements de la DA**
(41)

### Les émollients

En dehors des poussées, la sécheresse cutanée est toujours présente, les émollients permettent de lutter contre cette sécheresse et de restaurer la barrière cutanée.

Leur application doit être quotidienne, au minimum d'une fois par jour le soir après la douche sur peau humide, afin de prévenir les futures poussées.

Parfois une sensation de brûlure, prurit, ou rougeur peut apparaître surtout s'il est appliqué sur les lésions lors des poussées. Ces signes peuvent suggérer un changement d'émollient. Les émollients doivent être appliqués sur l'ensemble du corps (hors lésions), sur les zones de sécheresses. Contrairement aux DC qui ne doivent être appliqués que sur les lésions.

Il convient de choisir le produit le plus approprié en se dirigeant vers des gammes pour peaux atopiques, sans parfum, et avec peu d'ingrédients pour une meilleure tolérance. Des formules peuvent être remboursées comme l'association glycérol/vaseline/paraffine, présente dans le Dexeryl®, ou le dispositif médical Atopiclair®. Des préparations magistrales peuvent être remboursées si la mention « prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » figure sur l'ordonnance (souvent on voit des compositions comme le glycérolé d'amidon, avec des propriétés apaisantes et anti-prurigineux, mélangé à une base grasse type cold cream).

Pour le choix de la galénique :

- Lait/émulsions : textures fluides et très légères : pour des zones de sécheresse légère à modérée, au niveau des plis cutanés afin de limiter la macération avec une texture trop grasse, texture intéressante l'été également.

- Crème (huile dans eau) : utilisée sur tous types de peau sèche toute l'année.

- Pommade /baume /cérat (très occlusif) : zones lichénifiées, sécheresse intense, lors de la période hivernale notamment.(41,42)

### La ciclosporine

Il s'agit d'un immunosuppresseur (la figure 22 illustre son mécanisme d'action) possédant l'AMM dans la prise en charge des formes sévères de DA de l'adulte nécessitant un traitement systémique.

Mais elle peut causer des infections et des cas d'hépatotoxicité. Il existe une augmentation de la créatinine, de la kaliémie et de la tension artérielle proportionnellement à la dose de ciclosporine, justifiant une surveillance régulière.
Elle peut être responsable du risque de lymphomes et autres cancers, notamment au niveau cutané. Elle est donc contre-indiquée avec l'association à l'irradiation par UVB ou PUVA-thérapie.

La ciclosporine étant inhibitrice du cytochrome 3A4 et de la glycoprotéine P, elle peut intervenir dans de nombreuses interactions avec d'autres médicaments ou compléments alimentaires. (39)

### La phototherapie

Chez l'adulte, elle représente une possibilité de traitement efficace, notamment lors d'échec des DC.
Chez l'enfant, on peut initier une photothérapie à partir de 8 ans. Les UVA-UVB, UVA1 et UVB à spectre étroit TLo1 sont recommandés car peu mutagènes. (47)

### Les anti-histaminiques

Ils sont prescrits pour diminuer le prurit, ainsi que pour leur effet sédatif pour les anti-histaminiques de première génération. En effet, le prurit peut être responsable d'insomnies qui peuvent avoir un impact négatif dans les activités de la vie quotidienne des patients. (39,42)

### Les anticorps monoclonaux inhibiteurs d'interleukine

Ils sont indiqués dans la DA modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. Ils agissent en diminuant l'inflammation grâce au blocage des interleukines qui en sont responsables.

On retrouve le dupilumab à partir de l'âge de 6 mois depuis avril 2023 que l'on détaillera dans une prochaine partie, ainsi que le tralokinumab réservé à l'adulte (anti-IL-13).

Avant l'initiation, il convient de vérifier l'absence d'infection helminthique, car ces molécules peuvent altérer la défense vis-à-vis de ces infections.

Dans une même optique, il est important de vérifier que le patient soit à jour de son calendrier vaccinal, notamment pour les vaccins vivants atténués.

Ces médicaments sont à éviter lors de la grossesse du fait du manque de données durant cette période.

Pour le tralokinumab (Adtralza®), il s'agit d'un médicament d'exception, relevant d'une prescription initiale hospitalière annuelle par un dermatologue, allergologue ou spécialiste en médecine interne. Le renouvellement est réservé à ces spécialistes.

Son administration se fait au rythme d'une injection toutes les 2 semaines par voie sous-cutanée. L'Adtralza® 150 mg est remboursé dans l'indication suivante :« Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine ». (39,48)

Ses effets indésirables sont similaires à ceux du Dupixent® que nous détaillerons dans une prochaine partie (Cf .Le Dupixent® : Biothérapie commune dans la prise en de ces pathologies).

### Les inhibiteurs de Janus Kinase (JAK)

Ils inhibent de façon sélective et réversible les JAK, enzymes jouant un rôle dans l'inflammation, l'hématopoïèse et la fonction immunitaire.

Leur délivrance relève d'une prescription initiale hospitalière par des spécialistes en dermatologie, en allergologie, en médecine interne ou même par des pédiatres pour upadacitinib.

Ils sont contre-indiqués en cas d'infections graves comme la tuberculose, lors de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'ayant pas de contraception. Avant l'initiation du traitement, il convient de réaliser un bilan biologique, pour contrôler les paramètre hématologiques et lipidiques. Un dépistage de la tuberculose active et des hépatites d'origine virales est également nécessaire. Ces médicaments présentent des risques de tumeur maligne, d'effets indésirables graves au niveau cardiovasculaire, ou risques de survenue d'accidents thromboemboliques veineux. Cela conduit à ne les utiliser qu'en l'absence d'autres alternatives chez les patients de plus de 65 ans, chez les fumeurs ou patient ayant des facteurs de risque tant au niveau cardiaque, que circulatoire, ou étant plus susceptibles aux tumeurs ou aux infections.

Ils sont indiqués dans le « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, après échec, contre-indication ou intolérance à la ciclosporine ».

L'upadacitinib possède une indication supplémentaire : « Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessite un traitement systémique ».(39,40)

# Asthme

## Généralités

### Définition

L'asthme est une maladie chronique des voies aériennes. Cette maladie est définie par une inflammation des bronches, une bronchoconstriction ainsi qu'une sécrétion excessive du mucus. Au niveau clinique, cela se traduit par des phénomènes de dyspnée nocturne notamment et des difficultés respiratoires pouvant avoir un impact dans le quotidien de nos patients. (49)

### Epidémiologie

L'asthme touche 4 millions de français. Il s'agit de la première maladie chronique chez l'enfant, 9% des enfants sont concernés. Une des causes les plus fréquentes de l'asthme est l'allergie. En effet elle en est la cause chez 70 à 80% des adultes et chez 95% des enfants. Dans ce manuscrit, nous traiterons uniquement l'asthme allergique dit extrinsèque s'opposant à l'asthme non allergique (intrinsèque).(50)

### Physiopathologie

La physiopathologie de l'asthme est basée sur l'addition de trois composants : l'inflammation, l'hyperréactivité bronchique et l'obstruction des voies aériennes. (51)

L'origine de l'asthme allergique n'est pas encore tout à fait élucidée mais l'association de l'exposition aux facteurs de l'environnement (tabac, pollution automobile…) avec la génétique (antécédent d'atopie faisant référence à la marche atopique évoquée précédemment) en serait à l'origine. (49)

L'exposition aux allergènes tels que les poils d'animaux, les acariens, le pollen ou d'autres éléments comme le froid, la fumée du tabac, les particules fines des voitures sont responsables de l'inflammation bronchique. (51)

En effet, lorsque les cellules de l'épithélium pulmonaire sont en contact avec les éléments cités précédemment, elles libèrent des cytokines pro-inflammatoires telle

que la TLSP (lymphopoïétine stromale thymique) à l'origine de la cascade inflammatoire déclenchant l'activation des cellules du système immunitaire (Figure 23). (47)

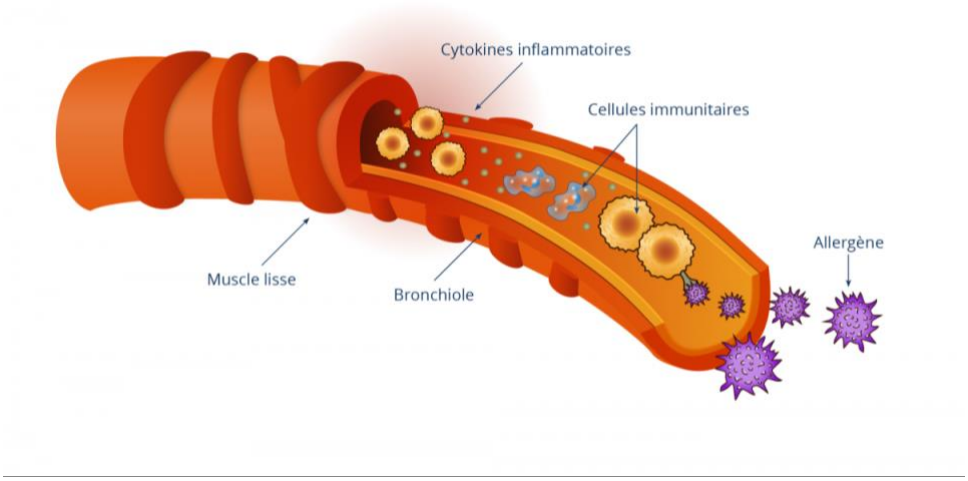



**Figure 23 Déclenchement de la réponse inflammatoire au sein d'une bronche d'un patient asthmatique** (51)

Ces cytokines pro-inflammatoires provoquent des réactions d'HSI, dites immédiates ou IgE dépendantes. Cette réaction HSI est décrite dans le paragraphe des maladies allergiques.

Comme dans la DA, parallèlement à la HSI, le contact de la barrière cutanée bronchique avec des allergènes peut également déclencher des réactions d'HS IV, comme décrites dans la physiopathologie de la DA. Cela conduit à l'activation des LyT CD4+ vers un profil Th2, profil allergique. Ces LyT Th2 vont libérer des cytokines telles que l'IL-4, IL-5 et IL-13. Ensuite, l'IL-5 active et recrute les éosinophiles. Et L'IL13, quant à elle, active les LB. Les LB produisent ensuite des IgE spécifiques qui vont se fixer sur les mastocytes provoquant leur dégranulation, c'est-à-dire la libération de médiateurs de l'inflammation comme l'histamine, les leucotriènes, les cytokines et les prostaglandines. Tout cela contribue à l'inflammation des voies respiratoires (Figure 24). (51,53)

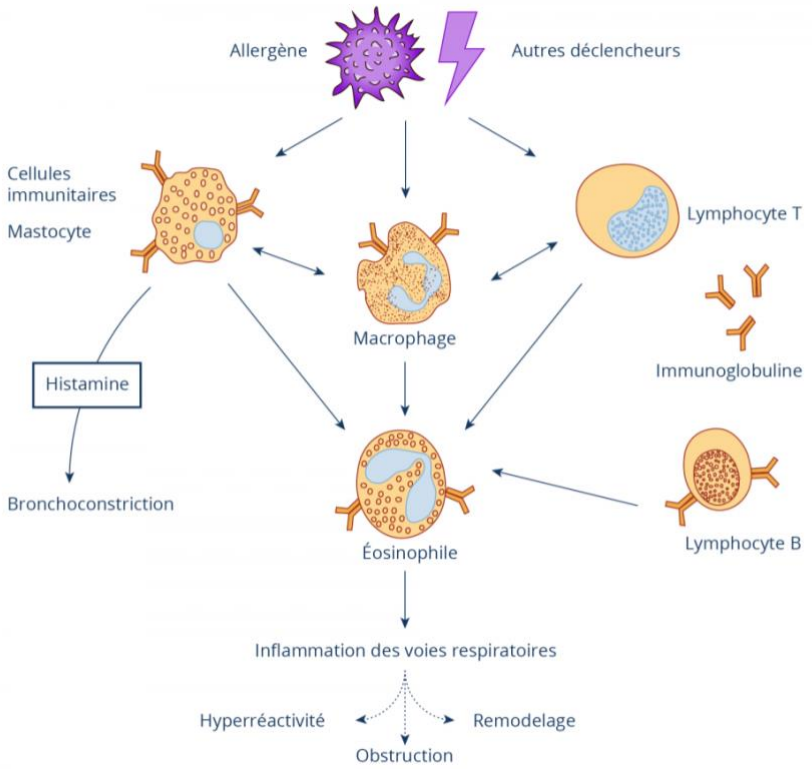



**Figure 24 Représentation de la réponse inflammatoire dans l'asthme (51)**

Une fois sensibilisées, les bronches seront sollicitées aux moindres stimulis extérieurs, cela contribue au maintien de l'inflammation caractéristique dans l'asthme. Avec le temps, on observe un rétrécissement des voies aériennes et une surproduction de mucus. On appelle ça l'hyperréactivité bronchique. (49,51)

Du fait du rétrécissement des voies aériennes évoqué juste avant, l'air circule difficilement dans les bronches. Ce rétrécissement est aussi nommé obstruction des voies aériennes. Il est dû à la libération chronique de médiateurs de l'inflammation, causant des spasmes des muscles bronchiques lisses (Figure 25).(51,53)

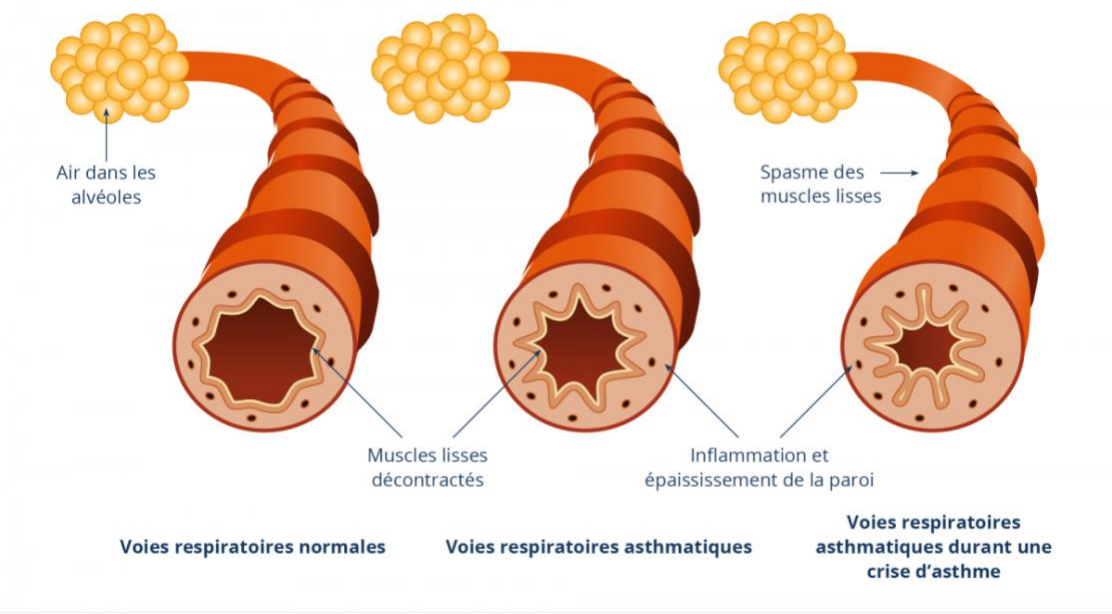



**Figure 25 Représentation d'une bronche selon que l'individu soit en bonne santé, asthmatique ou période de crise d'asthme(51)**

## Les manifestations cliniques de l'asthme

L'asthme est une maladie avec une composante inflammatoire chronique qui se manifeste par des périodes de calme entrecoupées par des crises d'asthme ou exacerbations. La crise d'asthme est considérée comme une exacerbation des symptômes chroniques.

Lors de ces périodes de calme, l'inflammation reste présente au niveau des bronches à différents degrés. Lorsque les patients ne sont pas sous traitement ou si celui-ci est mal conduit, cette inflammation chronique va progresser et entrainer un gonflement des parois bronchiques, des sécrétions de mucus de manière anormale rendant le passage de l'air difficile comme évoqué dans la partie physiopathologie ci-dessus. Cela peut expliquer les difficultés respiratoires des patients asthmatiques présentes même en dehors des crises.(54)

Les crises d'asthme se déclarent suite à l'exposition à des facteurs déclenchants évoqués précédemment. Les premiers signes sont parfois discrets tels que les picotements dans la gorge, nez qui coule, éternuements, toux sèche, etc… (54)

Puis cela évolue, le patient peut ressentir une sensation d'oppression thoracique, un essoufflement parfois accompagné d'une toux sèche puis grasse, une respiration sifflante, une tachypnée, une dyspnée avec allongement du temps expiratoire, des signes de lutte, une distension thoracique, un encombrement bronchique, une tachycardie.

Lors de la crise, en plus des symptômes, on observe une chute du DEP matinal d'au moins 15% par rapport à la meilleure valeur du DEP obtenue chez le patient. (55)

Le DEP, ou le débit expiratoire de pointe est le débit instantané maximal réalisé lors d'une expiration forcée, évalué juste après une inspiration complète. Il reflète le calibre des voies aériennes. (56)

La durée de la crise varie selon les individus, les facteurs déclenchants ainsi que le type de traitement et la précocité de sa prise. Elle peut perdurer aussi bien quelques minutes que plusieurs jours. Une crise d'intensité modérée se calme au bout de quelques minutes, une fois l'élément déclencheur éloigné et la prise du traitement de crise. Mais lorsque la crise persiste malgré le traitement ou recommence juste après, cela signifie que le traitement n'est pas adapté ou que la crise est inhabituelle voire grave. Il vaut mieux dans ce cas contacter rapidement son médecin. (54)

Les symptômes de l'asthme peuvent survenir à n'importe quel instant de la journée, mais de manière plus courante, ils se manifestent en pleine nuit ou tôt le matin. Il arrive que le patient soit réveillé parce qu'il a du mal à respirer. (54)

Les symptômes les plus fréquents dans l'asthme sont résumés dans la figure ci-dessous. (57)

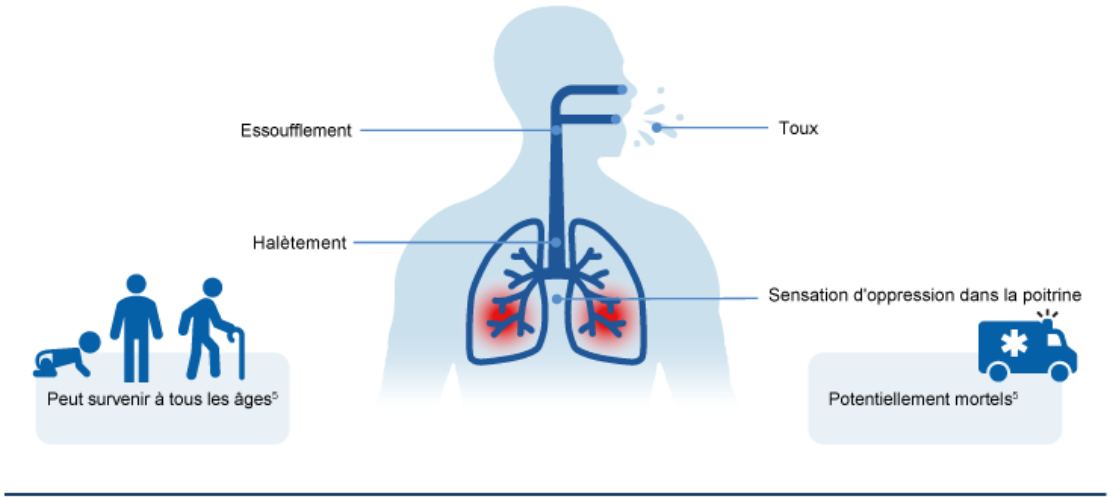



**Figure 26 Symptômes les plus fréquents dans l'asthme (57)**

## Diagnostic de l'asthme

Lorsqu'un patient présente depuis peu des symptômes faisant évoquer un asthme, son médecin traitant va tout d'abord effectuer un bilan médical.
Dans ce bilan, le médecin va procéder à un interrogatoire. Cela va permettre de préciser :

- Les symptômes (essoufflements, sifflements, toux…) ressentis lors de la crise d'asthme, leur fréquence, leur ancienneté, leur intensité et leur évolution
- La présence de cas d'asthme dans la famille
- Les habitudes de vie comme la consommation de tabac, ou la pratique d'une activité physique
- Les circonstances dans lesquelles apparaissent les symptômes, les crises d'asthme (lors de pics de pollution, au travail, à la maison, au contact des animaux de compagnie, après une activité physique…)
- Les autres maladies éventuelles présentes chez le patient (rhume des foins, sinusite, surpoids ou obésité, reflux gastro-oesophagien…) (58)

Puis après cet interrogatoire, le médecin va réaliser un examen clinique pour rechercher la présence des signes de l'asthme, comme le sifflement des poumons à l'auscultation ou la présence de la toux. Mais en dehors des périodes de crise, l'examen ne détecte rien d'anormal.

Les symptômes évoqués précédemment ne sont pas suffisants, pour confirmer le diagnostic de l'asthme. En effet, ils peuvent se manifester chez des personnes n'étant pas asthmatiques.

Donc, pour diagnostiquer un asthme en plus des manifestations cliniques évoquées par le patient, il est nécessaire de détecter un syndrome obstructif et réversible lors d'Épreuves Fonctionnelle Respiratoire (EFR). Ces EFR permettent de déterminer les capacités respiratoires du patient.

Dans ces EFR, on retrouve la spirométrie. Elle est essentielle au diagnostic initial. Cette épreuve va permettre d'analyser les débits ventilatoires par l'obtention d'une valeur appelée Volume Expiré Maximum Seconde (VEMS). (Figures 27 et 28) Il s'agit du volume maximal que le patient peut expirer pendant une seconde. A l'aide de la spirométrie, on obtient également la capacité vitale forcée (CVF) (Figures 27 et 28), il s'agit du volume maximal que le patient peut mobiliser lors d'une expiration maximale après une inspiration maximale.

Suite à cela on effectue le calcul suivant : VEMS/CVF. Si VEMS/CVF est inférieur à 70%, on peut parler d'obstruction bronchique. Pour déterminer la réversibilité, on refait une spirométrie après la prise de bronchodilatateur. On peut caractériser un syndrome obstructif réversible si on observe une diminution du VEMS de 12% ou de 200 ml. On appelle cela le test de réversibilité bronchique.

La spirométrie peut être faite chez le pneumologue ou chez un médecin généraliste équipé d'un spiromètre. (59,60)

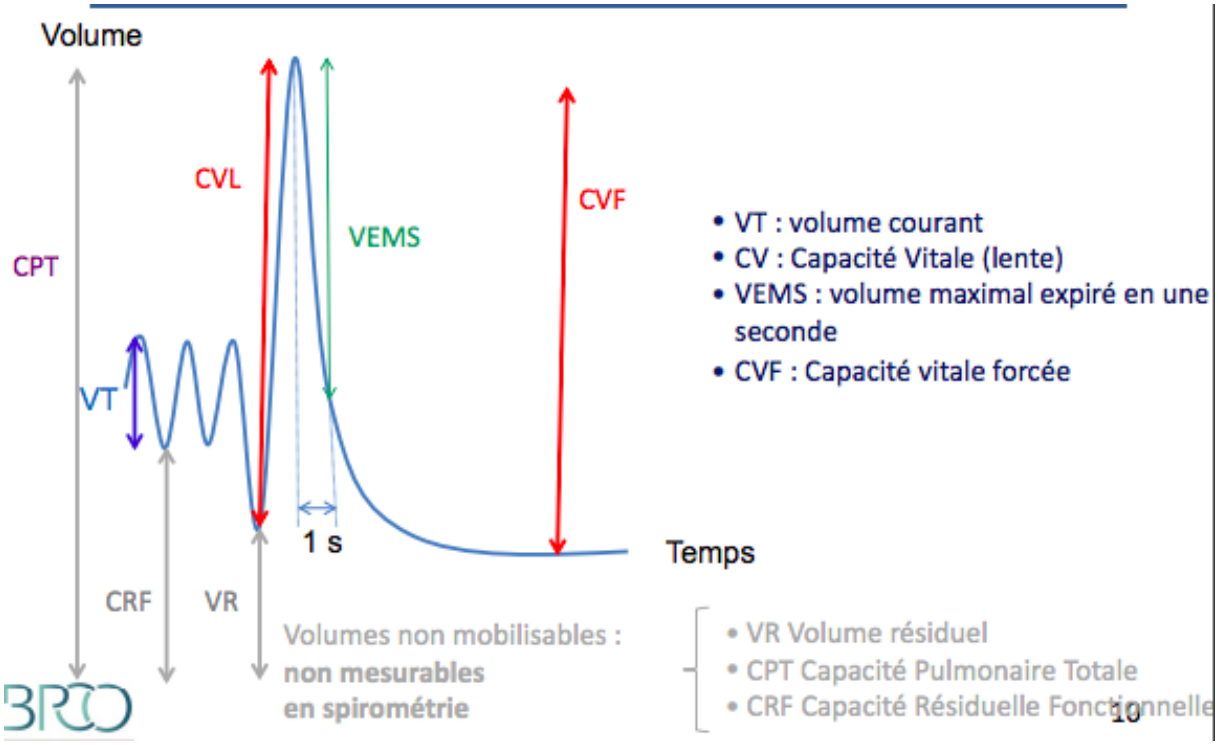



**Figure 27 Schématisation des valeurs obtenues avec le spiromètre(61)**

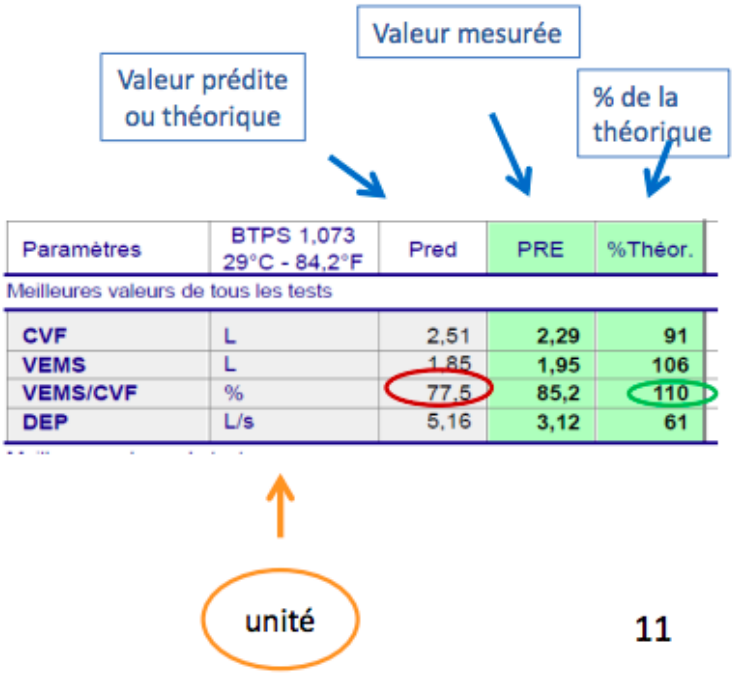



**Figure 28 Exemple d'une capture d'écran obtenue suite à l'utilisation du spiromètre (61)**

On peut également utiliser un débitmètre de pointe (Figure 29), c'est un appareil portable qui va mesurer le DEP. C'est un bon indicateur du niveau d'obstruction des bronches. Il s'utilise après une inspiration profonde en dehors de l'appareil, en

soufflant le plus fort possible dans l'embout. L'air envoyé par le patient va faire bouger le curseur sur l'échelle de graduation. On obtient une valeur correspondant à la capacité expiratoire du patient.

La première est réalisée en présence d'un professionnel de santé, puis le patient peut avoir l'appareil chez lui pour mesurer son DEP, pour mieux surveiller l'évolution de son asthme. A noter que la valeur de DEP peut varier en fonction du moment de la journée. (62)

**Figure 29 Exemple d'un débimètre de pointe (63)**

Le diagnostic peut être complété par la réalisation d'une radiographie du thorax, l'évaluation du terrain atopique notamment par la réalisation de tests allergologiques. Cf partie sur les maladies allergiques.

D'après les recommandations de la SPLF (Société de Pneumologie de Langue Française), le bilan allergologique est recommandé chez les asthmatiques de plus de 3 ans. Il peut être également recommandé chez les moins de 3 ans présentant des symptômes respiratoires persistants et/ou récidivants et/ou sévères et/ou nécessitant un traitement continu et/ou associés à des symptômes extra-respiratoires compatibles avec une origine allergique (incluant notamment des antécédents compatibles avec une allergie alimentaire). (64)

Enfin, avant d'initier toute thérapeutique chez un patient atteint d'asthme, il est nécessaire de déterminer la sévérité de l'asthme pour choisir la thérapeutique adaptée.

Selon la classification internationale GINA (Globale Initiative for Asthma) (Tableau 6), on distingue les asthmes :
-intermittents (<1 crise diurne par semaine)
-persistants (≥ 1 diurne par semaine) (64)

**Tableau 6 Classification de la sévérité de l'asthme avant l'instauration du traitement (62)**

| Stade clinique sans traitement | Symptômes diurnes | Symptômes nocturnes | DEP ou VEMS (% du théorique) | Variabilité du DEP |
|---|---|---|---|---|
| Stade 1 Intermittent (50 %) | < 1 fois/semaine | ≤ 2 fois/mois | Normaux (> 80 %) | < 20 % |
| Stade 2 Persistant léger (30 %) | < 1 fois/j (≥ 1 fois/semaine) | < 1 fois/semaine | Normaux | 20 à 30 % |
| Stade 3 Persistant modéré (10 %) | Quotidiens | < 1 fois/semaine | 60 à 80 % | > 30 % |
| Stade 4 Persistant sévère (10 %) | Permanents (« asthme à dyspnée continue ») | Fréquents | ≤ 60 % | > 30 % |

La sévérité de l'asthme se décline en 5 stades allant du stade 1 (intermittent avec crises peu fréquentes) au stade 4 (persistant sévère). Elle se détermine par la combinaison des symptômes et les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires. (65)

## Traitement de l'asthme

Le traitement de l'asthme repose sur trois piliers principaux :

- Dans un premier temps, la mise en place de mesures préventives peut permettre de contrôler l'asthme lorsque celui-ci se situe encore à un stade précoce. Ces mesures consistent à limiter l'exposition aux allergènes ou aux facteurs responsables des crises d'asthme chez le patient. Lorsque les patients présentent un asthme de stade modéré ou plus, les vaccinations prophylatiques antigrippale et antipneumococcique peuvent être proposées.

- Les traitements médicamenteux interviennent dans la prise en charge de la pathologie avec un traitement de crise, à prendre lors d'une exacerbation des symptômes (par exemple, un bronchodilatateur inhalé de courte durée d'action,

(BDCA)) et un traitement de fond adapté qui permet de diminuer la fréquence de survenue ainsi que l'intensité des prochaines crises comme les glucocorticoïdes inhalés (GSI), les ß2 agonistes de longue durée d'action (bronchodilatateurs de longue durée d'action, (BDLA)), les antagonistes des récepteurs aux leucotriènes, le tiotropium, les différents anticorps monoclonaux… Les différentes classes thérapeutiques intervenants dans l'asthme sont résumées dans le tableau 7.

- Enfin, l'éducation thérapeutique du patient a un rôle important. En effet, elle aide le patient à mieux comprendre l'intérêt de ses traitements, leur mode d'action ainsi que les modalités d'utilisation des dispositifs inhalés. Cette éducation peut être notamment mise en place par le pharmacien par le biais de conseils au comptoir ou mieux lors d'un entretien pharmaceutique ciblé. Nous détaillerons l'éducation thérapeutique dans la partie « Entretien pharmaceutiques et rôle du pharmacien d'officine » (65)

**Tableau 7 Résumé des thérapeutiques disponibles dans l'asthme selon leur mécanisme d'action (65)**

| | |
|---|---|
| Traitement des symptômes/crise | |
| bronchodilatateurs<br>*voie inhalée* | • agonistes $\beta_2$-adrénergiques de courte durée d'action (BACA)<br>• antagoniste muscarinique de courte durée d'action (ipratropium bromure) |
| Traitement de fond | |
| bronchodilatateurs<br>*voie inhaléevoie inhaléevoie orale* | • agonistes $\beta_2$-adrénergiques de longue durée d'action (BALA)<br>• antagoniste muscarinique de longue durée d'action (tiotropium bromure)<br>• bases xanthiques |
| anti-inflammatoires *voies inhalée et oralevoie inhaléevoie orale* | • glucocorticoïdes<br>• cromoglicate de sodium<br>• antagoniste des récepteurs aux leucotriènes |
| anticorps monoclonaux<br>*voie parentérale* | • anti-IgE (omalizumab)<br>• anti-IL-5 (mépolizumab, reslizumab et benralizumab)<br>• anti-IL-4R (dupilimab) |

L'objectif des traitements est de contrôler l'asthme et ainsi diminuer les symptômes présents lors de la crise, de ralentir la dégradation de la fonction

respiratoire en limitant l'évolution de la maladie et permettre au patient de conserver une qualité de vie satisfaisante lui permettant de continuer à faire ses activités quotidiennes sans gêne respiratoire.

L'évaluation du contrôle de l'asthme et donc de l'efficacité des traitements mis en place doit être faite régulièrement c'est-à-dire tous les 3 mois par le médecin traitant et 1 fois par an par le pneumologue. Cette évaluation est réalisée soit à partir d'un questionnaire appelé Asthma Control Test ou ACT détaillé dans la figure 30, soit par la mesure du DEP caractérisant l'état de la fonction respiratoire du patient. (65)

**Test de Contrôle de l'Asthme (test ACT)**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. Au cours des 4 dernières semaines, votre asthme vous a-t-il **empêché(e) de pratiquer vos activités** au travail, à l'école/université ou chez vous ? | | | | | |
| ❍ Tout le temps | ❍ La plupart du temps | ❍ Quelques fois | ❍ Rarement | ❍ Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 2. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous été **essoufflé(e)** ? | | | | | |
| ❍ Plus d'1 fois par jour | ❍ 1 fois par jour | ❍ 3 à 6 fois par semaine | ❍ 1 ou 2 fois par semaine | ❍ Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 3. Au cours des 4 dernières semaines, les symptômes de l'asthme (sifflements dans la poitrine, toux, essoufflement, oppression ou douleur dans la poitrine) vous ont-ils **réveillé(e) la nuit** ou plus tôt que d'habitude le matin ? | | | | | |
| ❍ 4 nuits ou plus par semaine | ❍ 2 à 3 nuits par semaine | ❍ 1 nuit par semaine | ❍ Juste 1 ou 2 fois | ❍ Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 4. Au cours des 4 dernières semaines, combien de fois avez-vous utilisé votre **inhalateur/aérosol-doseur de secours** ? | | | | | |
| ❍ 3 fois ou plus par jour | ❍ 1 ou 2 fois par jour | ❍ 2 ou 3 fois par semaine | ❍ 1 fois ou moins par semaine | ❍ Jamais | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| 5. Comment évalueriez-vous votre **maîtrise de l'asthme** au cours des 4 dernières semaines ? | | | | | |
| ❍ Pas maîtrisé du tout | ❍ Très peu maîtrisé | ❍ Un peu maîtrisé | ❍ Bien maîtrisé | ❍ Totalement maîtrisé | Score : |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Test de Contrôle de l'Asthme ( www.asthmacontroltest.com) | | | | | TOTAL : |

**Figure 30 Questionnaire ACT (66)**

Pour les traitements médicamenteux, il existe cinq paliers, chaque palier correspond à un traitement ou une association de traitement adaptée au contrôle de l'asthme selon sa sévérité.

**Le palier 1** : Le traitement de crise est suffisant pour le contrôle de l'asthme. Les patients n'ont généralement pas besoin de traitement de fond. Le traitement de crise recommandé est un BDCA comme la spécialité Ventoline® (salbutamol). (53,67)

**Le palier 2** : Lorsque le recours au traitement de crise devient trop fréquent, c'est-à-dire plus de 2 fois par semaine, un traitement de fond devient nécessaire comme les GSI à faible dose chez l'adulte et l'enfant ou le montélukast voire la théophylline en deuxième intention chez l'adulte uniquement. (53,67)

**Le palier 3** : L'association la plus fréquente est un GSI faible dose et un BDLA. Il existe d'autres associations (Figures 31 et 32). A noter que l'association GSI et théophylline n'est possible que chez l'adulte.

**Le palier 4** : Un GSI dose moyenne ou forte avec un BDLA est la combinaison la plus courante chez l'adulte et l'enfant. Chez l'enfant, une autre association est possible : GSI à dose forte associé au montélukast. Chez l'adulte, il existe d'autres stratégies comme un GSI dose moyenne ou forte + montélukast ou une trithérapie : GSI dose moyenne ou forte/BDLA/anticholinergique (tiotropium) …

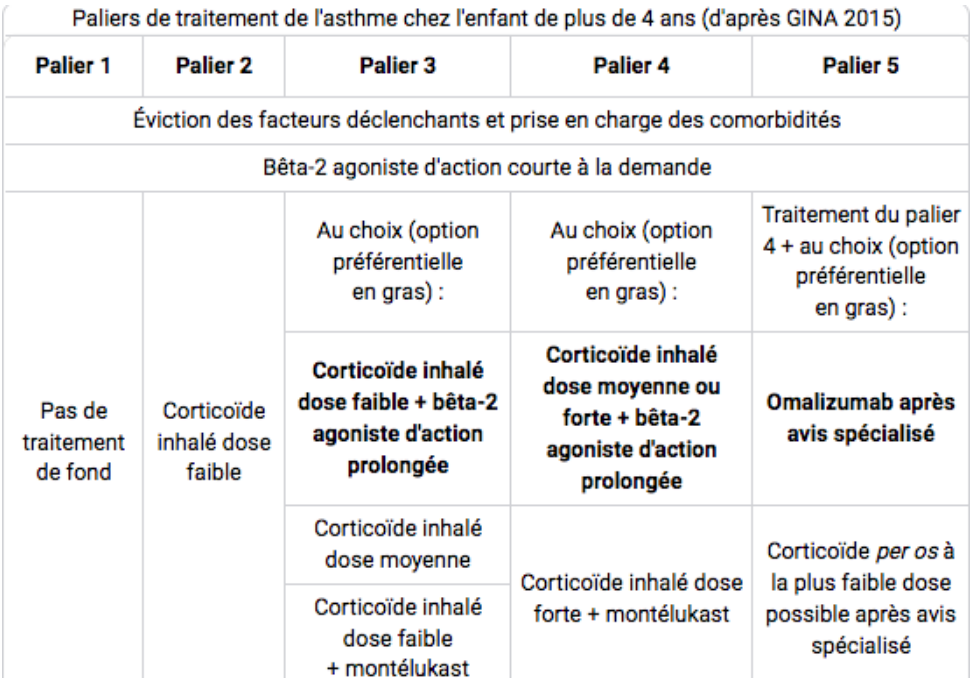
**Le palier 5** : Le patient doit être adressé à un spécialiste pour une prise en charge optimale. A ce stade, il convient de poursuivre le traitement mis en place au palier 4 auquel on ajoute soit le tiotropium ou l'omalizumab ou le benralizumab ou le mépolizumab ou le dupilumab, voire les corticoïdes en per os en dernier recours et à la plus faible dose. Car lors d'une prise par voie orale, il y a des risques d'effets indésirables systémiques tels que l'ostéoporose, des troubles métaboliques, un retard de croissance chez l'enfant voire une freination de l'axe hypothalamo-hypophysaire. (53,67).
Les figures 31 et 32 permettent d'illustrer ces différents paliers avec plus de détails.

En règle générale, il est possible de passer au palier supérieur lorsque l'asthme n'est toujours pas contrôlé malgré une bonne observance et une bonne manipulation des dispositifs inhalés.

On peut également faire la démarche inverse (redescendre de palier), suite à un bon contrôle depuis 3 mois et un faible risque d'exacerbation. Il faut diminuer

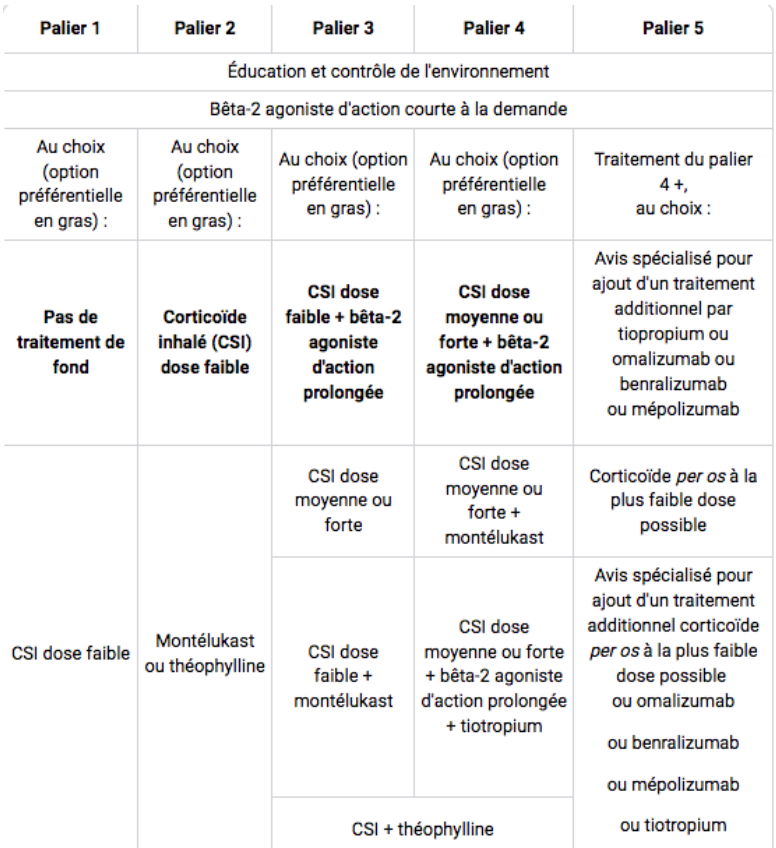
progressivement la posologie jusqu'à la dose minimale efficace selon la clinique et le résultat des EFR. Néanmoins il y a quelques règles à respecter :

- Réduire de 25 à 50 % les doses de GSI sur des intervalles de 3 mois, tout en vérifiant que le contrôle reste maintenu malgré la baisse des doses,
- Initier cette décroissance posologique des GSI avant de réduire les traitements associés. (68)



| Paliers de traitement de l'asthme chez l'enfant de plus de 4 ans (d'après GINA 2015) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Palier 1** | **Palier 2** | **Palier 3** | **Palier 4** | **Palier 5** |
| Éviction des facteurs déclenchants et prise en charge des comorbidités | | | | |
| Bêta-2 agoniste d'action courte à la demande | | | | |
| Pas de traitement de fond | Corticoïde inhalé dose faible | Au choix (option préférentielle en gras) : | Au choix (option préférentielle en gras) : | Traitement du palier 4 + au choix (option préférentielle en gras) : |
| | | **Corticoïde inhalé dose faible + bêta-2 agoniste d'action prolongée** | **Corticoïde inhalé dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée** | **Omalizumab après avis spécialisé** |
| | | Corticoïde inhalé dose moyenne | Corticoïde inhalé dose forte + montélukast | Corticoïde *per os* à la plus faible dose possible après avis spécialisé |
| | | Corticoïde inhalé dose faible + montélukast | | |

**Figure 31 Paliers de traitement de l'asthme chez l'enfant de plus de 4 ans (d'après le GINA 2015)**



| **Palier 1** | **Palier 2** | **Palier 3** | **Palier 4** | **Palier 5** |
|---|---|---|---|---|
| Éducation et contrôle de l'environnement | | | | |
| Bêta-2 agoniste d'action courte à la demande | | | | |
| Au choix (option préférentielle en gras) : | Au choix (option préférentielle en gras) : | Au choix (option préférentielle en gras) : | Au choix (option préférentielle en gras) : | Traitement du palier 4 +, au choix : |
| **Pas de traitement de fond** | **Corticoïde inhalé (CSI) dose faible** | **CSI dose faible + bêta-2 agoniste d'action prolongée** | **CSI dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée** | Avis spécialisé pour ajout d'un traitement additionnel par tiopropium ou omalizumab ou benralizumab ou mépolizumab |
| CSI dose faible | Montélukast ou théophylline | CSI dose moyenne ou forte | CSI dose moyenne ou forte + montélukast | Corticoïde *per os* à la plus faible dose possible |
| | | CSI dose faible + montélukast | CSI dose moyenne ou forte + bêta-2 agoniste d'action prolongée + tiotropium | Avis spécialisé pour ajout d'un traitement additionnel corticoïde *per os* à la plus faible dose possible ou omalizumab ou benralizumab ou mépolizumab ou tiotropium |
| | | CSI + théophylline | | |

**Figure 32 Paliers de traitement de l'asthme chez l'adulte (d'après le GINA 2018)**

### Le traitement de la crise d'asthme

Les BDCA sont la solution de première intention pour le traitement des crises. Ils provoquent une bronchodilatation rapide en 2-3 minutes avec un effet qui persiste durant 4 à 6 heures. Lors de la crise, on peut prendre 1 ou 2 inhalations par prise à répéter toutes les 20 minutes pendant 1 heure si besoin.

En cas d'échec des BDCA, on peut craindre un asthme aigu grave (exacerbation sévère). L'asthme aigu grave se caractérise par un DEP inférieur ou égal à 30% de la meilleure valeur. Cela devient une urgence. Jusqu'à la prise en charge hospitalière, on peut administrer des BDCA à une fréquence d'une inhalation toutes les 10 minutes. Lors de l'hospitalisation, on prend en charge les patients par oxygénothérapie à fort débit, par administration de BDCA en nébulisation, ou par voie injectable si échec de la nébulisation et des corticoïdes par voie orale ou même par voie injectable.

En deuxième intention, il existe l'ipratropium bromure (antagoniste muscarinique de courte durée d'action). Il exerce une action bronchodilatatrice rapide et de durée identique aux BDCA. Il est également efficace dans le traitement de l'exacerbation de la crise d'asthme en l'associant à un BDCA. Il est principalement utilisé en cas d'exacerbation sévère par nébulisation sur prescription restreinte aux pneumologues et aux pédiatres. (43,53,65)

Une autre possibilité pour le traitement de la crise est l'association GSI et formotérol (ß2 agoniste de longue durée d'action mais de délai d'action courte) comme dans les spécialités suivantes : Formodual® et Innovaire® 100/6 µg (béclométasone et formotérol), Symbicort® 100/6 et 200/6 µg et Spiromax Duoresp® 160/4,5 µg (budésonide /formotérol). Ces spécialités ont une AMM dans le traitement de la crise d'asthme chez des patients qui les prennent déjà au quotidien en traitement continu. (53)

## Les traitements de fond

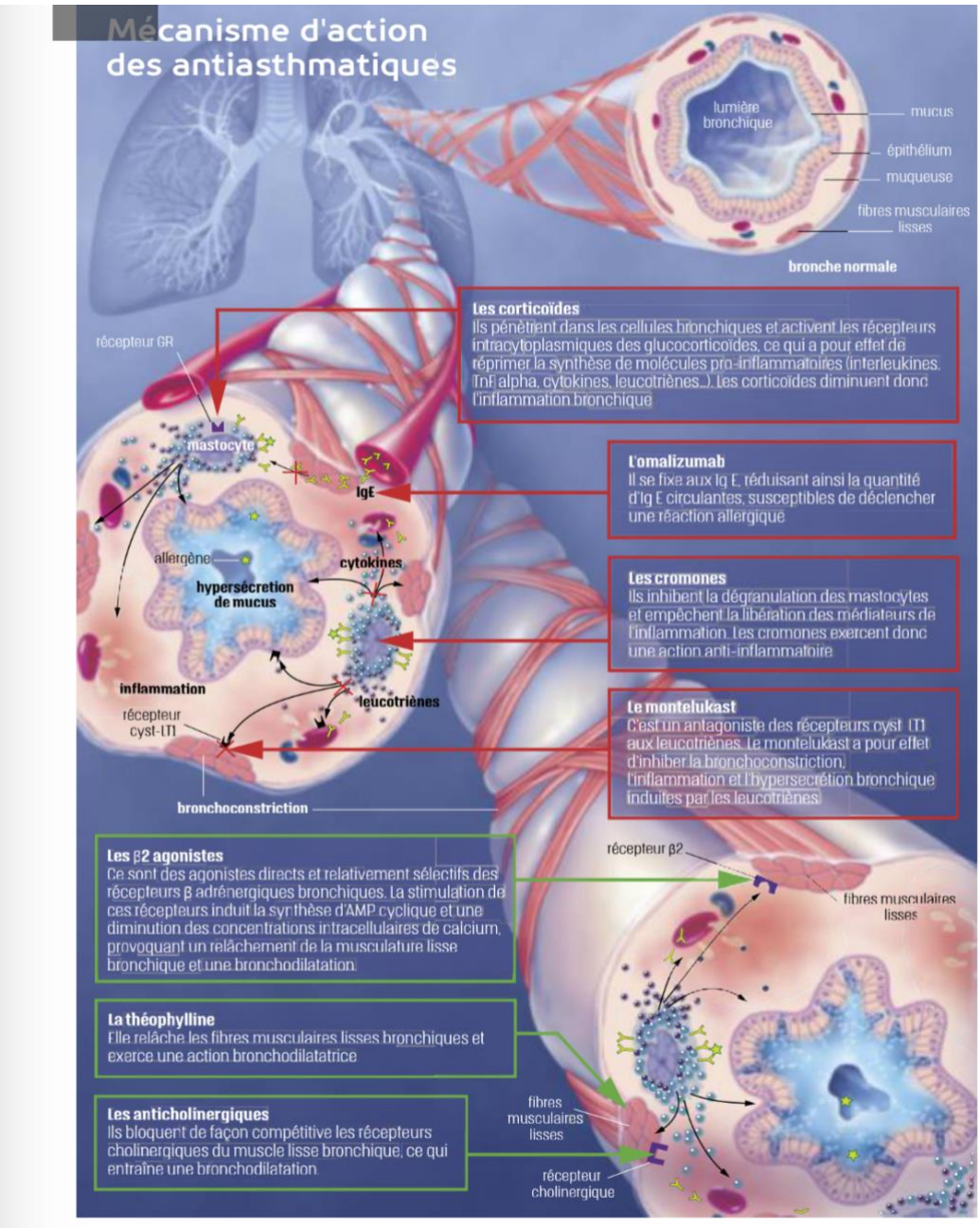



**Figure 33 Mécanisme d'action des médicaments impliqués dans la prise en charge de l'asthme (53)**

### Les GSI

Ils sont indiqués dans le traitement de fond dès le palier 2 en monothérapie et à faible dose si le patient présente une des conditions suivantes : symptômes >2 fois par mois, réveil nocturne >1 fois par mois, ou même tout symptôme d'asthme associé à un facteur de risque d'exacerbation. (67)

Les doses sont augmentées en fonction de la sévérité (Tableau 8).

Ils exercent un effet anti-inflammatoire, permettant de calmer l'inflammation chronique présente au niveau des bronches : en augmentant les cytokines anti-inflammatoires et en diminuant les cytokines pro-inflammatoires, et en inhibant la phospholipase A2 qui joue un rôle majeur dans la cascade inflammatoire. Les GSI diminuent son activité ainsi que celle de COX2 impliquées dans la production des prostanoïdes et des leucotriènes. Il y a aussi une réduction de l'adhésion cellulaire. Ce mécanisme d'action est illustré dans la figure 33.

Le délai d'action varie de quelques jours à quelques semaines. Les effets indésirables sont : la candidose oropharyngée, d'où l'importance du rinçage de la bouche, la dysphonie et la raucité de la voix. Les effets systémiques sont limités du fait de l'administration par voie inhalée. Néanmoins, ils peuvent apparaître notamment pour des fortes doses > 1000 µg de béclométasone chez l'adulte.(53,65,67)

Chez l'enfant, le risque d'effets indésirables systémiques est minime et dépend de la dose. Un des effets systémiques le plus redouté chez l'enfant est le retard de croissance. Il est donc préconisé de surveiller la courbe de croissance. (68)

**Tableau 8 Equivalences de dose concernant la dose journalière de corticoïdes inhalés pour les adultes et les adolescents de plus de 12 ans**

| | Dose faible | Dose moyenne | Dose forte |
|---|---|---|---|
| Dipropionate de béclométhasone | 200–500 | >500–1000 | >1000 |
| Dipropionate de béclométhasone (particules extra-fines) | 100–200 | >200–400 | >400 |
| Budésonide | 200–400 | >400–800 | >800 |
| Ciclésonide | 80–160 | >160–320 | >320 |
| Furoate de fluticasone | 100 | | 200 |
| Propionate de fluticasone | 100–250 | >250–500 | >500 |
| Furoate de Mométasone (poudre sèche) | 200–400 | >400 | |

(69)

Les BDLA

Ils interviennent dès le palier 3 en association fixe aux GSI (voir le tableau 9 pour les associations fixes). Ils ne doivent jamais être utilisés seuls en traitement de fond car leur effet bronchodilatateur cache les symptômes d'exacerbation et retarde la prise en charge.

Ils agissent en général en 15 minutes pour le salmétérol, avec pour certains des durées d'action allant jusque 12 h voire 24h, permettant une seule prise par jour.

Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs ß2- adrénergiques présents au niveau des fibres musculaires bronchiques, avec pour conséquence une activation de l'adénylate cyclase qui va produire l'AMP cyclique. Cette AMP cyclique active ensuite la protéine kinase C qui elle-même va phosphoryler la kinase des chaines légères de myosine, la rendant inactive, ce qui va provoquer la relaxation des fibres musculaires et donc entrainer une bronchodilatation. On aura également une diminution de la dégranulation mastocytaire (Figure 33). (43,53,65)

La voie orale avec les comprimés de bambutérol (Oxéol®) est certes moins efficace mais peut être utile chez les personnes âgées avec la difficulté de coordination main-poumon. Cette voie n'est utilisée que si la voie inhalée est impossible.

Les effets indésirables liés à la voie inhalée sont : tremblements des extrémités, irritation de la gorge avec toux (notamment en cas d'intolérance à un des constituants, comme le gaz propulseur).,

Les autres effets majorés par la voie orale ou systémique sont : arythmie, vertige, agitation, céphalée, troubles du sommeil, hyperglycémie, hypokaliémie. (43,65)

**Tableau 9 Exemples d'associations fixes BALA et CSI à partir du palier 3**

| | BALA | Glucocorticoïde |
|---|---|---|
| Formodual®, Innovair® | **formotérol** | **béclométasone** |
| Symbicort Turbuhaler® | **formotérol** | **budésonide** |
| Flutiform® | **formotérol** | **fluticasone** |
| Sérétide® | **salmétérol** | **fluticasone** |

Le tiotropium

Il s'agit d'un bronchodilatateur anticholinergique de longue durée d'action (24h). Il exerce son action en se fixant aux récepteurs muscariniques. Il joue le rôle d'antagoniste, ce qui lui donne un effet anticholinergique responsable de la bronchodilatation recherchée mais s'accompagnant d'effets indésirables, dont le plus fréquent est la sécheresse buccale. Il a l'AMM en tant que : « traitement bronchodilatateur additionnel continu chez des patients de 6 ans et plus atteints d'asthme sévère qui ont présenté au cours de l'année précédente une ou plusieurs exacerbations sévères d'asthme ».

Mais d'après la HAS, il se situe au même niveau en termes de stratégie thérapeutique que la théophylline et les corticoïdes en voie orale utilisés sur une courte durée, chez des patients ayant un asthme mal contrôlé malgré un traitement GSI associé à un BDLA. On le retrouve dans le Spiriva Respimat® 2,5 µg (67,70)

Il existe des trithérapies, c'est-à-dire associations fixes de trois principes actifs : GSI, BDLA et anticholinergique de longue durée d'action. Il s'agit d'une option thérapeutique disponible pour les patients non suffisamment contrôlés malgré une association GSI avec BDLA. Ces trithérapies permettent d'améliorer le VEMS résiduel, mais n'améliore pas la qualité de vie. (67)

### Le Montélukast (Singulair®)

C'est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes dont le mode action est illustré sur la figure 33.

Il est utilisé en traitement additif chez les patients avec asthme léger à modéré, non contrôlé par les GSI seuls. Chez l'enfant de 2 à 14 ans, il peut même constituer une alternative aux GSI de palier 2 (notamment lorsqu'il n'y a pas eu de crise d'asthme sévère traitée par corticoïde par voie orale et si l'enfant n'arrive pas à prendre un traitement par voie inhalée). Il peut être utilisé dans l'asthme d'effort en alternative à un BDCA.

Les effets indésirables sont rares. Néanmoins, l'ANSM a mis en évidence la possibilité de troubles neuropsychiatriques, notamment chez les enfants tel que des cauchemars, anxiété… Il convient donc de surveiller ses effets et de réévaluer la pertinence du traitement en cas d'apparition.(65,67,68)

### La théophylline (Dilatrane LP)

Il s'agit d'un bronchodilateur à prendre par voie orale. Elle n'est pratiquement plus utilisée dans le traitement de l'asthme à cause d'une marge thérapeutique étroite, de nombreuses interactions médicamenteuses ainsi que des effets indésirables tels que des troubles du sommeil, de l'anorexie, de la tachycardie. En plus, chez les patients insuffisants cardiaques et coronariens, elle nécessite une utilisation précautionneuse. (53,67)

### Les anticorps monoclonal anti-IgE : Omalizumab (Xolair®)

L'Omalizumab (Xolair®) est un traitement additionnel chez les patients de 6 ans et plus atteints d'asthme allergique (test cutané positif ou présence d'anticorps vis-à-vis d'un alllergène) persistant sévère de palier 5 résistant à l'association bien menée GSI forte dose et BALA et dont la dépendance aux IgE a été établie.

Son mécanisme d'action est le suivant : en se fixant aux IgE, le Xolair® va inhiber la dégranulation des mastocytes dépendante des IgE et donc diminuer la réponse immunitaire causée par les allergènes (Figure 33).

On note comme effets indésirables : réaction au point d'injection, céphalée, fièvre, douleur abdominale.

Il est administré en sous-cutanée. La fréquence des injections (toutes les 2 ou 4 semaines) et la dose injectée dépendront du taux d'IgE total en initiation de traitement et du poids du patient. L'efficacité doit être contrôlée 4 mois après le début du traitement.(53,67)

### Anticorps monoclonal ciblant l'IL-5

Le mépolizumab (Nucala ®) et le reslizumab (Cinqaero ®) sont des anticorps ciblant directement l'IL-5 libre non fixée aux récepteurs entrainant une inhibition de l'activation et de la prolifération des éosinophiles. Alors que le benralizumab (Fasenra®) agit en se fixant sur le récepteur à l'IL-5, entrainant néanmoins le même effet que les deux premiers. De plus, par son affinité pour les récepteurs FcyRIII à la surface des cellules immunitaires, le benralizumab entraine une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et l'apoptose des éosinophiles. L'impact de ces trois anticorps sur la physiopathologie de l'asthme est mis en évidence dans les figures 34 et 35.

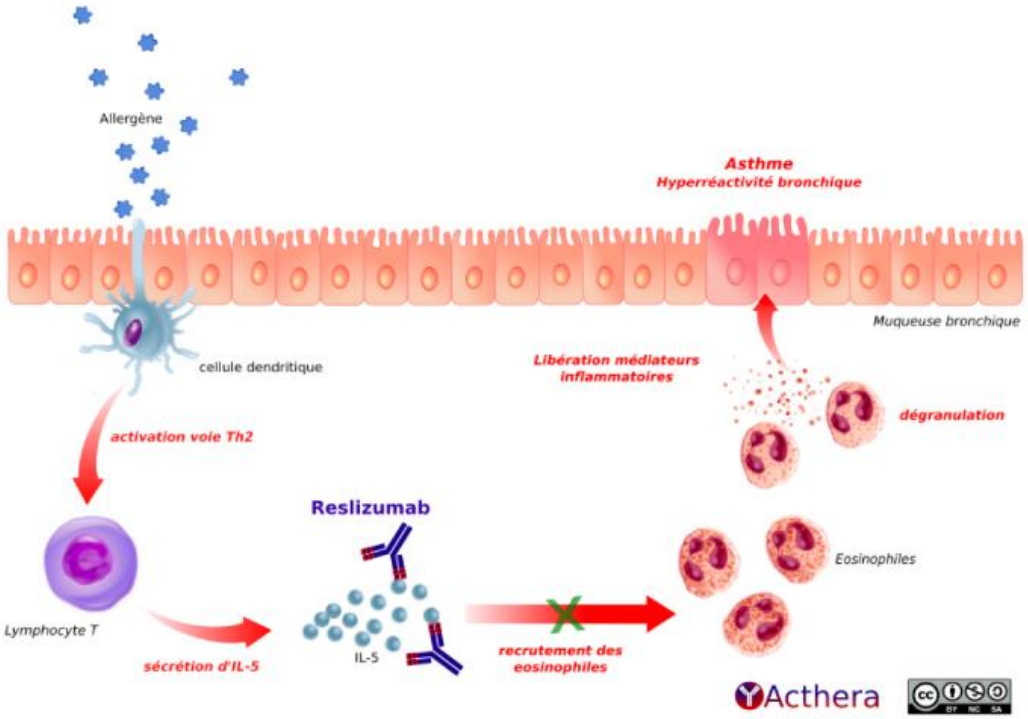



**Figure 34 Mécanisme d'action du reslizumab et du mépolizumab(49)**

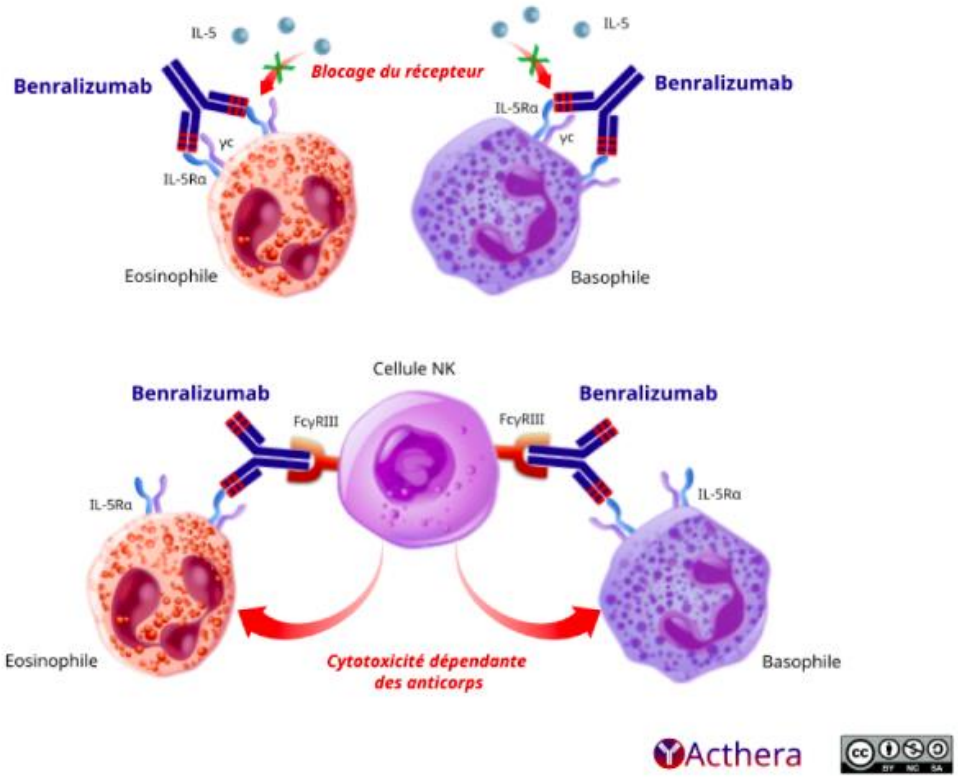



**Figure 35 Mécanisme d'action du benralizumab(49)**

Ces trois molécules contribuent à la réduction de l'éosinophilie. Elles sont donc indiquées en tant que traitement de fond additionnel de l'asthme de palier 5 non contrôlé avec un phénotype éosinophilique. Le Nucala® peut intervenir dans le

traitement des enfants de 6 ans et plus, adolescents et adultes. Le Fasenra® et le Cinqaero® sont réservés à l'adulte.

Leurs effets indésirables sont pour benralizumab et mépolizumab : une possible réaction au point d'injection, des réactions anaphylactiques, un risque d'infection notamment au niveau pulmonaire et urinaire ainsi que des céphalées et de la fièvre. Pour reslizumab, on retrouve plutôt un risque d'élévation des CPK et de myalgie. (65,67,68)

### Anticorps ciblant l'IL-4 et l'IL-13

Le dupilumab sera détaillé dans la partie : « Dupixent® : biothérapie commune dans la prise en charge de ses pathologies ».

### Anticorps ciblant la TLSP

Une nouvelle biothérapie vient renforcer l'arsenal thérapeutique de l'asthme sévère : tézépélumab (Tezspire®). C'est la première biothérapie indiquée dans l'asthme sévère peu importe le phénotype IgE dépendant ou éosinophilique et le taux des biomarqueurs. Cet anticorps monoclonal agit au début de la cascade inflammatoire en se liant à la TLSP, synthétisée par les cellules épithéliales pulmonaires de manière excessive chez les asthmatiques. Le Tezspire® inhibe donc la réaction inflammatoire à son point de départ et déclenche la libération de biomarqueurs et de cytokines associés à l'inflammation des voies respiratoires.
Il est indiqué en traitement additionnel de l'asthme sévère non contrôlé par les GSI à fortes doses associés à un autre traitement de fond chez l'adulte et l'adolescent de 12 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des arthralgies et des pharyngites ainsi que des réactions au site d'injection (érythème, douleur, gonflement…)

Ce médicament offre une belle alternative aux autres anticorps monoclonaux : Dupixent ®, Nucala ®, Fasenra ® et Xolair ® qui nécessitent le respect de certaines conditions pour la prise en charge (comme vérifier la présence d'IGE ou mesurer les éosinophiles sanguins)(71)

Enfin, au niveau réglementaire, l'ensemble de ces anticorps nécessite une prescription initiale hospitalière. Ce sont des médicaments d'exception, nécessitant une ordonnance d'exception, à quatre volets et le respect des indications définies par l'AMM pour être pris en charge par la Sécurité Sociale. Ils ne peuvent être prescrits que par des spécialistes en pneumologie, pédiatrie ou allergologie, idéalement lors d'une réunion de concertation asthme. (67)

## La place du Dupilumab (Dupixent®) dans la prise en charge des patients atteints de ces pathologies

### L'arrivée sur le marché français du médicament

Le Dupixent®, d'abord en ATU nominative puis de cohorte (aujourd'hui appelé respectivement accès compassionnel et précoce), a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 26 septembre 2017 suite à une procédure centralisée européenne. Cette AMM concerne « le traitement de la DA modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique ». (72,73)

En 2019, le dupilumab est remboursé dans une nouvelle indication : l'asthme sévère d'abord chez l'adulte et les adolescents de 12 ans et plus en tant que traitement de fond additionnel.

En 2020, un avis favorable au remboursement est obtenu pour les patients adolescents de 12 ans et plus atteints de DA modérée à sévère, nécessitant un traitement systémique.

En 2021, une nouvelle indication pour le dupilumab est remboursée, elle concerne « le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique ».

En juin 2022, cette extension d'indication concerne les enfants entre 6 et 11 ans, avec de l'asthme sévère. (74)

En 2023, le Dupixent® a obtenu une extension de prise en charge chez les jeunes enfants de 6 mois à 5 ans atteints de DA sévère. C'est le cas pour la présentation Dupixent® 300 mg en seringue pré remplie en boite unitaire. De plus, une nouvelle présentation a été développée pour répondre au mieux à cette indication, il s'agit du Dupixent® 200 mg sous forme de boite contenant une seringue. Cette présentation permet de rendre accessible le dupilumab chez des enfants pesants entre 5 et 15 kg. D'ailleurs, chez les enfants de 6 mois à 5 ans, uniquement les boîtes contenant une unique seringue soit en 200 mg ou 300 mg sont prises en charge par

l'Assurance Maladie. En effet, ces présentations en seringue individuelle permettent de couvrir la dose nécessaire mensuelle (dose définie selon le poids) dans cette catégorie de patient. La posologie sera détaillée plus tard. (75)

## Condition de délivrance

Le dupilumab est un médicament appartenant à la liste I. Il est donc soumis à une prescription médicale et ne peut être délivré qu'une seule fois sur la même ordonnance, sauf dans le cas où le prescripteur précise expressément « renouvelable » sur l'ordonnance. (76)

Il s'agit d'un médicament d'exception à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle et donc la prescription est réservée à certains spécialistes tel que :

- Les spécialistes et services ALLERGOLOGIE
- Les spécialistes et services DERMATOLOGIE
- Les spécialistes et services MEDECINE INTERNE
- Les spécialistes et services PEDIATRIE
- Les spécialistes et services PNEUMOLOGIE. (77)

Le renouvellement infra-annuel peut-être effectué par les pneumologues, les pédiatres et les allergologues en ville. (78)

Le Dupixent® figure donc sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités ainsi que sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Il est pris en charge à 65% par la Sécurité Sociale. (78)

Son prix est de 608,33 euros pour les présentations unitaires et de 1181,66 euros pour les boites contenants deux stylos ou deux seringues. (95)

Il s'agit d'un médicament d'exception, car il est assez onéreux et possède des indications précises. (79)

Un médicament d'exception est remboursé ou pris en charge par l'Assurance Maladie s'il est prescrit sur une « une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » conforme au modèle Cerfa 12708$*02. (Figure 36).

Cette ordonnance est constituée de 4 volets :

- Volet 1 à conserver par le patient
- Volets 2 et 3 à joindre à la feuille de soins en vue du remboursement dont un est destiné au contrôle médical
- Volet 4 à conserver par le pharmacien pendant une durée minimum conseillée de 3 ans. (70)

**Figure 36 Aperçu d'ordonnance de médicaments, produits ou des prestations d'exception selon le formulaire CERFA 12708*02 (81)**

Avant la première prescription du dupilumab, il est nécessaire que le patient se soumette à un bilan pré-thérapeutique, comme pour toute biothérapie.

Dans ce bilan, il y a d'abord un interrogatoire sur :

- Les antécédents et les risques de maladies atopiques (rhinite, conjonctivite allergique…)
- Les antécédents de voyage dans des zones à risque de parasitoses (En effet, la réponse immune de type Th2 bloquée par le Dupixent® intervient dans la réponse anti-parasitaire.)
- La présence d'une immunodépression congénitale ou acquise,
- La prise de médicaments à risque d'infection
- Les antécédents de maladies infectieuses
- Les antécédents de cancer, d'hémopathie, de lésion pré-cancéreuses

- Grossesse en cours ou grossesse de prévue,
- La présence d'une contraception en cours
- Le statut vaccinal (mise à jour recommandée pour le vaccin Diphtérie Tétanos Poliomyélite, Hépatite B, ainsi que le vaccin contre le Papillomavirus, et en cas d'asthme : le vaccin anti-pneumococcique et anti-grippal.) A noter, que l'on ne commence pas une biothérapie dans les 3 semaines après l'administration d'un vaccin vivant atténué.

Puis le patient passe un examen clinique dans lequel on recherche :

- La présence de signes évoquant un diagnostic différentiel de la dermatite atopique ou de l'asthme
- Les signes cliniques pouvant évoquer un cancer (examen cutané complet, bilan gynécologie pour les femmes, recherche de néoplasie…)
- La réalisation d'un bilan sanguin (hémogrammes avec formule sanguine, bilan hépatique et rénale, sérologies hépatites B, C et VIH). (82)

### Présentation de la molécule et son mode d'action

Le Dupixent® est commercialisé par le laboratoire Sanofi sous forme de solution injectable en seringue ou en stylo pré-rempli à usage unique. Il est disponible soit en format de 200 mg dans 1,14 ml (175mg/ml), soit de 300 mg dans 2 ml (150mg/ml). (83,84)

Les spécialités présentes sur le marché sont donc :

- Dupixent® 200 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
- Dupixent® 200 mg, solution injectable en stylo pré-rempli
- Dupixent® 300 mg, solution injectable en seringue pré-remplie
- Dupixent® 300 mg, solution injectable en stylo pré-rempli.

**Figure 37 Dupixent® sous forme de seringue pré-remplie (79)**

Chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints d'asthme ou d'eczéma, seules les présentations sous formes de seringue pré-remplie seront autorisées à la prescription et à l'administration. (83)

Le dupilumab est un anticorps monoclonal 100% humain d'où le suffixe -umab. Ceci va diminuer le phénomène d'immunogénicité ainsi que le risque de synthèse d'anticorps humains anti-souris rendant le traitement moins efficace dans ce cas. Ce phénomène est présent notamment lors de l'utilisation d'anticorps chimériques (75% humains) et humanisés (90% humains). (85) (Figure 38)

**Figure 38 Les différents types d'anticorps monoclonaux utilisés en thérapeutique (85)**

C'est un anticorps monoclonal de type IgG4. Il existe 4 isotypes différents. La différence entre ces isotypes vient de l'organisation différente de leur structure leur conférant ainsi des propriétés différentes. L'IgG4 possède une demi-vie longue d'environ 21h et une activité de neutralisation. (85)

Le Dupixent® va bloquer la signalisation de deux cytokines : l'IL-4 et l'IL-13. Pour comprendre ses effets et son intérêt dans l'asthme et la DA, nous allons décrire le fonctionnement de la signalisation par l'IL-4 et l'IL-13. En temps normal, l'IL-4 se lie à une chaine alpha du récepteur IL-4alpha. Il y a donc la formation d'un complexe IL-4/IL-4Ralpha qui se lie à une chaine du récepteur IL-2R γc. Et pour l'IL-13, elle se lie à l'IL-13Ralpha1, cela forme un complexe qui se lie par la suite à IL-4alpha seulement si celui n'est pas déjà associé à IL-4. Comme dit précédemment le Dupixent® empêche donc toute cette cascade de signalisation. (86) (Figure 39)

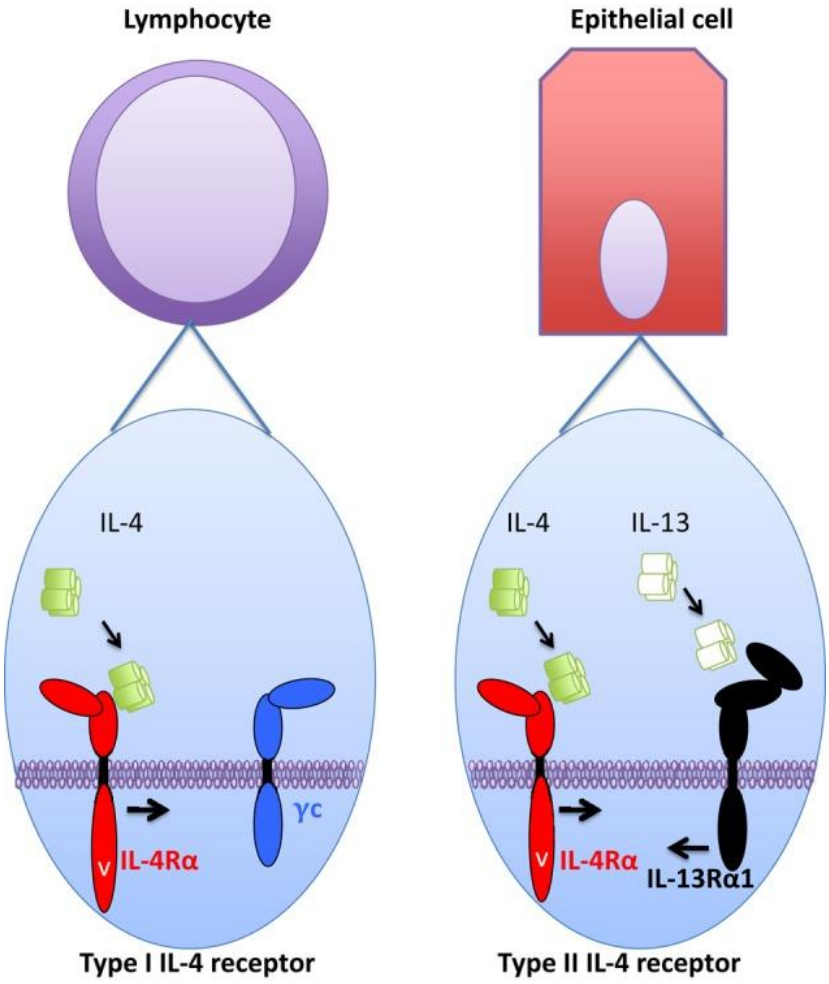



**Figure 39 Mode d'action de l'IL-4 et de l'IL-13 lors de leur liaison aux différents récepteurs IL-4R exprimés sur les cellules hématopoïétiques et non hématopoïétiques (87)**

L'IL-4R de type I est exprimé majoritairement au niveau des cellules hématopoïétiques, et plus précisément les lymphocytes. Dans les cellules non hématopoïétiques telles que les cellules épithéliales, on retrouve les récepteurs IL-4R de type II.

Concernant les cellules myéloïdes (basophiles, mastocytes, éosinophile), elles présentent aussi bien les récepteurs de type I que les récepteurs de type II. (87) (Figure 39)

Le dupilumab se lie à la chaine alpha commune aux récepteurs de l'IL-4 et IL-13 : l'IL4-Rα. Cette interaction va neutraliser la signalisation induite par les cytokines IL-4 et IL-13 par le biais du récepteur de type II (IL-4 α/IL-13Rα). La molécule bloque également la signalisation de l'IL-4 en empêchant sa fixation au récepteur de type I (IL-4R α/ γc).(86)

En neutralisant l'action de ces 2 cytokines essentielles dans la réponse inflammatoire de type 2 initiée par la présence d'un allergène, le Dupixent® va diminuer les symptômes de la réaction allergique observés lors de l'asthme et la DA.

En effet l'IL-4 et IL-13 contribuent à amplifier le phénomène inflammatoire. De son côté, l'IL-4 va favoriser la différenciation des cellules Th2, la production d'IgE par les lymphocytes B, ainsi que l'activation d'ILC2 ou *type 2 innate lymphoid cells* (lymphocytes innés présents au niveau de l'épithélium) (49) par l'intermédiaire des éosinophiles et des basophiles.

L'IL-13 intervient plutôt dans la régulation de la contraction du muscle lisse et la production de mucus au niveau de l'épithélium respiratoire, phénomène intervenant dans le mécanisme asthmatique. De plus, ces cytokines entrainent l'activation des macrophages et des basophiles.(86) L'ensemble des effets du Dupixent® est résumé dans la figure 40.

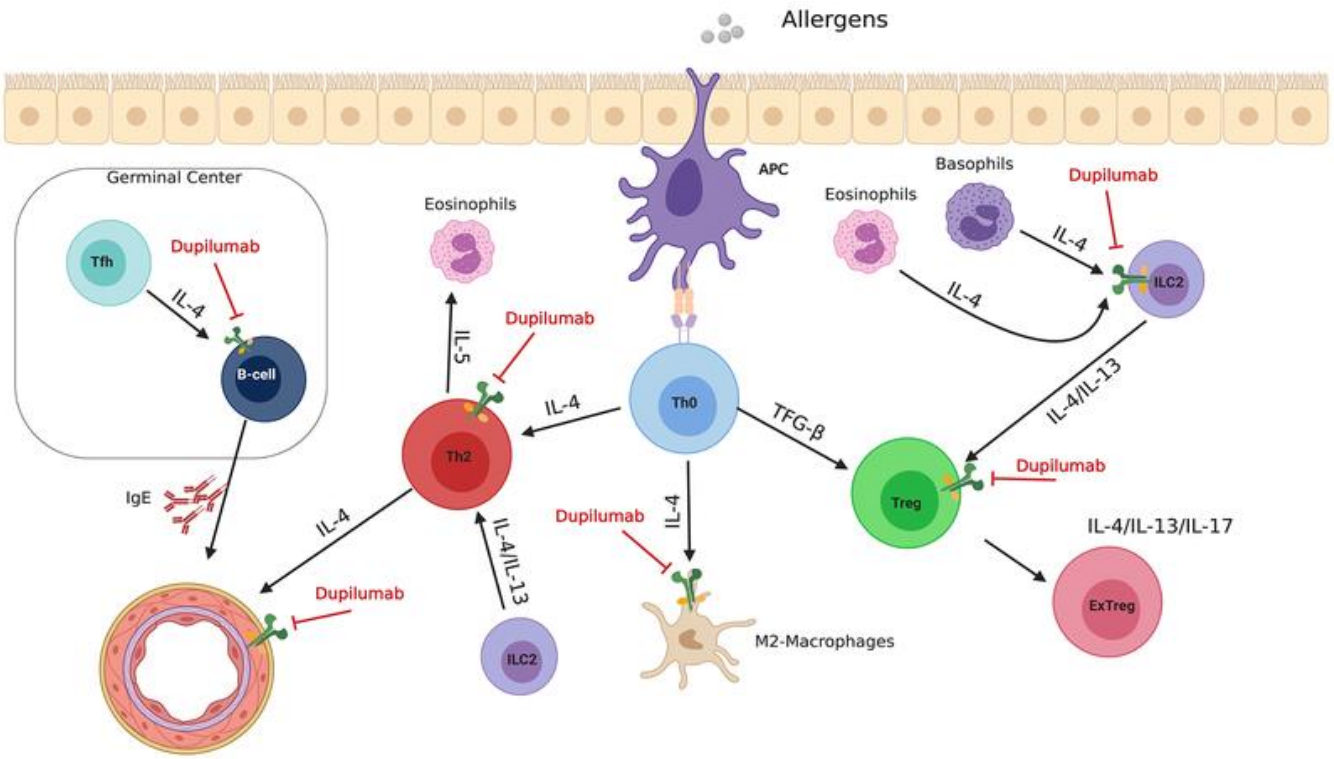



**Figure 40 Les conséquences du Dupixent® dans l'inhibition de la réponse inflammatoire (88)**

## La place du Dupixent dans la stratégie thérapeutique

Le Dupixent® est le seul anticorps monoclonal agissant aussi bien sur les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, acteurs majeurs de l'inflammation de type 2 dans l'asthme sévère et la DA. Le Tralokinumab (Adtralza®) agit pour sa part uniquement sur l'IL-13. D'ailleurs, contrairement au Dupixent® qui est indiqué dans la DA ainsi que l'asthme, l'Adtralza® n'est indiqué que dans la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec ou d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. (48,86)

Il s'agit de la seule biothérapie présente aussi bien dans la stratégie thérapeutique de la DA et de l'asthme. (65)

Dans la DA, le dupilumab est un traitement systémique utilisé en deuxième intention après la ciclosporine :

- Chez les enfants de 6 à 11 ans présentant des formes sévères de la maladie en cas d'échec du traitement topique de DC bien conduits ;

- Chez les adolescents touchés par des formes modérées à sévères, où le traitement topique par DC n'a pas fonctionné,

- Chez les adultes atteints par des formes modérées à sévères de DA qui nécessitent le recours à un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou même de contre-indication à la ciclosporine. La place du Dupixent® par rapport à la ciclosporine prise par voie orale suite à l'échec de traitements topiques ne peut être établie.

Dans l'asthme, ce médicament est une alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère. Dans la classification du GINA, l'asthme sévère correspond aux paliers 4 et 5. Il est indiqué chez les patients :

- âgés de 6 à 11 ans, en tant que traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisé par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, lorsque leur asthme est insuffisamment contrôlé par des GSI à dose moyenne à élevée associés à un traitement de fond de l'asthme.
- chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus présentant une inflammation de type 2 associée à une augmentation des taux d'éosinophiles sanguins ≥ 150 cellules/µl et/ou de la mesure du FeNo ≥ 20 ppb, conformément à ce qui est inscrit dans le RCP ; plus insuffisamment contrôlés malgré une dose élevée de corticothérapie inhalée associée à un autre traitement de fond ou une corticothérapie orale.(89)

La FeNo est la fraction exhalée de NO (monoxyde d'azote). Le NO est produit par une enzyme : la NO synthétase (NOS). Il existe plusieurs isoformes de cette enzyme : NOS 1, NOS 2 et NOS 3.

Les NOS 1 et NOS 3 sont dites constitutives car elles produisent du NO en faible quantité de manière physiologique. On retrouve ces NOS constitutives au niveau de l'endothélium vasculaire des poumons, ainsi qu'au niveau des terminaisons nerveuses dans l'arbre bronchique. Ce NO joue un rôle de médiateur dans la relaxation des muscles lisses vasculaires.

Alors que la NOS 2 est inductible. L'expression de son gène est stimulée au cours d'une inflammation. Cela se traduit par une production plus importante par

les cellules de l'épithélium pulmonaire de la NOS 2 et donc par conséquence une production de NO élevée, signe d'une inflammation.

Pour mesurer le NO le patient souffle dans un appareil. On obtient une valeur de NO en ppb, il s'agit du rapport du volume du NO par volume total de l'air expiré, avec un 1ppb égal à une part par milliard du volume. (90)

Néanmoins, il est important de préciser que chez les patients asthmatiques non contrôlés du fait d'un traitement de fond inapproprié, de problèmes d'observances, de comorbidités ou facteurs de risque aggravants, la prise en charge par le Dupixent® n'est pas indiquée.

Du fait de l'absence d'études comparatives entre le Dupixent et les autres biothérapies utilisées dans l'asthme (Cinquaero®, Fasenra®, Nucala® et Xolair®), la place du Dupixent par rapport à ces autres biothérapies reste encore à préciser. (89)

## Études sur l'efficacité

Plusieurs études ont été menées pour prouver l'efficacité de la spécialité Dupixent®, notamment dans l'asthme et la DA. Dans ce manuscrit, nous traiterons des résultats principaux de ces études de manière non exhaustive.

Chez les patients atteints de DA, l'efficacité du Dupixent® a été mise en évidence dans les études de phase III suivantes : essais SOLO 1, SOLO 2, étude CHRONOS et étude CAFE. (91)

Dans un essai clinique, les études de phase III permettent de comparer l'efficacité du nouveau médicament par rapport au placebo ou un autre médicament déjà sur le marché. (92)

### Essais dans la Dermatite atopique

#### Essais SOLO 1 et SOLO 2

Ils ont été effectués sur des patients atteints de DA de modérée à sévère, pas assez bien contrôlée par un traitement local bien conduit ou chez des patients dont le traitement local n'était pas réalisable.

Les patients ont été séparés de manière randomisée en trois groupes. Un groupe recevait une injection sous-cutanée de Dupixent® 300 mg par semaine. Dans l'autre groupe, les patients recevaient chaque semaine une dose de placebo, en sous

cutanée également. Enfin, dans le troisième groupe, les patients recevaient en alternance de manière hebdomadaire soit du Dupixent® soit du placebo. Ces essais ont duré 16 semaines. (83,91)

Le critère majeur permettant de juger de l'efficacité du dupilumab était le pourcentage de patient avec un score IGA de 0 ou 1 (patient blanchi ou presque blanchi), ainsi qu'une diminution de ce score de deux points minimums à l'issue de la 16e semaine (S16) comparé à l'IGA de départ. SOLO 1 comprenait 671 patients et SOLO 2 708 patients.

Dans SOLO 1, les pourcentages de patients qui avaient atteint le critère majeur étaient de :

- 38 % (soit n=85) pour les patients recevant le Dupixent® toutes les deux semaines
- 37% (soit n= 83) pour les patients recevant le Dupixent® toutes les semaines.
- Seulement 10% (soit n=23) des patients sous placebo.

Ces résultats sont significatifs avec une p-valeur significative inférieure à 0,001. (Tableau 10). Pour SOLO 2, on obtient des résultats presque identiques. (Tableau 10)

Pour le score EASI-75, dans SOLO 1 et SOLO 2, l'amélioration significative de la maladie était présente. Dans SOLO 1, le score était atteint pour :

- 51,3 % des patients recevant dupilumab toutes les 2 semaines
- 52,5% de ceux recevant une injection toutes les semaines,
- Seulement 14,7% des patients sous placebo.

Le EASI-75 signifie une amélioration d'au moins 75% du score EASI par rapport à celui de départ.

Et dans SOLO 2 le score était atteint pour :

- 44,2% des patients avec dupilumab toutes les 2 semaines
- 48,1% des patients avec dupilumab toutes les semaines
- 11,9% des patients sous placebo. (Tableau 10)

A l'issu des essais SOLO 1 et SOLO 2, le score évaluant le prurit avait progressé de 3 à 4 points chez les patients sous dupilumab toutes les semaines ou toutes les deux semaines versus (vs) placebo uniquement. (Tableau 10)

De même pour le DLQI qui a diminué de 4 points environ dans les deux groupes dupilumab vs placebo. (Tableau 10) De plus, à la fin de de ces essais, les patients des groupes dupilumab ont déclaré une diminution des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur ainsi qu'une amélioration de leur qualité de vie.

On peut donc conclure par ces essais, que malgré les différences de posologie de Dupixent®, les patients des groupes Dupixent® présentaient des résultats similaires en terme d'efficacité.

Au niveau des effets indésirables, leur fréquence de survenue était à peu près identique dans les groupes dupilumab et placebo dans les deux essais, avec comme effets les plus courants : exacerbation de la pathologie, réactions au site d'injection ainsi que infections des voies respiratoires.

Les limites de ces essais étaient :

- Une absence de données sur l'efficacité et la tolérance au-delà de 16 semaines,
- Une population uniquement composée d'adultes. (83,91)

**Tableau 10 Résultats de l'efficacité du Dupixent® en monothérapie dans les études SOLO 1 et SOLO 2 à S16 et en association avec les DC à la semaine 16 et à la semaine 52 dans l'étude CHRONOS (83)**

| | SOLO 1 Semaine 16 (FAS)[b] | | SOLO 2 Semaine 16 (FAS)[b] | | CHRONOS Semaine 16 (FAS)[h] | | CHRONOS Semaine 52 (FAS Semaine 52)[h] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Dupilumab 300 mg 1x/2 sem | Placebo | Dupilumab 300 mg 1x/2 sem | Placebo + CST | Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST | Placebo + CST | Dupilumab 300 mg 1x/2 sem + CST |
| ***Patients randomisés*** | 224 | 224 | 236 | 233 | 315 | 106 | 264 | 89 |
| IGA de 0 ou 1[c], % de répondeurs[d] | 10,3 % | 37,9 %[g] | 8,5 % | 36,1 %[g] | 12,4 % | 38,7 %[g] | 12,5 % | 36,0 %[g] |
| EASI-50, % de répondeurs[d] | 24,6 % | 68,8 %[g] | 22,0 % | 65,2 %[g] | 37,5 % | 80,2 %[j] | 29,9 % | 78,7 %[j] |
| EASI-75, % de répondeurs[d] | 14,7 % | 51,3 %[g] | 11,9 % | 44,2 %[g] | 23,2 % | 68,9 %[g] | 21,6 % | 65,2 %[g] |
| EASI-90, % de répondeurs[d] | 7,6 % | 35,7 %[g] | 7,2 % | 30,0 %[g] | 11,1 % | 39,6 %[j] | 15,5 % | 50,6 %[j] |
| Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET) | -26,1 % (3,02) | -51,0 %[g] (2,50) | -15,4 % (2,98) | -44,3 %[g] (2,28) | -30,3 % (2,36) | -56,6 %[g] (3,95) | -31,7 % (3,95) | -57,0 %[i] (6,17) |
| | | | | | | | | |
| Score NRS de prurit (amélioration ≥4 points), % de répondeurs[d, e, f] | 12,3 % (26/212) | 40,8 %[g] (87/213) | 9,5 % (21/221) | 36,0 %[g] (81/225) | 19,7 % (59/299) | 58,8 %[g] (60/102) | 12,9 % (32/249) | 51,2 %[g] (44/86) |

Dans cette étude, la tolérance et l'efficacité du Dupixent® ont été évaluées au long court (52 semaines (S52)) en association à un traitement par DC, dans une population de 740 adultes touchés par une DA modérée à sévère, mal contrôlée par les traitements locaux. Les patients ont été répartis de manière aléatoire en trois groupes, avec deux groupes recevant le Dupixent® 300 mg toutes les unes ou deux semaines selon le groupe et un troisième ne recevant que le placebo. Les études se déroulent en double aveugle. Dans les trois groupes, les patients étaient tous traités par DC. Les inhibiteurs de calcineurine par voie locale comme le Protopic® pouvaient être utilisés au cours de l'étude sur des zones de la peau où les DC n'étaient pas recommandés.

Les principaux critères permettant de juger de l'efficacité étaient le pourcentage de patients ayant obtenu un score de IGA de 0 ou de 1 à la 16$^{e}$ semaine ainsi que le pourcentage de patients ayant un EASI-75 à la 16$^{e}$ semaine (S16). (83,91)

Pour les résultats à S16, l'efficacité du Dupixent® était significative selon les deux critères principaux. En effet, 39 % des patients sous dupilumab toutes les semaines et 39 % des patients sous dupilumab toutes les 2 semaines avaient obtenu un score IGA de 0 ou de 1 contre 12% des patients ayant reçus le placebo, avec un $p<0,0001$. (Tableau 10)

Pour le score EASI-75, 64% des patients ayant reçu le dupilumab de manière hebdomadaire l'ont atteint, 69% pour ceux ayant reçu le dupilumab toutes les 2 semaines et seulement 23% pour les patients ayant reçu uniquement le placebo, et cela avec un $p< 0,0001$. (Tableau 10)

A S52, l'efficacité était maintenue. En effet, le score IGA 0 ou 1 était atteint pour 40% et 36% des patients des groupes Dupixent®, contre 13% pour des patients traités par placebo, toujours avec une bonne significativité de $p<0,0001$. (Tableau 10)

Le score EASI-75 était obtenu pour environ 65 % recevant du dupilumab et pour 22% des patients sous placebo uniquement. (Tableau 10)

Quant aux effets indésirables, ils étaient similaires dans les trois groupes : avec le plus fréquemment des conjonctivites, des réactions au point d'injection et des infections bénignes des voies respiratoires. Néanmoins, on peut noter, des troubles ophtalmiques et des réactions lors de l'injection plus courants dans les groupes de

patient sous dupilumab. A savoir que le dupilumab n'augmentait pas la survenue des infections, en général. (83,91)

### Étude CAFE

Cette étude permet d'évaluer l'efficacité du Dupixent® en association aux DC comparé au placebo chez des patients dont la DA n'est pas bien contrôlée par la ciclosporine en traitement systémique, ou chez des patients intolérants à la ciclosporine, ou chez qui la ciclosporine est contre-indiquée. Cette étude se déroulait pendant 16 semaines. 325 patients ont participé, 210 avaient déjà été sous ciclosporine et 115 n'avaient jamais eu de ciclosporine car déconseillée sur un plan médical. Les score à l'inclusion étaient :

- EASI moyen = 33,1%
- NRS hebdomadaire = 6,4%
- SCORAD moyen = 67,2%
- DLQI moyen = 13,8 %.

Les résultats obtenus à l'issu des 16 semaines sont résumés dans le tableau 11. (83,91)

**Tableau 11 Résultats de l'efficacité du Dupixent® dans l'étude CAFE(83)**

| | **Placebo + CST** | **Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST** | **Dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST** |
|---|---|---|---|
| ***Patients randomisés*** | 108 | 107 | 110 |
| EASI-75, % de répondeurs | 29,6 % | 62,6 % | 59,1 % |
| EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET) | -46,6 (2,76) | -79,8 (2,59) | -78,2 (2,55) |
| Score NRS de prurit, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (+/- ET) | -25,4 % (3,39) | -53,9 % (3,14) | -51,7 % (3,09) |
| DLQI, variation moyenne (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude (ET) | -4,5 (0,49) | -9,5 (0,46) | -8,8 (0,45) |

A partir de ce tableau ci-dessus, on constate que chez les patients sous Dupixent® associé à la ciclosporine (CST), on observe une amélioration des scores de sévérité des lésions et ainsi que des scores sur la qualité de vie comparée aux

patients sous CST uniquement. On peut donc conclure à une supériorité du Dupixent® sur la ciclosporine dans le contrôle de la DA.

L'étude SOLO CONTINUE(83) a également été menée pour évaluer le maintien et la durabilité de l'efficacité du Dupixent® dans le temps. Pour cela, les patients des essais SOLO 1 et SOLO 2 ayant reçu le Dupixent® au cours des 16 semaines et ayant obtenu un score IGA de 0 ou de 1 ou un EASI-75 ont été sélectionnés. Ces patients ont été randomisés pour recevoir soit le dupilumab soit le placebo pendant 36 semaines supplémentaires aux 16 semaines précédentes. Au total l'étude aura duré 52 semaines.

Les co-critères d'évaluation principaux et les résultats à S52 obtenus sont représentés dans le tableau 12.

**Tableau 12 Résultats de l'étude SOLO continue(83)**

| | **Placebo** | **Dupilumab 300 mg** | | |
|---|---|---|---|---|
| | **N=83** | **1x/8 semaines N=84** | **1x/4 semaines N=86** | **1x/2 semaines /1x/semaine N=169** |
| **Co-critères primaires** | | | | |
| EASI, variation moyenne en % (MC) par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 36 des patients issus des études SOLO1&2 (+/- ET) | 21,7 (3,13) | 6,8*** (2,43) | 3,8*** (2,28) | 0,1*** (1,74) |
| Pourcentage de patients ayant un score EASI-75 à la semaine 36 parmi les patients ayant atteint un score EASI-75 à l'inclusion dans l'étude, n (%) | 24/79 (30,4%) | 45/82* (54,9%) | 49/84** (58,3%) | 116/162*** (71,6%) |
| **Principaux critères d'évaluation secondaires** | | | | |
| Pourcentage de patient ayant un score IGA n'ayant pas varié de plus de 1 point à la semaine 36 dans le sous-groupe de patients avec IGA (0,1) à l'inclusion dans l'étude, n (%) | 18/63 (28,6) | 32/64† (50,0) | 41/66** (62,1) | 89/126*** (70,6) |
| Pourcentage de patients ayant un score IGA (0,1) à la semaine 36 dans le sous-groupe de patients avec IGA (0,1) à l'inclusion dans l'étude, n (%) | 9/63 (14,3) | 21/64† (32,8) | 29/66** (43,9) | 68/126*** (54,0) |
| Pourcentage de patients ayant un score NRS de prurit maximal ≥ 3 points par rapport à l'inclusion dans l'étude à la semaine 35 dans le sous-groupe de patients ayant un NRS de prurit maximal ≤7 à l'inclusion dans l'étude, n (%) | 56/80 (70,0) | 45/81 (55,6) | 41/83† (49,4) | 57/168*** (33,9) |

Dans ce tableau 12, on constate que les patients qui avaient reçu les mêmes doses que celles des études SOLO 1 et SOLO 2, soit 300mg toutes les semaines ou 300 mg toutes les 2 semaines, ont bénéficié d'un maintien de l'efficacité de la molécule alors qu'aux autres posologies (1 fois toutes les 4 semaines ou 8 semaines) l'efficacité diminuait de façon dose-dépendante. (83)

Chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de DA, l'efficacité a été mise en évidence par l'étude AD-1526 (83). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle Dupixent® vs placebo.

Dans cette étude, les patients sous Dupixent® ont présenté un meilleur score NRS, une meilleure qualité de vie, ainsi qu'un meilleur contrôle des symptômes.

Dans la tranche de patients âgés de 6 à 11 ans, l'étude que nous ne détaillerons pas attestant de l'efficacité est AD-1652(83).

On peut donc conclure que le Dupixent® seul ou associé aux DC ou à la ciclosporine diminue la sévérité des lésions cutanées par rapport aux DC ou à la ciclosporine seuls. Cette amélioration des lésions persiste dans le temps (S52) comme mis en évidence dans les études SOLO continue et CHRONOS. De plus dans ces essais, on remarque une efficacité similaire peu importe la dose reçue. Le Dupixent® permet également d'améliorer la qualité de vie.

### Cas clinique dans la Dermatite atopique

Un cas clinique permet d'expliciter ces études. Il s'agit d'une petite fille de 9 ans, une patiente de l'officine dans laquelle j'ai effectué mon stage de 6$^{e}$ année. Elle est atteinte d'eczéma sévère depuis toute petite, avec des plaques sur l'ensemble du corps mais dont les plus sévères se trouvaient sur les mains. Les plaques apparaissaient d'abord rouges puis évoluaient en vésicules. A cause des démangeaisons les vésicules se perçaient et suintaient. (Figure 41) Puis des croûtes se formaient avec un début de cicatrisation long. (Figures 42 et 43) Malgré, l'utilisation des DC et du Protopic®, les plaques persistaient. Sa maman avait même recours au wet wrapping permettant d'avoir un effet occlusif. Mais les plaques ne diminuaient pas. Ces lésions gâchaient le quotidien de la jeune patiente, notamment le regard des autres enfants à l'école sur ces plaques présentes sur les mains.

**Figure 41 Phase suintante après la rupture des vésicules chez la jeune patiente avec Dupixent®**

**Figure 42 Lésion de DA, phase croûte jaunâtre chez la jeune patiente avant Dupixent®**

**Figure 43 Lésions de DA, phase croûte en cours de cicatrisation, chez la jeune patiente avant Dupixent®**

Depuis juin 2023, la dermatologue a décidé d'initier le Dupixent®. Deux semaines, après l'initiation, la patiente et sa maman ont pu voir une amélioration des lésions avec disparition progressive (Figure 44), témoignant de l'efficacité de cette biothérapie. De temps en temps des plaques rouges réapparaissent sur les jambes. Mais l'application de cortisone permet de les faire disparaître.

**Figure 44 Mains de la jeune patiente après initiation du Dupixent®**

## Essais dans l'asthme

Dans l'asthme, l'efficacité du Dupixent® chez l'adulte a été prouvée par les études multicentriques, randomisées en double aveugle appelées DRI12544, QUEST, VENTURE(83). Ces études ont duré entre 24 et 52 semaines, incluant en tout 2888 patients de 12 ans ou plus. Les patients ont été inclus peu importe leurs taux d'éosinophiles sanguins ou d'autres biomarqueurs de l'inflammation de type 2 comme la FeNO ou les IgE.

Dans un premier temps, je vais analyser les études DRI12544 et QUEST puis ensuite je parlerai de l'étude VENTURE.

Dans l'étude DRI12544, l'objectif était de trouver la dose efficace du Dupixent® sur le contrôle de l'asthme. Le Dupixent® a été évalué en comparaison au placebo pendant 24 semaines. Cette étude a inclus des adultes touchés par un asthme modéré à sévère, traités par GSI et BDLA.

L'évolution du VEMS entre la 1ère semaine et la 12e semaine, ainsi que le taux annualisé d'exacerbations sévères lors des 24 semaines, étaient les critères d'évaluations principaux.

L'étude QUEST est une étude venant conforter les résultats de l'étude précédente sur une période plus longue : 52 semaines. Elle se déroulait chez des adultes ainsi que des adolescents atteints d'asthme modéré à sévère sous GSI associé à un voir même plusieurs autres traitements de fond. Les critères d'évaluation étaient similaires à ceux de l'étude précédente.

A l'issue de chacune de ces études, on observait une diminution significative des exacerbations chez les patients des groupes Dupixent®, comparé au groupe placebo. Cela était d'autant plus visible chez les patients avec un taux élevé d'éosinophiles sanguins et une FeNo élevée en début d'étude.(Tableaux 13 et 14) (83)

En effet, si on prend l'exemple de l'étude QUEST, pour les patients avec des éosinophiles ≥ 150 cellules/µl, le taux d'exacerbation par an est de :

- 0,45 pour ceux recevant le dupilumab 200 mg toutes les 2 semaines
- 0,43 pour ceux recevant le dupilumab 300 mg toutes les 2 semaines
- 1,01 pour ceux recevant le placebo. (Tableau 13)

Avec une réduction des exacerbations de 56 à 60 % pour les patients sous Dupixent® par rapport à ceux sous placebo.

Comme pour les essais dans la DA, on remarque que la différence de posologie de Dupixent® impacte peu l'efficacité.

**Tableau 13 Taux exacerbations sévères dans les études DRI12544 et QUEST ( taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion supérieur ou égal à 150 cellules et supérieur ou égal à 300 cellules/µl) (83)**

| Traitement | Taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≥150 cellules/µl | | | | ≥300 cellules/µl | | | |
| | Exacerbations par an | | | % de réduction | Exacerbations par an | | | % de réduction |
| | N | Taux (95% CI) | Risque relatif (95%CI) | | N | Taux (95% CI) | Risque relatif (95%CI) | |
| ***Toutes les exacerbations sévères*** | | | | | | | | |
| **Etude DRI12544** | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 120 | 0,29 (0,16 ; 0.53) | 0,28[a] (0,14; 0,55) | 72 % | 65 | 0,30 (0,13; 0,68) | 0,29[c] (0,11; 0,76) | 71 % |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 129 | 0,28 (0,16 ; 0,50) | 0,27[b] (0,14; 0,52) | 73 % | 64 | 0,20 (0,08; 0,52) | 0,19[d] (0,07; 0,56) | 81 % |
| Placebo | 127 | 1,05 (0,69; 1,60) | | | 68 | 1,04 (0,57; 1,90) | | |
| **Etude QUEST** | | | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 437 | 0,45 (0,37; 0,54) | 0,44[f] (0,34;0, 58) | 56 % | 264 | 0,37 (0,29; 0,48) | 0,34[f] (0,24;0, 48) | 66 % |
| Placebo | 232 | 1,01 (0,81; 1,25) | | | 148 | 1,08 (0,85; 1,38) | | |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 452 | 0,43 (0,36; 0,53) | 0,40[e] (0,31;0, 53) | 60 % | 277 | 0,40 (0,32; 0,51) | 0,33[e] (0,23;0, 45) | 67 % |
| Placebo | 237 | 1,08 (0,88; 1,33) | | | 142 | 1,24 (0,97; 1,57) | | |

**Tableau 14 Taux d'exacerbations sévères dans QUEST classé par sous-groupes selon la FeNO à l'inclusion dans l'étude(83)**

| Traitement | Exacerbations par an | | | Pourcentage de réduction |
|---|---|---|---|---|
| | N | Taux (IC à 95 %) | Risque relatif (IC à 95 %) | |
| **FeNO ≥ 25 ppb** | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 299 | 0,35 (0,27 ; 0,45) | 0,35 (0,25 ; 0,50)[a] | 65 % |
| Placebo | 162 | 1,00 (0,78 ; 1,30) | | |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 310 | 0,43 (0,35 ; 0,54) | 0,39 (0,28 ; 0,54)[a] | 61 % |
| Placebo | 172 | 1,12 (0,88 ; 1,43) | | |
| **FeNO ≥ 50 ppb** | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 119 | 0,33 (0,22 ; 0,48) | 0,31 (0,18 ; 0,52)[a] | 69 % |
| Placebo | 71 | 1,057 (0,72 ; 1,55) | | |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 124 | 0,39 (0,27 ; 0,558) | 0,31 (0,19 ; 0,49)[a] | 69 % |
| Placebo | 75 | 1,27 (0,90 ; 1,80) | | |

Au niveau du VEMS mesuré avant la prise de bronchodilatateur, lors de la 12e semaine des études DRI12544 et QUEST, on observait une amélioration chez les patients des groupes dupilumab. Cette amélioration était d'autant plus marquée chez les patients présentant un taux élevé d'éosinophile ainsi qu'une FeNO élevée au début des études. (Tableau 15 et 16). De plus, des améliorations du VEMS sont apparues dès la 2e semaine d'étude, c'est-à-dire dès la première dose injectée et cet effet s'est maintenu jusqu'à 52 semaines. (Tableau 16) Alors que chez les patients ayant reçu le placebo, le VEMS est resté stable tout au long de l'étude. (83)

**Tableau 15 Variation moyenne du VEMS avant la prise de bronchodilatateur entre l'inclusion et S12 des études DRI12544 et QUEST (taux d'éosinophiles sanguins à l'inclusion dans l'étude supérieur ou égal à 150 et supérieur ou égal à 300 cellules/µl)(83)**

| Traitement | Taux d'éosinophiles sanguins lors de la visite d'inclusion | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≥ 150 cellules/µl | | | ≥ 300 cellules/µl | | |
| | N | Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%) | Différence moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %) | N | Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%) | Différence moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %) |
| **Etude DRI12544** | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 120 | 0,32 (18,25) | 0,23[a] (0,13 ; 0,33) | 65 | 0,43 (25,9) | 0,26[c] (0,11 ; 0,40) |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 129 | 0,26 (17,1) | 0,18[b] (0,08 ; 0,27) | 64 | 0,39 (25,8) | 0,21[d] (0,06 ; 0,36) |
| Placebo | 127 | 0,09 (4,36) | | 68 | 0,18 (10,2) | |
| **Etude QUEST** | | | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 437 | 0,36 (23,6) | 0,17[f] (0,11 ; 0,23) | 264 | 0,43 (29,0) | 0,21[f] (0,13 ; 0,29) |
| Placebo | 232 | 0,18 (12,4) | | 148 | 0,21 (15,6) | |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 452 | 0,37 (25,3) | 0,15[e] (0,09 ; 0,21) | 277 | 0,47 (32,5) | 0,24[e] (0,16 ; 0,32) |
| Placebo | 237 | 0,22 (14,2) | | 142 | 0,22 (14,4) | |

**Tableau 16 Variation moyenne du VEMS avant la prise de bronchodilatateur par rapport à l'inclusion, puis à S12, S52 lors de l'étude QUEST dans les sous-groupes mis en place selon la FeNO lors du début de l'étude(83)**

| Traitement | | Semaine 12 | | Semaine 52 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%) | Différence moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %) | Différence moyenne des MC par rapport à l'inclusion L (%) | Différence moyenne des MC vs placebo (IC à 95 %) |
| **FeNO ≥ 25 ppb** | | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 288 | 0,44 (29,0 %) | 0,23 (0,15 ; 0,31)[a] | 0,49 (31,6 %) | 0,30 (0,22 ; 0,39)[a] |
| Placebo | 157 | 0,21 (14,1 %) | | 0,18 (13,2 %) | |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 295 | 0,45 (29,8 %) | 0,24 (0,16 ; 0,31)[a] | 0,45 (30,5 %) | 0,23 (0,15 ; 0,31)[a] |
| Placebo | 167 | 0,21 (13,7 %) | | 0,22 (13,6 %) | |
| **FeNO ≥ 50 ppb** | | | | | |
| Dupilumab 200 mg 1x/2 semaines | 114 | 0,53 (33,5 %) | 0,30 (0,17 ; 0,44)[a] | 0,59 (36,4 %) | 0,38 (0,24 ; 0,53)[a] |
| Placebo | 69 | 0,23 (14.9 %) | | 0,21 (14,6 %) | |
| Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines | 113 | 0,59 (37,6 %) | 0,39 (0,26 ; 0,52)[a] | 0,55 (35,8%) | 0,30 (0,16 ; 0,44)[a] |
| Placebo | 73 | 0,19 (13 %) | | 0,25 (13,6 %) | |

Dans l'étude VENTURE(83), on peut constater que la spécialité Dupixent® permet de réduire les doses de corticoïdes oraux. Par exemple, pour les patients avec des éosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/µl, le pourcentage de réduction moyen global par rapport à l'inclusion dans l'étude était de :

- 79,4% pour le groupe Dupixent®
- 42,71% pour le groupe placebo, soit une différence de 36,83%.

Cette réduction de dose est observée pour l'ensemble des patients sous Dupixent® peu importe le taux de biomarqueurs de l'inflammation de type 2. (Tableau 17) . (93)

**Tableau 17 Effet du dupilumab sur la diminution des doses de la corticothérapie orale d'entretien dans l'étude VENTURE selon le taux d'éosinophiles à l'inclusion(83)**

| | Eosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 150 cellules/µl | | Eosinophiles sanguins à l'inclusion ≥ 300 cellules/µl | | FeNO ≥ 25 ppb | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Dupilumab 300 mg 1x/2semaines N=81 | Placebo N=69 | Dupilumab 300 mg 1x/2semaines N=48 | Placebo N=41 | Dupilumab 300 mg 1x/2 semaines N=57 | Placebo N=57 |
| **Critère d'évaluation principal (semaine 24)** | | | | | | |
| **Pourcentage de réduction des CSO par rapport à l'inclusion dans l'étude** | | | | | | |
| Pourcentage de réduction moyen global par rapport à l'inclusion dans l'étude (%) | 75,91 | 46,51 | 79,4 | 42,71 | 77,46 | 42,93 |
| Différence (% [IC à 95% ]) (Dupilumab vs. placebo) | 29,39[b] (15,67; 43,12) | | 36,83[b] (18,94; 54,71) | | 34,53[b] (19,08; 49,97) | |
| % de réduction médian de la dose de CSO quotidienne par rapport à l'inclusion dans l'étude | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 | 50 |
| Pourcentage de réduction par rapport à l'inclusion dans l'étude | | | | | | |
| 100 % | 54,3 | 33,3 | 60,4 | 31,7 | 52,6 | 28,1 |
| ≥ 90 % | 58,0 | 34,8 | 66,7 | 34,1 | 54,4 | 29,8 |
| ≥ 75 % | 72,8 | 44,9 | 77,1 | 41,5 | 73,7 | 36,8 |
| ≥ 50 % | 82,7 | 55,1 | 85,4 | 53,7 | 86,0 | 50,9 |
| > 0 % | 87,7 | 66,7 | 85,4 | 63,4 | 89,5 | 66,7 |
| Aucune réduction ou augmentation de la dose de CSO, ou abandon de l'étude | 12,3 | 33,3 | 14,6 | 36,6 | 10,5 | 33,3 |
| **Critère d'évaluation secondaires (semaine 24)[a]** | | | | | | |
| Proportion de patients ayant obtenu une réduction de la dose de CSO à <5 mg/jour | 77 | 44 | 84 | 40 | 79 | 34 |
| Odds ratio (IC 95% ) | 4,29[c] (2,04 ; 9,04) | | 8,04[d] (2,71 ; 23,82) | | 7,21[b] (2,69 ; 19,28) | |

Chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 et présentant des éosinophiles ou une FeNO élevés, lorsque les GSI à forte dose associés à des BDLA ne permettent pas de contrôler l'asthme de l'enfant, le Dupixent® est apparu comme une solution de prise en charge suite à l'étude de phase III VOYAGE(78) témoignant de l'efficacité de celui-ci.

Dans cette étude ont été inclus 408 patients âgés de 6 à 11 ans souffrants d'asthme modéré à sévère traités par un CSI à dose moyenne ou forte associé à un traitement de fond supplémentaire ou seulement un CSI à forte dose.

A l'issu de 52 semaines d'étude, le Dupixent® a permis de réduire de manière significative le taux annuel d'exacerbations sévères d'asthme comparé au placebo de 59% chez les enfants d'asthme de type 2 c'est-à-dire éosinophiles ≥150/µL et /ou

FeNO ≥ 20 ppb et de diminuer de 65% chez les patients avec taux d'éosinophiles de plus de 300/µL. Tout cela avec un p< 0,001.

De plus, la biothérapie améliore significativement (p<0,001) la fonction respiratoire à la 12e semaine ainsi que le contrôle de l'asthme à la 24e semaine. Le profil de tolérance dans cette étude est semblable à celui des études chez les adultes et les adolescents. (78)

En conclusion, le Dupixent® présente une efficacité significative dans le contrôle de l'asthme, et ce d'autant plus que les marqueurs de l'inflammation étaient élevés. En effet, lorsque Dupixent® a été introduit chez les patients, on a pu observer une réduction du nombre d'exacerbations et une amélioration du VEMS. C'est le cas aussi bien chez l'adulte et que chez l'enfant.

On peut donc conclure que le Dupixent® permet de mieux contrôler l'asthme et la DA et d'améliorer le confort de vie de nos patients, avec des effets indésirables mineures comparé au bénéfice du traitement sur ces pathologies.

## Posologie

Les posologies pour la DA et l'asthme sont résumées dans les tableaux 18, 19, 20 et 21. (94,95)

**Tableau 18 Posologies utilisées dans la DA selon les différentes catégories de patients**

| Catégories | Dose initiale | Doses d'entretiens |
|---|---|---|
| Adultes | 600 mg (soit 2 injections de 300 mg) | 300 mg toutes les deux semaines |
| Adolescents (12-17ans) <60 kg | 400 mg (soit 2 injections de 200 mg) | 200 mg toutes les deux semaines |
| Adolescents (12-17ans) >60 kg | 600 mg (soit 2 injections de 300 mg) | 300 mg toutes les deux semaines |
| Enfants (6-11 ans) entre 15 kg <60kg | J1 = 300mg et J15 = 300mg | 300 mg toutes les quatre semaines |
| Enfants (6-11 ans) > 60kg | 600 mg (soit 2 injections de 300 mg) | 300 mg toutes les deux semaines |
| Enfants (6 mois -5 ans) entre 5 kg <15kg | 200 mg | 200 mg toutes les quatre semaines |
| Enfants (6 mois- 5 ans) entre 15 kg <30kg | 300 mg | 300 mg toutes les quatre semaines |

**Tableau 19 Posologies utilisées pour l'asthme chez les adultes et les adolescents**

| Catégories | Dose initiale | Doses d'entretiens |
|---|---|---|
| Adultes et adolescents de 12 ans et plus | 400 mg (soit 2 injections de 200 mg) | 200 mg toutes les deux semaines |

**Tableau 20 Posologies utilisées pour l'asthme chez les enfants âgés entre 6 et 11 ans**

| Catégories | Dose initiale = Dose d'entretiens |
|---|---|
| Enfants (6-11 ans) entre 15 kg <30kg | 100 mg toutes les deux semaines ou 300 mg toutes les quatre semaines |
| Enfants (6-11 ans) entre 35 kg <60kg | 200 mg toutes les deux semaines ou 300mg toutes les quatres semaines |
| Enfants (6-11 ans) > 60kg | 200 mg toutes les deux semaines |

**Tableau 21 Posologies utilisées pour l'asthme sévère traités par des corticoïdes oraux ou asthme sévère associé à une DA modérée à sévère**

| Catégories | Dose initiale | Doses d'entretiens |
|---|---|---|
| Adultes et adolescents de 12 et plus | 600 mg (soit 2 injections de 300 mg) | 300 mg toutes les deux semaines |
| Enfants (6-11 ans) | Voir posologies de la DA | |

En cas d'oubli, quand l'injection a lieu toutes les semaines, le patient peut s'administrer son médicament dès la constatation de l'oubli, et mettre en place un nouveau calendrier d'administration à partir de cette prise.

Lorsque le schéma de prise est d'une injection toutes les 2 semaines, si le patient se rend compte de l'oubli dans les 7 jours suivants la date supposée de l'injection, il peut prendre son médicament sans décaler sa prochaine injection prévue. Si par contre les 7 jours sont dépassés, le patient doit attendre la date de la prochaine dose.

Enfin, quand la prise du Dupixent® a lieu tous les mois si l'oubli est constaté dans les 7 jours, le patient s'administre la dose sans décaler la prochaine prise déjà prévue. Néanmoins si le délai d'oubli est supérieur à 7 jours, on commence un nouvel agenda d'administration à compter de l'injection de la dose oubliée.(83)

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Réaction au site d'injection (érythème, prurit, gonflement, douleur…)
- Conjonctivite et kératite principalement chez les patients ayant une DA. Il conviendra de recommander aux patients d'informer leur médecin dès l'apparition ou l'aggravation de symptômes oculaires.
- Douleurs articulaires
- Herpès buccal

- Hyperéosinophilie souvent en début de traitement
- Rares cas de réactions d'hypersensibilités pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique. (94)

### Mode d'administration

L'injection s'effectue par voie sous-cutanée. Chez les enfants de moins de 12 ans, elle doit être réalisée par un soignant (dans certains cas, les parents peuvent néanmoins la faire). Dès 12 ans, l'injection peut être réalisée par un proche de l'enfant ou par l'enfant lui-même sous la surveillance d'un adulte. (83)

Le Dupixent® se conserve au réfrigérateur soit entre 2 et 8°C. Avant de réaliser l'injection, il faut sortir le médicament du réfrigérateur et le laisser à température ambiante pendant 45 minutes pour les présentations à 300 mg et 30 minutes pour les présentations à 200 mg. (96,97)

Il est également possible de conserver le Dupixent® à température ambiante inférieure à 25°C pendant 14 jours maximum. Au-delà des 14 jours, si l'administration n'a pas été faite il faudra ramener le médicament à la pharmacie pour la mise au Cyclamed.(83)

Avant chaque injection, il est nécessaire de se laver les mains à l'eau et au savon. Ensuite, il faut désinfecter le site d'injection avec une compresse imbibée d'alcool puis il faut laisser sécher.(83)

Il est important de vérifier par la fenêtre du stylo ou de la seringue que la solution est limpide, incolore voire jaune clair. Si ce n'est pas le cas, le patient ne doit pas faire son injection et doit ramener le dispositif à la pharmacie.
Une fois ces étapes effectuées, on peut faire l'injection. (83)

Pour les seringues pré-remplies, l'injection s'effectue selon un angle de 45°C en pinçant la peau (Figure 45). (96)

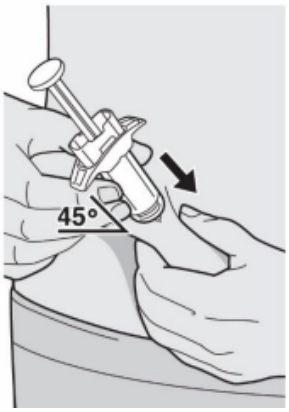



**Figure 45 Mode d'administration du Dupixent® en seringue pré-remplie (83)**

Pour les stylos,

On retire le capuchon vert (Figure 46). On place le dispositif jaune de protection de l'aiguille contre la peau en effectuant un angle de 90°C. Il n'est pas nécessaire de faire un pli cutané. Puis on appuie sur le stylo toujours à 90°C contre la peau jusqu'à ce que le dispositif jaune soit totalement enfoncé dans la peau. On va entendre un « clic » témoin du début de l'injection. L'injection ne se termine que quand la fenêtre devient totalement jaune (Figure 47). Puis on maintient pendant 5 secondes, avant de retirer le stylo. (Figure 48) (83)

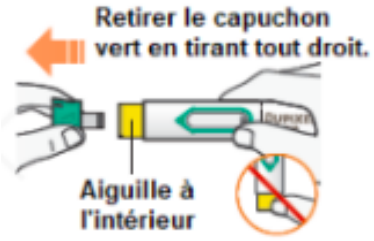



**Figure 46 Enlever le capuchon vert (83)**

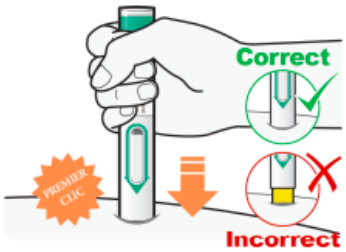



**Figure 47 Modalité d'administration (83)**

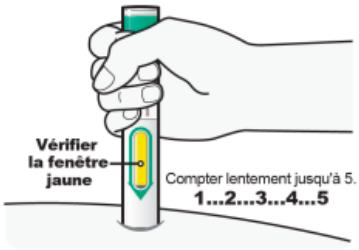



**Figure 48 Contrôle de la fin de l'injection (83)**

Une fois l'injection faite, il faut jeter le stylo ou la seringue et leur capuchon dans une DASRI remise par la pharmacie au patient.

L'administration du Dupixent® (Figure 49) peut se faire soit dans le ventre à une distance de plus de 5 centimètres autour du nombril, dans les cuisses, ou au niveau de la partie supérieure du bras (à noter que cette zone est réservée à l'administration par un professionnel de santé). (93)

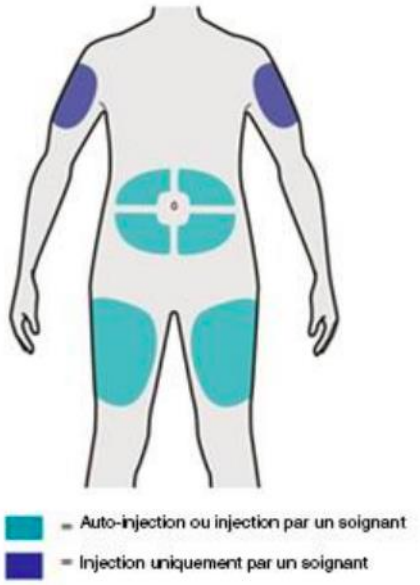



**Figure 49 Zones d'injection du Dupixent® (93)**

## Entretien pharmaceutiques et rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est aujourd'hui considéré comme un acteur indispensable dans la prise en charge du patient. En effet, du fait de son accessibilité directe sans prise de rendez-vous, il est le professionnel de santé de proximité, pour accompagner et conseiller les patients que ce soit lors de la dispensation d'ordonnance ou même lors d'une demande spontanée de la part du patient lui-même. Les missions du pharmacien d'officine évoluent et se diversifient depuis quelques années, notamment depuis la loi HPST (Hôpital Patients Santé Territoire) du 21 juillet 2009.

Actuellement, les fonctions du pharmacien sont les suivantes :

- Intervenir dans les soins de premiers secours ;
- Participer à la coopération entre professionnels de santé ;
- Promouvoir les actions de veille et de protection sanitaire mises en place par les autorités ;
- Mettre en place et assister à des séances d'éducation thérapeutique, organiser des entretiens pharmaceutiques ;
- Assurer la fonction de pharmacien référent, pour les établissements n'ayant pas de pharmacie à usage intérieur ;
- Être désigné par le patient comme correspondant dans le cadre d'un exercice coordonné ;
- Conseiller et fournir des prestations permettant le maintien ou l'amélioration de l'état de santé des patients ;
- Vacciner et prescrire certains vaccins ;
- Délivrer sous la forme de protocole dans le cadre de l'exercice coordonné des médicaments pour certaines maladies, s'ils exercent dans une CPST par exemple.(98)

Dans ce cadre, nous allons détailler les conseils pouvant être donnés par le pharmacien aux patients atteints de DA ou d'asthme pour améliorer leur quotidien.

## Conseils DA

### Avoir une hygiène adaptée :

Il est conseillé de se laver une fois par jour, en préférant les douches rapides avec une eau tiède, plutôt qu'un bain, pour éviter d'agresser la peau. Le lavage se fait avec un produit lavant sans savon, c'est-à-dire sans produit tensioactif qui agresse la peau. On les appelle également syndets ou pain dermatologique comme le gel douche sans savon de la gamme Atoderm® de chez Bioderma® ou le pain dermatologique surgras de la gamme Lipikar® de chez La Roche Posay®. Un produit avec le moins d'ingrédients possible et sans parfum est préférable. Ces savons ont un pH acide comme celui de la peau permettant de laver la peau en douceur contrairement aux savons classiques (type savon de Marseille) avec un pH basique. (99)

On peut aussi utiliser un savon surgras. Ce sont des produits lavants avec une texture plus riche et plus nourrissante leur donnant des propriétés hydratantes parfaites chez les patients atopiques avec une peau sèche. Il s'agit du pain nettoyant surgras Xeracalm® du laboratoire Avène®. On peut même conseiller les huiles lavantes comme celle de la gamme Lipikar® de La Roche Posay®.

Pour s'essuyer à la sortie de la douche, on s'essuie en tapotant, sans frotter.
Il est également recommandé de se couper les ongles pour éviter les lésions lors du grattage, notamment chez les jeunes enfants. (99,100)

### Hydrater sa peau :

Il est important de rappeler à nos patients de s'hydrater la peau avec un produit émollient le matin et le soir, appartenant à des gammes dermocosmétiques : par exemple Xeracalm® de chez Avène®, Lipikar® de chez La Roche Posay®, Dexyane® chez Ducray®, ou même Atoderm® de chez Bioderma®.

Le petit plus pour une meilleure efficacité est de conseiller à son patient une application après la douche sur une peau encore légèrement humide et pas sur les lésions.

De plus, on peut recommander de chauffer le produit dans les mains juste avant l'application sur le corps, permettant de faciliter son application. L'émollient est à appliquer en effectuant des cercles.(18,99)

### Se maquiller :

Il est tout à fait possible de se maquiller malgré la DA. Pour cela il faut respecter quelques règles :

- Respecter une bonne hydratation comme base de maquillage avec des textures riches pour les peaux très sèches qui ont tendance à peler.

- Préférer des produits avec le minimum de composants, hypoallergéniques, sans parfum ni conservateur et vérifier la composition pour les éviter si on est allergique à un des ingrédients.

- Utiliser des correcteurs de teints, des poudres ou fonds de teint pour camoufler les lésions ou les rougeurs (en utilisant des produits correcteurs avec une teinte verte, parfaits pour neutraliser une plaque rouge) avec des produits bien tolérés par le patient. Certaines gammes dermocosmétiques, proposent des produits de maquillage adaptés aux peaux atopiques.

- Bien démaquiller sa peau chaque soir pour limiter le développement de bactéries notamment, et donc aggraver les lésions, en utilisant des eaux micellaires ou laits démaquillants hypoallergéniques. On peut compléter le démaquillage par un lavage du visage toujours avec un savon sans savon, ou pain dermatologique. Puis hydrater sa peau juste avant de dormir. (101)

### Bien appliquer ses DC

Les patients sous DC, et notamment les parents d'enfants atteints d'eczéma ont parfois tendance à réduire les quantités appliquées et la durée d'application de ces traitements topiques par peur d'effets indésirables, on appelle cela la « corticophobie ». Mais cela rend les DC inefficaces. (6)

Notre rôle en tant que pharmacien d'officine est de prendre le temps de rassurer les patients sur ces médicaments ainsi que de rappeler les modalités de bon usage de ces produits :

Les DC sont à appliquer dès l'apparition des premiers signes d'eczéma comme les rougeurs, les démangeaisons, les rugosités. Leur application doit se poursuivre jusqu'à la disparition des symptômes.

Quant à la quantité, on utilise l'unité phalangette. L'unité phalangette est représentée par la dernière phalange du doigt d'un adulte remplie de DC permet de couvrir une zone équivalente à la surface de deux paumes de mains comme explicité dans la figure 50. Une unité phalangette correspond à 0,5g de DC. Cette unité permet de justifier le nombre de tubes donnés au patient lors des délivrances. (102)

**Figure 50 Schématisation de l'unité phalangette (102)**

### Limiter les éléments irritants

La peau atopique étant déjà sensible, il convient de rappeler les astuces pour limiter les agressions extérieures, notamment au niveau des vêtements. Par exemple, il faut éviter le contact direct de la peau avec un vêtement en laine, ou même en matière synthétique. On préfère les vêtements en coton ou en lin.

Pour le nettoyage des vêtements, une lessive spéciale n'est pas nécessaire, il faut juste choisir un programme de lavage, avec un bon rinçage, en limitant la quantité de lessive par cycle et ne pas utiliser d'adoucissant. (99)

Enfin, la DA est une maladie pouvant avoir un lourd impact dans le quotidien des patients. Donc, en plus des conseils, on peut les orienter vers des associations de patients tel que l'Association Française de l'Eczéma. Cela permet aux patients de pouvoir parler de leur ressenti, de se sentir moins seul et d'avoir l'avis de personnes ayants la même maladie.(103)

### Conseils Asthme

Le conseil le plus important est d'éviter au maximum le contact avec les éléments déclenchants la crise d'asthme. Cela est propre à chaque patient.
Mais de manière générale, pour tous les patients asthmatiques, il est nécessaire de leur rappeler :

- De ne pas fumer ou de fréquenter les endroits enfumés. Si le patient est fumeur, s'il le souhaite, en tant que pharmacien, nous pouvons l'aider dans son sevrage en se montrant à l'écoute et en lui proposant si besoin des substituts nicotiniques, qui peuvent être prise en charge à hauteur de 65% par l'assurance maladie, sous présentation d'une prescription.
- D'éviter de mettre la poussière en suspension dans l'air en utilisant un balai plutôt qu'un aspirateur par exemple. Pour l'aspirateur, l'utilisation d'un filtre HEPA, permet de capturer des particules très petites et de limiter leur relargage dans l'air intérieur.
- De limiter au maximum l'exposition aux produits avec des composés fortement irritants pour l'arbre bronchique, tel que les produits de bricolage : comme les peintures, les colles ou même certains produits ménagers.

Nous pouvons également donner des conseils plus spécifiques en fonction de l'origine de l'asthme :

#### Pour les acariens

Des conseils simples peuvent être donnés à nos patients pour diminuer leur exposition aux acariens dans leur maison comme : passer l'aspirateur régulièrement, ne pas surchauffer (18°C), aérer la chambre avant de refaire le lit ainsi que la maison de manière quotidienne, préférer les sommiers à lattes plutôt qu'en tissu favorisant la présence des acariens. Pour le linge de lit, il est préférable d'avoir des housses anti-acariens. Elles empêchent le passage des acariens dans la literie. Les draps doivent

être changés toutes les semaines et la couverture lavée à 60°C tous les mois. Il faut si possible repenser l'agencement de la maison en évitant les moquettes, les grands tapis, les grands rideaux ainsi que la tapisserie notamment dans les chambres, car ces textiles sont de véritables nids à acariens.

Pour les enfants, on évite de mettre les peluches dans le lit et si l'enfant garde toujours sur lui un doudou, il est nécessaire de rappeler aux parents de le laver toutes les semaines à 60°C.

Si besoin, il existe des produits acaricides pour les tissus. Après application, ces produits ont une durée d'action de 3 mois au minimum.

### Pour le pollen

Pour limiter l'exposition aux pollens, il est bien de rappeler aux patients que lorsqu'ils rentrent chez eux, il faut passer directement dans la salle de bain pour changer ses vêtements et brosser ses cheveux pour ne pas disperser le pollen dans toute la maison. Lors d'une promenade en période de pollens, il est préférable de mettre des lunettes de soleil, un chapeau ainsi qu'un masque.

Comme pour les acariens, il est conseillé d'aérer la maison quotidiennement, soit tôt le matin ou tard le soir, moment où le pollen circule le moins.

Nous devons informer nos patients qu'il existe un calendrier pollinique, qui permet de déterminer les périodes où les pollens sont plus présents en fonction des régions. Il existe également un site pollens.fr (Le Réseau National de Surveillance Aérobiologique- RSNA). Sur ce site, une carte de France est établie chaque jour, avec la possibilité de sélectionner la région ainsi que le type de pollens qui nous intéressent. Pour chaque région, une couleur est attribuée allant de blanc (= exposition nulle aux pollens) à rouge (=exposition élevée aux pollens). Cela permet aux patients de prendre plus de précaution en limitant leurs sorties.

### Pour les poils d'animaux

Tout d'abord, il est important de noter que l'asthme n'est pas dû à une allergie aux poils de nos animaux mais à une allergie à leurs squames et à leur salive présente sur les poils.

Si la présence d'un animal de compagnie s'accompagne de crises d'asthme, il existe des mesures pour limiter les crises sans s'en débarrasser comme : leur interdire l'accès aux chambres, retirer les moquettes et les tapis favorisant l'accumulation des poils et des peaux mortes ainsi que laver et brosser régulièrement son animal. Si

malgré ces mesures, les symptômes respiratoires persistent, il faudra envisager de se séparer de son animal de compagnie.

### Pour les cafards

Les cafards peuvent provoquer des allergies, ou déclencher une crise d'asthme à cause de leur déjection, de leur salive, ou leurs restes de mues appelés exuvies qui sont très irritants pour les personnes sensibles. (104)

Des règles simples d'hygiène permettent de limiter la présence de cafards dans les habitations comme :

- Faire le ménage de manière fréquente dans la cuisine et dans l'ensemble de la maison.
- Ne pas laisser traîner les aliments entamés dehors sur les plans de travail. Les aliments sont à conserver dans des boites hermétiques et au réfrigérateur pour certains. Les miettes de pain doivent être nettoyées très rapidement.
- Garder les poubelles dans un endroit clos et hermétique.
- Avoir de bonnes habitudes dès le plus jeune âge en n'emmenant pas de nourriture dans la chambre.

Si nécessaire, en plus de ces règles, il existe des pièges à cafards ou même de la poudre contre les cafards, à disposer aux quatre coins de la pièce ainsi que derrière les meubles et le fauteuil par exemple.

Puis en dernier recours, on peut faire appel à des entreprises spécialisées dans le traitement des intérieurs contre les nuisibles. C'est un procédé efficace qui consiste à appliquer par des professionnels des produits contre les cafards. Mais suite à cela il faut bien aérer, car ces produits sont irritants et peuvent déclencher une crise d'asthme. (105)

### Pour les moisissures

Pour enrayer le développement de moisissures dans la maison, il faut :

- Bien aérer la maison au quotidien en insistant sur les pièces humides (salle de bain et cuisine, par exemple)
- Réparer les fuites d'eau dès leur apparition
- Lorsque l'on est asthmatique ou même nos enfants, il faut éviter d'emménager dans un logement proche d'un point d'eau : une rivière par exemple
- Nettoyer la moisissure installée dans la maison avec de l'eau de javel
- Mettre au plus vite les aliments moisis à la poubelle

- Nettoyer les humidificateurs et VMC de manière régulière car ils sont de véritables nids à moisissures
- Limiter si possible le séchage du linge dans la maison
- Garder le bois de cheminée dehors(105)

Lorsqu'il il y a une suspicion de présence de moisissures dans un logement les occupants peuvent faire une déclaration auprès de la mairie, de l'Agence Régionale de Santé (ARS) et /ou des services d'hygiène. De plus les patients atteints de maladie respiratoires tels que l'asthme, une visite de la maison par un Conseiller Médical en Environnement Intérieur (CMEI) peut être prescrite par le médecin traitant voire le pneumologue. Cette visite permettra d'évaluer le taux de moisissures et s'il y a vraiment présence de moisissures des opérations de nettoyage seront mises en place. Cela sera bénéfique pour la santé des patients asthmatiques. (106)

### Pour l'asthme causé suite à une activité sportive

Lorsque la crise se déclenche au cours de la pratique d'une activité physique, il est possible de prendre une bouffée d'un bronchodilatateur dans les trente minutes précédents la pratique.

D'autres moyens non thérapeutiques peuvent aussi aider à diminuer les crises liées à l'exercice comme un échauffement en intensité progressive durant quelques minutes avant l'effort, notamment en période de froid.

Il convient également d'éviter le sport en extérieur lors de pics de pollution de l'air ou en présence de brouillard. Lors d'une période de décompensation de l'asthme ou en cas d'infection respiratoire, il est préférable d'arrêter le sport le temps que cela se calme.

A noter que les sports d'endurance sont contre-indiqués chez les patients non contrôlés par les médicaments.

### Pour l'asthme professionnel

Il arrive que certains métiers soient déconseillés aux personnes asthmatiques du fait du contact avec des produits irritants tel que les métiers de la peinture, de la coiffure, du nettoyage, de la piscine (pour le chlore), et même de la boulangerie à cause des farines. Les professions où l'on se retrouve en contact avec les poils d'animaux comme les vétérinaires et les toiletteurs sont également déconseillés.(105)

### Préventions des infections respiratoires

Chez les patients asthmatiques, le pharmacien peut également proposer la vaccination anti grippale, anti covid et anti pneumoccocique. En effet, depuis août 2023 les pharmaciens ont le droit de prescrire et de vacciner chez les adultes et enfants de plus de 11 ans l'ensemble des vaccins du calendrier vaccinal (diphtérie, tétanos, poliomyélite, coqueluche, grippe, papillomavirus humains, rougeole, oreillons, rubéole, hépatite B, etc …) (107)

Pour le vaccin contre la grippe, il est indiqué chez tous les patients asthmatiques à raison d'une fois tous les ans.

Pour la vaccination contre le pneumocoque, les schémas vaccinaux sont les suivants :

- Soit le patient n'a jamais été vacciné contre le pneumocoque : on commence avec le Prevenar 13 (VPC 13) puis 8 semaines plus tard on vaccine avec le Pneumovax (VPP23).
- Soit le patient a déjà été vacciné une première fois avec le Pneumovax (VPP23). Dans ce cas, on effectue une vaccination Prevenar 13 (VPC 13) un an plus tard.

La combinaison des deux vaccins permet une meilleure immunité contre les infections à pneumocoque.
Puis un rappel sera fait tous les 5 ans avec le Pneumovax (VPP23). (108,109)

### Conseils chez les femmes enceintes

Chez les femmes enceintes, des mesures peuvent être suivies pour limiter la sensibilisation du fœtus. Premièrement, la poursuite des traitements inhalés chez les patientes asthmatiques pendant la grossesse est fortement recommandée. En effet, les crises déclenchées suite à l'arrêt de ces traitements peuvent être néfastes pour le développement du bébé. De plus, des crises d'asthme répétées pendant la grossesse peuvent sensibiliser les futurs nouveau-nés à l'asthme.

Souvent lors d'une grossesse, des travaux d'aménagements peuvent être effectués pour préparer la venue du futur enfant. Des règles sont alors à respecter comme éviter pour la future maman d'y participer ou alors de mettre un masque. Les nouveaux meubles de la chambre du nourrisson sont à mettre en place dans un délai

de trois mois avant la naissance, car ils peuvent dégager des particules. C'est le cas également pour la peinture de la chambre.

Les vêtements du bébé doivent être lavés avec une lessive contenant le moins de parfum et pas trop agressive (donc pas de savon de Marseille) et sans assouplissant. Ces conseils peuvent être également fait pour prévenir la DA.

### Entretien pharmaceutique des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés

Comme dit précédemment dans la partie sur les traitements de l'asthme, les GSI représentent la pierre angulaire du traitement de l'asthme. Mais, il arrive que les crises continuent d'être présentes chez ces patients traités par corticoïdes. En effet, une mauvaise observance, ainsi qu'une mauvaise manipulation des dispositifs participent à cet échec. Dans ce cadre, un entretien pharmaceutique peut être mis en place. Cela permettrait de promouvoir l'adhésion des patients à leur traitement, ainsi que d'améliorer le contrôle de l'asthme chez ces patients, en leur apprenant le bon usage de leur dispositif.

Les patients pouvant bénéficier de ces entretiens pris en charge par l'Assurance Maladie sont les asthmatiques adultes avec un traitement par corticoïdes inhalés pour une durée prévisible de 6 mois ou plus. Il est toujours possible pour le pharmacien d'inclure des patients en dehors des critères d'éligibilité mais ces entretiens ne seront pas rémunérés.

Souvent, c'est le pharmacien qui propose de manière spontanée aux patients d'y participer. Les patients ont le choix d'y participer ou non, et de choisir avec quel pharmacien il effectue cet entretien. Une fois le patient d'accord pour participer, le pharmacien lui fait remplir un formulaire d'adhésion (Annexe 4). Chaque patient est libre d'arrêter quand il le souhaite. (53,110)

Cet accompagnement se déroule en plusieurs étapes/entretiens :

- Un entretien d'évaluation pour faire le point sur les connaissances du patient, connaître ses forces et ses faiblesses
- Des entretiens thématiques adaptés au patient.

Ces entretiens se déroulent dans la salle de confidentialité de la pharmacie, permettant d'avoir une certaine intimité et d'éviter d'être dérangé par les membres de l'équipe ainsi que les autres patients. (110)

### Entretien d'évaluation

L'entretien d'évaluation permet de recueillir les informations générales sur le patient comme son nom, son prénom, son âge, son numéro de Sécurité Sociale, son médecin traitant et/ou son pneumologue. Lors de cet entretien, on demande au patient de nous donner le nom des médicaments qu'il prend pour l'asthme, leur fréquence de prise, comment fonctionnent-ils, à quoi servent-ils. On lui demande s'il sait distinguer le traitement de crise et le traitement de fond. On peut aussi lui demander comment il vit son asthme au quotidien.
En fonction de ses réponses, on peut lui proposer différents entretiens thématiques. (111)
Les différentes thématiques sont :

### Entretien n° 1 : Principes du traitement

Le pharmacien abordera avec son patient la physiopathologie simplifiée de l'asthme, comment l'asthme influe sur notre respiration, la différence entre traitement de fond et de crise.

### Entretien thématique n°2 : Technique d'inhalation

Lors de cet entretien, le pharmacien sera là pour faire une démonstration sur la manière d'utiliser son dispositif, et s'assurera que le patient sache reproduire le geste. On peut conseiller à notre patient d'aller consulter le guide Zephir disponible sur le site de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF). Sur ce site, des vidéos sont disponibles, notamment si les patients ont un doute sur l'utilisation de leur produit, de retour chez eux. On peut même remettre un document au patient illustrant les étapes à effectuer lors de la prise de son médicament. Sur le site Ameli.fr, on peut retrouver un guide avec les différentes techniques d'inhalation selon les dispositifs. La figure 51 est un extrait de ce guide, il s'agit de l'exemple du Diskus. (110,112)

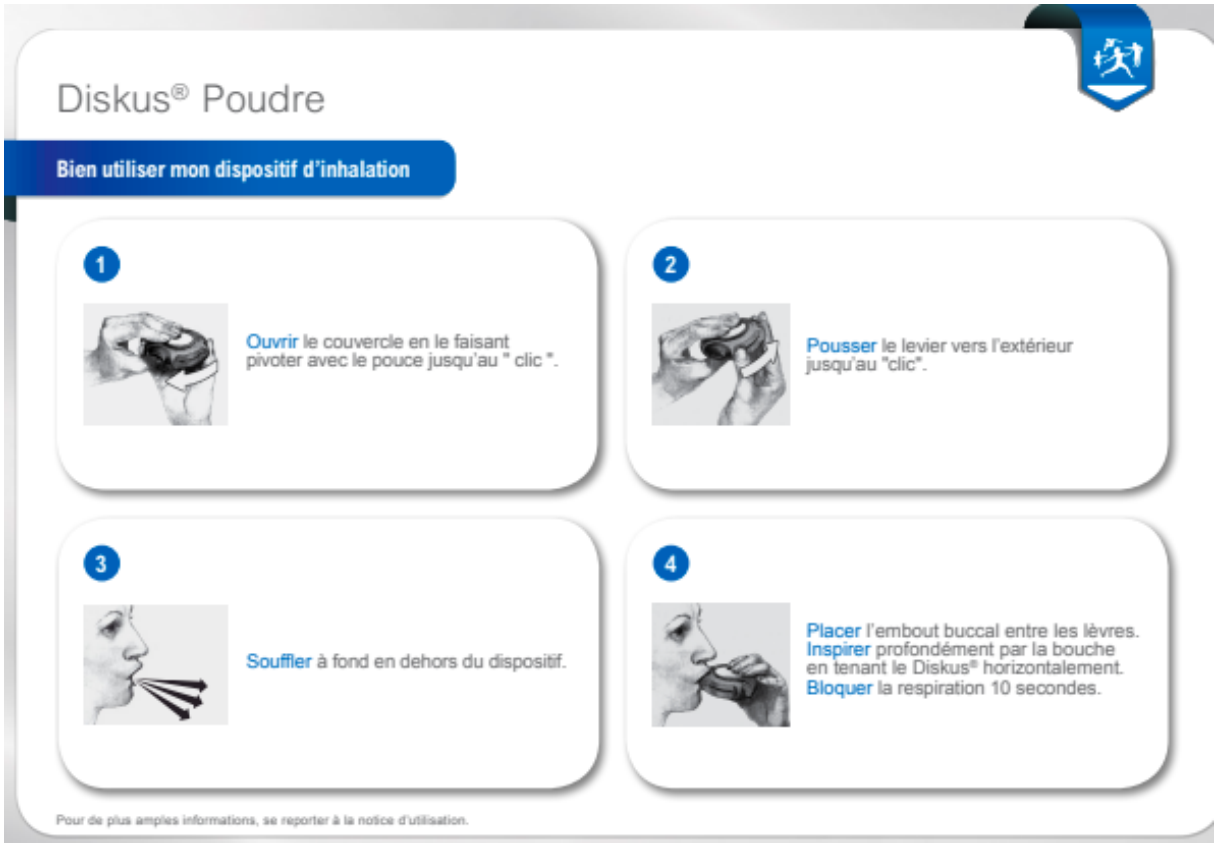



**Figure 51 Document illustrant l'utilisation du Diskus**

### Entretien thématique n°3 : Effets du traitement

Dans cette partie, on questionnera le patient sur les effets indésirables qu'il a pu rencontrer avec ses médicaments comme les mycoses buccales qui sont fréquentes car les GSI sont des immunosuppresseurs favorisant les infections. Dans ce cas, le pharmacien donnera des conseils sur comment éviter les mycoses notamment en se rinçant la bouche après chaque utilisation.

On en profitera pour questionner le patient sur les médicaments qu'il prend en automédication et voir s'il existe des interactions médicamenteuses. (110)

### Entretien thématique n°4 : Observance

Ici on va chercher à déterminer le degré d'adhésion et d'observance du patient à son traitement, gage d'efficacité du traitement de fond. Pour cela, on peut utiliser le questionnaire GIRERD, on obtient un score permettant de savoir si le patient est observant ou non. (Figure 52) (110,113)

LE PATIENT SAIT-IL QU'IL EST IMPORTANT D'ÊTRE OBSERVANT?

QUESTIONNAIRE DE GIRERD (1 pt par réponse négative)* :

- CE MATIN AVEZ-VOUS OUBLIÉ DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT? OUI NON
- AVEZ-VOUS DÉJÀ ÉTÉ EN PANNE DE MÉDICAMENTS? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE PRENDRE VOTRE TRAITEMENT EN RETARD PAR RAPPORT À L'HEURE HABITUELLE? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOTRE MÉMOIRE VOUS FAIT DÉFAUT? OUI NON
- VOUS EST-IL ARRIVÉ DE NE PAS PRENDRE VOTRE TRAITEMENT PARCE QUE, CERTAINS JOURS, VOUS AVEZ L'IMPRESSION QUE LE TRAITEMENT VOUS FAIT PLUS DE MAL QUE DE BIEN? OUI NON
- PENSEZ-VOUS QUE VOUS AVEZ TROP DE MÉDICAMENTS À PRENDRE? OUI NON

TOTAL RÉPONSE(S) NÉGATIVE(S) ☐ =6 ☐ 4 ou 5 ☐ ≤ 3

** Plus le nombre de points est faible, plus il dénote un manque d'observance du patient : bonne observance = 6 – Faible observance = 4 à 5 – Non observance ≤ 3.*

**Figure 52 Questionnaire Girerd (113)**

Si notre patient n'est pas observant, on cherche à savoir pour quelles raisons :

- Si c'est à cause du dispositif, pas simple à utiliser, on contacte le prescripteur afin de proposer une solution vers un dispositif plus adapté au patient.
- S'il s'agit d'un simple oubli : des petites astuces peuvent être données comme ranger son médicament dans un endroit permettant d'y penser et se fixer une heure pour la prise. (110)

### Entretien thématique n°5 : Facteurs déclenchants

Le but dans cet entretien est de trouver les facteurs provoquant les crises et donc de mettre en place des mesures d'éviction (voir conseils sur l'asthme, évoqués plus haut).

### Entretiens de bilan et synthèse des conclusions

A la suite de ces entretiens, un bilan peut être réalisé pour tracer le parcours du patient tout au long de ces entretiens et son évolution. (110)

## Accompagnement des patients sous biothérapies

Lors de l'initiation d'une biothérapie, lors de la première délivrance, en tant que pharmacien, nous avons un rôle à jouer dans l'accompagnement du patient. En effet, l'éducation pour la santé est considérée comme une obligation déontologique comme le stipule l'article R.4235-2 du Code de la santé publique : le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. ».

Dans ce cadre, lors de la dispensation, le pharmacien se doit d'expliquer les modalités d'injection du médicament (Cf- mode d'administration du Dupixent®). On peut proposer au patient une démonstration suivie par une reproduction du geste par le patient permettant de s'assurer de sa bonne compréhension. Mais cet apprentissage ne se limite pas à la première délivrance, il convient régulièrement de vérifier que le patient prend toujours correctement son traitement.

Il convient également de rappeler au patient l'importance de la bonne observance du traitement pour une meilleure efficacité. Le pharmacien doit vérifier la bonne compréhension du patient quant au schéma de prise et veiller à rappeler les règles en cas d'oubli d'une administration. (Cf- posologies)(114)

# Conclusions

Nous avons vu que l'asthme et la DA sont des maladies partageant de nombreux points communs comme : un terrain allergique, leur physiopathologie (réaction excessive du système immunitaire de manière inappropriée), la possibilité d'une certaine hérédité au sein de la famille : l'atopie. D'ailleurs, ces pathologies peuvent toucher un même patient au cours de sa vie avec la marche atopique.

Le Dupixent® est à ce jour la seule biothérapie intervenant aussi bien dans le traitement de la DA et de l'asthme. Les biothérapies se sont développées depuis quelques années, une chance pour ces patients souvent en impasse thérapeutique. Notre rôle en tant que pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, est d'accompagner nos patients dans l'utilisation de leur dispositif (modalités d'injection…).

Et plus largement, nous sommes là pour accompagner nos patients dans leur quotidien pour améliorer leur qualité de vie malgré la maladie, grâce à nos conseils et notre écoute.

Dans ce sens, les nouvelles missions qui nous sont confiées comme la vaccination, les entretiens pharmaceutiques sont de belles opportunités pour consolider notre place essentielle dans la prise en charge des patients.

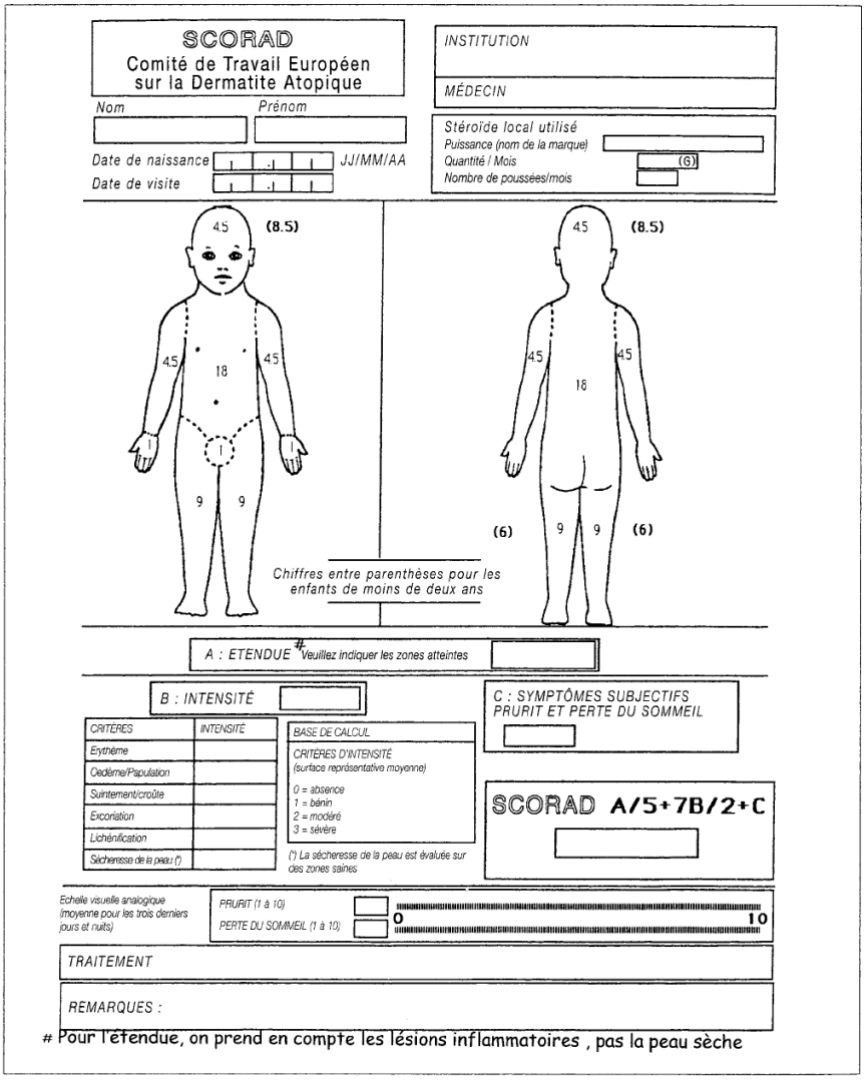
# Annexe

## Annexe 1(36)

Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible

**Dermatite atopique**

**SCORAD**




**Référence** : Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31.

**Lien utile** : http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/node/3552

Société Française de Dermatologie et de Pathologie Sexuellement Transmissible

# DLQI

## DLQI – Dermatology Life Quality Index

**Au cours des 7 derniers jours :**

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e)**, **fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout

2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout

3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
   $_3$☐ Oui $_0$☐ Non $_0$☐ Non concerné(e)

   Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
   $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
   $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
    $_3$☐ Enormément $_2$☐ Beaucoup $_1$☐ Un peu $_0$☐ Pas du tout $_0$☐ Non concerné(e)

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

Annexe3(36)

Fiche conseils

# La Dermatite Atopique & l'outil de contrôle (ADCT)

**La dermatite atopique (DA appelée également eczéma atopique) est une forme chronique d'eczéma. Il s'agit d'une maladie courante et soignable mais pas toujours simple à prendre en charge, qui est susceptible d'avoir de nombreuses incidences sur votre qualité de vie.**

## 1 L'ADCT, un outil de contrôle de la dermatite atopique[1]

L'évaluation du contrôle de la dermatite atopique se base sur les domaines affectés par votre DA tels que les signes cutanés (sécheresse, irritations), les symptômes (démangeaisons) et le niveau global de la qualité de vie. L'ADCT peut aider votre médecin à surveiller la réponse à votre traitement, à orienter les discussions sur les soins qui vous seront les mieux adaptés et à définir des objectifs de traitement réalistes.

L'ADCT, est un outil de contrôle de la dermatique atopique qui a été conçu pour aider les patients (de plus de 12 ans) et leurs médecins à mieux comprendre la maladie.

Simple, rapide, validé par des experts et des patients[1], ce score vous aidera à mieux auto-évaluer les différentes composantes de votre dermatite atopique sur six critères :

- Fréquence et intensité des démangeaisons,
- Sévérité globale des symptômes,
- Niveau de gêne de la dermatite atopique,
- Impact sur le sommeil,
- Incidence sur les activités quotidiennes,
- Incidence sur l'humeur et les émotions.

**Afin d'auto-évaluer le contrôle de votre DA, veuillez répondre aux questions suivantes de manière régulière (par exemple hebdomadaire). Vos réponses à l'ADCT aideront votre médecin à mieux comprendre vos besoins en termes de traitement.**

## 2 Répondre à l'ensemble des six questions

Pour chaque question, votre réponse est notée de 0 à 4 points. Reportez les points correspondants à chaque question dans les cercles de la colonne de droite du tableau ADCT. La somme des points de vos réponses aux six questions de l'ADCT compose votre score ADCT total. Calculez la somme des points notés dans les cercles, et reportez le résultat dans la cercle en bas du tableau. Votre score ADCT total sera compris entre 0 et 24.

## 3 Comprendre votre score

- Si votre score ADCT total est **au moins égal à 7.**

**OU**

- L'une de vos réponses se situe **dans une des cases bleues du tableau** ADCT.

**OU**

- **Votre score ADCT total a augmenté** de 5 points ou plus depuis votre dernière utilisation de l'ADCT.

**Votre DA est peut-être mal contrôlée**

Si vous pensez que votre DA n'est pas bien contrôlée, demandez un avis médical (dermatologue, médecin généraliste...).

- Si votre score ADCT est **inférieur à 7**

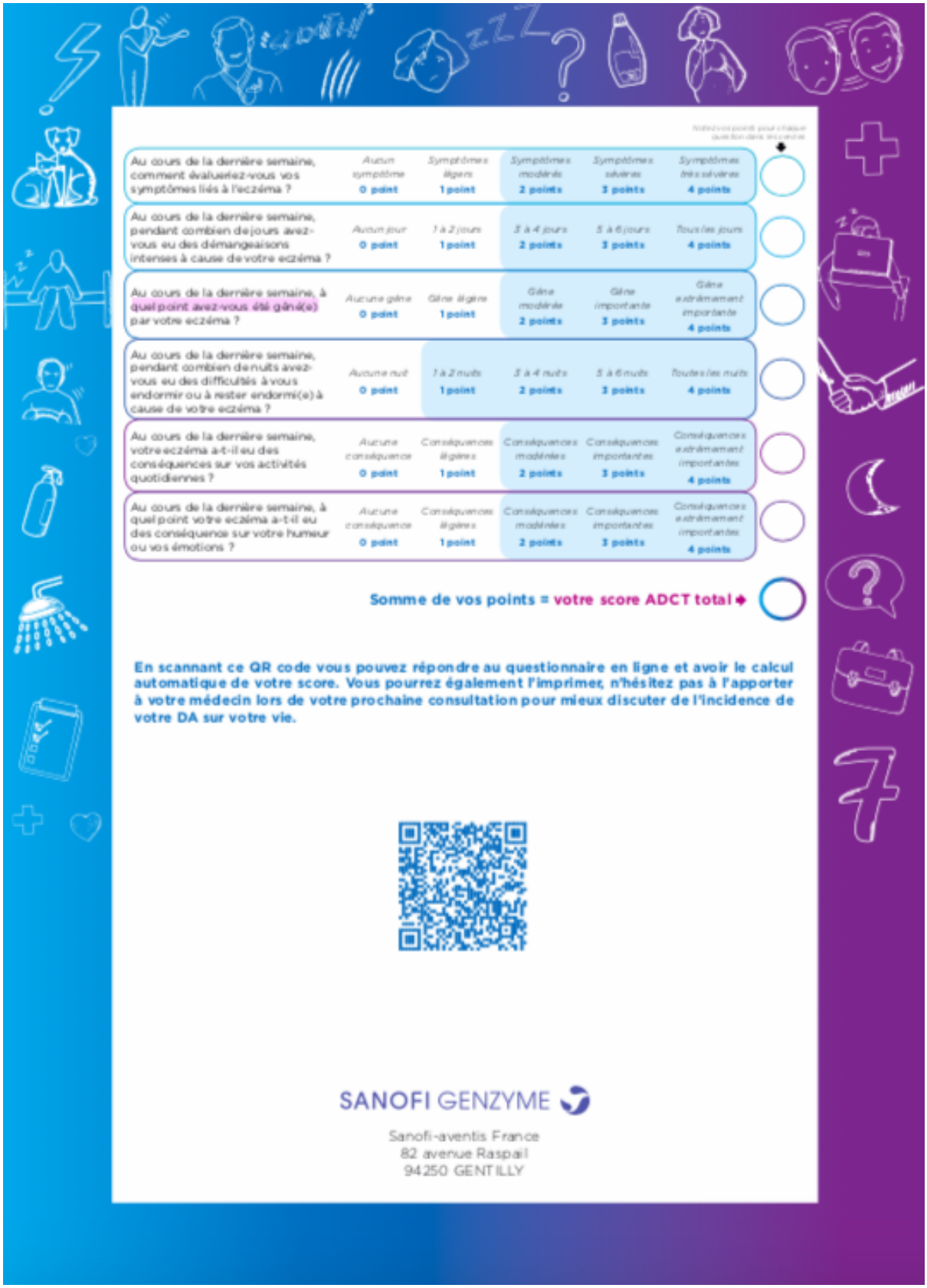
**Votre DA semble contrôlée**

N'hésitez pas à réévaluer votre dermatite atopique régulièrement (par exemple, de façon hebdomadaire).

## REFERENCE

1 Pariser DM et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis : design, validation, and scoring of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT). Curr Med Res Opin. 2020;36(3):367-376.

10000298GD - 09/2020



Notez vos points pour chaque question dans les cercles

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Au cours de la dernière semaine, comment évalueriez-vous vos symptômes liés à l'eczéma ? | Aucun symptôme **0 point** | Symptômes légers **1 point** | Symptômes modérés **2 points** | Symptômes sévères **3 points** | Symptômes très sévères **4 points** | ◯ |
| Au cours de la dernière semaine, pendant combien de jours avez-vous eu des démangeaisons intenses à cause de votre eczéma ? | Aucun jour **0 point** | 1 à 2 jours **1 point** | 3 à 4 jours **2 points** | 5 à 6 jours **3 points** | Tous les jours **4 points** | ◯ |
| Au cours de la dernière semaine, à quel point avez-vous été gêné(e) par votre eczéma ? | Aucune gêne **0 point** | Gêne légère **1 point** | Gêne modérée **2 points** | Gêne importante **3 points** | Gêne extrêmement importante **4 points** | ◯ |
| Au cours de la dernière semaine, pendant combien de nuits avez-vous eu des difficultés à vous endormir ou à rester endormi(e) à cause de votre eczéma ? | Aucune nuit **0 point** | 1 à 2 nuits **1 point** | 3 à 4 nuits **2 points** | 5 à 6 nuits **3 points** | Toutes les nuits **4 points** | ◯ |
| Au cours de la dernière semaine, votre eczéma a-t-il eu des conséquences sur vos activités quotidiennes ? | Aucune conséquence **0 point** | Conséquences légères **1 point** | Conséquences modérées **2 points** | Conséquences importantes **3 points** | Conséquences extrêmement importantes **4 points** | ◯ |
| Au cours de la dernière semaine, à quel point votre eczéma a-t-il eu des conséquence sur votre humeur ou vos émotions ? | Aucune conséquence **0 point** | Conséquences légères **1 point** | Conséquences modérées **2 points** | Conséquences importantes **3 points** | Conséquences extrêmement importantes **4 points** | ◯ |

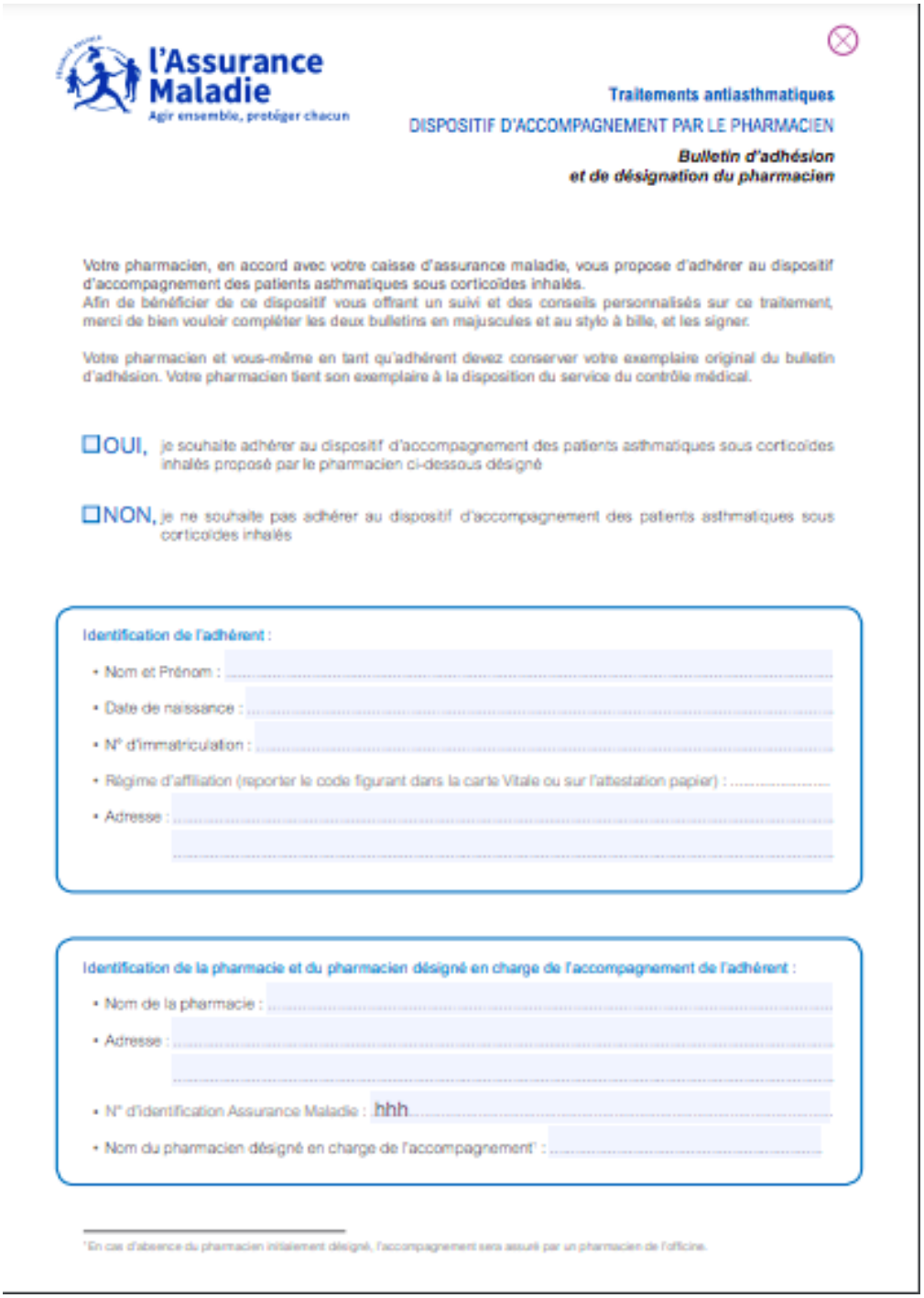
**Somme de vos points = votre score ADCT total ◆** ◯

**En scannant ce QR code vous pouvez répondre au questionnaire en ligne et avoir le calcul automatique de votre score. Vous pourrez également l'imprimer, n'hésitez pas à l'apporter à votre médecin lors de votre prochaine consultation pour mieux discuter de l'incidence de votre DA sur votre vie.**

SANOFI GENZYME

Sanofi-aventis France
82 avenue Raspail
94250 GENTILLY

Annexe 4 (116)



l'Assurance Maladie
Agir ensemble, protéger chacun

**Traitements antiasthmatiques**

DISPOSITIF D'ACCOMPAGNEMENT PAR LE PHARMACIEN

***Bulletin d'adhésion et de désignation du pharmacien***

Votre pharmacien, en accord avec votre caisse d'assurance maladie, vous propose d'adhérer au dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés.
Afin de bénéficier de ce dispositif vous offrant un suivi et des conseils personnalisés sur ce traitement, merci de bien vouloir compléter les deux bulletins en majuscules et au stylo à bille, et les signer.

Votre pharmacien et vous-même en tant qu'adhérent devez conserver votre exemplaire original du bulletin d'adhésion. Votre pharmacien tient son exemplaire à la disposition du service du contrôle médical.

☐ **OUI,** je souhaite adhérer au dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés proposé par le pharmacien ci-dessous désigné

☐ **NON,** je ne souhaite pas adhérer au dispositif d'accompagnement des patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés

**Identification de l'adhérent :**

- Nom et Prénom : .....
- Date de naissance : .....
- N° d'immatriculation : .....
- Régime d'affiliation (reporter le code figurant dans la carte Vitale ou sur l'attestation papier) : .....
- Adresse : .....

**Identification de la pharmacie et du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement de l'adhérent :**

- Nom de la pharmacie : .....
- Adresse : .....
- N° d'identification Assurance Maladie : hhh.....
- Nom du pharmacien désigné en charge de l'accompagnement[1] : .....

[1] En cas d'absence du pharmacien initialement désigné, l'accompagnement sera assuré par un pharmacien de l'officine.

l'Assurance Maladie
Agir ensemble, protéger chacun

L'adhérent donne son accord pour que le pharmacien porte à la connaissance de son médecin traitant et/ou du prescripteur du traitement, son adhésion au dispositif d'accompagnement et prenne contact autant que de besoin avec lui :

☐ OUI ☐ NON
(en cas de refus, l'adhésion au dispositif n'est pas possible)

Nom du médecin traitant : .....

Nom du médecin prescripteur si différent : .....

L'adhérent ne peut pas solliciter son adhésion au dispositif d'accompagnement auprès de plusieurs pharmaciens de façon concomitante. Toute nouvelle adhésion auprès d'un pharmacien rend caduque l'adhésion précédente.
L'adhérent peut décider à tout moment de sortir du dispositif d'accompagnement.

**Adhésion établie à l'initiative du pharmacien** (si oui, cocher la case) ☐

Fait le :

Signature de l'adhérent

Nom du pharmacien titulaire
Signature et cachet de la pharmacie

La mise en œuvre de cet accompagnement peut nécessiter le traitement de données à caractère personnel vous concernant. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification à ces données ainsi qu'un droit d'opposition à leur traitement. Ces droits s'exercent auprès du médecin chef de l'échelon local du service du contrôle médical de l'Assurance Maladie et du pharmacien que vous avez désigné.
Vous êtes informé(e) que le refus de participer au dispositif d'accompagnement que peut vous proposer votre pharmacien n'a aucune conséquence sur vos remboursements.

ES-13

# Bibliographie


1. Comment se déroule un bilan allergologique ? [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/examen/analyse/deroulement-bilan-allergologique

2. Inserm [Internet]. [cité 28 août 2023]. Allergies · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/allergies/

3. Qu'est-ce que l'atopie ? | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/comprendre/types-eczema/eczema-atopique/atopie

4. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 28 août 2023]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/

5. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. Biochem Med (Zagreb). 2019 Jun 15;29(2):020501.

6. Dermato-Info. dermato-info.fr. 2021 [cité 27 nov 2023]. la dermatite atopique. Disponible sur: https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique

7. Hoarau, Cyrille; Vitte, Joana; Chollet-Martin, Sylvie; La physiopathologie de l'hypersensibilité allergique immédiate (HSI) - Immunologie fondamentale et immunopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294756580000225

8. Bertin Benjamin. Le système immunitaire en action ! Hypersensibilité et tolérance, cours de 3ème année, BCC1 UE1.2, faculté de pharmacie Lille. [Internet]. 2020. Disponible sur: Cours HS1_BBertin_2020.pdf

9. Montani, David; Tcherakian, Colas; Jouneau, Stéphane; Hypersensibilité et allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte. Asthme, rhinite - Pneumologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229409707200006X#hl0002936

10. ARTICLES 186, 187, 188 Hypersensibilités et allergies - Immunopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294775079000015#hl0002279

11. Techniques en immunodiagnostic parasitaire et fongique - Parasitologie - Mycologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294778025000314#3-s2.0-B9782294778025000314-f22-04-9782294778025

12. ELISA Indirecte : Principe et Étapes [Internet]. [cité 24 mars 2024]. Disponible sur: https://microbiologie-clinique.com/Elisa.html#Principe

13. Collège des Enseignants d'Immunologie,; ITEMS 186, 187, 188 Hypersensibilités et allergies - Immunopathologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 28 août 2023]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294775079000015#hl0002384

14. Ober C, Sperling AI, von Mutius E, Vercelli D. Immune development and environment: lessons from Amish and Hutterite children. Curr Opin Immunol. 2017 Oct;48:51-60. doi: 10.1016/j.coi.2017.08.003. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28843541; PMCID: PMC5682224.

15. FLYX1F0026.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: https://www.mnh.fr/ged-document/FLYX1F0026

16. Inserm [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Transmission du SOPK de mère en fille : l'épigénétique en cause · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/actualite/transmission-sopk-mere-en-fille-epigenetique-en-cause/

17. Inserm [Internet]. [cité 13 nov 2023]. Dermatite atopique (eczéma atopique) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/dermatite-atopique-eczema-atopique/

18. Association Française de l'eczéma [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Association Française de l'Eczéma. Disponible sur: https://www.associationeczema.fr/

19. Nouvelles données épidémiologiques de la DA dans le monde EADV 2018 - E-journal | Edimark.fr [Internet]. [cité 26 déc 2023]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/congres-scientifiques/eadv/2018/ej/en-direct-de-leadv-2018/content/nouvelles-donnees-epidemiologiques-de-la-da-dans-le-monde

20. Épidémiologie de la dermatite atopique. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 déc 2017 [cité 23 nov 2023];144:VS4-7. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818300851

21. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Apr 16;22(8):4130

22. Démarchez M. https://biologiedelapeau.fr. 2015 [cité 23 nov 2023]. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes. Disponible sur: https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10

23. Tout savoir sur le Cuir Chevelu : définition et composition [Internet]. Liperol. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: https://www.liperol.fr/le-cuir-chevelu/

24. 3-structuredelapeau.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/3-structuredelapeau.pdf

25. Masson E. EM-Consulte. [cité 7 sept 2023]. Couche cornée et ciment interkératinocytaire. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/7993/couche-cornee-et-ciment-interkeratinocytaire

26. filaggrine - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur:

https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot25

27. J.F.NICOLAS, A.NOSBAUM, service Allergologie et Immunologie Clinique, Inserm U 851. Comprendre la dermatite atopique. févr 2012 [cité 26 mars 2024]; Disponible sur: https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/07/Comprendre_Dermatite_Atopique-Long.pdf

28. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. J Pédiatrie Puériculture [Internet]. 1 avr 2011 [cité 23 nov 2023];24(2):84-102. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0987798311000089

29. Waton J. Physiopathologie de la dermatite atopique. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 déc 2017 [cité 28 août 2023];144:VS8-14. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818300863

30. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. Rev Médecine Interne [Internet]. 1 févr 2016 [cité 23 nov 2023];37(2):91-9. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866315010383

31. VIDAL [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Symptômes et complications de la dermatite atopique. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/symptomes-complications.html

32. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder JF. Dermatite atopique. Dermatologie [Internet]. 1 sept 2016 [cité 27 nov 2023];18(3):1-20. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/emc/51-s2.0-S0246031916458292

33. Rybojad M. La dermatite atopique. Arch Pédiatrie [Internet]. 1 août 2012 [cité 27 nov 2023];19(8):882-5. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X12002503

34. hanifin-et-rajka-04dabf75676081c1fc4f19071839a347.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: https://www.sfdermato.org/upload/scores/hanifin-et-rajka-04dabf75676081c1fc4f19071839a347.pdf

35. focus_dermatite.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/BrochureFocus/focus_dermatite.pdf

36. Outils pour évaluer la dermatite atopique [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: https://pro.campus.sanofi/fr/dermatite-atopique/ressources/comment-evaluer-la-dermatite-atopique

37. Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. Br J Dermatol. sept 1996;135 Suppl 48:25-30.

38. Lacour JP. L'actuel et le futur du traitement de la dermatite atopique de l'adulte. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 déc 2017 [cité 5 sept 2023];144:VS29-37. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818300899

39. VIDAL [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Recommandations Dermatite atopique de l'adulte. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-

de-l-adulte-2731.html

40. VIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2023]. Recommandations Dermatite atopique de l'enfant. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-enfant-1712.html

41. Le Moniteur des pharmacies. La dermatite atopique. Cahiers formation. 12 nov 2016;

42. Immunologiste FB, Dermatologue CB, Dermatologue CC, Dermatologue MK, Dermatologue EM, Allergologue BN, et al. L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires : 3M Santé, Fujisawa, Galderma International, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Schering-Plough, UCB Pharma. Ann Dermatol Venereol.

43. Vincent Bianchi et Sarra El Anbassi. Prépa Pharma Médicaments. 2e édition. Deboeck Supérieur; 2018.

44. Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Dermocorticoïdes. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 janv 2004 [cité 4 déc 2023];131(1):39-48. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963804935405

45. Eczéma et wet wrapping [Internet]. Association Française de l'eczéma. 2016 [cité 12 mai 2024]. Disponible sur: https://www.associationeczema.fr/eczema-et-wet-wrapping/

46. VIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2023]. PROTOPIC 0,03 % pom. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/protopic-0-03-pom-19561.html

47. Launay F, Stalder F, Derbré S. Prise en charge officinale de la dermatite atopique. Actual Pharm [Internet]. 1 mars 2014 [cité 4 déc 2023];53(534, Supplement):4-11. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370013006514

48. VIDAL [Internet]. [cité 4 déc 2023]. ADTRALZA 150 mg sol inj en seringue préremplie. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/adtralza-150-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-227189.html

49. Asthme sévère à éosinophile [Acthera] [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/Asthme.html

50. Admin P. Asthme [Internet]. Asthme et Allergies et Urticaire. 2011 [cité 27 déc 2023]. Disponible sur: https://asthme-allergies.org/asthme/

51. medportal | Das Portal für Angehörige medizinischer Fachkreise [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Pathophysiologie de l'asthme. Disponible sur: https://www.medportal.ch/fr/domaines-therapeutiques/pneumologie/allergologie/pathophysiologie-de-lasthme

52. Inserm [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Asthme · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/dossier/asthme/

53. Le Moniteur des pharmacies. ASTHME pathologie traitements entretiens. Cahiers formation. 28 janv 2017;

54. VIDAL [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Les manifestations de l'asthme. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/symptomes.html

55. De Blic J. Asthme de l'enfant et du nourrisson. EMC - Traité Médecine AKOS [Internet]. avr 2013 [cité 3 janv 2024];8(2):1-13. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1634693913557504

56. pp020235.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pp020235.pdf

57. medportal | Das Portal für Angehörige medizinischer Fachkreise [Internet]. [cité 3 janv 2024]. L'asthme : Charge de morbidité et épidémiologie. Disponible sur: https://www.medportal.ch/fr/domaines-therapeutiques/pneumologie/allergologie/lasthme-charge-de-morbidite-et-epidemiologie

58. Diagnostic et bilan de l'asthme de l'adulte [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/themes/asthme/asthme-symptomes-diagnostic/diagnostic

59. Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) / Spirométrie | Fiche santé HCL [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: https://www.chu-lyon.fr/exploration-fonctionnelle-respiratoire-efr-spirometrie

60. strategie_asthme_final.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/2022-10/strategie_asthme_final.pdf

61. Spiroform-version-finale.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: https://splf.fr/wp-content/uploads/2016/11/Spiroform-version-finale.pdf

62. VIDAL [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Le diagnostic et le suivi de l'asthme. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/diagnostic.html

63. Peak Flow débimètre adulte [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: https://www.physiotherapie.com/peak-flow-debimetre-adulte.html

64. Hypersensibilité et allergies respiratoires chez l'enfant et chez l'adulte. Asthme, rhinite - Pneumologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 4 janv 2024]. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B978229409707200006X

65. AEPFP. Médicaments antiasthmatiques. In: Médicaments [Internet]. AEPFP. 2022 [cité 4 janv 2024]. p. 105-8. Disponible sur: https://www-clinicalkey-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294777974000196

66. BUM_asthme_test_ACT.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://www.uphoc.com/files/uploads/2017/10/BUM_asthme_test_ACT.pdf

67. VIDAL [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Recommandations Asthme de l'adulte. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/asthme-de-l-adulte-1457.html

68. VIDAL [Internet]. [cité 6 janv 2024]. Recommandations Asthme de l'enfant : traitement de fond. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/asthme-de-l-enfant-traitement-de-fond-1803.html

69. Raherison-Semjen C, Guilleminault L, Billiart I, Chenivesse C, De Oliveira A, Izadifar

A, et al. Mise à jour des recommandations (2021) pour la prise en charge et le suivi des patients asthmatiques adultes sous l'égide de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) et de la Société pédiatrique de pneumologie et allergologie (SP2A). Version courte. Rev Mal Respir [Internet]. déc 2021 [cité 7 janv 2024];38(10):e1-13. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S076184252100334X

70. Résumé des caractéristiques du produit - SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62828920&typedoc=R

71. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 7 janv 2024]. Tezspire, dans l'asthme sévère - Le Moniteur des Pharmacies n° 3470 du 17/06/2023 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3470/tezspire-dans-l-asthme-severe.html

72. Haute Autorité de santé.

73. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Prescrire un médicament en accès précoce. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274103/fr/prescrire-un-medicament-en-acces-precoce

74. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 janv 2024]. DUPIXENT (dupilumab). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983161/fr/dupixent-dupilumab

75. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. DUPIXENT : extension de prise en charge dans la dermatite atopique sévère chez l'enfant de moins de 5 ans. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/30568-dupixent-extension-de-prise-en-charge-dans-la-dermatite-atopique-severe-chez-l-enfant-de-moins-de-5-ans.html

76. VIDAL [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Les médicaments à prescription obligatoire. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/medicament-prescription-obligatoire.html

77. Meddispar - 3400930177723 - DUPIXENT [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/3400930177723-DUPIXENT200B-2

78. Dupilumab chez 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 | Univadis [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Dupilumab chez 6 à 11 ans atteints d'asthme sévère associé à une inflammation de type 2. Disponible sur: https://www.univadis.fr/viewarticle/343bf7b6-5aa3-4188-8ae9-6c78bef8e7eb

79. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Dupixent désormais remboursé dans l'asthme sévère de l'enfant dès 6 ans. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/dupixent-desormais-rembourse-dans-lasthme-severe-de-lenfant-des-6-ans

80. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance#nav-buttons

81. Médicaments d'exception - OMEDIT Pays de la Loire [Internet]. OMEDIT. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/bon-usage-des-produits-de-

sante/medicaments/statuts-particuliers/medicaments-dexception/

82. bilan-pre-therapeutique-biotherapies-dermatite-atopique-great-07112023.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2024]. Disponible sur: https://www.sfdermato.org/upload/page/bloc/bilan-pre-therapeutique-biotherapies-dermatite-atopique-great-07112023.pdf

83. anx_158583_fr.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158583/anx_158583_fr.pdf

84. rcp_fr_da6m5a_dupixent_200mg.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/rcp_fr_da6m5a_dupixent_200mg.pdf

85. Type d'anticorps monoclonaux [Acthera] [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html

86. IL-4Ra / IL-4 et IL-13 [Acthera] [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://acthera.univ-lille.fr/co/IL-4Ra___IL-13.html

87. Junttila IS. Tuning the Cytokine Responses: An Update on Interleukin (IL)-4 and IL-13 Receptor Complexes. Front Immunol. 2018 Jun 7;9:888.

88. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol. janv 2020;50(1):5-14.

89. Arrêté du 20 juin 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

90. Huguette LN. Haute Autorité de santé. 2015;

91. Les études clés du dupilumab. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 août 2018 [cité 1 avr 2024];145(8-9):532-8. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963818304599

92. phases-essai-clinique.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: https://www.asl-hsp-france.org/images/pdf/phases-essai-clinique.pdf

93. anx_158583_fr.pdf [Internet]. [cité 7 janv 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230315158583/anx_158583_fr.pdf

94. VIDAL [Internet]. [cité 9 janv 2024]. DUPIXENT 200 mg sol inj en seringue pré-remplie. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/dupixent-200-mg-sol-inj-en-seringue-pre-remplie-201892.html

95. schema-posologique---dupixent-200-&-300mg-(juillet-2023).pdf [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Disponible sur: https://hub.vidal.fr/files/uploads/resources/schema-posologique---dupixent-200-&-300mg-(juillet-2023).pdf

96. Comment injecter une seringue préremplie | DUPIXENT® (dupilumab) [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: https://www.dupixent.com/taking-dupixent/prefilled-syringe

97. Comment injecter un stylo prérempli | DUPIXENT® (dupilumab) [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: https://www.dupixent.com/taking-dupixent/prefilled-pen

98. Les autres missions du pharmacien d'officine - Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/

99. 7000035260_dermatite_et_soins_de_la_peau.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: https://www.dermatite-atopique.fr/assets/media/documents/7000035260_dermatite_et_soins_de_la_peau.pdf

100. Le savon sans savon, est-ce que ça nettoie vraiment ? | Pimpant [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: https://www.pimpant.com/media

101. 7000039245_dermatite_et_maquillage.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: https://www.dermatite-atopique.fr/assets/media/documents/7000039245_dermatite_et_maquillage.pdf

102. PFEF_CARTELETTE-DOUBLE-UNITE-PHALANGETTE-FR.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/sites/default/files/2023-03/PFEF_CARTELETTE-DOUBLE-UNITE-PHALANGETTE-FR.pdf

103. A propos de nous [Internet]. Association Française de l'eczéma. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.associationeczema.fr/a-propos/

104. Hamelin. Pourquoi le cafard est-il un ennemi redoutable ? Partie I [Internet]. Hamelin.info. 2023 [cité 1 avr 2024]. Disponible sur: https://www.hamelin.info/actus/desinsectisation/pourquoi-cafard-est-ennemi-redoutable-partie-1/

105. VIDAL [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Éviter les facteurs qui déclenchent les crises d'asthme. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/voies-respiratoires/asthme/facteurs-declenchants.html

106. Frealle Emilie. Cours 6e année, EC Périnatalité: « Exposition aux moisissures dans les environnements intérieurs: effets sur la santé et prise en charge sur le terrain ». 2024.

107. Prescription et injection de vaccins par le pharmacien : modalités de facturation [Internet]. 2023 [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/hainaut/pharmacien/actualites/prescription-et-injection-de-vaccins-par-le-pharmacien-modalites-de-facturation

108. Raherison-Semjen C, Farbos S, Mechain M. Asthme. Rev Mal Respir Actual [Internet]. 1 nov 2020 [cité 2 avr 2024];12:A29-31. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877120320300598

109. calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf

110. L'accompagnement pharmaceutique des patients asthmatiques [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/hainaut/pharmacien/sante-

prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/asthme

111. 203_ASTHME_entretien_evaluation.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/203_ASTHME_entretien_evaluation.pdf

112. asthme-bien-utiliser-dispositif-inhalation_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5358/document/asthme-bien-utiliser-dispositif-inhalation_assurance-maladie.pdf

113. Asthme Observance.

114. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien

115. dlqi-bbfd6e5efebddec92aaf981ab754a292.pdf [Internet]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: https://www.sfdermato.org/media/pdf/recommandation/dlqi-bbfd6e5efebddec92aaf981ab754a292.pdf

116. 201_ASTHME_formulaire_adhesion.pdf [Internet]. [cité 19 févr 2024]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/201_ASTHME_formulaire_adhesion.pdf

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
**DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE**
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : MONNEUSE**
**Prénom : Clémentine**

**Titre de la thèse : Le Dupixent dans la prise en charge de l'asthme et de la dermatite atopique : Rôle d'accompagnement du pharmacien d'officine**

**Mots-clés : Dupixent, allergie, atopie, asthme, dermatite atopique, hypersensibilité de type I, hypersensibilité de type IV, entretiens pharmaceutiques, accompagnement, réaction immunitaire, maladies chroniques, essais cliniques, conseils**

---

**Résumé : L'asthme et la dermatite atopique sont des maladies partageant de nombreux points communs comme : un terrain allergique, leur physiopathologie (réaction excessive du système immunitaire de manière inappropriée), la possibilité d'une certaine hérédité au sein de la famille : l'atopie.**
**Depuis quelques années les biothérapies ont intégré la stratégie de prise en charge de ces maladies, notamment chez les patients atteints de formes sévères. Le Dupixent est à ce jour la seule biothérapie ayant prouvée son efficacité dans le traitement de l'asthme et de la dermatite atopique. Il a permis d'améliorer le quotidien des patients.**
**Dans ce contexte, le pharmacien a un rôle crucial à jouer dans l'accompagnement des patients atteints d'asthme et de dermatite atopique. En effet, il peut sensibiliser sur les éléments déclenchants les crises, afin de limiter leur exposition, donner des conseils pour améliorer la prise du traitement. Dans certains cas, le pharmacien est amené à réaliser des entretiens d'éducation pharmaceutique pour un suivi complet et optimisé du patient.**

---

**<u>Membres du jury</u> :**

**Président : CARNOY Christophe**, Professeur des Universités en immunologie, Faculté de pharmacie de Lille, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :**
**DEMARET Julie**, Maître de Conférence- Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie de Lille, Université de Lille
**Membre extérieur et assesseur :**
**DECROOCQ Maxence,** Pharmacien adjoint, Pharmacie des Glatignies, Bavay