

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

Traitements topiques conventionnels et innovants de la dermatite atopique

Auteur : Droua Lyna
Promoteur(s) : Axel De Greef
Année académique 2025-2026
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon promoteur, le Docteur Axel De Greef, pour la qualité de ses conseils et ses relectures attentives qui m'ont été d'une aide précieuse afin de réaliser ce mémoire.

Enfin, je remercie mes parents pour leur soutien dans mes études et lors de la rédaction de ce mémoire.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Table des matières

Tableau des abréviations	4
1. INTRODUCTION	5
2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	6
2.1 Dysfonction de la barrière cutanée	6
2.1.1 Facteurs génétiques et altération de la barrière cutanée.....	7
2.1.2 Dysfonction des lipides physiologiques	8
2.2 Dysrégulation immunitaire.....	9
2.2.1 Déséquilibre immunitaire et réponse inflammatoire	9
2.2.2 Cycle prurit-grattage	10
2.3 Dysbiose cutanée	11
2.3.1 Sur le plan de la microbiologie cutanée	11
2.4 Facteurs environnementaux et rôle de l'exposome	11
2.5 Biomarqueurs prédictifs de la dermatite atopique	12
3. CLINIQUE	13
3.1 Scores d'évaluation de la maladie	17
3.1.1 Investigator global assesment (IGA)	18
3.1.2 Eczema area and severity index (EASI)	19
3.1.3 Scoring atoping dermatitis (SCORAD).....	19
3.1.4 Peak pruritus numerical rating scale (PP NRS)	19
4. TRAITEMENTS TOPIQUES CONVENTIONNELS	20
4.1 Hydratation cutanée	20
4.2 Corticostéroïdes topiques.....	23
4.2.1 Classification de puissance.....	24
4.2.2 Modalités d'application.....	25
4.2.3 Mécanisme d'action.....	25
4.2.4 Stratégies de traitement des poussées et proactives	25
4.2.5 Sécurité et dose thérapeutique	26
4.2.6 Effets secondaires	26
4.2.7 Syndrome de dépendance et corticophobie.....	27
4.2.8 Risques systémiques.....	27
4.2.9 Combinaison avec d'autres traitements locaux	28
4.3 Immunomodulateurs	28

4.3.1	Inhibiteurs calcineurine	28
5.	TRAITEMENTS TOPIQUES INNOVANTS	31
5.1	Inhibiteur JAK	31
5.2	Inhibiteur PDE4	34
5.3	Agoniste récepteur d'aryl hydrocarbure (AhR).....	36
6.	PERSPECTIVES	41
	METHODOLOGIE	44
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	45

Tableau des abréviations

Abréviation	Signification
DA	Dermatite atopique
AGL	Acides Gras Libres

AMP	Adénosine Monophosphate
AMPC / cAMP	Adénosine Monophosphate cyclique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AhR	Aryl hydrocarbon Receptor
AXE HPA	Axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien
BRT	Barrier Repair Therapy
CCL	Chemokine (C-C motif) Ligand
CERS	Céramide Synthase
CST / GCT	Corticostéroïdes Topiques / Glucocorticostéroïdes Topiques
CTN / ITC	Inhibiteurs Topiques de la Calcineurine
DA	Dermatite Atopique
DBVCT / RDBVCT	Randomized Double-Blind Vehicle-Controlled Trial
EASI	Eczema Area and Severity Index
ELOVL	ELongation of Very Long-chain fatty acids enzymes
EMA	European Medicines Agency
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
FTU	Finger Tip Unit
HSV-1	Herpes Simplex Virus type 1
IGA	Investigator Global Assessment
IFN- γ	Interféron gamma
IL	Interleukine
ITC	Inhibiteurs Topiques de la Calcineurine
JAK	Janus Kinase
LL-37	Cathelicidine antimicrobienne LL-37
mEASI	modified Eczema Area and Severity Index
NRS / PP-NRS	Numerical Rating Scale / Peak Pruritus Numerical Rating Scale
OX40 / OX40L	Récepteur co-stimulateur OX40 et son ligand
PDE4	Phosphodiesterase 4
PPARs	Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis
S. aureus	Staphylococcus aureus
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TDA/H	Trouble du Déficit de l'Attention / Hyperactivité
TLR	Toll-Like Receptor
TSLP	Lymphopoïétine Thymique Stromale
TYK2	Tyrosine Kinase 2
VLCFAs	Very Long Chain Fatty Acids

1. INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) est la maladie inflammatoire chronique de la peau la plus fréquente. Caractérisée par un eczéma récidivant et un prurit intense, elle altère fortement la qualité de vie des patients. (Eichenfield et al. 2024) (Chovatiya and Paller 2021). Elle résulte d'interactions complexes entre des facteurs génétiques, environnementaux, dysbiotiques et immunologiques.

Les patients présentent fréquemment des comorbidités atopiques (asthme, rhinoconjonctivite allergique, allergies alimentaires) et non-atopiques (neuropsychologiques, cardiovasculaires, ...) (Eichenfield et al. 2022).

Sa distribution mondiale est hétérogène, avec une prévalence plus élevée dans les pays industrialisés (Galli et al. 2020). À l'échelle mondiale, la DA touche environ 2,6 % de la population, soit près de 204 millions de personnes. Sa fréquence varie selon l'âge — de 4 à 25 % chez les enfants et de 2 à 10 % chez les adultes — avec une légère prédominance féminine (Tian et al. 2023) (Barbarot et al. 2018) (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Eichenfield et al. 2022). Environ 40 % des enfants et adolescents et 20 à 30 % des adultes présentent une forme modérée à sévère de la maladie. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Barbarot et al. 2018)

La maladie débute le plus souvent précocement : 50 à 60 % des cas surviennent au cours de la première année de vie, et 85 à 90 % avant l'âge de 5 ans (Tian et al. 2023) (Ramírez-Marín and Silverberg 2022). Une résolution des symptômes à l'adolescence est observée chez une proportion importante de patients, avec des taux de rémission allant globalement de 40 à 60% chez les formes à début infantile, tandis que chez d'autres l'évolution reste chronique ou fluctuante tout au long de la vie. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) Cependant, des formes à début tardif apparaissant à l'adolescence ou à l'âge adulte concernent près d'un quart des patients. (Ramírez-Marín and Silverberg 2022). Lorsque la DA apparaît à l'âge adulte sans antécédent atopique précoce, elle doit faire discuter des diagnostics différentiels tels que mycosis fongicoïde, allergie de contact, éruption médicamenteuse, gale ou autres eczémas (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025).

Ces dernières années, la compréhension approfondie des mécanismes physiopathologiques de la DA a permis d'importants progrès thérapeutiques. Ce mémoire se propose d'analyser, d'une part, les traitements topiques conventionnels de la dermatite atopique, et d'autre part, les nouvelles options topiques innovantes, qu'elles soient déjà disponibles ou encore en développement clinique.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1 Dysfonction de la barrière cutanée

La fonction de barrière cutanée est un impératif d'homéostasie. Elle prévient la déshydratation et l'invasion des pathogènes ou d'allergènes. Cette fonction repose essentiellement sur

l'intégrité sur stratum corneum de l'épiderme. Sa structure complexe est décrite comme un modèle des « briques et du ciment ». Les briques étant les kératinocytes différenciés, tandis que le ciment est constitué de la barrière lipidique cutanée intercellulaire. Cette intégrité dépend de la bonne structure des protéines de cohésion et de la composition des lipides intercellulaires. Le dysfonctionnement de l'un ou l'autre est central dans la pathogénèse de la DA. (You and Liang 2025)

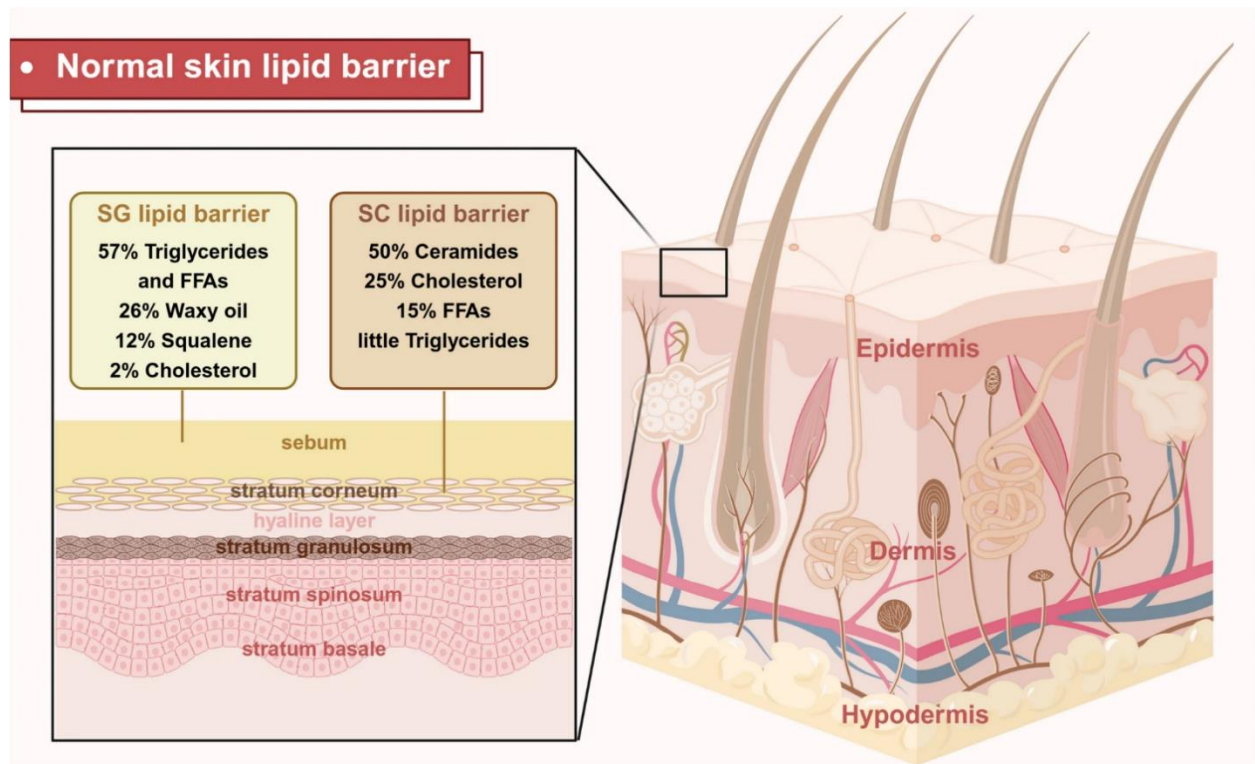


Figure 1 : Schéma de principe de la barrière lipidique cutanée normale.(You and Liang 2025)

2.1.1 Facteurs génétiques et altération de la barrière cutanée

Sur le plan génétique, plusieurs anomalies touchant les protéines impliquées dans la différenciation et la cohésion épidermique ont été identifiées. Parmi elles, des mutations du gène de la filaggrine, responsable d'une diminution ou absence de l'expression de la filaggrine, des protéines de jonctions serrées (telles que les claudines), ainsi qu'une réduction des acides gras à très longue chaîne et des céramides sont fréquemment observées. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

Ces altérations fragilisent la barrière cutanée, entraînant une perte insensible en eau et facilitant la pénétration d'allergènes, d'irritants et de microorganismes. Cette défaillance structurelle

contribue directement à l'inflammation et à la sensibilisation allergique.(Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Chovatiya and Paller 2021)

2.1.2 Dysfonction des lipides physiologiques

Au-delà des anomalies protéiques, le défaut de la barrière cutanée dans la DA est lié au déséquilibre de sa composante lipidique. Une barrière lipidique cutanée normale est composée d'environ 50% de céramides, 25% de cholestérol et 15% d'acide gras libres (AGL). Les acylcéramides sont cruciaux et leur biosynthèse nécessite des enzymes clés de la famille ELOVL. (You and Liang 2025)

De ce fait, dans une peau atopique, on observe :

- Une réduction et composition anormale de céramides et AGL. Les niveaux totaux de céramides sont réduits significativement, même dans les zones de peau saine. Cette déficience est accentuée par l'action de cytokines pro-inflammatoires et une dérégulation génique, comme la baisse des gènes ELOVL3 et CERS3. De plus, il y'a un raccourcissement des chaînes des AGL et des céramides, avec une diminution des acides gras à très longue chaîne (VLCFAs). Cette altération quantitative et qualitative des lipides compromet l'assemblage lamellaire et cela augmente la perte en eau transépidermique. (You and Liang 2025)
- Une réduction de la sécrétion de sébum par les glandes sébacées. Le sébum étant riche en triglycérides, en squalène et en AGL contribue aux lipides de surface. (You and Liang 2025)

Deux grands modèles conceptuels expliquent l'origine de la maladie :

- **L'hypothèse "outside-in"** suggère qu'un défaut primaire de la barrière cutanée, souvent lié à une mutation du gène *FLG* (filaggrine), est à l'origine d'une perméabilité accrue de la peau. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Maarouf and Shi 2018)

Cette altération favorise la pénétration d'allergènes et déclenche une réponse immunitaire excessive. Chez les nouveau-nés, une perte d'eau transépidermique élevée est d'ailleurs un facteur prédictif de développement ultérieur de DA. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Maarouf and Shi 2018)

- **L’hypothèse “inside-out”**, quant à elle, propose que la maladie découle avant tout d’un déséquilibre immunitaire, responsable d’une inflammation cutanée initiale qui altère secondairement la barrière épidermique. Certains loci de susceptibilité génétique liés à la régulation immunitaire, tels que *IL13*, *IL22*, *TNFSF4* ou *IFNG*, soutiennent cette approche. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

Les deux mécanismes sont aujourd’hui considérés comme interdépendants, la DA résultant d’une boucle d’amplification entre inflammation et dysfonction barrière. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

Ainsi, la fonction de barrière épidermique est soumise à une double régulation : des facteurs génétiques (mutations du gène FLG et anomalies des protéines structurales) et l’inflammation chronique qui perturbe la différenciation kératinocytaire. Il reste encore incertain si la rupture de barrière précède l’inflammation ou en est la conséquence, ce qui alimente le débat entre les modèles “outside-in” et “inside-out”. (Bieber 2022)

2.2 Dysrégulation immunitaire

2.2.1 Déséquilibre immunitaire et réponse inflammatoire

La DA est caractérisée par un déséquilibre entre l’immunité innée et adaptative. Les altérations épithéliales précoces liées à la barrière altérée déclenchent une activation exagérée des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2). (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Chovatiya and Paller 2021) (You and Liang 2025)

Ces cellules sécrètent des cytokines telles que l’interleukine-4 (IL-4) et l’interleukine-13 (IL-13), qui stimulent la production d’IgE, favorisent le recrutement des éosinophiles et affaiblissent davantage la barrière cutanée. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Chovatiya and Paller 2021) (You and Liang 2025)

Ce mécanisme se produit notamment par la perturbation de la différenciation kératinocytaire et par l’inhibition de la synthèse lipidique. L’action IL-4 et l’IL-13 est médié par le facteur de transcription STAT6, qui régule négativement les enzymes clés comme les céramides synthases et les élongases des acides gras (ELOVL), conduisant à une réduction des céramides à longue chaîne. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Chovatiya and Paller 2021) (You and Liang 2025)

Cette voie est renforcée par l'activation du récepteur co-stimulateur OX40 sur les lymphocytes T, dont la liaison OX40L favorise la prolifération des cellules Th1, Th2, Th17 et Th22, aggravant davantage la barrière épidermique. D'autres cytokines Th2 participent également à la pathogénie, notamment l'IL-31, responsable du prurit intense, contribue au déficit de la barrière lipidique et au maintien du cercle vicieux de l'inflammation. (You and Liang 2025). L'IL-22, contribue à la sévérité des lésions en activant STAT3 dans les kératinocytes, Dans les formes chroniques, une activation additionnelle des voies Th1 et Th17 est observée (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025). L'IL-17 agit comme un amplificateur qui va promouvoir l'inflammation de type Th2 et indirectement induit la destruction de la barrière lipidique (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (You and Liang 2025)

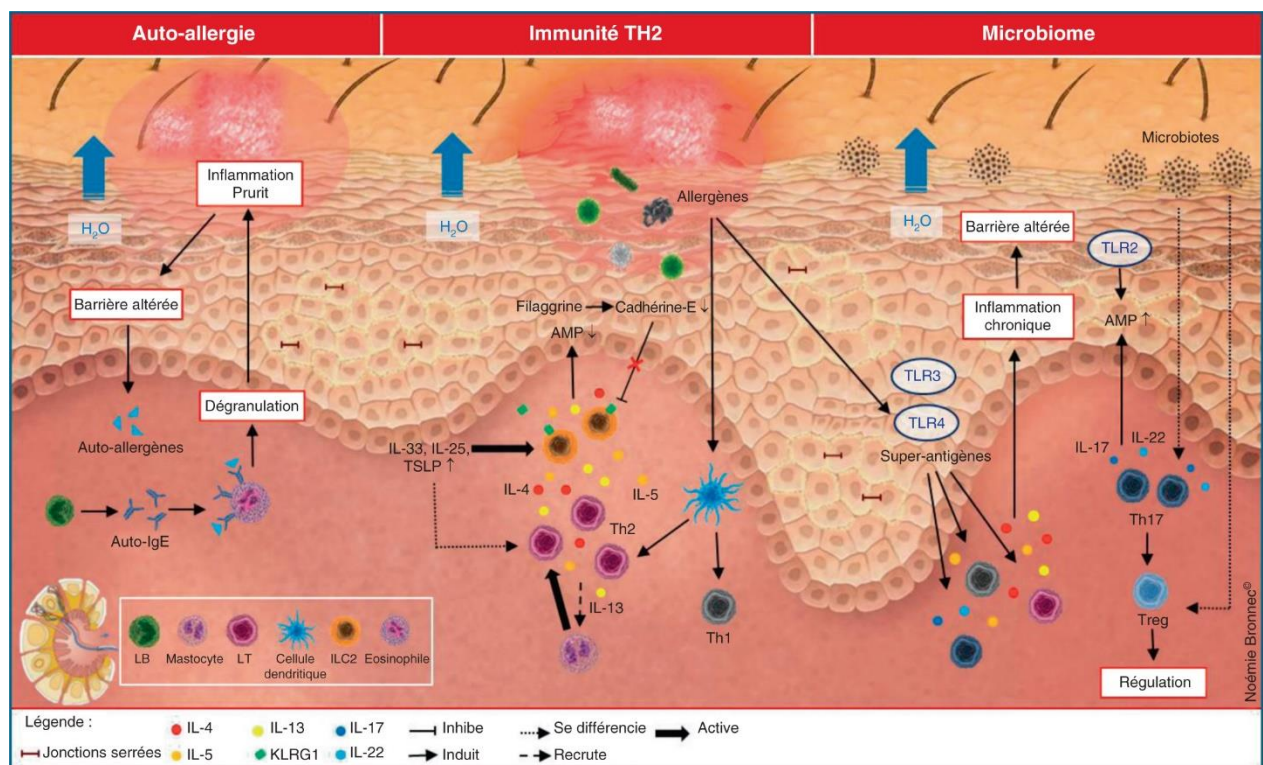


Figure 2 : Physiopathologie de la dermatite atopique : interactions immunologiques avec le microbiote, les allergènes et stimulus exogènes dans la dermatite atopique.

AMP :Adenosine monophosphate ; IL : interleukine ; TLR : *toll-like receptor* ; TSLP : Thymic stromal lymphopoietin. (Watson 2017)

2.2.2 Cycle prurit-grattage

Ce cercle vicieux se renforce par le cycle prurit–grattage, où le grattage chronique entretient l'inflammation et la lichénification des lésions. De plus, les neurones sensoriels, sensibles aux

cytokines de type 2, contribuent à la perception du prurit et à son aggravation. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

2.3 Dysbiose cutanée

2.3.1 Sur le plan de la microbiologie cutanée

La DA est associée à une dysbiose, caractérisée par une réduction de la diversité bactérienne et une prédominance de *Staphylococcus aureus*. Cette colonisation excessive peut aggraver l'inflammation cutanée et favoriser les infections. (Kim, Kim, and Leung 2019). D'un autre côté, une dysbiose fongique a été mise en évidence, caractérisée par une diminution de la diversité fongique, une augmentation de *Malassezia* et une augmentation de champignons filamenteux tels que *Candida* (Tao, Li, and Wang 2022). Cette dysbiose fongique peut perturber l'équilibre immunitaire cutané et favoriser l'inflammation. Par ailleurs, la *Malassezia* peut induire une réponse immunitaire en activant des cellules T et en produisant des cytokines pro-inflammatoires, contribuant ainsi à l'aggravation de l'inflammation cutanée dans la DA. (Wu et al. 2025)

2.4 Facteurs environnementaux et rôle de l'exposome

Outre les déterminants biologiques, l'environnement joue un rôle majeur dans la susceptibilité et la sévérité de la DA. L'ensemble des expositions environnementales et sociétales au cours de la vie, regroupé sous le terme exposome, englobe la pollution, les conditions climatiques, les modes de vie urbains ou ruraux, le stress psychologique et le statut socioéconomique. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

L'hypothèse hygiéniste suggère d'ailleurs qu'une exposition microbienne précoce plus diversifiée pourrait protéger contre les maladies atopiques. Ces facteurs influencent non seulement la fonction barrière et les réponses immunitaires, mais aussi la fréquence et la gravité des poussées, notamment dans les populations exposées à des disparités environnementales et de soins. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

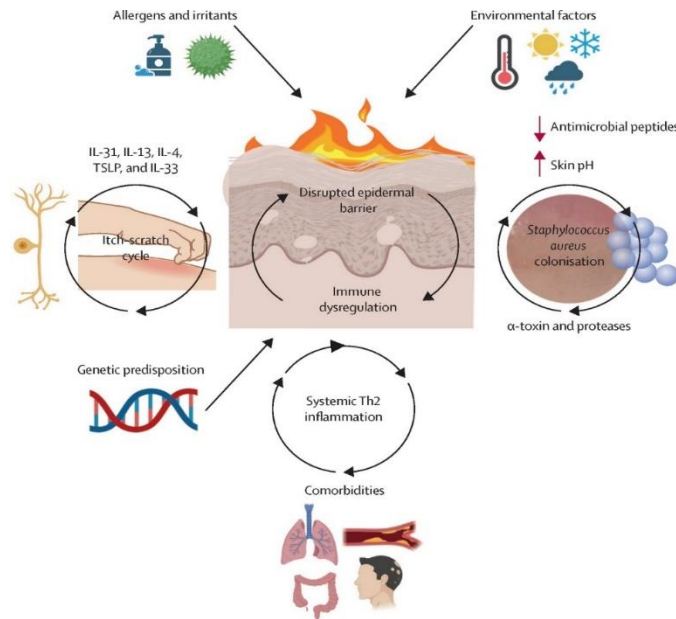


Figure 3 : Déclencheurs et facteurs courants de l'inflammation cutanée et de la perturbation de la barrière dans la dermatite atopique (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

2.5 Biomarqueurs prédictifs de la dermatite atopique

Il n'existe pas, à ce jour, de test de routine permettant de prédire de manière fiable le développement de la DA. Cependant, plusieurs travaux ont mis en évidence des biomarqueurs précoces, notamment des cytokines de type 2 et des lipides cutanés dérégulés, qui signalent une prédisposition avant l'apparition clinique de la maladie (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025). Une combinaison de facteurs semble particulièrement prédictive chez le nourrisson dès l'âge de 2 mois : antécédents familiaux d'atopie, élévation de cytokines de type 2 et dérégulation des lipides cutanés (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025).

Les signaux identifiés dans diverses études convergent vers une perturbation précoce de la fonction barrière et de l'équilibre immunologique. Sur le plan du microbiome, une dysbiose cutanée a été décrite comme précédant le développement clinique de la DA, tandis que, sur le plan de la barrière cutanée, des analyses non invasives par bandes de ruban adhésif (tape stripping) montrent des modifications des lipides sphingoïdes libres et une augmentation de la chimiokine CCL17 avant l'apparition des lésions. Toutes ces publications s'accordent sur un dénominateur commun : les altérations des lipides cutanés, en particulier des céramides, sphingolipides et phospholipides, constituent le signal le plus robuste pour identifier les individus à risque. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

3. CLINIQUE

La dermatite atopique est diagnostiquée sur des critères cliniques définis par Hanifin et Rajka, qui constituent la référence internationale : quatre critères majeurs et vingt-trois critères mineurs, avec nécessité d'au moins trois critères majeurs et trois critères mineurs pour retenir la maladie (Tableau 1). (Böhme et al. 2000)

Les critères majeurs sont (Böhme et al. 2000) :

- Le prurit
- La morphologie et la localisation typiques des lésions (atteinte des plis, du visage et du cou chez l'adulte, des zones convexes chez le nourrisson)
- L'évolution chronique ou récidivante.
- Les antécédents personnels ou familiaux d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique).

Les critères mineurs vont inclure, entre autres :

- La xérose (peau sèche).
- La susceptibilité aux infections cutanées.
- La chéilite : inflammation aigue ou chronique de la lèvre supérieure et/ou inférieure avec érythème, sécheresse, desquamation et fissures. (Bhutta and Hafsi 2025)
- Le pityriasis alba : macules ou plaques hypopigmentées mal limitées, à fines squames, prédominantes au visage chez l'enfant (Givler, Saleh, and Givler 2025).
- Le dermatographisme blanc : apparition de stries blanches après un frottement cutané léger, traduisant une vasoconstriction exagérée, (Wong, Edwards, and Marks 1996) (Böhme et al. 2000)

Critères majeurs (au moins 3 requis)	Critères mineurs (au moins 3 requis)
Prurit	Xérose
Morphologie et distribution typiques – Lichénification ou atteinte des plis de flexion chez l'adulte – Atteinte faciale et des surfaces d'extension chez le nourrisson et l'enfant	Ichtyose, hyperlinéarité palmaire ou kératose pilaire
	Réactivité cutanée immédiate (tests cutanés de type I positifs)
	Augmentation des IgE sériques
Dermatite chronique ou récidivante	Début précoce de la maladie
Antécédents personnels ou familiaux d'atopie (dermatite atopique, asthme, rhinite allergique)	Tendance aux infections cutanées (surtout <i>Staphylococcus aureus</i> et herpès simplex) ou immunité cellulaire altérée
	Tendance à un eczéma non spécifique des mains ou des pieds
	Eczéma du mamelon
	Chéilite

Critères majeurs (au moins 3 requis)	Critères mineurs (au moins 3 requis)
	Conjonctivites récidivantes
	Pli infra-orbitaire de Dennie–Morgan
	Kératocône
	Cataracte sous-capsulaire antérieure
	Hyperpigmentation péri-orbitaire
	Pâleur ou érythème facial
	Pityriasis alba
	Plis antérieurs du cou
	Prurit déclenché par la transpiration
	Intolérance à la laine ou aux solvants/lipides topiques

Critères majeurs (au moins 3 requis)	Critères mineurs (au moins 3 requis)
	Accentuation périfolliculaire
	Intolérance alimentaire
	Évolution influencée par des facteurs environnementaux ou émotionnels
	Dermographisme blanc ou réponse vasculaire retardée

Tableau 1 : Critères diagnostiques de Hanifin et Rajka pour la dermatite atopique (Puri et al. 2019)

La DA peut s'accompagner de surinfections, principalement bactériennes ou virales. La surinfection bactérienne est le plus souvent due au *Staphylococcus aureus*. Elle se manifeste par des écoulements purulents, des vésicules ou des croûtes jaunes, qui doivent être distingués du simple suintement lié à l'eczéma. Le traitement repose sur un antibiotique topique ou oral selon la sévérité. (Hello et al. 2016)

La surinfection virale, surtout par le virus de l'herpès simplex type 1 (HSV-1), peut provoquer le syndrome de Kaposi-Juliusberg, rare mais grave (environ 5 % des patients). Elle se traduit par une aggravation rapide de la DA, avec apparition de vésicules multiples évoluant vers des érosions cutanées. (Hello et al. 2016) Cette infection constitue une urgence médicale, peut engager le pronostic vital en l'absence de prise en charge rapide, en particulier chez le nourrisson et l'enfant, et nécessite habituellement une hospitalisation pour traitement antiviral systémique et surveillance rapprochée. (Xiao, Syed, and Tsuchiya 2025)

Le diagnostic est confirmé par un prélèvement viral, et les corticoïdes topiques sont contre-indiqués. Le traitement repose sur le valacyclovir oral, ou par voie intraveineuse en cas de forme sévère ou étendue. (Hello et al. 2016)



Figure 4 : La présentation clinique de la dermatite atopique sur tout le spectre de la pigmentation cutanée, allant des phototypes clairs (à gauche) aux plus foncés qui sont plus sujettes à l'hyperpigmentation post-inflammatoire (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

3.1 Scores d'évaluation de la maladie

L'évaluation de la sévérité de la maladie est essentielle pour orienter la prise en charge. Plusieurs outils d'évaluations, issus d'essais cliniques, sont utilisés pour quantifier l'atteinte

cutanée, en plus des résultats rapportés par les patients (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025).

Les plus utilisés sont :

3.1.1 Investigator global assesment (IGA)

C'est une échelle catégorielle utilisée par le clinicien pour évaluer l'aspect global des lésions à un moment donné. La FDA la considère comme principal critère de jugement pour l'approbation de nouveaux médicaments. Le critère de jugement principale de l'étude, à la fin de la période traitement, est l'atteinte d'un score de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi). Cela indique un succès thérapeutique majeur. C'est une échelle à cinq points de sévère, modéré, léger, presque blanchi et blanchi (Tableau 2). (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Simpson et al. 2020)

Score	Description morphologique
0 – Blanchi	Aucun signe inflammatoire de dermatite atopique (pas d'érythème, pas d'induration/papulation, pas de lichénification, pas de suintement ni de croûtes). Une hyperpigmentation post inflammatoire et/ou une hypopigmentation peuvent être présentes.
1– Presque blanchi	Érythème à peine perceptible, induration/papulation à peine perceptible et/ou lichénification minimale. Aucun suintement ni croûtes.
2 – Léger	Érythème léger mais net (rosé), induration/papulation légère mais nette et/ou lichénification légère mais nette. Aucun suintement ni croûtes.
3– Modéré	Érythème nettement perceptible (rouge terne), induration/papulation nettement perceptible et/ou lichénification nettement perceptible. Un suintement et des croûtes peuvent être présents.

4 – Sévère	Érythème marqué (rouge profond ou vif), induration/papulation marquée et/ou lichénification marquée. La maladie est étendue. Un suintement ou des croûtes peuvent être présents.
-------------------	--

Tableau 2 : Évaluation globale validée par les investigateurs pour la dermatite atopique (vIGA-DA). Un consensus d'experts a été atteint autour d'une échelle à 5 points avec des descripteurs morphologiques pour chaque score. (Simpson et al. 2020)

3.1.2 Eczema area and severity index (EASI)

C'est un instrument d'évaluation très utilisé dans les essais cliniques européens afin de quantifier la sévérité de la DA. Il évalue les signes clés de l'eczéma sur quatre divisions anatomiques principales du corps : la tête/cou, le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs. (Hanifin et al. 2001) Il est conçu pour évaluer à la fois l'étendue (la surface du corps affectée) et la gravité (l'intensité des lésions) des signes cliniques de la DA. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Hanifin et al. 2001). L'étendue est estimée par le pourcentage de surface cutanée affectée pour chacune des quatre régions. Tandis que la gravité est évaluée par l'intensité de quatre signes clés de l'inflammation de la DA : érythème, induration/papulation, excoriations et lichénification. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) Les essais cliniques utilisent une amélioration de 75% des score EASI (EASI 75) par rapport à la valeur initiale comme critères d'évaluation principale. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) Ce test est reconnu comme l'un des outils d'évaluation les plus rigoureusement validées pour la mesure des signes clinique de la DA. (Simpson et al. 2020)

3.1.3 Scoring atoping dermatitis (SCORAD)

Cet instrument d'évaluation intègre à la fois des mesures objectives et subjectives. Il repose sur une formule qui combine l'étendue, l'intensité des lésions, les symptômes subjectifs (c'est ce qui la différencie de l'EASI). C'est l'outil qui capture le mieux l'impact global de DA, tenant en compte du fardeau de la maladie pour le patient. (Simpson et al. 2020)

3.1.4 Peak pruritus numerical rating scale (PP NRS)

C'est un outil d'évaluation rapporté par le patient qui est composé d'un seul élément dans le but de mesurer l'intensité du prurit maximal au cours des dernières 24 heures. C'est une échelle de 0 à 10 de douleur numérique simple, fiable et valide pour évaluer le pire prurit chez les adultes touchés par la DA modérée à sévère. 0 signifie aucune démangeaison. 10 signifie la pire démangeaison imaginable. Des questions spécifiques sont posées aux patients comme : « Sur

une échelle de 0 à 10, où 0 est « aucune démangeaison » et 10 est « la pire démangeaison imaginable », comment évalueriez-vous votre démangeaison au moment le plus fort au cours des dernières 24 heures ? » (Yosipovitch et al. 2019)

4. TRAITEMENTS TOPIQUES CONVENTIONNELS

La prise en charge de la DA est basée sur le traitement topique, visant à corriger à la fois le dysfonctionnement de la barrière cutanée et l'inflammation chronique.

Cette stratégie thérapeutique repose sur deux piliers conventionnels. D'une part, les émollients pour restaurer la barrière cutanée. D'autre part, les agents anti-inflammatoires locaux, indiqué pour le contrôle de la composante inflammatoire. Les corticostéroïdes topiques (CST) s'établissent comme le traitement de première intention, Les inhibiteurs de la calcineurine (ITC) complètent cet arsenal, ils sont une alternative précieuse, notamment pour traiter des zones cutanées sensibles.

4.1 Hydratation cutanée

L'hydratation cutanée, par application d'émollients, est la base de la prise en charge de la DA, c'est la première ligne de traitement quel que soit la sévérité. (Sidbury et al. 2023) (Wollenberg et al. 2022)

L'application d'émollient augmente l'hydratation de la peau. Plusieurs essais cliniques ont prouvé une atténuation des symptômes et des signes de la DA comme le prurit, la lichénification et l'érythème, mais aussi la réduction de l'inflammation et la gravité de la maladie (Tan et al. 2010) (Marini et al. 2014) (Belloni, Pinelli, and Veraldi 2005). Les émollients constituent le traitement principal des formes légères et sévères. Appliqués sur une peau saine, ils préviennent les phases de poussées et protège la barrière cutanée. (Sidbury et al. 2023)

L'hydratation de la peau est maintenue par une application d'émollients au moins une fois par jour. La quantité appliquée est importante : environ 250 g/semaine sont recommandés pour les adultes. L'émollient doit être appliqué en suivant la règle de l'unité phalangette de l'extrémité du doigt jusqu'au premier pli de l'index adulte (Finger-Tip Unit - FTU) pour s'assurer que des quantités suffisantes sont utilisées. (Wollenberg et al. 2022) 1 FTU de CST correspond à environ 0,5g de crème ou pommade. (Zealand 2023)

De manière générale, il est conseillé d'appliquer les émollients immédiatement après le bain, une fois la peau délicatement séchée avec une serviette douce. Toutefois, une petite étude a

suggéré qu'une application isolée d'émollient, sans bain préalable, pourrait offrir une durée d'action plus longue sur l'hydratation cutanée. (Wollenberg et al. 2022)

L'intégration des émollissants en complément d'un traitement actif a également prouvé sa supériorité par rapport au traitement actif seul, entraînant une réduction plus marquée de la gravité de la maladie et du nombre de poussées. Toutefois, la revue n'a pas pu identifier de preuves fiables permettant de déterminer qu'un type d'hydratant que cela soit un gel, une crème ou encore une lotion serait intrinsèquement supérieure à un autre de manière générale. (van Zuuren, Fedorowicz, and Arents 2017)

Les émollissants ont plusieurs formulations avec divers composants. L'urée, bien qu'efficace pour améliorer la sécheresse cutanée, peut provoquer des irritations locales et présenter un risque de dysfonctionnement rénal chez les nourrissons. (Wollenberg et al. 2022) Elle doit donc être évitée dans cette tranche d'âge, tandis que chez les jeunes enfants, des concentrations plus faibles que celles utilisées chez l'adulte sont recommandées. Le glycérol apparaît mieux toléré, provoquant moins de sensations de picotement que les formulations associant urée et chlorure de sodium. (Wollenberg et al. 2022)

Le propylène glycol, quant à lui, est hautement irritant chez les enfants de moins de deux ans et ne doit pas être utilisé dans cette population, en raison de risques de toxicité. De plus, certaines formulations contenant des protéines intactes (comme les protéines d'arachide ou la farine d'avoine colloïdale) suscitent des inquiétudes quant à un risque accru de sensibilisation cutanée et d'allergie lors d'une utilisation préventive à grande échelle. (Wollenberg et al. 2022)

Ainsi, seules les préparations dépourvues d'allergènes protéiques et d'haptènes connus pour induire des allergies de contact — notamment la lanoline, l'alcool de cire de laine ou la méthylisothiazolinone — devraient être privilégiées, chez tous les patients. (Wollenberg et al. 2022)

Les hydratants classiques sont principalement des formulations eau dans huile contenant des agents occlusifs comme la lanoline et le pétrolatum et leur rôle de limiter la perte en eau transépidermique soulageant la xérose. Bien qu'ils puissent atténuer l'inflammation en améliorant l'hydratation ces hydratants restent inerte à la peau. Ils ne traitent pas les anomalies biochimiques sous-jacente de la DA. (Elias 2022) Face à ces limites, de nouvelles approches thérapeutiques se sont développées, visant non plus seulement à hydrater, mais à réparer activement la barrière cutanée. La peau atteinte de DA présente une réduction de la

teneur totale des trois lipides physiologiques : céramides, cholestérol et acide gras. (You and Liang 2025) La thérapie de réparation de la barrière (Barrier Repair Therapy – BRT) repose sur l’apport de ces trois lipides physiologiques essentiels du stratum corneum, dans des proportions équimolaires et à un pH physiologique (~5), avec une accélération lorsque les céramides sont multipliées par trois. (Elias 2022) (You and Liang 2025) Il a été noté que l’utilisation isolée d’un ou deux de ces composants peut retarder la barrière cutanée. (You and Liang 2025)

En plus de protéger la peau de la sécheresse et des stimuli externes, elles peuvent réduire les niveaux des médiateurs immunitaires (comme l’IL-4 et le TSLP), leur conférant un effet anti-inflammatoire qui démontre une bonne efficacité dans le traitement de la DA légère à modérée. (You and Liang 2025) Ces formulations sont rapidement absorbées par les couches cellulaires sous-jacentes, où elles s’intègrent aux corps lamellaires pour restaurer la cohésion du stratum corneum. (Elias 2022) Ce qui les rend utile pour la prévention de la DA chez les nourrissons. (You and Liang 2025)

Des études cliniques ont démontré l’efficacité de ces formulations, notamment celles à base de triple lipide (EpiCeram®), qui se sont révélées aussi efficaces qu’un corticostéroïde topique de puissance moyenne (fluticasone) dans la DA pédiatrique modérée à sévère. (Elias 2022) Les mécanismes d’action sont multiples (Elias 2022):

- Correction du pH cutané, qui est défavorable à la prolifération de *Staphylococcus aureus*.
- Activation enzymatique qui favorise la production endogène de céramides.
- Activation des PPARs, réduisant l’inflammation et limite les effets rebonds post-stéroïdiens.
- Renforcement de la défense antimicrobienne, notamment par l’augmentation du peptide LL-37.

Ce traitement triple lipide a une proportion plus élevée en céramides, présente une amélioration significative des scores de gravité de la DA, en plus d’une amélioration de l’intégrité de la barrière cutanée et un soulagement du prurit. De plus, des associations ont été pensées, l’incorporation de céramides avec d’autres ingrédients ont présenté des avantages (You and Liang 2025) :

- Céramides + Magnésium (Cer-Mg) : un essai randomisé a montré que la crème entraînait des améliorations significativement plus importantes du SCORAD et de l’hydratation par rapport à un émollient courant.

- Céramides + Acide Hyaluronique : cette combinaison peut améliorer la fonction hydratante des formations lipides.

Les chercheurs rapportent que comme certaines catégories de céramides peuvent présenter une faible perméabilité cutanée entraînant ainsi une faible réponse clinique, et de nouveaux biocompatibles ont été développés : les hydrogels. Dans le but de remédier aux limites de préparations topiques traditionnelles, incluant les corticostéroïdes. Ce support consiste à encapsuler les lipides et démontre un potentiel significatif pour améliorer la stabilité et la perméabilité. (You and Liang 2025)

Plus récemment, cette logique de réparation s'est élargie au microbiome cutané, donnant naissance aux émollients de nouvelle génération, dits « émollients plus ». Ces produits ne se limitent pas à restaurer la barrière lipidique, mais visent également à rééquilibrer la flore microbienne de la peau atopique, souvent caractérisée par une dysbiose avec prolifération de *Staphylococcus aureus* et diminution de la diversité bactérienne. Ainsi, la compréhension actuelle de la DA conduit à une réinvention de l'hydratation cutanée, qui ne vise plus seulement à compenser la sécheresse, mais à corriger les déséquilibres lipidiques et microbiens au cœur de la pathogénie de la maladie. (Elias 2022) (Prakoeswa et al. 2025)

Certaines crèmes hydratantes peuvent contribuer à améliorer la fonction barrière cutanée dans la dermatite atopique (DA) et réduire la sensibilité de la peau aux agents irritants. Il a été clairement démontré qu'un traitement émollient à long terme améliore la xérose associée à la DA. L'application isolée et régulière d'un émollient pendant une semaine peut déjà améliorer une DA légère à modérée. Une étude comparative a montré qu'un hydratant en vente libre pouvait être aussi efficace cliniquement que des crèmes barrière plus onéreuses dans la prise en charge des formes légères à modérées de la DA chez l'enfant. En outre, l'utilisation quotidienne d'émollients dès la naissance pourrait réduire significativement l'incidence de la DA au sein des populations à haut risque. Cependant, la principale limite de ces deux études prometteuses réside dans leur durée relativement courte (environ six mois). Des essais cliniques de plus longue durée sont en cours afin de confirmer ces résultats. (Wollenberg et al. 2022)

4.2 Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques (CST) s'établissent comme le traitement anti-inflammatoire de première intention dans la prise en charge de la (DA). (Galli et al. 2016)

Leur efficacité est solidement étayée par de nombreux essais contrôlés randomisés, et leur utilisation appropriée est associée à un excellent profil de sécurité, comme le confirment les revues systématiques récentes (Yawalkar and Schwerzmann 1991) (Lassus 1983) (Yentzer et al. 2010). (Galli et al. 2020).

Le choix d'un GCT doit être individualisé, prenant en compte la puissance de la molécule, sa formulation galénique, l'âge du patient et la zone corporelle à traiter. (Wollenberg et al. 2022)

4.2.1 Classification de puissance

La puissance des GCT est couramment classée selon l'échelle de Niedner, allant du groupe I (faible) au groupe IV (très puissant) (Niedner 2001).

Il est essentiel de maîtriser cette classification pour adapter la prescription, notamment en se souvenant que les classifications (américaine, française) peuvent différer. (Wollenberg et al. 2022)

Les GCT de très faible puissance (groupe I et II) sont à privilégier pour le traitement du visage et de la région des paupières, de même que chez l'enfant (qui requiert généralement des puissances inférieures à celles de l'adulte). (Wollenberg et al. 2016)

- **Activité faible (classe I)**
 - Hydrocortisone acétate (Crémicort®)
- **Activité modérée (classe II)**
 - Betaméthasone valérate (Betnelan®)
- **Activité forte (classe III)**
 - Mométasone furoate (Elocom®)
 - Betaméthasone dipropionate (Diprosone®)
 - Hydrocortisone butyrate (Locoïd®)
 - Methylprednisolone acéponate (Advantan®)
- **Activité très forte (classe IV)**
 - Clobétasol propionate (Dermovate®)

4.2.2 Modalités d'application

Bien qu'une application biquotidienne puisse être requise pour une réduction initiale rapide de l'inflammation, un traitement bien conduit avec un dosage correct une fois par jour peut suffire (Charman and Williams 2003).

Pour garantir une efficacité et une observance optimales, la stratégie thérapeutique doit être personnalisée et considérer plusieurs facteurs clés (Wollenberg et al. 2022) :

- Le choix de la molécule (en fonction de sa puissance).
- Le site d'application (une vigilance particulière est requise pour les zones à peau fine).
- Le stade évolutif de la DA.
- La durée du traitement.

4.2.3 Mécanisme d'action

L'action thérapeutique des CST est large. Elle repose sur la liaison à des récepteurs spécifiques au sein des cellules de l'immunité adaptative, ce qui conduit à une inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires responsables de la réaction eczémateuse. L'évaluation de la réponse thérapeutique est principalement axée sur l'amélioration progressive du prurit, et la réduction progressive de la posologie ne doit pas être entamée tant que le prurit n'est pas largement maîtrisé. L'objectif principal est d'utiliser le GCT de manière intensive pendant les poussées aiguës pour épargner le stéroïde sur le long terme. (Wollenberg et al. 2022)

4.2.4 Stratégies de traitement des poussées et proactives

- **Traitement des phases aiguës (réactif) :** dans les cas de poussées aiguës, il est préconisé d'utiliser des CST de puissance moyenne à forte afin d'obtenir un contrôle rapide de l'inflammation. Une fois cette phase aiguë maîtrisée, un relais peut être effectué vers des préparations de puissance moindre. L'application doit être maintenue dès les premières phases inflammatoires et poursuivie jusqu'à la guérison complète (Wollenberg et al. 2022)
- **Prévention des rechutes (proactif) :** afin de minimiser la fréquence des exacerbations et minimiser les risques de rechutes, une thérapie « proactive » est fortement suggérée chez les patients souffrant de récurrences fréquentes. Cette approche consiste à appliquer un CST sur les zones typiquement touchées, une à deux fois par semaine, même en l'absence de lésions cliniquement visibles. (Wollenberg et al. 2022)

L'efficacité des GCT peut être significativement augmentée par l'utilisation de bandages humides. L'application de GCT dilués sous ces pansements est recommandée pour de courtes périodes en cas de DA aiguë, permettant d'optimiser la pénétration et l'effet anti-inflammatoire. (Wollenberg et al. 2022)

4.2.5 Sécurité et dose thérapeutique

Le CST est une option thérapeutique sûre lorsque les doses recommandées sont respectées. La dose mensuelle moyenne d'un CST de puissance moyenne à élever, pouvant être administrée en toute sécurité, est estimée à (Galli et al. 2020):

- 15 g chez le nouveau-né.
- 30 g chez l'enfant.
- 60 à 90 g chez l'adulte.

4.2.6 Effets secondaires

Les effets indésirables locaux sont la principale préoccupation, se manifestant par divers changements cutanés qui nécessitent un suivi clinique (examen physique) régulier, surtout en cas d'utilisation prolongée de GCT puissants (Barnes, Kaya, and Rollason 2015) :

- Atrophie cutanée (amincissement).
- Télangiectasies
- Vergetures et cicatrices spontanées.
- Hypertrichose

L'utilisation inappropriée dans la zone des langes chez les nourrissons peut, de manière exceptionnelle, induire un granulome fessier infantile (Galli et al. 2020) L'utilisation prolongée et inappropriée de glucocorticoïdes topiques (GCT) puissants, notamment sur des zones cutanées sensibles telles que le visage ou les régions génitales, peut entraîner des complications iatrogènes, telles qu'une dermatite péri-orale de type rosacée (Hajar et al. 2015).

La plupart de ces effets disparaissent après l'arrêt du traitement, mais leur résolution peut nécessiter plusieurs mois. Une surveillance régulière des zones traitées est recommandée, surtout lors de l'utilisation d'agents plus puissants, et l'application prolongée de CTS doit être évitée afin de limiter l'apparition d'altérations cutanées. (Schmitt et al. 2011)

L'application proactive de CTS de puissance moyenne, une à deux fois par semaine jusqu'à 40 semaines, n'a pas montré d'effets indésirables significatifs dans les essais cliniques. (Schmitt et al. 2011)

L'évaluation du risque systémique lié aux corticostéroïdes topiques doit intégrer les facteurs d'absorption spécifiques à chaque patient. Une absorption accrue est observée chez les jeunes enfants du fait de leur rapport surface corporelle/poids plus élevé, et varie selon la zone d'application cutanée. Au-delà de ces considérations pharmacologiques, le clinicien doit gérer le scepticisme croissant d'une partie importante des patients concernant l'innocuité des glucocorticoïdes. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025)

4.2.7 Syndrome de dépendance et corticophobie

la corticophobie, définie comme la crainte irrationnelle des patients à l'égard des effets indésirables potentiels des corticostéroïdes topiques, représente un obstacle majeur à l'observance thérapeutique (Aubert-Wastiaux et al. 2011).

Bien que le profil de sécurité de ces molécules soit globalement favorable, cette appréhension demeure un défi important dans la prise en charge de la dermatite atopique. Il est dès lors primordial, dans le cadre de l'éducation thérapeutique, d'informer les patients sur les différences entre les classes de corticostéroïdes, de préciser les modalités d'application appropriées et de les rassurer de manière factuelle sur leur sécurité d'emploi, afin de prévenir le sous-traitement et d'optimiser l'efficacité thérapeutique.

4.2.8 Risques systémiques

Bien que les GCT puissants puissent induire une suppression de l'axe surrénalien par disponibilité systémique, ce risque s'atténue par la restauration rapide de la barrière cutanée. Le risque de complications oculaires (glaucome, cataracte) est faible avec l'application topique, y compris sur les paupières, contrairement aux effets décrits avec les glucocorticoïdes systémiques. (Wollenberg et al. 2022)

Une revue rapporte que l'absorption systémique des CTS, notamment pour les produits puissants ou très puissants, peut être suffisante pour provoquer des effets indésirables sur l'axe hypothalamo-hypophyse-surrénalien (HPA), bien que le risque demeure faible et augmente surtout en cas d'utilisation prolongée, sur de larges surfaces ou concomitante avec d'autres corticostéroïdes (Ellison et al. 2000).

4.2.9 Combinaison avec d'autres traitements locaux

L'association simultanée de GCT et d'inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC) au même endroit ne présente pas d'avantage démontré. Une stratégie efficace et rentable consiste à traiter les zones sensibles (visage, plis) avec les ITC pendant que les autres régions sont prises en charge par les GCT. L'utilisation initiale de GCT peut être envisagée avant l'introduction des ITC pour minimiser les réactions locales à ces derniers. (Wollenberg et al. 2022)

4.3 Immunomodulateurs

Elles regroupent notamment les inhibiteurs de la calcineurine, utilisés en topique pour réduire l'inflammation locale sans les effets secondaires des corticoïdes.

4.3.1 Inhibiteurs calcineurine

Pour pallier les effets indésirables des CTS lors d'un usage prolongé de nouvelles molécules ont été développé comme alternative : les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC).

Deux inhibiteurs topiques de la calcineurine, la pommade au tacrolimus (0,03% et 0,1%) et la crème au pimécrolimus (1%), sont autorisés pour le traitement de la DA. Leur efficacité a été prouvé dans de nombreux essais cliniques pour des utilisation à court terme et long terme. (Guttman-Yassky, Renert-Yuval, and Brunner 2025) (Wollenberg et al. 2022)

Ces molécules, inhibent l'activation des lymphocytes T dépendante de la calcineurine, ce qui bloque la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et des médiateurs impliqués dans la réponse inflammatoire de la dermatite atopique. ('Drugs for plaque psoriasis' 2024; Breuer, Werfel, and Kapp 2005)

Elles modulent également l'activité des mastocytes, tandis que le tacrolimus réduit à la fois le nombre et la capacité co-stimulatrice des cellules dendritiques épidermiques. ('Drugs for plaque psoriasis' 2024; Breuer, Werfel, and Kapp 2005)

Les (ITC) sont utilisés dans le traitement d'entretien et la prévention des rechutes de la (DA). Ils sont souvent introduits après une courte cure de corticostéroïdes topiques (CST) afin de maintenir la rémission. Les (ITC) sont recommandés en première intention sur les zones sensibles (visage, régions anogénitales, plis), ou chez les patients présentant des effets indésirables locaux liés aux corticoïdes topiques, comme l'atrophie cutanée. Ils permettent de limiter l'exposition prolongée aux corticoïdes tout en offrant une efficacité comparable pour le contrôle clinique de la dermatite atopique. (Chovatiya and Paller 2021).

Le tacrolimus est surtout utilisé dans les formes modérées à sévères, tandis que le pimécrolimus est plutôt réservé aux formes légères à modérées. Les ITC sont généralement considérés comme des traitements de seconde intention lorsque la réponse aux traitements topiques classiques est insuffisante ou que ceux-ci sont contre-indiqués. Des études ont montré que les ITC présentent une efficacité particulière sur les zones sensibles, notamment le visage, le cou et les plis, où les CST entraînent un risque accru d'effets secondaires. Trois études ont démontré une amélioration plus marquée au niveau du visage et du cou avec le pimécrolimus. (Sidbury et al. 2023) (Paller et al. 2005) (Fleischer et al. 2007) (Draeos et al. 2005)

L'application biquotidienne du tacrolimus (0,03 % chez l'enfant, 0,1 % chez l'adulte) ou du pimécrolimus s'est montrée plus efficace qu'une application quotidienne ou qu'un véhicule pour réduire l'inflammation, le prurit et la surface atteinte, tant chez l'adulte que chez l'enfant. (Breneman et al. 2008)

De plus, une application proactive deux à trois fois par semaine sur les zones à risque permet de diminuer les rechutes et de prolonger les périodes de rémission, sans effet indésirable significatif lors d'un suivi allant jusqu'à un an. (Breneman et al. 2008) (Thaci et al. 2010)

Le tacrolimus topique présente un rapport coût-efficacité favorable, notamment dans la DA modérée à sévère, et permet de réduire la fréquence des poussées ainsi que les coûts associés, en particulier chez l'enfant. Chez l'adulte, son efficacité est comparable à celle des CST pour le tronc et les extrémités, mais supérieure au niveau du visage et du cou (Chovatiya and Paller 2021). Les effets indésirables les plus fréquents sont des sensations locales de brûlure, picotement ou chaleur, transitoires. Ils surviennent surtout au début du traitement et tendent à s'atténuer après quelques applications ou après une courte phase de CST. Une pré-cure de corticoïdes peut être envisagée pour les poussées aiguës afin de réduire ces réactions. Les patients doivent être informés de ces effets pour éviter un arrêt prématuré du traitement. Des cas isolés de dermatite de contact allergique ou de réactions granulomateuses de type rosacée ont été rapportés (Chovatiya and Paller 2021). Contrairement aux CST, les ITC n'induisent pas d'atrophie cutanée, ne perturbent pas la synthèse du collagène et préservent l'épaisseur de la peau. Ils sont donc particulièrement adaptés pour une utilisation prolongée (Barbarot et al. 2018).

Les infections virales cutanées restent rares et transitoires, et aucune étude n'a montré d'augmentation significative de leur incidence. Sur le plan de la sécurité à long terme, des études de 4 ans pour le tacrolimus et de 5 ans pour le pimécrolimus ont confirmé leur bon profil

de tolérance, sans augmentation du risque de lymphome, de cancer cutané ou de photo-carcinogénicité, bien qu'une protection solaire soit recommandée. (Chovatiya and Paller 2021) Par ailleurs, les ITC ont une absorption systémique faible à négligeable, ne justifiant aucun contrôle sanguin régulier des concentrations plasmatiques. (Van Leent et al. 2002)

la méta-analyse montre que le tacrolimus 0,1% possède une efficacité comparable à celle d'un corticoïde topique de puissance modérée (hydrocortisone butyrate 0,1%), tandis que la concentration 0,03% est moins efficace que ce dernier mais supérieure à un corticoïde de faible puissance (hydrocortisone acétate 1%). Le pimécrolimus 1% démontre une efficacité supérieure au véhicule/placebo, mais reste globalement moins puissant que des corticoïdes topiques de puissance moyenne à élevés, ce qui justifie son emploi préférentiel dans les formes légères à modérées et sur des zones sensibles. (Ashcroft et al. 2005)

Les études incluses rapportent également des améliorations significatives de la qualité de vie, en particulier une réduction du prurit, des troubles du sommeil et de l'impact fonctionnel chez les patients traités par ITC par rapport au véhicule. En revanche, les taux d'infections cutanées ne diffèrent pas significativement de ceux observés avec les corticoïdes ou les véhicules. (Ashcroft et al. 2005)

Chez le nourrisson, l'efficacité et la sécurité du pimécrolimus 1% ont été évaluées dans un essai randomisé, en double insu, chez 251 enfants âgés de 3 à 23 mois présentant une dermatite atopique légère à très sévère. Les patients étaient répartis selon un ratio 4:1 entre un schéma basé sur le pimécrolimus et un traitement conventionnel avec véhicule, les deux groupes pouvant recevoir un corticoïde topique de puissance modérée en cas de poussée. (Kapp et al. 2002)

Après 6 mois, 67,6% des nourrissons du groupe pimécrolimus n'avaient présenté aucune poussée, contre 30,4% dans le groupe contrôle, et cette différence persistait à 12 mois (56,9% versus 28,3% sans poussée). L'utilisation globale de corticoïdes était significativement réduite : 63,7% des nourrissons traités par pimécrolimus n'ont pas eu recours aux corticoïdes pendant l'étude, contre 34,8% dans le groupe contrôle, traduisant un effet d'épargne stéroïdienne important. (Kapp et al. 2002)

Le pimécrolimus s'est également montré supérieur au véhicule pour le contrôle à long terme du prurit, des signes cliniques de la dermatite atopique et de l'évolution globale de la maladie chez le nourrisson. Sur le plan de la tolérance, il n'a pas été observé de différence cliniquement

significative dans l'incidence des effets indésirables entre les deux groupes, confirmant un bon profil de sécurité dans cette population très jeune. (Kapp et al. 2002)

5. TRAITEMENTS TOPIQUES INNOVANTS

Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes immunologiques et génétiques de la maladie ont conduit au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, plus ciblées et mieux tolérées. Ces traitements innovants, ouvrent de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité de vie des patients au long cours.

5.1 Inhibiteur JAK

Pour rappel, la DA implique une dysrégulation immunitaire. La voie de signalisation Janus kinase (JAK) - Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) est cruciale dans la transmission des signaux des cytokines qui provoquent l'inflammation et les démangeaisons. Les protéines JAK se lient à des récepteurs de cytokines à l'intérieur des cellules et lorsque ces cytokines (comme l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, l'IL-31) se lient à leurs récepteurs, les protéines JAK sont activées, elles vont phosphoryler les protéines STAT, qui se déplacent ensuite vers le noyau de la cellule pour activer la transcription des gènes. Les inhibiteurs JAK ont pour but de bloquer la voie de signalisation et ainsi réduire l'inflammation et le prurit. (Chovatiya and Paller 2021)

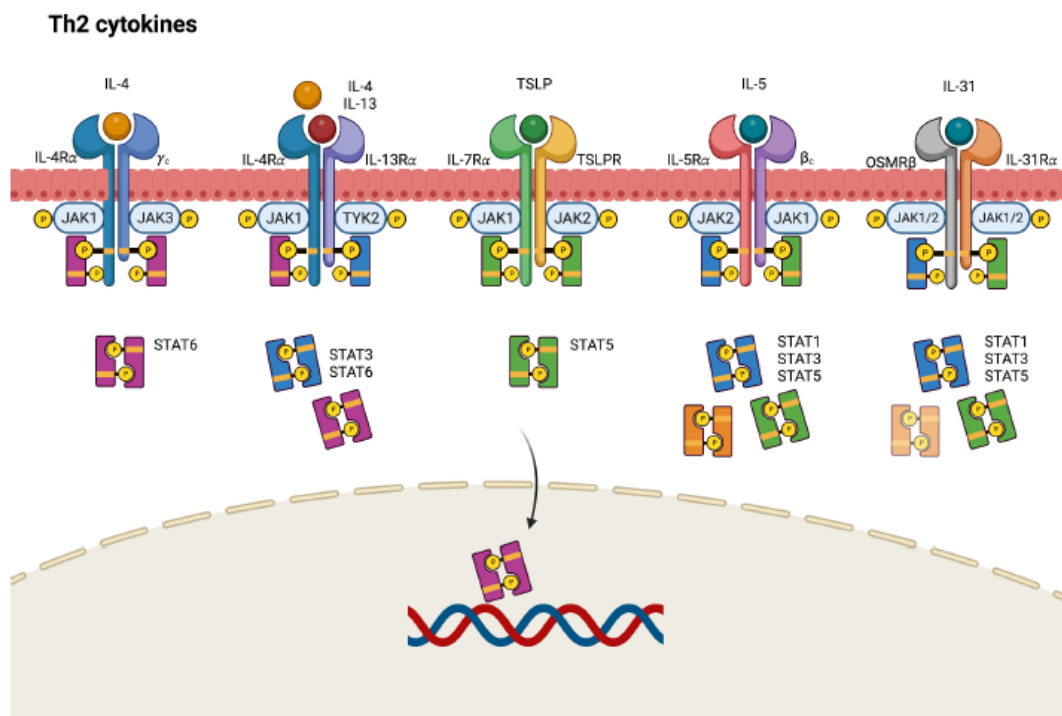


Figure 5 : Voie de signalisation JAK-STAT dans la réponse immunitaire de l'axe Th2 de la dermatite atopique. (Huang et al. 2022)

Ruxolitinib (JAK1/2) : c'est un inhibiteur sélectif des JAK 1 et JAK 2. La crème ruxolitinib à 1,5% a été approuvée par la FDA pour le traitement chronique à court terme et non continu de la DA légère à modérée. (Huang et al. 2022). Deux crèmes ruxolitinib ont été évaluées, une à 1,5% et à 0,75% sur une série d'essais cliniques de Phase 3 randomisés en double aveugle et contrôlés par véhicule appelés TRuE-AD1, TRuE-AD2 et TRuE-AD3. L'étude a duré 8 semaines traitant la DA légère à modérée. Ces essais ont inclus des patients âgés de 12 ans et plus. Les taux de réponses ont été définis par un IGA0/1 avec une réduction de 2 points, allant de 50,0% pour la crème 0,75% et 53,8% pour 1,5%, contre 7,6% à 10,7% pour le véhicule. Quant à celui des enfants de 2 à plus de 12 ans, il y a eu une efficacité avec la crème 1,5% avec un taux de réponses de 56,5% et 36,6% pour 0,75%, le véhicule a enregistré 10,8%. (Gallagher, Halperin-Goldstein, and Paller 2025) (Papp et al. 2021) (Papp et al. 2023) Il est noté que le ruxolitinib a induit une réduction significative des démangeaisons dans les 12 heures qui ont suivi l'application. (Huang et al. 2022) Ces résultats confirment une efficacité durable tout le long des 8 semaines et la sécurité du ruxolitinib topique pour traiter la DA. Cependant, cette crème n'est pas toujours autorisée en Europe pour le traitement de la DA. (Huang et al. 2022) D'autres études sont en cours pour évaluer davantage l'efficacité et la sécurité d'emploi de la crème pour traiter les formes modérées de la DA chez l'adulte (TRuE-AD4). (Gallagher, Halperin-Goldstein, and Paller 2025) (Stein Gold et al. 2025) (Eichenfield et al. 2025)

Delgocitinib (pan-JAK) : contrairement aux autres inhibiteurs JAK, le delgocitinib a un mode d'action pan-JAK, il inhibe les quatre membres de la famille JAK (JAK1, JAK2, JAK3, et TYK2). Cela lui confère une plus large inhibition de la cascade cytokiniques. (Huang et al. 2022). Le delgocitinib a fait l'objet de deux essais cliniques en phase 3 suivi d'une phase d'extension ouverte (open label extension) qui a duré 4 semaines. Dans les essais cliniques de delgocitinib, la gravité de la DA était évaluée à l'aide d'un score EASI modifié (mEASI), calculé sur les zones corporelles à l'exception de la tête et du cou, et l'endpoint principal était la variation moyenne en pourcentage du mEASI par rapport à l'inclusion. Pour le premier essai (JapicCTI-173554) d'une pommade à 0,5% fait sur des patients âgés de 16 ans et plus atteints de DA modérée à sévère, on a observé une réduction moyenne du score mEASI de -44,3% à quatre semaines alors qu'avec le placebo on note une aggravation de 1,7%. Le second essai (JapicCTI-184964) réalisé avec une pommade de 0,25% s'est fait sur une population pédiatrique (2 à moins de 16 ans) atteinte de DA légère à sévère. Les résultats montrent une réduction moyenne

du score mEASI de -39,3% tandis que le véhicule note une augmentation de 10,9%. (Gallagher, Halperin-Goldstein, and Paller 2025) (Nakagawa et al. 2020) De légers effets indésirables ont été notés mais ils sont bien tolérés, ils sont notamment cutanés et infectieux. Les plus notoires comprennent la rhinopharyngite, l'acné ou encore l'éruption varicelleuse de Kaposi. (Huang et al. 2022) En Europe, c'est le seul inhibiteur JAK topique qui a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la DA. Le médicament est commercialisé sous le nom Anzupgo®, il est indiqué pour traiter l'eczéma chronique des mains modéré à sévère chez l'adulte, dans le cas où les corticostéroïdes topiques sont insuffisants ou encore inappropriés. Ce médicament n'est pas remboursé par l'INAMI en Belgique. (Agency 2024)

Brepocitinib (PF-06700841) : c'est un inhibiteur qui cible JAK1 et TYK2, il fait encore l'objet des études. La crème a été évaluée dans un essai clinique de phase 2 sur une période de 6 semaines chez des patients entre 12 et 75 ans qui souffrent de DA légère à modérée. Le but de cet essai était de déterminer la dose ainsi que la fréquence d'administration (une fois par jour, deux fois par jour). L'étude montre une efficacité dose-dépendante. Pour la crème à 1%, on note une réduction moyenne du EASI de -75% pour une administration deux fois par jour et -70,1% pour une administration une fois par jour. Pour une dose de 3% administrée une fois par jour, on observe un résultat de -67,9%. La dose 0,3% est aussi efficace avec une réduction de -58,6% pour une administration une fois par jour. Il faut noter que les résultats montrent aussi une réponse forte au placebo, le véhicule affiche une réduction de -47,6%. Cependant, toutes les doses de Brepocitinib se sont révélées supérieures au véhicule, validant l'efficacité de la molécule active, notamment la dose de 1%, deux fois par jour. (Chovatiya and Paller 2021) (Landis et al. 2022)

Tofacitinib (Gel/Crème) : ce traitement est surtout connu pour son utilisation orale, il cible l'inhibition de JAK 1 et JAK 3. Une formulation topique a fait l'objet d'études, dans un essai clinique de phase 2a sur des adultes atteints de la DA légère à modérée pendant 4 semaines. Le critère principal était le changement en pourcentage du score à la 4^{ème} semaine. (Huang et al. 2022). La pommade de tofacitinib à 2% qui est administrée 2 fois par jour a prouvé son efficacité élevée, entraînant une réduction considérable du EASI -81,7%. Quant au groupe du placebo il a tout de même montré une réduction de -29,9%. Il est noté que les patients ont une bonne tolérance du traitement sans effets indésirables graves durant la durée de l'étude. (Huang et al. 2022) (Bissonnette et al. 2016)

En comparaison, les inhibiteurs JAK topiques, tels que le delgocitinib et le ruxolitinib crème, offrent une application locale, qui limite l'exposition systémique et réduit le risque d'effets

secondaires graves (comme des infections, des anomalies hématologiques ou des complications thrombo-emboliques). Cette administration ciblée permet de maintenir une efficacité locale tout en améliorant le profil de sécurité, ce qui constitue un avantage notable par rapport aux JAK oraux, bien que le recul à long terme sur les topiques reste limité et nécessite des études supplémentaires. (McGuigan and Shirley 2025)

Malgré leur efficacité reconnue, le recul sur la sécurité à long terme reste peu étudié. Il est important de surveiller les patients afin de détecter les effets secondaire potentiels. Il est primordial que les études en conditions réelles doivent se poursuivre et de mener des comparaisons directes entre les différentes molécules pour optimiser les stratégies de traitement.

5.2 Inhibiteur PDE4

La phosphodiesterase 4 (PDE4) est un régulateur clé de la production de cytokines inflammatoires dans la DA par la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC). (Jimenez et al. 2001)

Le mécanisme d'action de ce traitement repose sur l'inhibition de la PDE4, l'enzyme PDE4 est impliquée dans la dégradation de l'AMPC en AMP. L'AMP induit la production de médiateurs pro-inflammatoires (*TNF- α* , *IFN- γ* , *IL-17*, et *IL-23*) ainsi que la prolifération des cellules immunitaires. (Li, Zuo, and Tang 2018)

L'activité de la PDE4 est accrue dans les cellules inflammatoires circulantes des patients atteints de DA, et l'inhibition de la PDE4 dans les monocytes in vitro a démontré une réduction de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Une formulation topique d'inhibiteur de la PDE4 pourrait répondre au besoin d'une inhibition ciblée de l'inflammation dans les maladies cutanées tout en évitant les effets secondaires indésirables. (Jimenez et al. 2001) (Paller et al. 2016)

Crisaborole : c'est le premier inhibiteur topique de la PDE4, à être approuvé pour la DA aux États-Unis. Son mécanisme général est également basé sur l'inhibition de l'enzyme PDE4 pour élever les taux d'AMPC, réduisant ainsi l'inflammation cutanée. Il a été associé à une réduction de l'expression des chimiokines (comme CCL17, CCL18 et CCL22) qui sont impliquées dans l'attraction des cellules inflammatoires, notamment des neutrophiles, dans la peau. Il est souvent utilisé comme alternative aux corticostéroïdes topiques ou aux inhibiteurs de la calcineurine. (Takahashi et al. 2024)

Les données cliniques et précliniques indiquent que le crisaborole est efficace pour le traitement de la DA légère à modérée chez les adultes et les enfants de deux ans et plus (ou plus jeunes dans certaines régions). Deux études de phase 3 (AD-301 et AD-302) ont évalué l'efficacité et la sécurité de la pommade au crisaborole, un inhibiteur topique de la PDE4, chez des patients enfants et adultes atteints de dermatite atopique légère à modérée. (Paller et al. 2016) ('Crisaborole for atopic dermatitis' 2019)

Ce sont deux études cliniques multicentriques, randomisée en double aveugle, contrôlées par véhicule, réalisées sur une population qui a 2 ans et plus, les patients diffèrent entre les 2 essais. Le traitement est appliqué 2 fois par jour pendant 28 jours. Les résultats exprimés en IGA0/1 montrent dans l'étude AD-301 une hausse de 32,8% pour 25,4% pour le placebo. Alors que l'étude AD-302 on observe 31,4% pour 18,0% pour le placebo. On a une amélioration précoce et durable du prurit dès le huitième jour, ainsi que des signes cliniques tels que l'érythème, excoriation et lichénification. (Paller et al. 2016) ('Crisaborole for atopic dermatitis' 2019)

Le traitement présente un profil de sécurité favorable ; les effets indésirables étaient rares et principalement légers à modérés, la douleur au site d'application étant la plus fréquente (4,4 % des patients). La faible absorption systémique du crisaborole limite le risque d'effets secondaires liés aux inhibiteurs oraux de PDE4 comme l'aprémilast, ou on peut observer des troubles gastro-intestinaux tel que la diarrhée et les nausées, des infections respiratoires et une perte de poids (Psoriasis 2018) (Issa et al. 2025).

Le taux d'interruption du traitement était faible et similaire à celui du placebo. La principale limitation des études reste leur courte durée, restreignant l'évaluation de la sécurité à long terme. (Paller et al. 2016)

Cependant, ce n'est plus un médicament autorisé pour la commercialisation dans l'UE, malgré sa large utilisation dans d'autres pays comme les États-Unis. (Agency 2020)

Le Difamilast : c'est un nouvel inhibiteur sélectif de la (PDE4), qui cible le sous-type PDE4B. Dans le contexte de la DA, il est appliqué par voie topique pour augmenter les niveaux intracellulaires d'AMP cyclique (AMPC), ce qui confère un effet anti-inflammatoire localisé et non stéroïdien. (Takahashi et al. 2024)

L'étude principale révèle que le difamilast exerce son mécanisme d'action en supprimant la production IL-4 par les basophiles qui infiltrent la peau lésée. L'IL-4 est une cytokine fondamentale dans la réponse (Th2) caractérisant la DA. (Takahashi et al. 2024)

En ciblant cette production d'IL-4 via l'inhibition de la phosphorylation de l'ERK dans ces basophiles, le difamilast améliore les signes et symptômes cliniques de la DA dont le prurit. Son application topique vise à minimiser les effets secondaires systémiques (comme les troubles gastro-intestinaux) qui peuvent survenir avec les inhibiteurs de PDE4 oraux. (Takahashi et al. 2024)

Le difamilast (vendu sous le nom de *Moizerto*® au Japon) bien qu'il ait démontré des résultats cliniques positifs en phase 3 et qu'il ait obtenu son autorisation de fabrication et de commercialisation au Japon en septembre 2021, il ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché de la part de l'EMA.

Roflumilast : Il a fait l'objet d'essais cliniques de phase 3 chez des patients adultes et adolescents (plus de 6 ans) atteints de DA dont la gravité est de légère à modérée. Deux essais avaient pour but d'évaluer une crème à 0,15% pour une durée de 4 semaines et on note au niveau du score IGA0/1 avec ≥ 2 points de réduction qui varie de 28,9% à 32,8%, largement supérieur au véhicule 12,0% à 15,2%. De même une étude a été faite sur une population pédiatrique 2 à 6 ans. Pour cette étude la concentration est de 0,05% sur 4 semaines, et on observe un taux de 25,4% contre 10,7% pour le placebo. (Gallagher, Halperin-Goldstein, and Paller 2025) (Simpson et al. 2024) Les données actuelles indiquent qu'il pourrait avoir un effet anti-prurigineux (anti-démangeaisons) plus important que les inhibiteurs de la PDE4 autorisés jusqu'à présent, ce qui en fait une perspective très prometteuse. (Medizinonline 2022) Il est autorisé par la FDA, mais pas encore par l'EMA pour traiter la DA.

Les sources consultées soulignent le rôle prometteur des inhibiteurs topiques de la PDE4, tels que le crisaborole et le difamilast, dans la prise en charge de la DA légère à modérée. Ces résultats représentent une avancée thérapeutique intéressante. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux évaluer leur utilisation à long terme et définir leur place optimale dans une stratégie de traitement plus large, incluant par exemple l'alternance ou l'association avec d'autres traitements topiques.

5.3 Agoniste récepteur d'aryl hydrocarbure (AhR)

Le facteur de transcription AHR (*aryl hydrocarbon receptor*) est activé par la liaison à un ligand et appartient à la famille des protéines bHLH-PAS (basic helix-loop-helix/PER-ARNT-SIM). Il peut être activé par une grande variété de ligands exogènes, notamment des polluants environnementaux tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les dioxines (Edamitsu et al. 2022)

Deux mécanismes principaux régulent l'activité de l'AHR : la dégradation protéasomale de la protéine AHR et un rétrocontrôle négatif assuré par le répresseur de l'AHR (AHRR). L'AHRR, gène cible de l'AHR, inhibe l'activité de ce dernier en entrant en compétition pour la dimérisation avec ARNT. (Edamitsu et al. 2022)

Parmi ces facteurs, l'exposition aux polluants atmosphériques constitue un risque reconnu pour le développement ou l'aggravation de la DA. Les particules fines (PM), issues de la combustion de combustibles fossiles, sont associées à une aggravation des symptômes et à des démangeaisons. (Roberts 2021) (Ngoc et al. 2017) Les particules fines contiennent des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), qui sont des ligands de l'AHR et induisent l'expression de CYP1A1 dans les kératinocytes. (Kim et al. 2021) Le tabagisme actif ou passif est également lié à une prévalence accrue de la DA, en raison de la présence de HAP et autres composés chimiques (Mueller et al. 2011). Ces données soutiennent l'hypothèse que l'activation de l'AHR par les polluants contribue à la pathogenèse de la DA. Le tapinarof, agoniste du récepteur des hydrocarbures aromatiques (AhR), agit en réduisant les cytokines Th2 pro-inflammatoires, en renforçant la barrière cutanée et en diminuant le stress oxydatif, offrant ainsi une thérapie topique non stéroïdienne efficace adaptée aux enfants comme aux adultes. (Silverberg et al. 2024)

Des essais cliniques de phase III ADORING 1 et 2 ont évalué l'efficacité et la sécurité de la crème de tapinarof 1 % appliquée une fois par jour chez des patients de 2 à 81 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère pendant 8 semaines. Le tapinarof a montré une efficacité significative par rapport au placebo, avec un taux de réponse (VIGA-AD 0/1) de 45,4% et 46,4% dans les études 1 et 2, alors que le placebo est à 13,9% et 18,0%. (Silverberg et al. 2024)

ADORING 3 est une extension ouverte de phase III ayant évalué le tapinarof crème 1 % une fois par jour pendant 48 semaines chez 728 patients adultes et enfants à partir de 2 ans atteints de dermatite atopique. Le traitement était adapté au score vIGA-AD : les patients avec un score ≥ 1 recevaient le tapinarof jusqu'à obtention d'une peau claire (vIGA-AD 0), puis le traitement était interrompu et la durée de l'intervalle sans traitement était suivie, avec reprise en cas de rechute (vIGA-AD ≥ 2). (Bissonnette et al. 2025)

Au cours des 48 semaines, 51,9 % des patients ont atteint au moins une fois une clairance complète (vIGA-AD 0) et 81,6 % un score vIGA-AD 0/1. Après la première clairance et l'arrêt du traitement, la durée moyenne du premier intervalle sans traitement était de 79,8 jours consécutifs, suggérant un effet de rémission intéressant. (Bissonnette et al. 2025)

Le profil de tolérance à long terme est resté favorable, sans nouveau signal de sécurité ; les effets indésirables les plus fréquents étaient la folliculite (12,1 %), la nasopharyngite (6,9 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (6,9 %), généralement d'intensité légère à modérée. (Silverberg et al. 2024) (Bissonnette et al. 2025)

Bien qu'il soit approuvé par la FDA pour traiter la DA, la crème tapinarof n'a pas encore eu une autorisation de mise sur le marché par l'EMA pour cette maladie. (Silverberg et al. 2024)

Tableau 3 : Récapitulatif des traitements innovants

Molécules	Classe / cible principale	Indication / population étudiée	Données d'efficacité principales	Données de tolérance / safety principales
Ruxolitinib 1,5% (crème)	Inhibiteur JAK1/JAK2 topique	DA légère à modérée chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (≥ 2 ans)	Essais TRuE-AD1/2/3 : IGA 0/1 $\approx 50-54\%$ (adulte/ado) et 56% (enfant 1,5%) vs $8-11\%$ véhicule ; amélioration rapide du prurit et contrôle durable sur 52 semaines.	Profil de sécurité global favorable ; EI surtout locaux et légers (érythème, prurit, douleur au site d'application) ; faible exposition systémique, pas de signal majeur de toxicité grave.
Delgocitinib (pommade/crème)	Inhibiteur pan-JAK (JAK1/2/3, TYK2) topique	DA légère à sévère, enfant et adulte (AMM EMA pour eczéma chronique des mains modéré à sévère)	JapicCTI-173554 (adulte 0,5%) : mEASI $-44,3\%$ vs $+1,7\%$ placebo JapicCTI-184964 (enfant 0,25%) : mEASI $-39,3\%$ vs $+10,9\%$ placebo.	EI principalement cutanés ou infectieux (rhinopharyngite, acné, infections cutanées), généralement légers ; pas de toxicité systémique majeure rapportée.
Crisaborole 2% (pommade)	Inhibiteur PDE4 topique	DA légère à modérée ≥ 2 ans	AD-301 : IGA 0/1 $32,8\%$ vs $25,4\%$ placebo	Bonne tolérance globale ; douleur/brûlure au site d'application $\approx$

		(AD-301, AD-302)	AD-302 : 31,4% vs 18,0% ; amélioration précoce du prurit dès J8.	4–5% ; faible absorption systémique ; taux d'arrêt faible et proche du placebo.
Difamilast (crème)	Inhibiteur sélectif PDE4B topique	DA légère à modérée, enfant et adulte (AMM Japon)	Phase 3 : succès IGA et réduction EASI significativement supérieurs au véhicule à 4 semaines ; maintien de l'efficacité en extension 52 semaines.	EI le plus souvent légers (aggravation de DA, folliculite), sans signal de toxicité grave à long terme.
Roflumilast crème 0,15% / 0,05%	Inhibiteur PDE4 topique	DA légère à modérée chez l'adulte, l'ado (0,15%) et l'enfant 2–5 ans (0,05%)	INTEGUMENT-1/2 : vIGA-AD 0/1 ≈ 28,9–32,8% vs 12–15% véhicule INTEGUMENT-PED : 25,4% vs 10,7%, avec EASI-75 plus fréquent ; effet anti-prurigineux rapide.	Profil de tolérance favorable ; peu d'EI locaux ; pas de signal systémique majeur ; approuvé FDA, pas encore EMA.
Tapinarof 1% (crème)	Agoniste du récepteur AhR	DA modérée à sévère chez l'adulte et l'enfant (2–81 ans, ADORING 1/2/3)	ADORING 1/2 (8 sem.) : vIGA-AD 0/1 45,4% et 46,4% vs 13,9% et 18,0% placebo. ADORING 3 (48 sem.) : 81,6% vIGA-AD 0/1, 51,9% vIGA-AD 0, avec intervalle sans traitement moyen d'environ 80 jours.	EI fréquents : folliculite (~12%), nasopharyngite et IVRS (~7%), généralement légers ; pas de nouveau signal de sécurité en long terme ; approuvé FDA, pas encore EMA.

6. PERSPECTIVES

Le prise en charge de la DA évolue considérablement grâce aux progrès faits dans la compréhension de la physiopathologie et des cibles à inhiber. Nous sommes passées d'une approche relativement court terme, à une stratégie bien plus ciblée et personnalisée et surtout compatible avec le long terme.

Les corticoïdes topiques et les inhibiteurs de la calcineurine demeurent la pierre angulaire du traitement de première ligne dans les recommandations européennes actuelles.

Le développement des inhibiteur PDE4 topiques a permis d'explorer une approche ciblée qui présente une meilleure sécurité. Et dans cet arsenal thérapeutique qui ne cesse de s'étoffer, s'ajoute les inhibiteurs des JAK topiques, perçue comme une véritable révolution grâce à leur capacité de neutraliser les cytokines clés de l'inflammation garantissant une rapidité d'action permettant de soulager le prurit.

Cependant, en dépit de l'avènement de ces traitements topiques ciblés, ainsi que leur indéniable efficacité, des questions se soulèvent par rapport à leur accessibilité à cause de leur cout élevé, réduisant ainsi les chances de l'ajouter dans l'algorithme thérapeutique des patients. De plus, bien qu'efficace, il y a une certaine réserve sur leur profil de sécurité à long terme, des études supplémentaires sont nécessaire pour évaluer l'observance en vie réelle auprès des patients pour étudier potentiellement des effets secondaires.

Bien que ces avancées aient transformé la prise en charge de la DA, de nombreuses pistes restent encore à explorer pour optimiser les traitements topiques vers une approches plus intelligente ouvrant la voie à de nouvelles perspectives. Le développement de nouveau système d'administration, qualifié comme intelligent, pourrait permettre de mieux cibler la zone lésée.

Des études ont été mené de ce côté-là, notamment sur des liposomes chargés de corticostéroïdes (17-valérate de bétaméthasone (BMV), un corticostéroïde de puissance modérée) (Fason and Tying 2025). Pour rappel, les liposomes, qui sont composés de phospholipides, ont une forte affinité pour la couche cornée ce qui permet une absorption accrue. (Fason and Tying 2025)

L'évaluation pharmacodynamique de cette formule liposomale a montré une activité supérieure à celles des crèmes qu'on trouve dans le commerce. Les résultats énoncent une rétention de

2,68 à 3,22 fois supérieure dans l'épiderme et la couche cornée par rapport aux crèmes DFV et BMV. (Fason and Tying 2025)

Les chercheurs ont émis l'hypothèse que le résultat est dû à une absorption systémique réduite. Un essai sur les modèles de rats a été réalisé, atteint de DA induite par le dinitrofluorobenzène, et on a noté une diminution de grattage, d'érythème. (Fason and Tying 2025)

D'autres études ont été réalisées sur le chitosane, un biopolymère qui a été mis en avant grâce à ses nombreuses propriétés (Chuah et al. 2023) :

- Antimicrobiennes : qui est idéale pour contrôler la prolifération de *S. aureus*.
- Antioxydante : pour combattre le stress oxydatif.
- Biocompatibilité : bien toléré par l'organisme, idéal pour le long terme.

Il a été dérivé sous plusieurs systèmes d'administration : Nanoparticules, hydrogels, film, nanoparticules...(Chuah et al. 2023)



Figure 6 : Systèmes d'administration de médicaments à base de chitosane pour le traitement de la dermatite atopique. (Chuah et al. 2023)

Des nanoparticules ont été chargées d'hydrocortisone et d'hydroxytyrosol et on a noté une pénétration bien plus profonde ainsi qu'une concentration plus élevée du traitement dans l'épiderme. (Fason and Tying 2025)

Ces résultats pourraient permettre de diminuer les doses et les fréquences d'application du médicament et par conséquent diminué le risque d'effets indésirables. L'administration répétée de corticoïdes induit l'hypocalcémie et l'hyperglycémie. (Fason and Tying 2025)

Sur des modèles de rats, il a été appliqué de l'hydrocortisone de façon répétée et il a été rapporté une réduction significative du calcium sérique et une augmentation du glucose, mais avec des nanoparticule HC-HT aucun dérèglement biochimique n'a été observé. Cela démontre que ce nouveau système d'administration à base de nanoparticules diminuer les effets indésirables systémiques des corticostéroïdes, en augmentant leur pénétration cutanée. (Fason and Tying 2025)

L'étude a été menée sur le tacrolimus qui a un poids moléculaire élevé et une faible solubilité dans l'eau, limitant sa perméabilité. La dose thérapeutique est atteinte qu'avec de grandes quantités de tacrolimus topique, qui implique l'augmentation du risque d'irritation. Les nanoparticules de Chitosane ont été utilisées comme vecteur pour le tacrolimus. La solution de nanoparticule a démontré une grande rétention du médicament sur la peau en comparaison avec la crème commercialisée. La DA a été gérée avec succès sur des modèles de rats atteints de DA, avec une dose bien inférieure dans la solution que la crème. (Fason and Tying 2025) (Chuah et al. 2023)

Des nanoparticules de chitosane ont été utilisées comme vecteur pour le tacrolimus. La solution de nanoparticules a conduit à une plus grande rétention du médicament dans la couche cornée, l'épiderme et le derme par rapport à la crème disponible dans le commerce. Chez les modèles de rats atteints de DA induite, la DA a été gérée avec succès grâce à la solution de nanoparticules contenant un tiers de la dose présente dans la crème disponible dans le commerce. (Fason and Tying 2025)

METHODOLOGIE

Ce mémoire bibliographique a pour objectif de recenser et d'analyser l'ensemble des données issues de la littérature scientifique portant sur l'efficacité des traitements topiques conventionnels et innovants utilisés dans la prise en charge de la dermatite atopique.

Pour la rédaction de ce travail, j'ai principalement consulté des articles scientifiques disponibles en ligne. Les principales bases de données exploitées incluent PubMed, complétées par des plateformes de périodiques telles que ScienceDirect, SpringerLink et Wiley Online Library. Des sites de référence, notamment le CBIP, la Cochrane Library et Google Scholar, ont également été mobilisés.

Afin de garantir une mise à jour conforme aux connaissances scientifiques actuelles, la sélection des références s'est concentrée sur des publications parues entre 2020 et 2025, particulièrement pour les études portant sur les traitements innovants. Toutefois, certaines sources antérieures ont été intégrées pour replacer dans leur contexte les approches thérapeutiques conventionnelles, dont l'efficacité est établie depuis plusieurs années.

Les mots-clés « Atopic dermatitis topical », « Atopic dermatitis treatment », « Topical therapies AD » et « Innovative treatments eczema » ont servi de base à la recherche bibliographique, affinée grâce aux outils booléens "MeSH", "AND" et "OR".

Enfin, la table des matières et les tableaux ont été élaborés à l'aide du logiciel Microsoft Word, et la bibliographie a été générée à l'aide du logiciel de gestion bibliographique EndNote.

Une intelligence artificielle a été utilisée lors de la relecture pour apporter des corrections orthographiques et grammaticales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Agency, European Medicines. 2020. 'Staquis : EPAR – Medicine overview'.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/staquis>.
- . 2024. 'Anzupgo – EPAR – Medicine overview'.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/anzupgo>.
- Ashcroft, D. M., P. Dimmock, R. Garside, K. Stein, and H. C. Williams. 2005. 'Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials', *Bmj*, 330: 516.
- Aubert-Wastiaux, H., L. Moret, A. Le Rhun, A. M. Fontenoy, J. M. Nguyen, C. Leux, L. Misery, P. Young, M. Chastaing, N. Danou, P. Lombrail, F. Boralevi, J. P. Lacour, J. Mazereeuw-Hautier, J. F. Stalder, and S. Barbarot. 2011. 'Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency', *Br J Dermatol*, 165: 808-14.
- Barbarot, S., S. Auziere, A. Gadkari, G. Girolomoni, L. Puig, E. L. Simpson, D. J. Margolis, M. de Bruin-Weller, and L. Eckert. 2018. 'Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey', *Allergy*, 73: 1284-93.
- Barnes, L., G. Kaya, and V. Rollason. 2015. 'Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review', *Drug Saf*, 38: 493-509.
- Belloni, G., S. Pinelli, and S. Veraldi. 2005. 'A randomised, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MAS063D (Atopiclair) in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis', *Eur J Dermatol*, 15: 31-6.
- Bhutta, B. S., and W. Hafsi. 2025. 'Cheilitis.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL)).
- Bieber, T. 2022. 'Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease', *Nat Rev Drug Discov*, 21: 21-40.
- Bissonnette, R., K. A. Papp, Y. Poulin, M. Gooderham, M. Raman, L. Mallbris, C. Wang, V. Purohit, C. Mamolo, J. Papacharalambous, and W. C. Ports. 2016. 'Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial', *Br J Dermatol*, 175: 902-11.
- Bissonnette, R., L. Stein Gold, L. Kircik, E. L. Simpson, L. F. Eichenfield, J. Browning, A. A. Hebert, A. F. Alexis, W. Soong, S. C. Piscitelli, A. M. Tallman, D. S. Rubenstein, P. M. Brown, and J. I. Silverberg. 2025. 'Skin clearance, duration of treatment-free interval, and safety of tapinarof cream 1% once daily: Results from ADORING 3, a 48-week

- phase 3 open-label extension trial in adults and children down to 2 years of age with atopic dermatitis', *J Am Acad Dermatol*, 93: 707-14.
- Böhme, M., A. Svensson, I. Kull, and C. F. Wahlgren. 2000. 'Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit?', *J Am Acad Dermatol*, 43: 785-92.
- Breneman, D., A. B. Fleischer, Jr., W. Abramovits, J. Zeichner, M. H. Gold, R. S. Kirsner, T. F. Shull, A. W. Crowe, E. Jaracz, and J. M. Hanifin. 2008. 'Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle', *J Am Acad Dermatol*, 58: 990-9.
- Breuer, K., T. Werfel, and A. Kapp. 2005. 'Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis', *Am J Clin Dermatol*, 6: 65-77.
- Charman, C., and H. Williams. 2003. 'The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis', *Clin Dermatol*, 21: 193-200.
- Chovatiya, R., and A. S. Paller. 2021. 'JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis', *J Allergy Clin Immunol*, 148: 927-40.
- Chuah, L. H., H. L. Loo, C. F. Goh, J. Y. Fu, and S. F. Ng. 2023. 'Chitosan-based drug delivery systems for skin atopic dermatitis: recent advancements and patent trends', *Drug Deliv Transl Res*, 13: 1436-55.
- 'Crisaborole for atopic dermatitis'. 2019. *Aust Prescr*, 42: 211.
- Draelos, Z., A. Nayak, D. Pariser, J. L. Shupack, K. Chon, B. Abrams, and C. F. Paul. 2005. 'Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison', *J Am Acad Dermatol*, 53: 602-9.
- 'Drugs for plaque psoriasis'. 2024. *Med Lett Drugs Ther*, 66: 153-60.
- Edamitsu, T., K. Taguchi, R. Okuyama, and M. Yamamoto. 2022. 'AHR and NRF2 in Skin Homeostasis and Atopic Dermatitis', *Antioxidants (Basel)*, 11.
- Eichenfield, L. F., M. Boguniewicz, C. T. Lauren, D. Y. M. Leung, M. L. Levy, L. C. Schneider, E. C. Siegfried, W. L. Tom, and A. S. Paller. 2024. 'Systemic Therapy for Atopic Dermatitis in Children and Adolescents: A US Expert Consensus', *Dermatology*, 240: 897-909.
- Eichenfield, L. F., L. F. Stein Gold, E. L. Simpson, A. L. Zaenglein, A. W. Armstrong, M. M. Tollefson, W. Soong, L. Wine Lee, A. R. Devani, S. B. Forman, D. D. Siri, H. Kallender, B. Angel, Q. Li, X. Chen, and A. S. Paller. 2025. 'Efficacy and safety of ruxolitinib cream in children aged 2 to 11 years with atopic dermatitis: Results from

- TRuE-AD3, a phase 3, randomized double-blind study', *J Am Acad Dermatol*, 93: 689-98.
- Eichenfield, L. F., S. Stripling, S. Fung, A. Cha, A. O'Brien, and L. A. Schachner. 2022. 'Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting', *Paediatr Drugs*, 24: 293-305.
- Elias, P. M. 2022. 'Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis', *Ann Allergy Asthma Immunol*, 128: 505-11.
- Ellison, J. A., L. Patel, D. W. Ray, T. J. David, and P. E. Clayton. 2000. 'Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis', *Pediatrics*, 105: 794-9.
- Fason, C., and S. K. Tyring. 2025. 'Nanodermatology', *Skin Therapy Lett*, 30: 8-11.
- Fleischer, A. B., Jr., W. Abramovits, D. Breneman, and E. Jaracz. 2007. 'Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis', *J Dermatolog Treat*, 18: 151-7.
- Gallagher, K., S. Halperin-Goldstein, and A. S. Paller. 2025. 'New treatments in atopic dermatitis update', *Ann Allergy Asthma Immunol*, 135: 498-510.e10.
- Galli, E., B. Cinicola, R. Carello, S. Caimmi, G. Brindisi, G. De Castro, A. M. Zicari, M. A. Tosca, S. Manti, A. Martelli, M. Calvani, C. Cravidi, G. L. Marseglia, F. Cardinale, M. Miraglia Del Giudice, C. Caffarelli, and M. Duse. 2020. 'Atopic dermatitis', *Acta Biomed*, 91: e2020011.
- Galli, E., I. Neri, G. Ricci, E. Baldo, M. Barone, A. Belloni Fortina, R. Bernardini, I. Berti, C. Caffarelli, E. Calamelli, L. Capra, R. Carello, F. Cipriani, P. Comberiati, A. Diociaiuti, M. El Hachem, E. Fontana, M. Gruber, E. Haddock, N. Maiello, P. Meglio, A. Patrizi, D. Peroni, D. Scarponi, I. Wielander, and L. F. Eichenfield. 2016. 'Consensus Conference on Clinical Management of pediatric Atopic Dermatitis', *Ital J Pediatr*, 42: 26.
- Givler, D. N., H. M. Saleh, and A. Givler. 2025. 'Pityriasis Alba.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL)).
- Guttman-Yassky, E., Y. Renert-Yuval, and P. M. Brunner. 2025. 'Atopic dermatitis', *Lancet*, 405: 583-96.

- Hajar, T., Y. A. Leshem, J. M. Hanifin, S. T. Nedorost, P. A. Lio, A. S. Paller, J. Block, and E. L. Simpson. 2015. 'A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses', *J Am Acad Dermatol*, 72: 541-49.e2.
- Hanifin, J. M., M. Thurston, M. Omoto, R. Cherill, S. J. Tofte, and M. Graeber. 2001. 'The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group', *Exp Dermatol*, 10: 11-8.
- Hello, M., H. Aubert, C. Bernier, A. Néel, and S. Barbarot. 2016. '[Atopic dermatitis of the adult]', *Rev Med Interne*, 37: 91-9.
- Huang, I. H., W. H. Chung, P. C. Wu, and C. B. Chen. 2022. 'JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review', *Front Immunol*, 13: 1068260.
- Issa, N. T., J. Wang, A. Hanly, M. Ho, S. Obagi, G. Damiani, J. Q. Del Rosso, Y. Kang, and C. G. Bunick. 2025. 'Structural Insights: What Makes Some PDE4 Inhibitors More Effective in Inflammatory Dermatoses', *J Clin Aesthet Dermatol*, 18: 18-21.
- Jimenez, J. L., C. Punzón, J. Navarro, M. A. Muñoz-Fernández, and M. Fresno. 2001. 'Phosphodiesterase 4 inhibitors prevent cytokine secretion by T lymphocytes by inhibiting nuclear factor-kappaB and nuclear factor of activated T cells activation', *J Pharmacol Exp Ther*, 299: 753-9.
- Kapp, A., K. Papp, A. Bingham, R. Fölster-Holst, J. P. Ortonne, P. C. Potter, W. Gulliver, C. Paul, S. Molloy, N. Barbier, M. Thurston, and Y. de Prost. 2002. 'Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug', *J Allergy Clin Immunol*, 110: 277-84.
- Kim, B. E., J. Kim, E. Goleva, E. Berdyshev, J. Lee, K. A. Vang, U. H. Lee, S. Han, S. Leung, C. F. Hall, N. R. Kim, I. Bronova, E. J. Lee, H. R. Yang, D. Y. Leung, and K. Ahn. 2021. 'Particulate matter causes skin barrier dysfunction', *JCI Insight*, 6.
- Kim, J., B. E. Kim, and D. Y. M. Leung. 2019. 'Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications', *Allergy Asthma Proc*, 40: 84-92.
- Landis, M. N., M. Arya, S. Smith, Z. Draelos, L. Usdan, S. Tarabar, V. Pradhan, S. Aggarwal, C. Banfield, E. Peeva, M. S. Vincent, V. Sikirica, J. Xenakis, and J. S. Beebe. 2022. 'Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study', *Br J Dermatol*, 187: 878-87.

- Lassus, A. 1983. 'Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children', *J Int Med Res*, 11: 315-9.
- Li, H., J. Zuo, and W. Tang. 2018. 'Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases', *Front Pharmacol*, 9: 1048.
- Maarouf, M., and V. Y. Shi. 2018. 'Bleach for Atopic Dermatitis', *Dermatitis*, 29: 120-26.
- Marini, A., K. Reinelt, J. Krutmann, and A. Bilstein. 2014. 'Ectoine-containing cream in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis: a randomised, comparator-controlled, intra-individual double-blind, multi-center trial', *Skin Pharmacol Physiol*, 27: 57-65.
- McGuigan, A., and M. Shirley. 2025. 'Delgocitinib 20 mg/g Cream: A Review in Chronic Hand Eczema', *Drugs*, 85: 1153-62.
- Medizinonline. 2022. 'Options thérapeutiques topiques innovantes pour la dermatite atopique'. <https://medizinonline.com/fr/options-therapeutiques-topiques-innovantes-pour-la-dermatite-atopique/>.
- Mueller, D., S. Uibel, M. Braun, D. Klingelhoefer, M. Takemura, and D. A. Groneberg. 2011. 'Tobacco smoke particles and indoor air quality (ToPIQ) - the protocol of a new study', *J Occup Med Toxicol*, 6: 35.
- Nakagawa, H., O. Nemoto, A. Igarashi, H. Saeki, H. Kaino, and T. Nagata. 2020. 'Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study', *J Am Acad Dermatol*, 82: 823-31.
- Ngoc, L. T. N., D. Park, Y. Lee, and Y. C. Lee. 2017. 'Systematic Review and Meta-Analysis of Human Skin Diseases Due to Particulate Matter', *Int J Environ Res Public Health*, 14.
- Niedner, R. 2001. '[Therapy with systemic glucocorticoids]', *Hautarzt*, 52: 1062-71; quiz 72-4.
- Paller, A. S., M. Lebwohl, A. B. Fleischer, Jr., R. Antaya, R. G. Langley, R. S. Kirsner, R. R. Blum, M. J. Rico, E. Jaracz, A. Crowe, and G. J. Linowski. 2005. 'Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies', *J Am Acad Dermatol*, 52: 810-22.
- Paller, A. S., W. L. Tom, M. G. Lebwohl, R. L. Blumenthal, M. Boguniewicz, R. S. Call, L. F. Eichenfield, D. W. Forsha, W. C. Rees, E. L. Simpson, M. C. Spellman, L. F. Stein Gold, A. L. Zaenglein, M. H. Hughes, L. T. Zane, and A. A. Hebert. 2016. 'Efficacy

- and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults', *J Am Acad Dermatol*, 75: 494-503.e6.
- Papp, K., J. C. Szepietowski, L. Kircik, D. Toth, L. F. Eichenfield, S. B. Forman, M. E. Kuligowski, H. Kallender, K. Sun, H. Ren, and E. L. Simpson. 2023. 'Long-term safety and disease control with ruxolitinib cream in atopic dermatitis: Results from two phase 3 studies', *J Am Acad Dermatol*, 88: 1008-16.
- Papp, K., J. C. Szepietowski, L. Kircik, D. Toth, L. F. Eichenfield, D. Y. M. Leung, S. B. Forman, M. E. Venturana, K. Sun, M. E. Kuligowski, and E. L. Simpson. 2021. 'Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies', *J Am Acad Dermatol*, 85: 863-72.
- Prakoeswa, C. R. S., B. K. N. Huda, D. Indrawati, M. A. Umborowati, S. Anggraeni, Damayanti, D. Murtiastutik, and D. Kerob. 2025. 'Effectiveness and Tolerability of an Emollient "Plus" Compared to Urea 10% in Patients With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis', *J Cosmet Dermatol*, 24: e70051.
- Psoriasis, Association France. 2018. 'Aprémilast (Otezla®)'.
<https://francepsoriasis.org/lassociation/documentation/traitement-du-psoriasis/apremilast-otezla/>.
- Puri, A., A. Sethi, K. Puri, and A. Sharma. 2019. 'Correlation of nipple eczema in pregnancy with atopic dermatitis in Northern India: a study of 100 cases', *An Bras Dermatol*, 94: 549-52.
- Ramírez-Marín, H. A., and J. I. Silverberg. 2022. 'Differences between pediatric and adult atopic dermatitis', *Pediatr Dermatol*, 39: 345-53.
- Roberts, W. 2021. 'Air pollution and skin disorders', *Int J Womens Dermatol*, 7: 91-97.
- Schmitt, J., L. von Kobyletzki, A. Svensson, and C. Apfelbacher. 2011. 'Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *Br J Dermatol*, 164: 415-28.
- Sidbury, R., A. Alikhan, L. Bercovitch, D. E. Cohen, J. M. Darr, A. M. Drucker, L. F. Eichenfield, L. Frazer-Green, A. S. Paller, K. Schwarzenberger, J. I. Silverberg, A. M. Singh, P. A. Wu, and D. M. R. Davis. 2023. 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies', *J Am Acad Dermatol*, 89: e1-e20.
- Silverberg, J. I., L. F. Eichenfield, A. A. Hebert, E. L. Simpson, L. Stein Gold, R. Bissonnette, K. A. Papp, J. Browning, P. Kwong, N. J. Korman, P. M. Brown, D. S. Rubenstein, S.

- C. Piscitelli, M. C. Somerville, A. M. Tallman, and L. Kircik. 2024. 'Tapinarof cream 1% once daily: Significant efficacy in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adults and children down to 2 years of age in the pivotal phase 3 ADORING trials', *J Am Acad Dermatol*, 91: 457-65.
- Simpson, E., R. Bissonnette, L. F. Eichenfield, E. Guttman-Yassky, B. King, J. I. Silverberg, L. A. Beck, T. Bieber, K. Reich, K. Kabashima, M. Seyger, E. Siegfried, G. Stingl, S. R. Feldman, A. Menter, P. van de Kerkhof, G. Yosipovitch, C. Paul, P. Martel, A. Dubost-Brama, J. Armstrong, R. Chavda, S. Frey, Y. Joubert, M. Milutinovic, A. Parneix, H. D. Teixeira, C. Y. Lin, L. Sun, P. Klekotka, B. Nickoloff, Y. Dutronc, L. Mallbris, J. M. Janes, A. M. DeLozier, F. P. Nunes, and A. S. Paller. 2020. 'The Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): The development and reliability testing of a novel clinical outcome measurement instrument for the severity of atopic dermatitis', *J Am Acad Dermatol*, 83: 839-46.
- Simpson, E. L., L. F. Eichenfield, J. Alonso-Llamazares, Z. D. Draelos, L. K. Ferris, S. B. Forman, M. Gooderham, M. E. Gonzalez, A. A. Hebert, L. H. Kircik, M. Lomaga, A. Moore, K. A. Papp, V. H. Prajapati, D. Hanna, S. Snyder, D. Krupa, P. Burnett, E. Almaraz, R. C. Higham, D. H. Chu, and D. R. Berk. 2024. 'Roflumilast Cream, 0.15%, for Atopic Dermatitis in Adults and Children: INTEGUMENT-1 and INTEGUMENT-2 Randomized Clinical Trials', *JAMA Dermatol*, 160: 1161-70.
- Stein Gold, L., R. Bissonnette, S. Forman, A. Zaenglein, Y. Kuo, B. Angel, X. Chen, H. Kallender, and A. S. Paller. 2025. 'A Maximum-Use Trial of Ruxolitinib Cream in Children Aged 2-11 Years with Moderate to Severe Atopic Dermatitis', *Am J Clin Dermatol*, 26: 275-89.
- Takahashi, K., K. Miyake, J. Ito, H. Shimamura, T. Suenaga, H. Karasuyama, and K. Ohashi. 2024. 'Topical Application of a PDE4 Inhibitor Ameliorates Atopic Dermatitis through Inhibition of Basophil IL-4 Production', *J Invest Dermatol*, 144: 1048-57.e8.
- Tan, W. P., S. Suresh, H. L. Tey, L. Y. Chiam, and A. T. Goon. 2010. 'A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis', *Clin Exp Dermatol*, 35: e109-12.
- Tao, R., R. Li, and R. Wang. 2022. 'Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis', *Mycoses*, 65: 285-93.
- Thaci, D., C. Chambers, M. Sidhu, B. Dorsch, B. Ehlken, and S. Fuchs. 2010. 'Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical

- efficacy and economic impact over 12 months', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24: 1040-6.
- Tian, J., D. Zhang, Y. Yang, Y. Huang, L. Wang, X. Yao, and Q. Lu. 2023. 'Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study', *Br J Dermatol*, 190: 55-61.
- Van Leent, E. J., M. E. Ebelin, P. Burtin, B. Dorobek, P. I. Spuls, and J. D. Bos. 2002. 'Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis', *Dermatology*, 204: 63-8.
- van Zuuren, E. J., Z. Fedorowicz, and B. W. M. Arents. 2017. 'Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments', *Br J Dermatol*, 177: 1256-71.
- Watson, J. 2017. '[Atopic dermatitis physiopathology]', *Ann Dermatol Venereol*, 144 Suppl 5: Vs8-vs14.
- Wollenberg, A., M. Kinberger, B. Arents, N. Aszodi, G. Avila Valle, S. Barbarot, T. Bieber, H. A. Brough, P. Calzavara Pinton, S. Christen-Zäch, M. Deleuran, M. Dittmann, C. Dressler, A. H. Fink-Wagner, N. Fosse, K. Gáspár, L. Gerbens, U. Gielser, G. Girolomoni, S. Gregoriou, C. G. Mortz, A. Nast, U. Nygaard, M. Redding, E. M. Rehbinder, J. Ring, M. Rossi, E. Serra-Baldrich, D. Simon, Z. Z. Szalai, J. C. Szepietowski, A. Torrelo, T. Werfel, and C. Flohr. 2022. 'European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36: 1904-26.
- Wollenberg, A., A. Oranje, M. Deleuran, D. Simon, Z. Szalai, B. Kunz, A. Svensson, S. Barbarot, L. von Kobyletzki, A. Taieb, M. de Bruin-Weller, T. Werfel, M. Trzeciak, C. Vestergaard, J. Ring, and U. Darsow. 2016. 'ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients', *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30: 729-47.
- Wong, S. S., C. Edwards, and R. Marks. 1996. 'A study of white dermographism in atopic dermatitis', *J Dermatol Sci*, 11: 148-53.
- Wu, Z., H. Yu, Z. Chen, W. Liu, and P. Xia. 2025. 'Malassezia Globosa Aggravates Atopic Dermatitis by Influencing the Th1/Th2 Related Cytokines in Mouse Models', *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 18: 837-44.
- Xiao, A., H. A. Syed, and A. Tsuchiya. 2025. 'Eczema Herpeticum.' in, *StatPearls* (StatPearls Publishing

Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL)).

- Yawalkar, S. J., and L. Schwerzmann. 1991. 'Double-blind, comparative clinical trials with halobetasol propionate cream in patients with atopic dermatitis', *J Am Acad Dermatol*, 25: 1163-6.
- Yentzer, B. A., R. A. Ade, J. M. Fountain, A. R. Clark, S. L. Taylor, E. Borgerding, and S. R. Feldman. 2010. 'Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis', *Cutis*, 86: 208-13.
- Yosipovitch, G., M. Reaney, V. Mastey, L. Eckert, A. Abbé, L. Nelson, M. Clark, N. Williams, Z. Chen, M. Ardeleanu, B. Akinlade, N. M. H. Graham, G. Pirozzi, H. Staudinger, S. Plaum, A. Radin, and A. Gadkari. 2019. 'Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis', *Br J Dermatol*, 181: 761-69.
- You, H., and Y. Liang. 2025. 'Atopic Dermatitis: The Relationship Between Immune Mediators and Skin Lipid Barrier', *Clin Rev Allergy Immunol*, 68: 49.
- Zealand, DermNet New. 2023. 'Fingertip unit'. <https://dermnetnz.org/topics/fingertip-unit>.

Ce mémoire porte sur les traitements topiques conventionnels et innovants de la dermatite atopique, une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par un prurit intense, une xérose cutanée et des poussées récidivantes altérant fortement la qualité de vie. Après un rappel des aspects épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques de la maladie, la première partie est consacrée aux traitements topiques conventionnels, en particulier les dermocorticoïdes et les inhibiteurs topiques de la calcineurine, détaillant leurs mécanismes d'action, schémas d'utilisation, efficacité clinique et effets indésirables, notamment le risque d'atrophie cutanée ou de sensations de brûlure. Sont également présentés les émoullients et soins de barrière comme base du traitement, ainsi que leur intérêt dans la prévention des poussées et la réduction de la consommation de corticoïdes.

La seconde partie aborde les traitements topiques innovants, comme les inhibiteurs de JAK, les nouvelles molécules ciblant des voies immunitaires spécifiques et les formulations avancées visant à optimiser la pénétration cutanée et la tolérance. Le mémoire expose les résultats des essais cliniques récents, en termes d'amélioration des scores de sévérité (tels que EASI) et de contrôle du prurit, tout en discutant les profils de sécurité à court et moyen terme. Enfin, le travail met en perspective la place respective des approches conventionnelles et innovantes dans la stratégie thérapeutique, en soulignant l'importance d'une prise en charge individualisée selon l'âge, la sévérité, les comorbidités et l'adhésion du patient. Il conclut sur la nécessité de poursuivre les études à long terme et de renforcer l'éducation thérapeutique pour optimiser l'utilisation des traitements topiques dans la dermatite atopique.

The thesis focuses on conventional and innovative topical treatments for atopic dermatitis, a chronic inflammatory skin condition characterized by intense itching, dry skin, and recurrent flare-ups that significantly impair quality of life. After reviewing the epidemiological, pathophysiological, and clinical aspects of the disease, the first part is devoted to conventional topical treatments, in particular topical corticosteroids and calcineurin inhibitors, detailing their mechanisms of action, usage patterns, clinical efficacy, and adverse effects, including the risk of skin atrophy or burning sensations. Emollients and barrier care are also presented as the basis for treatment, as well as their value in preventing flare-ups and reducing corticosteroid use.

The second part discusses innovative topical treatments, such as JAK inhibitors, new molecules targeting specific immune pathways, and advanced formulations designed to optimize skin penetration and tolerance. The thesis presents the results of recent clinical trials in terms of improvement in severity scores (such as EASI) and pruritus control, while discussing short- and medium-term safety profiles.

Finally, the thesis puts into perspective the respective roles of conventional and innovative approaches in therapeutic strategy, emphasizing the importance of individualized management based on age, severity, comorbidities, and patient adherence. It concludes with the need for further long-term studies and enhanced therapeutic education to optimize the use of topical treatments in atopic dermatitis.