

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2023

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de DERMATOLOGIE et VENEREOLOGIE

par

Edgar-Pierre LIBERT

Présentée et soutenue publiquement le 04/10/2023

Dermatoses cervico-faciales associées au dupilumab dans la dermatite atopique : une revue systématique

Président : Madame le Professeur Angèle SORIA

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Sébastien BARBAROT

Membres du jury : Madame le docteur Claire BERNIER

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Angèle SORIA, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Sébastien BARBAROT, directeur de thèse, je tiens à te remercier de m'avoir accompagné dans mon internat tout comme dans beaucoup de mes travaux universitaires. Merci pour ton investissement dans notre formation.

A Madame le docteur Claire BERNIER, je te remercie de participer à mon jury de thèse. Travailler avec toi a été très inspirant.

Avant toute chose, un immense merci à ma Maman. Merci d'avoir toujours cru en moi, ton soutien infailible m'a permis d'arriver là où je suis aujourd'hui. A mon grand-père qui n'a jamais cessé de me soutenir et qui m'a toujours inspiré. A ma grand-mère qui même si partie trop tôt a toujours veillé sur moi. A ma tante Crinou qui a pris soin de moi.

Je remercie mes co-internes de dermatologie et plus particulièrement la cuvée ECN 2019 (les **Maries**), **Marie-Emeline** pour ta passion pour la dermatologie et **Marie P** pour ta bienveillance et tes bons conseils. A **Ibtissam**, sache que tu as été comme une mère dans ce service pour moi.

A **Zakaria** mon mentor, merci pour ta patience, ta bienveillance et ton enseignement de "l'arabe littéraire". Tu es encore aujourd'hui le médecin que j'aimerais devenir.

A toute l'équipe du service de médecine interne du CHU de Nantes. Au **Professeur Mohamed Hamidou** qui par ses compétences et ses qualités humaines restera un modèle tout au long de ma carrière.

A toute l'équipe de la plate-forme transversale d'allergologie. **Hassan, Luc, Isabelle, Clara, Céline, Marie-Elodie**. A **Karine** pour ton écoute bienveillante dans les mauvais moments. A mes co-internes **Marie** et **Louise**.

A l'ensemble de l'équipe de dermatologie et d'allergologie du Mans. **Catherine** (l'écolière), **Isabelle, Virginie, Brigitte, Nathalie, Florence** vous êtes une équipe en or. Au **Docteur Marchon** qui a été victime de mes entourloupes tout un semestre. A **Romain**, qui n'a jamais cessé de m'impressionner depuis mes débuts, merci pour tous tes conseils. A **Mathilde** qui a soigné ma peur des chiens. A **Mony** ce chien médicament. A **Estelle** qui j'en suis sûr fera des ravages au paddle un jour.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de dermatologie du CHU d'Angers. Une fois qu'on a pris l'habitude de manger à 12h on ne peut plus revenir en arrière. Au **docteur Rocour** qui m'a abreuvé de son savoir. Au **docteur Singh** pour son gâteau aux noix. A mes co-internes, **Pierre**, mon compagnon de baby. La thèse terminée, plus d'excuse pour ne pas courir. A **Edmond**, monsieur quizz, tu as su me motiver pour les JDP quizz (même si on se souvient de

ma prestation...). A **Brieuc** le jeune prodige qui aura passé sa thèse en deuxième année à ce rythme. A **Marie** la seule fille pendant ce semestre de mecs, ma pauvre.

Aux expat' de Bichat. **Clochi, Alex et Nono** merci d'avoir été là dans les bons comme dans les moins bons moments. A **Bautrau**, je n'ai pas oublié que tu as toujours mon jeu Final Fantasy X petit garnement. A **Kérian, Stimu, Sacha et Rolande**.

A **Sensei** le grappler.

A la communauté de l'anneau, je me suis défilé pour la randonnée cette année. Mais je serai présent à la prochaine avec mon bâton ou peut-être même deux.

A **Marion, Chloé N, Inès et MS** les pépites de Saint-Nazaire. Une fois la thèse passé la tournée des brunchs reprendra. Aux autres belles rencontres de Saint-Nazaire

A **Chloé M** sans qui Babinette n'existerait pas.

A **Tanguy et Valoche** mes collocs de Nantes.

A **Alex, Goumard, Quentin, Mélanie et Ntimax** mes premiers contacts avec Angers.

A mes nouveaux collocs du Mans, **Léo** mon ami mangeur de pommes, je t'ai beaucoup chicoté ce semestre mais je sais que ça te manquera. Au père **Codjia** grand producteur de bissap. A **Anne-Laure**, ma partenaire de tea time, je continuerai de m'entraîner pour danser comme un vrai congolais, tu as déjà pu constater les progrès.

A tous mes autres co-internes que je n'ai pas cités.

A tous ceux qui m'ont accompagnés pendant mon externat, l'équipe du TSP7, du BYC et du HCB.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE

1) Epidémiologie

- a) *Dermatite atopique*
- b) *Atopie*

2) Physiopathologie

- a) *Facteurs génétiques*
- b) *Anomalie de la barrière cutanée*
- c) *Réaction inflammatoire induite*
- d) *Rôle des flores bactériennes digestive et cutanée*

3) Clinique

- a) *Phénotypes aigus et chronique*
- b) *Phénotype selon l'âge*
- c) *« Head and neck dermatitis »*
- d) *Autres phénotypes particuliers*
- e) *Scores de sévérité*

4) Traitements

- a) *Traitements locaux*
- b) *Les « anciens » traitements systémiques :*
- c) *Les nouveaux traitements systémiques*
 - i) *Les anticorps monoclonaux*
 - ii) *Les inhibiteurs de Janus kinase (JAKi)*

5) Dermatose cervico-faciale et dupilumab

- a) *Présentation clinique et données épidémiologiques*
- b) *Les différentes hypothèses*
 - i) *Une dermatose induite par *Malassezia**
 - ii) *Une dermatose induite par *Demodex**
 - iii) *Une dermatose de type rosacée*
 - iv) *Une dermatite périorificielle*
 - v) *Un eczéma de contact à un aéroallergène*
 - vi) *Une bouffée vasomotrices induites par l'alcool*
 - vii) *Un syndrome de sevrage aux corticostéroïdes topiques*
- c) *Objectifs de l'étude*

ARTICLE

1. Abstract
3. Introduction
4. Methods
5. Results
6. Conclusion
7. Table
8. References

Liste des abréviations

En français :

DA : dermatite atopique

EA : eczéma atopique

IL : interleukine

TSLP : thymic stromal lymphopoïétine

NK : natural killer

HND : head and neck dermatitis

SA : staphylococcus aureus

CPA : cellule présentatrice d'antigène

SSCT : syndrome de sevrage aux corticostéroïdes topiques

DC : dermocorticoïde

DPO : dermatite péri-orificielle

En anglais :

AD : atopic dermatitis

D-FND : dupilumab- associated facial and neck dermatitis

TSWS : topical steroid withdrawal syndrome

TS : topical steroids

INTRODUCTION GENERALE

1. ÉPIDÉMIOLOGIE :

a. Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique (EA) est une dermatose inflammatoire chronique, complexe, d'origine multifactorielle. La prévalence de l'eczéma est de 11 à 13 %, avec des variations notables entre les États (1). Cette prévalence est variable tout au long de la vie, avec une prévalence de la DA de 24 % chez les enfants âgés de 0 à 5 ans, allant de 15 % chez les enfants âgés de moins d'un an à 38 % chez les enfants âgés de 4 à 5 ans. (2) . L'EA débute en général lors de la première année de vie et régresse dans la majorité des cas avant 5 ans. Il peut cependant persister jusqu'à l'âge adulte chez 15% à 35 % des malades (3). Ces dernières années, la prévalence de la DA augmente dans les pays émergents où elle tend à rattraper celle des pays occidentaux qui a tendance à stagner (1).

b. Atopie

La DA est souvent associée à l'atopie qui est définie comme un terrain prédisposant à une réactivité immunologique anormale, avec hyperproduction d'IgE spécifiques dirigés contre certains antigènes environnementaux, appelés allergènes. Cependant, l'atopie n'étant pas retrouvée chez tous les patients atteints de DA, certains auteurs ont proposé de différencier la nosologie de ces patients selon la présence ou non d'un taux élevé d'IgE en introduisant le concept de DA intrinsèque (4). La DA est souvent associée à l'asthme, la rhinite allergique et les allergies alimentaires qui sont aussi des manifestations atopiques. L'association de ces pathologies chez un même malade est classique mais inconstante (5).

2. PHYSIOPATHOLOGIE :

La DA est une maladie multifactorielle complexe, d'origine génétique et environnementale. Malgré les progrès faits pour comprendre cette pathologie, la physiopathologie exacte reste encore incertaine. Actuellement on considère que les patients atteints de DA présentent une défaillance de la barrière cutanée, ce qui favorise les réactions inflammatoires de la peau. Un rôle du microbiome a aussi été mis en évidence.

a. Facteurs génétiques

Le principal facteur de risque de développer une DA est la présence d'antécédents familiaux. La DA a une forte héritabilité, 75 % dans les études de jumeaux (6). Les études d'association du génome ont déjà identifié 34 loci qui, cumulés, représentent moins de 20 % de l'héritabilité de la DA (7). Ces régions génomiques contiennent de nombreux gènes jouant un rôle dans les réponses immunitaires, y compris la différenciation de type 2, l'activation des lymphocytes T et l'immunité innée, ainsi que le complexe de différenciation épidermique.

Le principal facteur de risque génétique identifié de DA est la présence de mutations de la filaggrine, une protéine de la barrière cutanée codée par le gène *FLG*. Les mutations perte de fonction de *FLG* sont à l'origine de l'ichtyose vulgaire. Ces mutations confèrent un risque 3 à 5 fois plus élevé de DA chez les personnes qui en sont porteuses (8). Cependant seuls 20 à 40 % des patients atteints de DA présentent des mutations perte de fonction du *FLG*. De plus, tous les patients porteurs de mutations ne développent pas de DA ce qui suggère l'implication d'autres protéines épidermiques (loricrine, involucrine, corneodesmosine, desmogleine-1...) et d'autres facteurs non génétiques.

b. Anomalies de la barrière cutanée

La barrière cutanée est la première ligne de défense de l'organisme. Elle assure un rôle de protection vis-à-vis des microorganismes pathogènes et des allergènes grâce à son imperméabilité. Elle est constituée de plusieurs protéines dont la filaggrine, protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle de maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme.

Les patients atteints de DA ont une peau dont la fonction barrière est déficiente en peau lésée et non lésée (9) entraînant une augmentation de la perte d'eau trans-épidermique (10) ainsi qu'une modification de la composition lipidique.

La perturbation de la fonction barrière est multifactorielle dans la DA, d'origine génétique avec notamment les mutations de *FLG* et physique à cause du grattage notamment. Le pH intervient dans l'homéostasie de l'épiderme. Un pH acide diminue l'activité des protéases épidermiques et contribue à réduire l'inflammation dans la peau. Les produits de dégradation de la filaggrine permettent de diminuer le pH. Des anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (*tight junctions*) interkératinocytaires (claudine-1) chez les sujets atteints de DA en peau lésée et non lésée ont aussi été mises en évidence (11). Il existe une interaction

entre l'inflammation cutanée et la fonction barrière épidermique. L'inflammation cutanée médiée par plusieurs cytokines proinflammatoires (IL-4, IL-13, TNF and IL-25) tend à réduire l'expression de la filaggrine dans la peau, même chez les patients non mutés pour le gène de la filaggrine (12).

c. Réaction inflammatoire induite

L'inflammation cutanée est au cœur de la pathogenèse de la DA. La peau lésionnelle des patients atteints de DA présente un infiltrat de cellules T principalement caractérisé par l'expression de CD4. Le profil inflammatoire est complexe et diversifié avec l'activation des cellules lymphoïdes innées et des cellules de Langerhans (13).

Les kératinocytes de la barrière épidermique stressée envoient des signaux pro-inflammatoires et pruritogènes, par l'intermédiaire des alarmines épidermiques IL-33 et de la thymic stromal lymphopoïétine (TSLP), ce qui aggrave les lésions tissulaires et active les cellules lymphoïdes innées de type 2 résidant dans la peau (14). Ces cellules lymphoïdes produisent de l'IL-4 et de l'IL-13, qui activent les éosinophiles et les cellules Th2 par l'intermédiaire du transducteur de signal et activateur de transcription (STAT) (15).

Une barrière cutanée alarmée présente une dissolution des jonctions serrées du *stratum granulosum*, ce qui permet l'extension des dendrocytes au-delà de cette barrière pour détecter et présenter les antigènes (16).

La peau de la DA non lésionnelle présente des modifications immunohistologiques, notamment une spongiose (accumulation anormale de liquide entre les cellules et des infiltrations de cellules T similaires à celles de la peau lésionnelle), bien que plus subtiles (17).

Une activation des réponses médiées par les lymphocytes Th1 et Th17 a été signalée dans les lésions cutanées chroniques, en particulier chez les enfants et les personnes d'origine asiatique (18). Néanmoins, l'inhibition de la réponse des cellules Th1 ou Th17 ne semble pas être efficace pour traiter la DA (19,20).

Les allergènes environnementaux tels que les acariens, les pollens ou les allergènes de l'épithélium animal peuvent contribuer aux poussées de DA chez les patients sensibilisés.

La modification de la composition des cellules NK périphériques et l'enrichissement de la peau lésionnelle en cellules NK activées pourraient servir de contre-régulation potentielle à l'inflammation cutanée de type 2 (21).

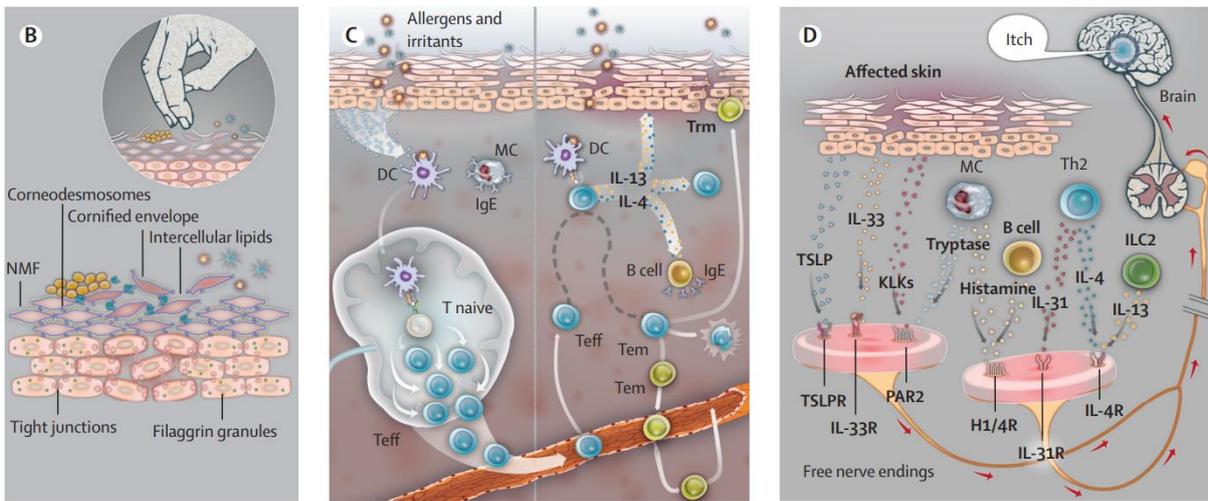
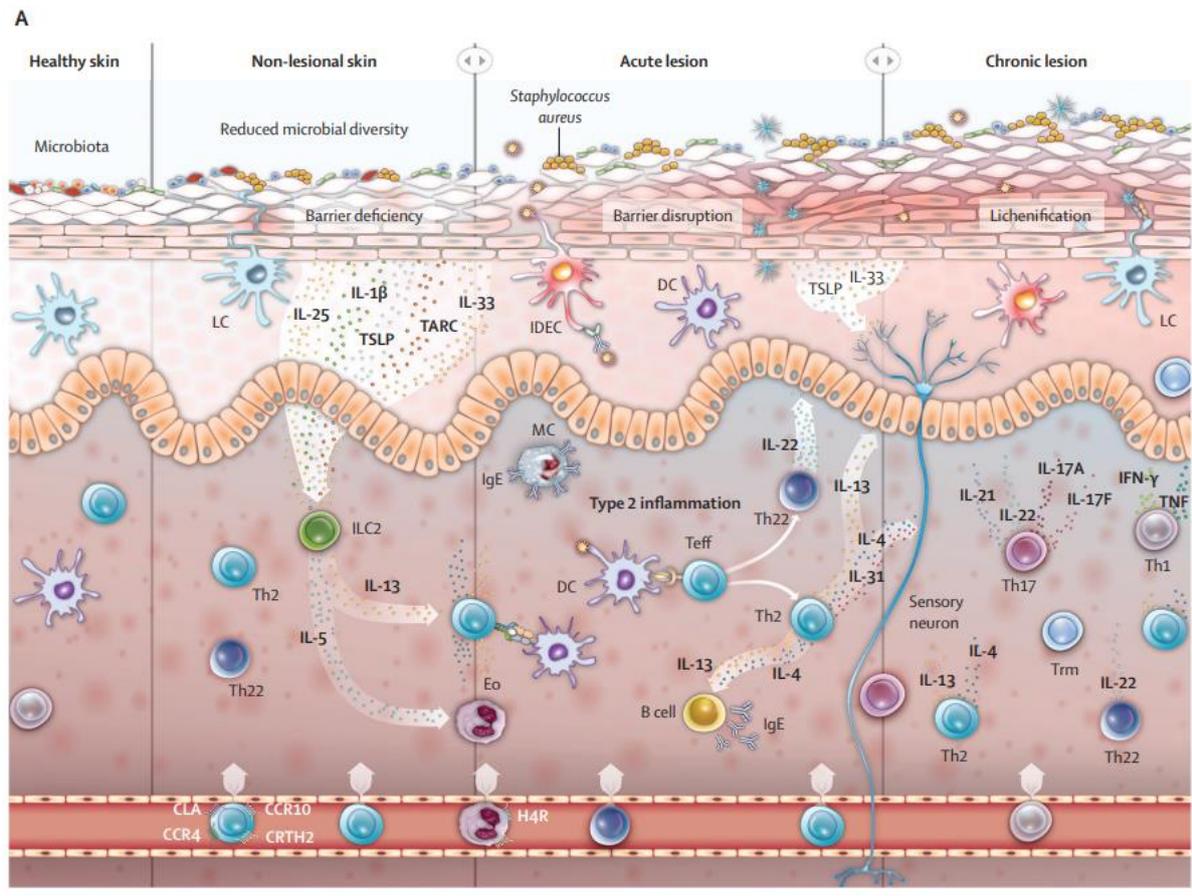


Figure 1 - Principaux mécanismes et physiopathologie de la dermatite atopique (14)

d. Rôle des flores bactériennes digestive et cutanée

Ces dernières années, de nouvelles théories sur le rôle du microbiote dans la survenue de pathologies ont été émises. La dysbiose est un état de déséquilibre d'un ensemble microbien présent dans un organisme.

L'atteinte structurelle de la peau a pour conséquence de modifier plusieurs paramètres comme son état d'hydratation et son pH, ce qui va être à l'origine d'une dysbiose cutanée, qui va aggraver l'atteinte de la barrière cutanée. En effet on observe une colonisation de la peau par le *Staphylococcus aureus* (SA) et par les levures *Malassezia* au cours de la DA. Selon une revue récente, la peau de 57 à 100 % des enfants et de 54 à 100 % des adultes atteints de DA était colonisée par SA (22).

Cette colonisation à SA se fait au détriment de la flore commensale. On observe une diminution du nombre de bactéries cutanées locales protectrices, à savoir des espèces staphylococciques telles que *S. epidermidis* et *S. hominis*, qui sécrètent des antibiotiques ou favorisent la sécrétion de peptides antimicrobiens pour protéger la peau saine contre les agents pathogènes envahissants. La réintroduction de ces souches staphylococciques chez des sujets atteints de DA a réduit la colonisation par SA, ce qui suggère que la dysbiose du microbiome cutané contribue à la maladie (23).

Une étude transversale portant sur des patients adultes atteints de DA a révélé que la colonisation par SA était associée à une maladie plus grave, à une déviation immunitaire de type 2 plus importante, à une sensibilisation aux allergènes et à une rupture de la barrière immunitaire (24). Il a aussi été observé que le microbiome intestinal jouait un rôle dans la DA. Des études plus récentes ont montré que la dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques (25,26). Il a été montré une diversité du microbiote intestinal en période néonatale plus faible chez les nouveau-nés qui développeront une DA par rapport à ceux qui n'en développeront pas. Un rôle des *Malassezia* a aussi été mis en évidence dans la DA, avec des taux d'IgE spécifiques à *Malassezia* plus élevés chez les patients atteints (27,28).

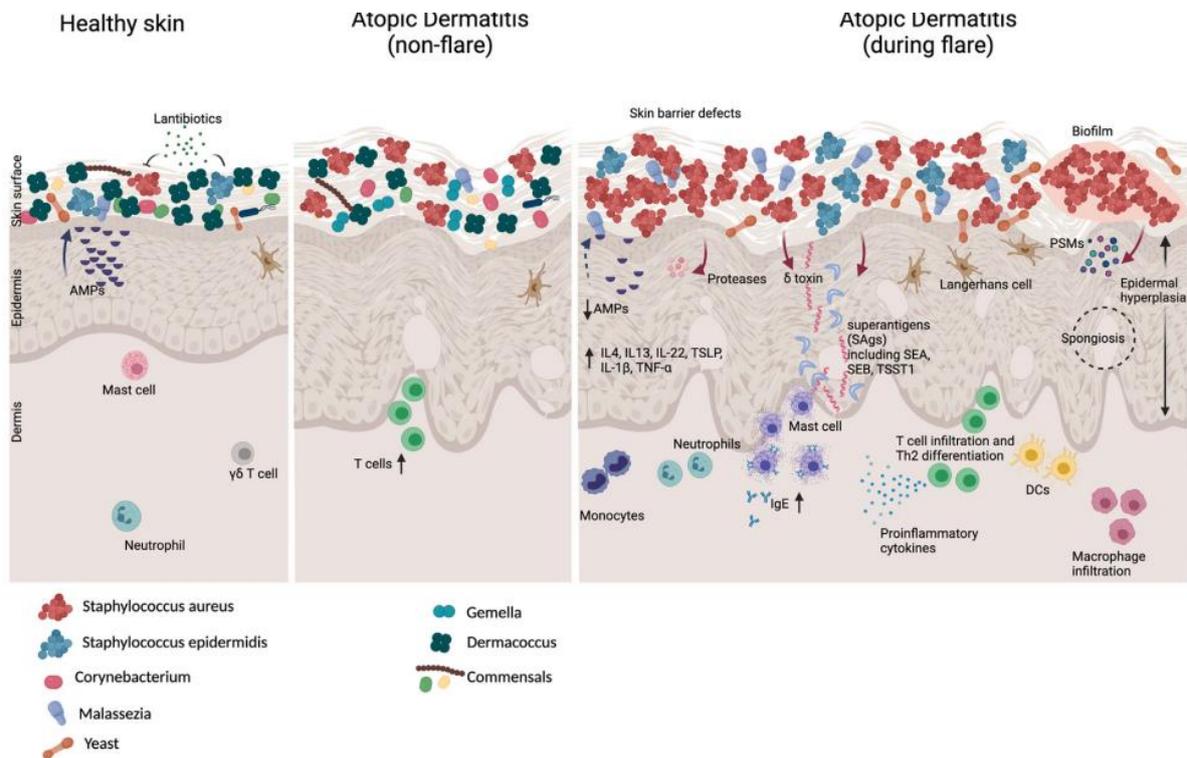


Figure 2 - Interactions entre la peau et le microbiome chez des patients sains ou atteints de dermatite atopique. (29)

3. CLINIQUES :

a. *Phénotypes aigus et chroniques*

La DA est une dermatose prurigineuse chronique marquée par des poussées entrecoupées de périodes de rémissions. C'est une maladie complexe caractérisée par différents phénotypes en fonction de l'âge, de la chronicité de la maladie, de l'origine ethnique, du statut de la filaggrine et des IgE.

A la phase aiguë, les lésions sont érythémateuses, œdémateuses, avec présence de vésicules microscopiques, qui deviennent suintantes puis laissent place à des croûtes.

Lorsque les lésions sont chroniques, elles sont érythémato-squameuses, sèches, avec lichénification. Ces lésions d'eczéma sont associées à un prurit qui peut être insomniant et une xérose cutanée.

b. *Phénotypes selon l'âge*

Chez le nourrisson les lésions débutent souvent au cuir chevelu et s'étendent sur les faces d'extension des membres et le tronc. La sécheresse cutanée est plus fréquente que chez le

nourrisson. On observe au niveau du visage un double pli sous-palpébral, le signe de Dennie-Morgan.

Chez l'enfant, les lésions se localisent aux plis de flexion des membres et aux chevilles. La lichénification induite par le grattage chronique apparaît chez le grand enfant.

Chez l'adolescent et l'adulte, les lésions se localisent au visage et au cou et la lichénification se majore au niveau des membres

c. « *Head and neck dermatitis* »

La forme « *Head and neck dermatitis* » (HND) ou forme tête et cou, est une forme particulière de DA qui cible les zones séborrhéiques du corps (30) apparaissant pendant l'adolescence et à l'âge adulte. Elle se caractérise par des plaques eczémateuses affectant systématiquement le front, les paupières, la région péribuccale et le cou. Dans les cas graves, l'eczéma peut s'étendre à l'ensemble du visage, ce qui donne lieu à la variante dite "*red face*" (31). La HND peut imiter d'autres dermatoses, telles que la rosacée induite par les dermocorticoïdes (DC) et la dermatite périorificielle (DPO).

Elle peut être déclenchée par des aéroallergènes, la sueur, des résidus alimentaires et des protéines de levure (32). Certains auteurs ont suggéré un rôle de *Malassezia* (31). La colonisation par *Malassezia*, débute à partir de la puberté au niveau du visage et du cou en raison de l'augmentation de l'activité des glandes sébacées. Cette colonisation entraîne une exacerbation du dysfonctionnement de la barrière cutanée et facilite la pénétration des antigènes de *Malassezia* dans la peau. En réponse à cette dense colonisation par *Malassezia*, les kératinocytes produisent des cytokines T-helper 2 et des chimiokines activant les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) locales. Les CPA activées absorbent les antigènes de *Malassezia* et les présentent aux cellules T. Les interactions entre les cellules T et les CPA entraînent l'activation des cellules T et la production de cytokines T-helper 2 supplémentaires, de chimiokines et d'une augmentation des molécules d'adhésion. Il en résulte un afflux de leucocytes supplémentaires dans la peau colonisée par *Malassezia* et ainsi une augmentation de l'inflammation. Au cours de ce processus, les cellules B sont également activées. Il en résulte une maturation des lymphocytes B vers une production d'IgE spécifiques à *Malassezia* (33).

Les *Malassezia spp.* libèrent davantage d'allergènes lorsqu'ils sont cultivés à un pH plus élevé, ce qui correspond aux conditions de la peau atopique. La protéine fongique MGL_1304,

sécrétée par *Malassezia globosa* est présente dans la sueur des patients atteints de DA. Ces allergènes pénètrent dans l'épiderme à travers la barrière cutanée perturbée et provoquent une augmentation du taux d'IgE spécifiques à *Malassezia spp.* chez les patients atteints de DA (34,35). La fréquence de détection des IgE anti-*Malassezia* dans le sérum est plus élevée chez les patients atteints de HND (36). Une étude de Bayrou et al (37) avait mis en évidence des IgE contre l'antigène *Malassezia spp.* chez 100 % des 106 patients atteints de HND mais chez seulement 28 % des 25 patients atteints de DA sans atteinte cervico-faciale.

Les voies IL-23/IL-17 jouent un rôle important dans l'homéostasie entre *Malassezia spp.* et l'hôte. Elles empêchent la croissance excessive de la colonisation fongique de la peau mais peuvent également exacerber l'inflammation induite par *Malassezia* dans les conditions atopiques.

La HND est généralement résistante aux traitements conventionnels de la DA mais répond bien aux médicaments antifongiques systémiques tels que l'itraconazole, diminuant la colonisation des zones séborrhéiques par *Malassezia* (38). Ikezawa et al (39) ont constaté que 100 % de leurs 40 patients traités par 100 mg d'itraconazole par jour pendant 8 semaines ont montré une amélioration des scores cliniques, une diminution de la dose de DC utilisée, une diminution des IgE spécifiques à *Malassezia* et des IgE sériques totales ainsi qu'une diminution du nombre d'éosinophiles. Le niveau de preuve de l'efficacité des antifongiques dans la HND est cependant faible.

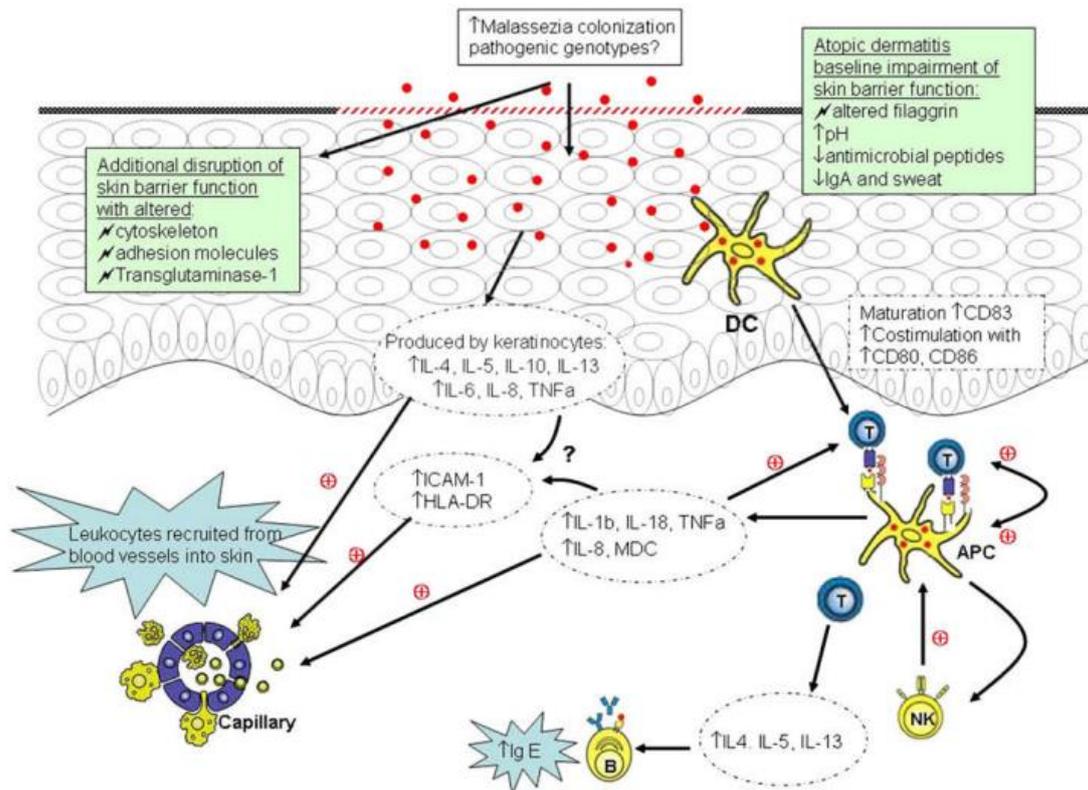


Figure 3 - Mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels les espèces *Malassezia* aggravent l'inflammation chez les patients atteints de dermatite atopique (33)

d. Les autres phénotypes particuliers

Certaines localisations sont rares mais typiques : l'atteinte des mamelons et l'atteinte des grandes lèvres chez la femme, l'atteinte des lèvres (chéilite atopique) ou encore des paupières avec parfois des complications ophtalmologiques tels que les kératites et kératoconjunctivites.

Il existe une forme clinique nommée "eczéma nummulaire" caractérisée par des lésions rondes, infiltrées, inflammatoires. Cette forme est souvent plus résistante aux traitements conventionnels.

L'atteinte des mains est parfois observée au cours de la DA. Elle se caractérise par des lésions périunguérales avec parfois une dystrophie unguéale associée. Une atteinte chronique pulpaire doit faire rechercher un facteur aggravant de contact

e. Scores de sévérité

Il existe différentes échelles d'évaluation de la sévérité de la DA qui permettent de différencier trois stades : légère, modérée et sévère. Les échelles les plus fréquemment utilisées dans les études sont : SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Six

Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) et Investigator's Global Assessment (IGA). Ces échelles tiennent compte de certains symptômes tels que l'érythème, la lichénification, l'excoriation, mais également le prurit ou les troubles du sommeil. Ainsi l'activité de la maladie peut être évaluée à partir de signes objectifs et/ou de symptômes rapportés par le patient. L'intérêt majeur de ces échelles réside dans l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques lors des études cliniques.

4. TRAITEMENTS :

a. Education thérapeutique du patient

Comme dans toute maladie chronique, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) a une place centrale dans la prise en charge de la DA. Elle a pour objectif, via un ensemble de techniques d'apprentissage avec des soignants, de délivrer aux patients les informations leur permettant de gagner en autonomie dans la prise en charge de leur pathologie. L'ETP permet ainsi d'améliorer l'adhésion thérapeutique des patients. Un essai randomisé mené par Staab et al (40) a confirmé l'impact de l'ETP sur la sévérité et la qualité de vie des patients atopiques, enfants comme adultes.

b. Traitements locaux

- Les **dermocorticoïdes** (DC) sont le traitement de première intention de la DA. Via leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive, ils sont très efficaces à court terme sur les poussées de DA. Cependant l'observance thérapeutique peut être limitée par la corticophobie qui touche jusqu'à 80% des patients dans certaines études (41).
- Les **émollients** représentent le second pilier du traitement de la DA. En effet, ils améliorent les signes fonctionnels dus à la xérose cutanée. Certains peuvent restaurer transitoirement la barrière cutanée et certains agissent aussi sur le microbiote cutané. Il existerait un effet d'épargne cortisonique des émollients associés aux DC et un effet de prévention des poussées.(42)
- Les **inhibiteurs de la calcineurine topiques**, dont le tacrolimus topique, seul actuellement commercialisé en France. Il est indiqué dans la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indications aux DC. Le tacrolimus 0.03% est équivalent à un corticoïde d'activité modérée. Le tacrolimus 0.1% est équivalent à un corticoïde d'activité forte. La tolérance immédiate est marquée par des sensations transitoires de brûlures et d'exacerbation du prurit sur les lésions inflammatoires. Il existe un risque de flush facial lors de la prise d'alcool. Son

principal avantage face aux DC est qu'il n'induit pas d'atrophie cutanée, d'où son utilisation fréquente pour les lésions du visage.

- La **photothérapie** est un traitement envisagé à court terme en raison des risques carcinogènes potentiels en cas d'utilisation prolongée. Elle est souvent mal tolérée lors des poussées. Son utilisation est limitée par la faible densité géographique des cabines de photothérapie, et la nécessité de 2 à 3 séances par semaine pendant plusieurs semaines. Les type de photothérapies les plus efficaces semblent être les photothérapies UVA1 et UVB à spectre étroit.

- Les **inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 4 (IPDE4)** sous forme topique, non commercialisés en France pour le moment entraînent une augmentation des taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires. La *Food and Drug Agency* (FDA), a approuvé le crisaborole à 2% (Eucrisa®), premier IPDE4 homologué aux Etats-Unis dans la DA légère à modérée chez les patients âgés d'au moins 2 ans. Dans un essai thérapeutique le crisaborole a montré un bon profil de tolérance et une amélioration par rapport à l'excipient seul, 18 vs 31,4% (43). Ils ne sont toujours pas commercialisés en France.

c. Les « anciens » traitements systémiques :

En cas d'échec des traitements locaux, plusieurs traitements systémiques peuvent être prescrits pour la prise en charge des DA modérées à sévères.

- La **ciclosporine** est un inhibiteur de la calcineurine. Elle inhibe la transcription de plusieurs cytokine pro-inflammatoire, dont l'interleukine 2, bloquant l'activation des lymphocytes T. C'est en France le traitement systémique de première intention de la DA de l'adulte. Elle est administrée par voie orale à la posologie de 3 à 5 mg/kg/j. C'était il y a encore peu, le seul traitement ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour la prise en charge de la DA chez l'adulte. Ce traitement est utile dans les poussées sévères car son efficacité est rapide (une semaine) mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement (44). Il impose une surveillance rapprochée de la tension artérielle et de la fonction rénale. Son utilisation au long cours est limitée par sa toxicité rénale et le risque de cancer cutané en lien avec son effet immunosuppresseur.

- Le **méthotrexate** (MTX) est un médicament pris à un rythme hebdomadaire par voie orale ou en injection sous-cutanée. Il agit en inhibant la dihydrofolate réductase, ce qui va perturber

la voie de l'acide folique et bloquer la prolifération des cellules, y compris les lymphocytes T. La non-infériorité du methotrexate comparé à la ciclosporine avait été démontrée à la posologie de 25mg/semaine par une étude randomisée mais avec un délai d'action plus long.(45) Le délai d'action du methotrexate est de l'ordre de 4 semaines, ce qui en fait plutôt un traitement d'entretien que d'attaque des formes sévères de DA. Il est prescrit hors-AMM en France dans cette indication.

- L'**azathioprine** (AZA) est un médicament immunosuppresseur en prise orale. C'est un analogue des purines qui interfère avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN, bloquant ainsi la prolifération des lymphocytes T et B. Il semble aussi efficace que le méthotrexate dans la prise en charge de la DA (46). Le délai d'action de ce traitement est de l'ordre de 4 à 8 semaines.
- Le **mycophénolate mofétil** est un médicament immunosuppresseur, il agit en inhibant une enzyme appelée inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), qui joue un rôle clé dans la synthèse de l'ADN des lymphocytes T et B. Un essai comparatif retrouvait une efficacité du mycophenolate mofetil équivalente à la ciclosporine en traitement d'entretien de la DA chez l'adulte (47).

Avec la mise sur le marché de nouveaux traitements, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil sont très peu utilisés en pratique courante en France.

d. Les nouveaux traitements systémiques :

i. Les anticorps monoclonaux

- Le **dupilumab (Dupixent®)** est un anticorps monoclonal entièrement humain. Il est dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 4, commune aux voies de signalisation de l'interleukine 4 et de l'interleukine 13 qui sont pro-inflammatoire. C'est la première biothérapie à avoir obtenu l'AMM dans la prise en charge en deuxième ligne de la DA de l'adulte en 2017. Il possède désormais l'AMM dans la prise en charge en première ligne de la DA de l'enfant à partir de 6 ans.

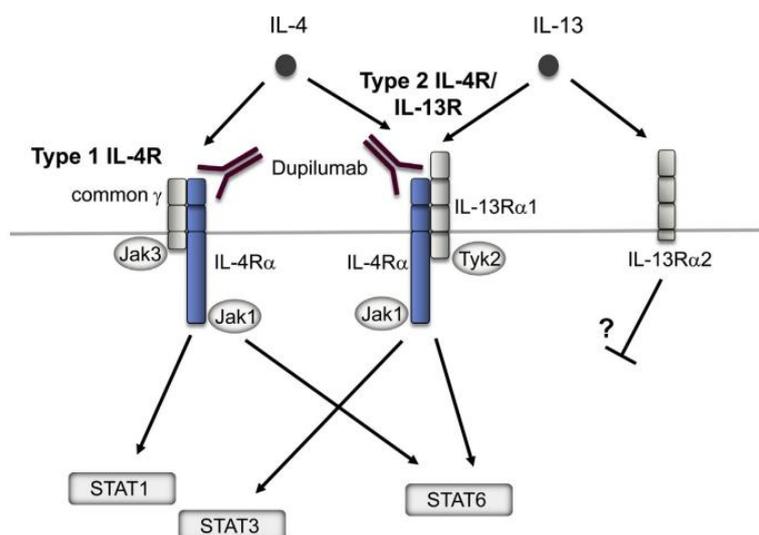


Figure 4 - Les récepteurs et les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13. Le dupilumab se lie à l'IL-4R, inhibant la liaison de l'IL-4 et de l'IL-13 à la fois à l'IL-4R de type 1 et à l'IL-4R/IL-13R de type 2. (48)

- Le **tralokinumab** (Adtralza®) est un anticorps monoclonal IgG4 humain. Il se lie spécifiquement à l'interleukine IL-13 (49) empêchant sa fixation à son récepteur. Il a obtenu l'AMM dans le traitement de deuxième ligne de la DA modérée à sévère. Dans les études ECZTRA 1 et 2, le tralokinumab s'est avéré supérieur au placebo au cours des 16 premières semaines de traitement. (50) Aucune étude ne compare actuellement le tralokinumab au dupilumab.
- Le **lebrikizumab** est un autre inhibiteur de l'IL-13, avec une cible distincte de celle du tralokinumab. Il neutralise l'activité de l'IL-13 sur l'IL-13Rα1 et l'IL-4Rα, alors que le tralokinumab empêche l'interaction de l'IL-13 avec l'IL-13Rα1 et l'IL-13Rα2 (51).

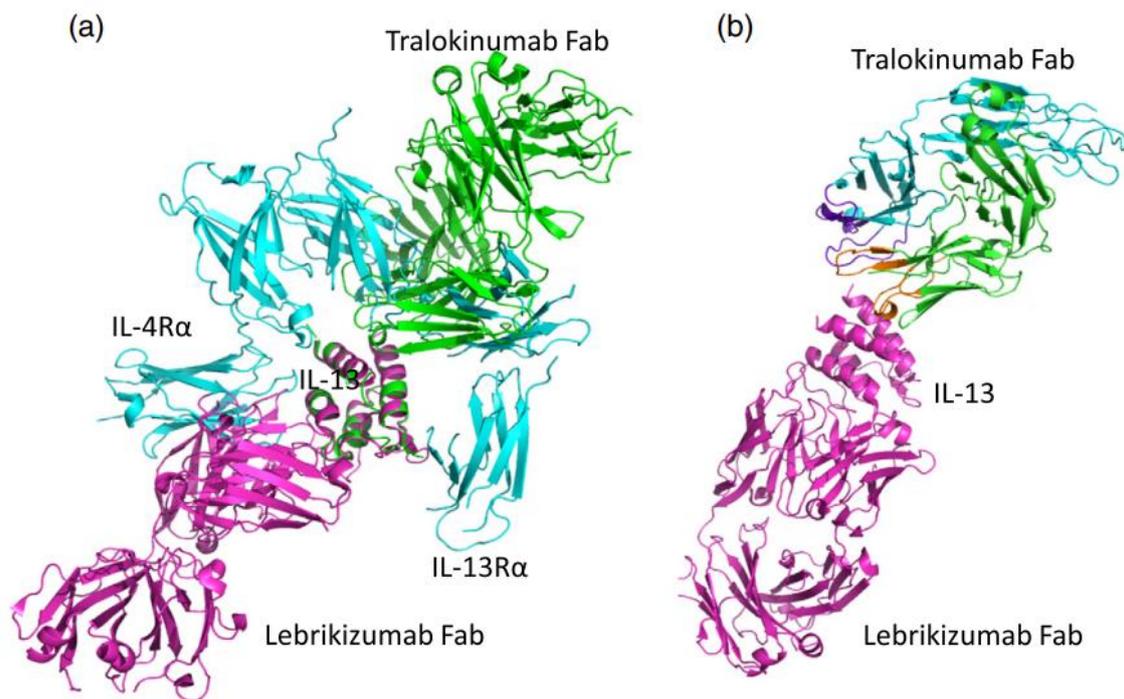


Figure 5 - Comparaison des sites de liaison du tralokinumab et du lébrikizumab sur l'IL-13.

(51)

- Le **tezepelumab** est une IgG2λ entièrement humaine. Il se lie à la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), une cytokine dérivée des kératinocytes épidermiques qui active les cellules dendritiques pour induire la production de cytokines de type 2, notamment l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13 et le facteur de nécrose tumorale (TNF)-α (52). Actuellement, un essai de phase 2b est en cours de recrutement pour évaluer la sécurité et l'efficacité du tezepelumab en monothérapie et en traitement d'appoint avec les DC (53).

- Le **rocatinlimab** est un inhibiteur de la voie OX40-OX40L. C'est un anticorps monoclonal anti-OX40 entièrement humain, actuellement à l'étude dans la DA modérée à sévère. Il a été démontré qu'il éliminait sélectivement les cellules T activées OX40+ et supprimait les cellules T clonales (54). Un essai clinique multicentrique de phase 2b, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles et contrôlé par placebo (NCT03703102) a été développé afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du rocatinlimab chez des sujets atteints de DA modérée à sévère et ne répondant pas aux traitements topiques. Des effets indésirables ont été rapportés chez 81% des patients du groupe rocatinlimab contre 72% dans le groupe placebo. Les plus fréquents étaient pyrexie et frissons après la première administration du rocatinlimab et rhinopharyngite (54,55).

- L'**amlitelimab** est un autre inhibiteur de la voie OX40-OX40L qui se lie quant à lui à OX40L et bloque l'interaction avec OX40. Dans les études, les patients sous traitement ont présenté une amélioration clinique rapide et marquée de leur DA modérée à sévère, avec un bon profil de sécurité. Il a été montré une réduction durable des taux sériques d'IL-22 chez les patients traités par l'amlitélimab ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle le ciblage d'OX40L sur les cellules présentatrices d'antigènes module non seulement la réponse de type 2, mais aussi d'autres voies des lymphocytes T, y compris la voie Th22.(56)

- Le **fezakinumab** est un anticorps monoclonal IgG1 λ humain. Il cible l'IL-22 produite par les cellules Th22. Une étude portant sur 60 patients atteints de DA modérée à sévère et traités pendant 12 semaines par fezakinumab a montré une amélioration significative du SCORAD contre placebo ($21,6 \pm 3.8$ vs $9,6 \pm 4.2$) (57). Une étude mécaniste complémentaire a montré que les patients qui répondaient au traitement étaient ceux qui présentaient des taux élevés d'IL-22, tandis que les patients qui présentaient des taux faibles d'IL-22 ne répondaient pas au traitement (58).

ii. Les inhibiteurs de Janus kinase (JAKi)

La famille des enzymes JAK est composée de quatre membres : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Les JAK phosphorylent et activent les protéines STAT (transducteur de signal et activateur de transcription) qui modulent l'activité intracellulaire, y compris l'expression des gènes. JAK1 est important dans la signalisation des cytokines inflammatoires, tandis que JAK2 est important pour la maturation des globules rouges et que la signalisation via JAK3 joue un rôle dans la surveillance immunitaire et la fonction des lymphocytes. Trois inhibiteurs de JAK (JAKi) ont obtenu l'AMM en France dans le traitement de la DA de l'adulte modérée à sévère en cas d'échec et/ou de contre-indication à la ciclosporine. Ce sont des traitements administrés par voie orale quotidiennement. Une alerte a été émise par la FDA en 2022 sur la classe des JAKi systémiques suite à la survenue d'une augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs, de cancer, d'accidents thromboemboliques veineux d'infections graves et de décès chez les patients traités par un JAKi, le tofacitinib pour une polyarthrite rhumatoïde par rapport aux patients traités par anti-TNF-alpha (62). Actuellement aucune recommandation ne positionne les biothérapies par rapport aux JAKi systémiques dans la DA.

- Le **baricitinib** est un inhibiteur sélectif réversible de JAK1 et de JAK2, c'est le premier JAKi à avoir obtenu l'AMM.
- L'**upadacitinib** est un inhibiteur sélectif réversible de JAK1. Un essai randomisé contrôlé comparant l'efficacité de l'upadacitinib au dupilumab dans la DA modérée à sévère de l'adulte, retrouvait une amélioration de l'EASI-75 à 16 semaines significativement supérieure chez les patient recevant de l'upadacitinib (71,0 %) par rapport à ceux recevant du dupilumab (61,1 %) ($p = 0,006$) (59).
- L'**abrocitinib** est un inhibiteur sélectif réversible de JAK1. Sa supériorité par rapport au dupilumab a été démontrée dans plusieurs essais randomisés contrôlés (60,61).

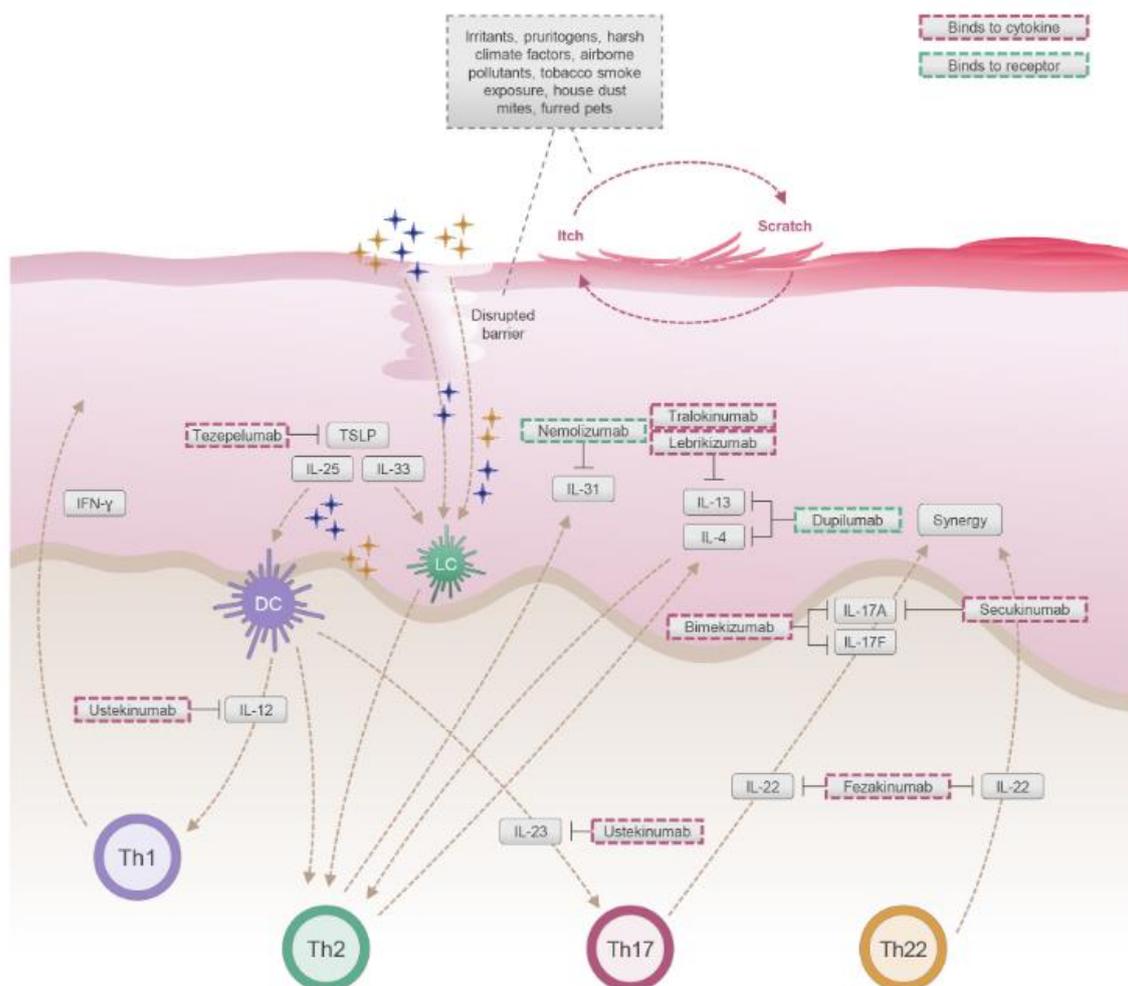


Figure 6 - Pathogénèse de la dermatite atopique et cibles des produits biologiques approuvés et en cours de développement clinique pour la dermatite atopique.(63)

5. DERMATOSES CERVICO-FACIALES ET DUPILUMAB

Depuis la commercialisation du dupilumab, il a été identifié un effet indésirable non rapporté dans les essais cliniques de phase 3 (64,65) nommé selon les publications, "nouvelle dermatose régionale"(66), "rougeur faciale due au dupilumab" (67) ou encore " dermatose cervico-faciale sous dupilumab" (DCFD). C'est cette dernière dénomination que nous utiliserons dans ce travail. Cette entité a été rapportée dans de nombreuses études observationnelles.

a) Présentation clinique et données épidémiologiques

On estime l'incidence en vie réelle de la DCFD entre 5 et 10 % des patients selon les études (68,69). Elle semble apparaître dans les 6 premiers mois du traitement par dupilumab (70,71). Dans une étude transversale multicentrique menée par Ahl et al (70), la clinique des lésions faciales des patients atteintes de DCFD est variée avec squames, œdème et plaques et s'accompagne de divers symptômes, les principaux étant des démangeaisons et des bouffées vasomotrices. On observe une absence de lichénification dans la DCFD contrairement aux patients présentant une forme de DA de la tête et du cou (HND). Les lésions de DCFD sont bilatérales. Le plus souvent elles sont multiples et se localisent principalement sur le cou, les paupières, les joues, le front, le nez et les oreilles. La définition de cette entité reste cependant floue. Plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient expliquer les différentes formes cliniques.



Figure 7 – 2 cas de DCFD - CHU de Nantes

Sur le plan étiologique plusieurs hypothèses ont ainsi été émises.

b) Les différentes hypothèses

i) Une dermatose induite par *Malassezia*

Le rôle de *Malassezia* dans la HND est connu. Comme vu précédemment, la voie IL23/Th17 joue un rôle important dans le maintien d'un équilibre pour la coexistence entre *Malassezia* et l'hôte. L'axe IL23/Th17 exerce une fonction protectrice qui empêche la colonisation fongique de la peau, mais cette même voie peut également exacerber l'inflammation induite par *Malassezia* chez les sujets atopiques (72). Le blocage de la voie IL4-IL13 par le dupilumab induirait une activation de la voie l'IL23/Th17, ce qui expliquerait les lésions psoriasiformes observées dans certaines DCFD (73). Le rôle de l'IL4 dans l'inhibition de l'axe IL23/Th17 avait été démontré par l'équipe de Guenova et al (74). Navarro-Triviño et al. (75) ont mis en évidence une réactivité à *Malassezia furfur*, avec un taux d'IgE sériques spécifiques augmenté chez 93 % des patients atteints de DA traités par dupilumab (n=15) ; augmenté chez 60 % des patients atteints de DANon traités par dupilumab et non augmenté chez les patients atteints de dermite seborrhéique ou sains. Les traitements par antifongiques topiques ou systémiques (itraconazole) entraînent une amélioration des symptômes, mais celle-ci reste temporaire avec une récurrence de la DCFD à l'arrêt des antifongiques. Les JAK inhibiteurs permettraient une réponse prolongée ainsi qu'une diminution du taux d'IgE spécifique de *Malassezia* après arrêt du dupilumab (76).

ii) Une dermatose induite par *Demodex*

La démodécidose est causée par une prolifération de *Demodex folliculorum* et/ou *brevis*, des arthropodes parasites commensaux des glandes sébacées et des follicules pileux du visage. Quint et al (77) ont rapporté dans une étude rétrospective multicentrique, les données en vie réelle de 94 patients traités par dupilumab. Ils ont observé chez 6 patients (6,4 %) une folliculite de type rosacée après 3 à 36 semaines de traitement par dupilumab. Les symptômes cliniques comprenaient érythème, bouffées vasomotrices et papulopustules. Ils ont aussi retrouvé chez les patients présentant une DCFD un nombre accru d'acariens par rapport aux témoins traités par dupilumab sans lésion de type rosacée, mais la différence n'était pas significative. Cette théorie est renforcée par Gil-Lianes et al qui ont rapporté 2 cas de DCFD traités efficacement par ivermectine per os (78). La signalisation des cellules Th2 joue un rôle dans la réponse immunitaire anti-parasitaire (79). Le dupilumab en bloquant le récepteur alpha de l'IL-4 pourrait augmenter le nombre de *Demodex* dans les follicules pileux. Il a été mis en évidence une colonisation par *Demodex* et l'apparition de signes cliniques chez des souris génétiquement modifiées (BALB/c-IL13/IL4) présentant alors un défaut de l'immunité réponse Th2 (80).

iii) Une dermatose de type rosacée

Plusieurs cas de DCFD sont présentés dans la littérature comme des lésions rosacée-like (66). Ceci peut être expliqué par la réponse inflammatoire Th17 intervenant dans cette pathologie (81). Il n'est cependant pas évident de faire la distinction entre une rosacée cortico-induite ou une réelle DCFD.

iv) Une dermatite péri-orificielle

La DPO est une affection chronique d'étiologie inconnue. Les multiples follicules érythémateux ou de couleur chair se manifestent par de multiples papules folliculaires érythémateuses autour de la bouche, des yeux ou du nez. La région péri-buccale est la plus souvent touchée (82). Les facteurs de risque de la DPO sont le sexe féminin, les antécédents de DA ou d'asthme et l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou inhalés (83).

v) Un eczéma de contact à un aéroallergène

La DCFD pourrait correspondre à un eczéma de contact à un aéroallergène en lien avec une sensibilisation aux haptènes de type 1 (84). L'eczéma de contact allergique se manifeste de

manière aiguë par des lésions papulo-vésiculeuses, croûteuses ou suintantes sur une base érythémateuse. Il peut être plus lichénifié dans les phases subaiguës ou plus tardives. Certains cas de DCFD de la littérature ont bénéficié d'une exploration allergologique avec des patch-test ayant mis en évidence une allergie de contact, résolutive après éviction de l'allergène (85). L'étude DUPIPATCH (86), une étude prospective française, a démontré l'intérêt de réaliser des patch tests chez les patients traités par dupilumab présentant une réponse partielle ou une aggravation sous traitement pour rechercher une sensibilisation de contact. Ils ont comparé des patch tests avant et sous dupilumab chez 36 patients pour la batterie standard européenne et 15 pour la batterie ajout, soit un total de 1230 paires d'allergènes. 1022 (83%) étaient identiques avant et sous dupilumab, 34 (2,7%) se sont positivés.

vi) Une bouffée vasomotrices induites par l'alcool

Plusieurs cas de bouffées vasomotrices induites par l'alcool ont été rapportés dans la littérature (87–90). L'oxydation de l'alcool implique l'aldéhyde déshydrogénase hépatique (ALDH2) et le système d'oxydation de l'éthanol dépendant du cytochrome P450 (CYP2E1). L'expression de l'ARNm du CYP2E1 est augmenté dans les hépatocytes humains après exposition à l'IL-4.(91) Bien que le mécanisme reste mal connu, Napolitano et al (90) suggèrent que le dupilumab, en bloquant le récepteur de l'IL-4, pourrait induire une augmentation des niveaux d'IL-4, provoquant une accumulation d'acétaldéhyde cutané et entraînant une rougeur du visage, suggérant ainsi un effet synergique entre l'alcool et le dupilumab.

vii) Un syndrome de sevrage aux corticostéroïdes topiques

Le syndrome de sevrage aux corticostéroïdes topiques (SSCT) est un événement indésirable qui se manifeste plusieurs jours ou semaines après l'arrêt de l'utilisation des DC de puissance moyenne à élevée. Bien qu'un rebond aigu de la DA se produit souvent après l'arrêt du DC, le SSCT est une atteinte du visage avec des lésions plus inflammatoires que celles de la DA préexistante. Ce phénomène est plus souvent observé chez les femmes d'âge moyen sous la forme d'un érythème, d'un œdème et/ou d'une pustulose sur le visage et/ou les organes génitaux. Les symptômes classiques du SSCT rapportés sont une sensation de brûlure, un érythème, un prurit, des bouffées de chaleur et une exacerbation par la chaleur et/ou l'exposition au soleil (87). Deux sous-types morphologiques ont été décrits, une forme papulo-pustuleuse et érythémato-oedémateuse. La variante papulo-pustuleuse est caractérisée par des papules, des pustules, des nodules érythémateux et des bouffées vasomotrices moins

importantes que dans la variante érythémato-oedémateuse (88). La pathogénie du SSCT n'est pas totalement comprise, mais on suppose que l'application chronique de DC diminue la production d'oxyde nitrique (NO) par les mastocytes, inhibant ainsi son action vasodilatatrice. A l'arrêt de l'utilisation des DC les niveaux de NO augmentent, entraînant une vasodilatation exagérée ainsi qu'une inflammation inappropriée (88,89). Certaines DCFD pourraient donc être expliquées comme des SSCT. L'amélioration des lésions de DA du visage sous dupilumab pourrait entraîner un arrêt rapide des DC chez des patients avec une DA résistante aux soins locaux avec utilisation chronique de DC sur le visage. Le SSCT serait donc un facteur de confusion dans l'observation de DCFD.

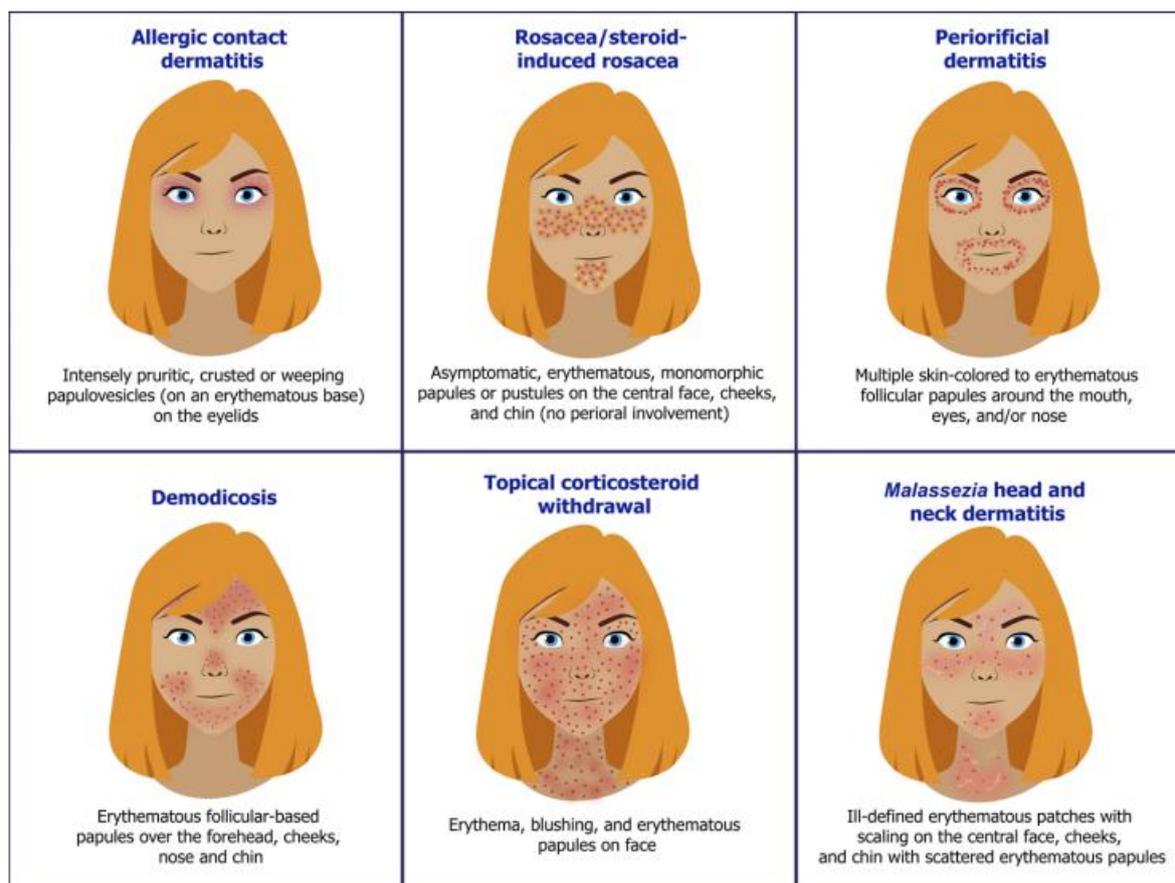


Figure 8 – Présentation des différentes hypothèses étiologiques des dermatoses cervico-faciales sous dupilumab (90)

c) Objectifs de l'étude

Les données cliniques disponibles sur la DCFD sont hétérogènes. Une revue systématique de la littérature réalisée en 2020 cherchait à mieux comprendre la physiopathologie de cette entité. Depuis 2020 de nombreux cas de DCFD ont été publiés et les données de cette revue nécessitent une actualisation. En pratique il n'existe pas encore de critères diagnostiques précis permettant d'affirmer le diagnostic de DCFD et d'éliminer les autres dermatoses faciales. Enfin, bien que les données en vie réelle s'accumulent, nous ne disposons pas de recommandations précises sur la prise en charge de cette entité ni sur l'attitude à adopter par rapport au dupilumab.

Le but de notre étude était de déterminer les caractéristiques cliniques de la DCFD et de décrire les différentes stratégies de prise en charge.

REFERENCES :

1. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent Developments and Advances in Atopic Dermatitis: A Focus on Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment in the Pediatric Setting. *Paediatr Drugs*. 2022;24(4):293-305.
2. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic Clinics*. juill 2017;35(3):283-9.
3. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. juin 2019;80(6):1526-1532.e7.
4. Roguedas-Contios AM, Misery L. What is Intrinsic Atopic Dermatitis? *Clinic Rev Allerg Immunol*. déc 2011;41(3):233-6.
5. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. avr 2014;5(2):202.
6. Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO, Hjelmborg JVB, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. Importance of genetic factors in the etiology of atopic dermatitis: A twin study. *allergy asthma proc*. 1 sept 2007;28(5):535-9.
7. Paternoster L, Standl M, Waage J, Baurecht H, Hotze M, Strachan DP, et al. Multi-ethnic genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. déc 2015;47(12):1449-56.
8. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. avr 2006;38(4):441-6.
9. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Høgh JK, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65(7):911-8.
10. Gloor M, Heymann B, Stuhler Th. Infrared-spectroscopic determination of the water content of the horny layer in healthy subjects and in patients suffering from atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. déc 1981;271(4):429-36.
11. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight Junction Defects in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2011;127(3):773-786.e7.
12. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. sept 2009;124(3):R7-12.
13. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 21 juin 2018;4(1):1-20.
14. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet*. août 2020;396(10247):345-60.
15. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. janv 2016;15(1):35-50.

16. Yoshida K, Kubo A, Fujita H, Yokouchi M, Ishii K, Kawasaki H, et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. oct 2014;134(4):856-64.
17. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. déc 2012;130(6):1344-54.
18. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, De Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. nov 2015;136(5):1254-64.
19. Khattri S, Brunner PM, Garcet S, Finney R, Cohen SR, Oliva M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Experimental Dermatology*. 2017;26(1):28-35.
20. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, Murata Y, Shiraishi A, Tamamura R, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*. août 2017;177(2):419-27.
21. Mack MR, Brestoff JR, Berrien-Elliott MM, Trier AM, Yang TLB, McCullen M, et al. Blood natural killer cell deficiency reveals an immunotherapy strategy for atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 26 févr 2020;12(532):eaay1005.
22. Ogonowska P, Gilaberte Y, Barańska-Rybak W, Nakonieczna J. Colonization With *Staphylococcus aureus* in Atopic Dermatitis Patients: Attempts to Reveal the Unknown. *Front Microbiol*. 11 janv 2021;11:567090.
23. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*. 22 févr 2017;9(378):eaah4680.
24. Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *Journal of Investigative Dermatology*. oct 2018;138(10):2224-33.
25. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2012;23(7):674-81.
26. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. mai 2007;56(5):661-7.
27. Nowicka D, Nawrot U. Contribution of *Malassezia* spp. to the development of atopic dermatitis. *Mycoses*. 2019;62(7):588-96.
28. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Medicine*. juin 2015;4(6):1217-28.
29. Koh LF, Ong RY, Common JE. Skin microbiome of atopic dermatitis. *Allergology International*. janv 2022;71(1):31-9.

30. Maarouf M, Saberian C, Lio PA, Shi VY. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(6):748-53.
31. Guglielmo A, Sechi A, Patrizi A, Gurioli C, Neri I. Head and neck dermatitis, a subtype of atopic dermatitis induced by *Malassezia* spp: Clinical aspects and treatment outcomes in adolescent and adult patients. *Pediatric Dermatology*. 2021;38(1):109-14.
32. Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic Dermatitis in Children: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. févr 2015;35(1):161-83.
33. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. janv 2009;60(1):125-36.
34. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Kato H, Nishikawa A, et al. Anti-*Malassezia*-Specific IgE Antibodies Production in Japanese Patients with Head and Neck Atopic Dermatitis: Relationship between the Level of Specific IgE Antibody and the Colonization Frequency of Cutaneous *Malassezia* Species and Clinical Severity. *J Allergy (Cairo)*. 2011;2011:645670.
35. Tao R, Li R, Wang R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatitis. *Mycoses*. 2022;65(3):285-93.
36. Kozera E, Stewart T, Gill K, De La Vega MA, Frew JW. Dupilumab-associated head and neck dermatitis is associated with elevated pretreatment serum *Malassezia*-specific IgE: a multicentre, prospective cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2022;186(6):1050-2.
37. Bayrou O, Pecquet C, Flahault A, Artigou C, Abuaf N, Leynadier F. Head and Neck Atopic Dermatitis and *Malassezia-furfur*-Specific IgE Antibodies. *Dermatology*. 2005;211(2):107-13.
38. Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D, López-Delgado D. Dermatitis de cara y cuello. Respuesta a itraconazol. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. nov 2018;109(9):829-31.
39. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004;14(6):400-6.
40. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 22 avr 2006;332(7547):933-8.
41. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *British Journal of Dermatology*. oct 2011;165(4):808-14.
42. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an Emollient As a Steroid-Sparing Agent in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis in Children. *Pediatric Dermatology*. 1997;14(4):321-4.
43. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. sept 2016;75(3):494-503.e6.
44. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(5):606-19.

45. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. mars 2018;6(2):562-569.e3.
46. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. août 2011;128(2):353-9.
47. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, Van Velsen SGA, De Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. juin 2011;64(6):1074-84.
48. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. avr 2020;69(2):187-96.
49. Blair HA. Tralokinumab in Atopic Dermatitis: A Profile of Its Use. *Clin Drug Investig*. 1 avr 2022;42(4):365-74.
50. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J -P., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)*. *British Journal of Dermatology*. 1 mars 2021;184(3):437-49.
51. Popovic B, Breed J, Rees DG, Gardener MJ, Vinall LMK, Kemp B, et al. Structural Characterisation Reveals Mechanism of IL-13-Neutralising Monoclonal Antibody Tralokinumab as Inhibition of Binding to IL-13R α 1 and IL-13R α 2. *Journal of Molecular Biology*. janv 2017;429(2):208-19.
52. Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. avr 2019;80(4):1013-21.
53. Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract*. mars 2021;9(3):1053-65.
54. Lé AM, Torres T. OX40-OX40L Inhibition for the Treatment of Atopic Dermatitis—Focus on Rocatinlimab and Amlitelimab. *Pharmaceutics*. 8 déc 2022;14(12):2753.
55. Guttman-Yassky E, Simpson EL, Reich K, Kabashima K, Igawa K, Suzuki T, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *The Lancet*. janv 2023;401(10372):204-14.
56. Treatment with Amlitelimab—A Novel Non-Depleting, Non-Cytotoxic antiOX40Ligand Monoclonal Antibody—Reduces IL-22 Serum Levels in a Phase 2a Randomized, Placebo-Controlled Trial in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis.
57. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an anti-IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments - A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*. mai 2018;78(5):872-881.e6.

58. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. janv 2019;143(1):142-54.
59. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatology*. 2021;157(9):1047-55.
60. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 25 mars 2021;384(12):1101-12.
61. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *The Lancet*. juill 2022;400(10348):273-82.
62. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 27 janv 2022;386(4):316-26.
63. Bieber T, Paller A s., Kabashima K, Feely M, Rueda M j., Ross Terres J a., et al. Atopic dermatitis: pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(9):1432-49.
64. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 15 déc 2016;375(24):2335-48.
65. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. juin 2017;389(10086):2287-303.
66. Zhu GA, Chen JK, Chiou A, Ko J, Honari G. Assessment of the Development of New Regional Dermatoses in Patients Treated for Atopic Dermatitis With Dupilumab. *JAMA Dermatol*. juill 2019;155(7):850-2.
67. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM. Characterizing dupilumab facial redness: A multi-institution retrospective medical record review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. janv 2020;82(1):230-2.
68. Jang DH, Heo SJ, Jung HJ, Park MY, Seo SJ, Ahn J. Retrospective Study of Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Korea: Efficacy and Safety of Dupilumab in Real-World Practice. *J Clin Med*. 24 juin 2020;9(6):1982.
69. Torres T, Paiva-Lopes MJ, Gonçalo M, Claro C, Oliveira M, Gomes J, et al. Dupilumab for atopic dermatitis: a real-world Portuguese multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat*. août 2022;33(5):2554-9.
70. Ahn J, Lee DH, Na CH, Shim DH, Choi YS, Jung HJ, et al. Facial erythema in patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab – a descriptive study of morphology and Aetiology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2022;36(11):2140-52.
71. de Wijs L e. m., Nguyen N t., Kunkeler A c. m., Nijsten T, Damman J, Hijnen D j. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *British Journal of Dermatology*. 2020;183(4):745-9.

72. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host & Microbe*. mars 2019;25(3):389-403.e6.
73. Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, Nosbaum A, Staumont-Sallé D, Aubert H, et al. IL-4/IL-13 Inhibitors for Atopic Dermatitis Induce Psoriatic Rash Transcriptionally Close to Pustular Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. mai 2023;143(5):711-721.e7.
74. Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W, Weindl G, Sauer K, Tham M, et al. IL-4 abrogates TH17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 févr 2015;112(7):2163-8.
75. Navarro-Triviño FJ, Ayén-Rodríguez Á. Study of Hypersensitivity to *Malassezia furfur* in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator in These Patients? *Life (Basel)*. 16 févr 2022;12(2):299.
76. Kozera E, Flora A, Stewart T, Gill K, Xu J, De La Vega MA, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis resolves temporarily with itraconazole therapy and rapidly with transition to upadacitinib, with *Malassezia*-specific immunoglobulin E levels mirroring clinical response. *J Am Acad Dermatol*. janv 2023;88(1):255-7.
77. Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *Journal of Clinical Medicine*. avr 2020;9(4):1241.
78. Liane JG, Morgado-Carrasco D. Dupilumab-associated Facial Erythema Successfully Treated With Oral Ivermectin. *Dermatol Pract Concept*. nov 2022;12(4):e2022184.
79. Lamiable O, Mayer JU, Munoz-Erazo L, Ronchese F. Dendritic cells in Th2 immune responses and allergic sensitization. *Immunology & Cell Biology*. 2020;98(10):807-18.
80. Smith PC, Zeiss CJ, Beck AP, Scholz JA. Demodex musculi Infestation in Genetically Immunomodulated Mice. *Comp Med*. août 2016;66(4):278-85.
81. Buhl T, Sulk M, Nowak P, Buddenkotte J, McDonald I, Aubert J, et al. Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *Journal of Investigative Dermatology*. sept 2015;135(9):2198-208.
82. Nguyen V, Eichenfield LF. Periorificial dermatitis in children and adolescents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. nov 2006;55(5):781-5.
83. Goel NS, Burkhart CN, Morrell DS. Pediatric Periorificial Dermatitis: Clinical Course and Treatment Outcomes in 222 Patients. *Pediatric Dermatology*. 2015;32(3):333-6.
84. Hoot JW, Douglas JD, Falo LD. Patch Testing in a Patient on Dupilumab. *Dermatitis*. mai 2018;29(3):164-164.
85. Napolitano M, Fabbrocini G, Patrino C. Allergic contact dermatitis to *Compositae*: A possible cause of dupilumab-associated facial and neck dermatitis in atopic dermatitis patients? *Contact Dermatitis*. oct 2021;85(4):473-4.
86. Bocquel S. DUPIPATCH: impact du traitement par dupilumab sur les résultats des patch tests et l'eczéma de contact [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Nantes Université. Pôle Santé. UFR Médecine et Techniques Médicales; 2022.

87. Herz S, Petri M, Sondermann W. New alcohol flushing in a patient with atopic dermatitis under therapy with dupilumab. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(1):e12762.
88. Igelman SJ, Na C, Simpson EL. Alcohol-induced facial flushing in a patient with atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAAD Case Rep*. févr 2020;6(2):139-40.
89. Brownstone ND, Reddy V, Thibodeaux Q, Myers B, Chan S, Liao W, et al. Dupilumab-Induced Facial Flushing After Alcohol Consumption. *Cutis*. août 2021;108(2):106-7.
90. Napolitano M, Potestio L, Fabbrocini G, Patrino C. Alcohol flushing during dupilumab therapy: An emerging adverse event. *Dermatologic Therapy*. 2021;34(5):e15064.
91. Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, Gautier JC, Corcos L, Turlin B, et al. Cytokines down-regulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. *Mol Pharmacol*. oct 1993;44(4):707-15.
92. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal (“steroid addiction”) in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mars 2015;72(3):541-549.e2.
93. Arnold KA, Treister AD, Lio PA. Dupilumab in the management of topical corticosteroid withdrawal in atopic dermatitis: A retrospective case series. *JAAD Case Rep*. 3 oct 2018;4(9):860-2.
94. COLEMAN JW. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol*. juill 2002;129(1):4-10.
95. Jaros J, Hendricks AJ, Shi VY, Lio PA. A Practical Approach to Recalcitrant Face and Neck Dermatitis in Atopic Dermatitis. *Dermatitis*. 2020;31(3):169-77.

Article

Dupilumab-associated facial and neck dermatosis in atopic dermatitis : a systematic review

Dermatose cervico-faciale associée au dupilumab dans la dermatite atopique : une revue systématique

EP. Libert¹, S. Barbarot¹

Service de dermatologie, CHU de Nantes Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes

Abstract

Introduction : Although it is a common clinical problem in real life, the available clinical data on dupilumab-associated facial and neck dermatosis (D-FND) are scarce and heterogeneous.

Objective : Our aim was to determine the clinical features of D-FND, to describe the different management strategies.

Methods : A search was conducted on MEDLINE and Scopus databases between January 2019 and January 2023. We included any type of original study reporting at least one patient who developed, worsened or did not improved for facial erythema or neck erythema or both during treatment with dupilumab for atopic dermatitis. Studies were excluded if insufficient individual data were available.

Results : We obtained a total of 122 patients from 31 studies with a mean age of 35,3 years. A pre-existing facial or neck dermatitis was present for 65 of 122 patients (53%) before starting dupilumab. Average time to onset after dupilumab initiation was 15 weeks. D-FND was described as a worsening of pre-existing facial or neck dermatosis (n=59), *de novo* (n=31) or no improvement (n=6) D-FND involved the eyelids (n=37), forehead (n=40), cheeks (n=44), chin (n=29), neck (n=41), perioral area (n=26) or the whole face (n=21). Clinically, the lesions were described as macules (n=8), papulo-pustules (n=4), papules and plaques (n=37), maculo-papules (n=7), ulcerated plaques (n=1). Commonly used treatments to manage D-FND were topical and oral antifungals (n = 24), topical corticosteroids (n = 25), topical calcineurin inhibitors (n = 22).

Conclusion : D-FND is a spectrum of diseases with different clinical presentations and mechanisms. Therefore, a thorough dermatological diagnostic approach should be performed in these patients.

Introduction

Dupilumab is a human monoclonal antibody that targets IL-4 receptor alpha, inhibits signalling of interleukin-4 and interleukin-13 (1). Its medium-term safety profile is well known in trials and in real life in patients with atopic dermatitis (AD).

The most reported adverse events during clinical trials were injection site reactions, nasopharyngitis and conjunctivitis (2). However, since its launch, dupilumab-associated facial and neck dermatosis (D-FND) has emerged as a new adverse event occurring in 5 to 10% of the patients with AD, depending on the studies (3–5). However diagnostic criteria are still unclear as definition may vary between *de novo* D-FND, absence of improvement or worsening of a pre-existing head and neck involvement of AD with dupilumab. The pathophysiology of this entity is poorly understood, but several hypotheses are suggested in the literature. Despite a previous systematic review published in 2021 (end of search June 2020)(1) many reports have been published since 3 years (2–18). We carried out this systematic review to describe the current state of knowledge on D-FND. The main objective of our study was to describe the characteristics of D-FND. The secondary objectives were to evaluate management strategies.

Methods

The systematic review protocol was first registered in PROSPERO (PROSPERO 2022 CRD42022376105). We searched the MEDLINE and Scopus databases, including studies conducted between January 2019 and January 2023, using the following keywords: "head and neck", "face", "dermatitis" and "dupilumab". We included any type of original study (case reports, case series, observational studies, randomized controlled trials) reporting at least one patient who developed or worsened facial erythema, neck erythema or both during treatment with dupilumab for AD. We also included patients with head and neck involvement who did not respond to dupilumab on this area. If individual data were unavailable or insufficient, we contacted the editors to obtain the raw data. If this was not possible, we excluded the studies. We excluded data from reviews. We extracted data on study type, patient demographics (age, gender, ethnicity), presence of pre-existing facial dermatitis, whether face and neck dermatosis appeared, worsened, or did not improve under dupilumab, time to onset from

dupilumab initiation, facial or neck location, lesion type, management and outcome, and proportion of dupilumab discontinuations.

Results

We evaluated 82 studies, of which we ended up including 31 (**Fig. 1**). We obtained a total of 122 patients with a mean age of 35,3 years. A facial or neck dermatosis (FND) was present for 65 of 122 patients (53%) before starting dupilumab. Average time to onset after dupilumab initiation was 15 weeks. D-FND was described as a worsening of pre-existing FND (n=59), *de novo* (n=31) or no improvement (n=6). D-FND involved with involvement the eyelids (n=37), forehead (n=40), cheeks (n=44), chin (n=29), neck (n=41), perioral area (n=26) or the whole face (n=21). We did not have information for some patients (n=25). Clinically, the lesions were described as macules (n=8), papulo-pustules (n=4), papules and plaques (n=37), maculopapules (n=7), ulcerated plaques (n=1). Scaling was observed in 34 cases and flush in 5 cases. Five cases were triggered by alcohol consumption (11,19–21). Three cases were identified as lupus erythematosus, two systemic and one discoid lupus. (22–24). Biopsy were available for 27 cases. These samples showed a psoriatic pattern (n=16), presence of demodex (n=4), vascular ectasia (n=8), spongiosis (n=3), rosacea (n=1) and a lupus pattern (n=2). Commonly used treatments to manage D-FND were topical and oral antifungals (n = 24), topical corticosteroids (n = 25), topical calcineurin inhibitors (n = 22). Other treatments have been used like oral ivermectin (n=5), oral corticosteroids (n=2), allergen avoidance (n= 3), oral cyclin (n=4), oral Jak inhibitor (n=2) zinc oxide derivatives (n=1) (**Table 1**). Treatment resulted in clearance or improvement in 80 patients (65.5%), no response or worsening in 14 (11.4%). Improvement was achieved by systemic antifungals in 17 cases. Dupilumab was continued in most cases (n=86; 70 %), nine patients discontinued dupilumab (7%), three patients stopped and then resumed at a reduced dose, and in one case the doses were spaced out. D-FND does not appear to correspond to a single aetiology, but rather to a combination of facial dermatoses favoured by dupilumab therapy. Various aetiologies have been proposed for D-FND, including *Malassezia* colonization, rosacea, corticosteroid withdrawal syndrome and allergic contact dermatitis.

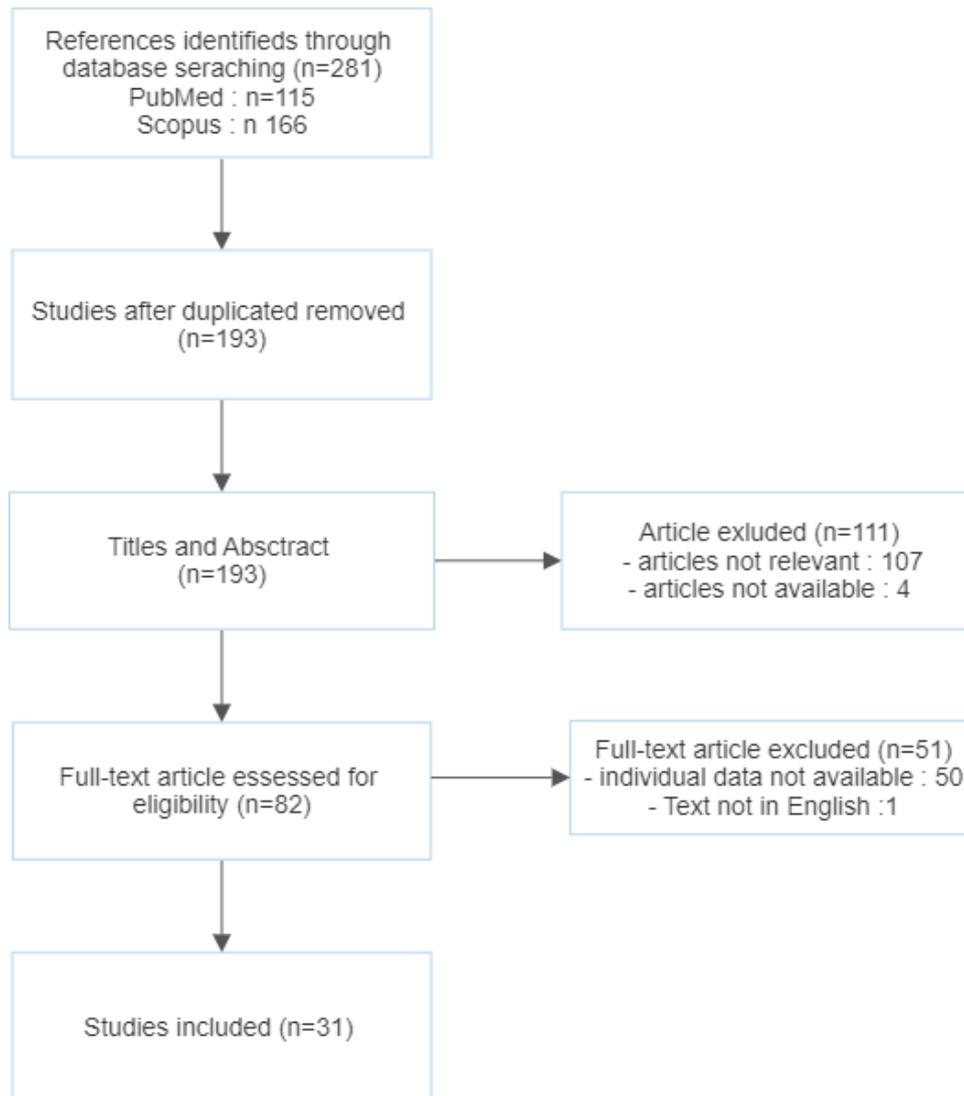


Fig. 1 Selection process for study inclusion

Etiologies of dupilumab- associated facial and neck dermatitis.

Malassezia-induced dermatosis (Head and neck dermatitis)

The role of *Malassezia* in head and neck dermatitis in AD is well known and described. The IL23/Th17 pathway plays an important role in maintaining a balance for coexistence between *Malassezia* and the host. The IL23/Th17 axis exerts a protective function that prevents fungal colonization of the skin, but this same pathway can also exacerbate *Malassezia*-induced inflammation in atopic subjects (25). Blockade of the IL4/IL13 pathway by dupilumab would induce activation of the IL23/Th17 pathway, which would explain the psoriatic lesions observed in some D-FND (26). The role of IL4 in inhibiting the IL23/Th17 axis have been

demonstrated by the team of Guenova et al (27). Navarro-Triviño et al (28) demonstrated reactivity to *Malassezia furfur*, with increased levels of specific serum IgE in 93% of patients with AD treated with dupilumab (n=15) and 60% of patients with AD not treated with dupilumab, versus no cases in seborrheic dermatitis or healthy patients. Treatment with topical or systemic antifungal agents (itraconazole) improves symptoms, but remains temporary, with recurrence of D-FND on discontinuation of antifungal agents. JAK inhibitors have been shown to produce a prolonged response, as well as a reduction in *Malassezia*-specific IgE levels (29).

Rosacea-like dermatosis and demodicosis

Demodicosis is caused by a proliferation of *demodex folliculorum* and/or *brevis*, commensal arthropod parasites, in the sebaceous glands and hair follicles of the face. Quint et al (30) reported real-life data from 94 patients treated with dupilumab in a retrospective multicenter study. They observed rosacea-like folliculitis in 6 patients (6.4%) after 3 to 36 weeks of dupilumab treatment. Clinical symptoms included erythema, flushing and papulo-pustules. They also found an increased number of mites demodex in patients with D-FND compared with controls treated with dupilumab without rosacea-like lesions, but the difference was not significant. This theory is reinforced by Gil-Lianes et al, who reported 2 cases of D-FND effectively treated with oral ivermectin (2). Th2 cell signalling plays a role in the anti-parasite immune response (31). Dupilumab, by blocking IL-4 receptor alpha, could theoretically increase the number of demodex in hair follicles. This is supported by evidence of demodex colonization and the appearance of alopecia and excoriation in the dorsal, cervical, intrascapular and periocular regions in genetically modified mice (BALB/c-IL13/IL4) with a Th2 immune response defect (32).

Allergic contact dermatitis

D-FND may correspond to aeroallergen contact dermatitis in some cases, associated with sensitization to type 1 haptens (33). Allergic contact dermatitis manifests acutely as papulovesicular, crusted or oozing lesions on an erythematous base, and may be more lichenified in the subacute or later phases. Three cases of D-FND have benefited from investigation with patch-testing, revealing a contact allergy that resolved after eviction of the allergen (13,34). The DUPIPATCH study (35), a prospective French study, demonstrated the value of performing patch tests in dupilumab-treated patients presenting a partial response or

with worsening under treatment to look for contact sensitization. They compared patch tests before and after dupilumab in 36 patients for the standard European battery and 15 for the add-on battery, i.e. a total of 1,230 allergen pairs. 1022 (83%) were identical before and after dupilumab, 34 (2.7%) were positive.

Alcohol-induced facial flushing

Alcohol-induced flushing may also in some case part of the D-FND spectrum. Five cases of alcohol-induced flushing on dupilumab have been reported (1–4). The majority of cases involved the whole face and neck (n=4). The authors had ensured that there was no concomitant use of tacrolimus, as alcohol-induced facial flushing is a known adverse effect of topical calcineurin inhibitors. The oxidation of alcohol involves hepatic aldehyde dehydrogenase (ALDH2) and the cytochrome P450-dependent ethanol oxidation system (CYP2E1). It has been reported CYP2E1 mRNA expression is increased in human hepatocytes after exposure to IL-4 (5). Although the mechanism remains poorly understood, Napolitano et al (4) suggest that dupilumab, by blocking the IL-4 receptor, could induce an increase in IL-4 levels, causing an accumulation of cutaneous acetaldehyde and resulting in facial redness.

Topical steroids withdrawal

Topical steroid Withdrawal Syndrome (TSWS) is an adverse event that occurs several days or weeks after the discontinuation of medium- to high-potency topical steroids (TS). While an acute rebound of AD often occurs after discontinuation of TS, TSWS is a much more significant and prolonged condition. It is most often seen in middle-aged women, in the form of confluent erythema, edema and/or pustulosis on the face and/or genitals. The classic symptoms of TSWS reported are burning, erythema, pruritus, hot flushes and exacerbation by heat and/or sun exposure (36). Two morphological subtypes have been described, a papulo-pustular and an erythemato-edematous form. The papulo-pustular variant features erythematous papules, pustules and nodules, and less severe flushing than the erythemato-edematous variant (37). The pathogenesis of TSWS is not fully understood, but it is assumed that chronic application of TS decreases nitric oxide (NO) production by mast cells, thereby inhibiting its vasodilatory action. On discontinuation of TS use, NO levels increase, leading to exaggerated vasodilation and inappropriate inflammation (37,38). Some D-FND could therefore be explained by TSWS. Improvement of facial AD lesions on dupilumab could lead to rapid discontinuation of DCs in patients with AD resistant to topical treatments and chronic use of TS on the face. Therefore,

TSWS may explain some cases of D-FND. This hypothesis was first put forward by Jo et al (1). Ahn and al in a multi-centre prospective cohort study of 162 patient reported 13 cases of D-FND, including 8 diagnosed as TSWS. The diagnosis was clinical and based on the history of frequent and prolonged use of TS. (39)

Conclusion

In this systematic review, we identified 122 patients from 31 studies who presented with D-FND. D-FND was described as a worsening of pre-existing facial or neck dermatitis (n=59), de novo dermatitis (n=31) or no improvement of pre-existing FND facial or neck dermatitis (n=3). Biopsy were available for 27 cases with a mixed. These samples showed mostly a psoriatic pattern (n=16). Several topical and systemic treatments were tried with variable efficacy : topical corticosteroids (25 ; 20,5%), topical calcineurin inhibitors (22 ; 18%), topical or systemic antifungal agents (24 ; 19,6%) and ivermectin (5 ; 4%). Overall, improvement was observed in 80 patients. The majority of patients continued on dupilumab because, despite D-FND, they were satisfied with the treatment. Nine patients discontinued treatment. Several etiologies for D-FND have already been proposed, such as rosacea, allergic contact dermatitis, Head and Neck dermatitis or topical steroid withdrawal syndrome. Although we included 15 more studies than in the review by Jo and al, we did not obtain significantly more cases. The data concerning time to onset are similar to those in the literature.

The limitations of this study are its retrospective nature and the large number of missing data, which may have been a source of bias.

Data on anti-fungal treatment of D-FND have increased in recent years, which tends to support the idea of a role for malassezia. A malassezia-specific immunoglobulin E assay may therefore be useful, but this is not a routine test, empirical treatment with systemic antifungal agents with topical maintenance seems a good alternative. As we now know that patch testing is possible under dupilumab, it may be suggested that additional patch testing be performed before and after the start of dupilumab treatment to identify new allergens and guide avoidance strategies.

D-FND should be considered in patients with atypical facial symptoms, with an initial disappearance followed by exacerbation or an exacerbation at the outset that diverges from the improvement observed in other regions.

With the data available in the literature, the term D-FND seems more appropriate than "dupilumab-associated facial and neck erythema", as this entity appears to be the manifestation of several facial dermatoses rather than a single etiology.

TABLE

Table 1 - Studies reporting D-FND

Author, year	Demographic	Pre-existing facial dermatosis	HND worsening, no improvement, onset	Time to onset after starting dupilumab (weeks)	Lesion types	Dupilumab management	treatments	improvement/healing
Albader and al, 2019	28y, F	NA	head and neck involvement onset 1	ND	1 erythematous plaques	NA	NA	0
Maeno and al, 2019	54y, F	NA	NA	72w	1ulcerated erythematous plaques	NA	NA	NA
Yamane et al, 2019	Mean age 47y, 2 F	2	head and neck involvement worsening 2	Mean onset delay 13,5w	1 erythematous plaques Macule érythémateuse	2 discontinuations	1 SS, 1 NSAID	2
Herz and al, 2019	19, F	NA	head and neck involvement onset 1	16w	1 Flush	NA	NA	NA
Zhu and al, 2019	Age range 30-60y	NA	NA	NA	NA	11 continuations, 3 stop resume lower dose	9TS, 1 emollient, 1AF, 1SS, 1 Topical metronidazol, 1 NA	14
de Beer and al, 2019	Mean 34y, 2 M	2	head and neck involvement worsening 2	Mean onset delay 17,5w	2 erythematous plaques	2 continuations	2 AF	2
Soria and al, 2019	Mean age 38,8y 45 cases, sex NA	35	head and neck involvement worsening 32, 3 no improvement, 0 onset, NA 10	Mean onset delay 9,3w	NA	42 continuations, 3 discontinuations	7 AF, 22 TCI, 13 TS	24
Igelman and al, 2020	26, M	0	head and neck involvement onset 1	NA	1 Flush	NA	Other	NA
de Wijs and al, 2020	Mean age 34,4y, 6M, 1F	7	head and neck involvement worsening 7	39w, 28w, 20w, 11w, onset range 16-29, 16-29, 10-22w	7 erythematous plaques	7 continuations	1 ivermectin, 5 emollients, 1 AF	NA
Seok and al, 2020	Mean age 30y, 3F, 1M	NA	head and neck involvement onset 4	Mean onset delay 22,25w	4 erythematous plaques	4 continuations	4 cyclins	4

Jang and al, 2020	27, F	0	head and neck involvement onset 1	0	1 erythematous plaques	NA	NA	1
Okiyama and al, 2020	Mean age 38,5y, 4M	4	head and neck involvement worsening 4	NA	4 erythematous plaques	4 continuations	4 AF	4
Nakanishi et al, 2021	Mean age 40,3y, 1F, 2M	3	head and neck involvement no improvement 3	Mean onset delay 22w	2 erythematous plaques 1 erythématus macules,	NA	2 emollients	0
Miyagaki and al,2021	18, M	0	head and neck involvement worsening 1	24w	1 erythématus macules,	1 continuation	Delgocitinib	0
Napolitano and al, 2021	24, F	0	head and neck involvement onset 1	2w	1 Flush	NA	NA	NA
Heibel et al,2021	67, F	0	head and neck involvement onset 1	12w	1 erythematous maculo-papules	1 discontinuation	AF	1
Krakowski et al, 2021	Mean age 14y, 2M	NA	head and neck involvement onset 2	Mean onset delay 2w	2 erythematous papulo-pustules	NA	2 ivermectin	2
Bax and al, 2021	Mean age 15,4y, 5F	4	head and neck involvement onset 1, worsening 4	Mean onset delay 19w	4 erythematous plaques 1 erythematous macules	1 final stop, 1 dose spacing, 3 NA	5 AF	5
Navarro-Triviño and al, 2021	43, M	1	head and neck involvement worsening 1	NA	erythematous plaques	ND	1 allergen avoidance	1
Napolitano and al,2021	Mean age 43,3y, 3M	0	head and neck involvement onset 3	Mean onset delay 24w	3 erythematous plaques	3 continuations	2 allergen avoidance	3
Brownstone and al, 2021	Mean age 28y, 1F, 1M	2	head and neck involvement onset 2	Mean onset delay 13w	2 Flush	NA	NA	NA
Coto-Segura and al, 2022	14y, 1M	NA	head and neck involvement worsening 1	NA	1 erythematous maculo-papules	NA	brimonidine	1
Liane and Morgado, 2022	20, F	0	head and neck involvement onset 1	2w	1 erythematous papulo-pustules	NA	Ivermectin	1
Tsai and Tsai, 2022	21, M	NA	head and neck involvement worsening 1	8w	1 erythematous plaques	1 continuation	AF	1
Kim and al, 2022	23, M	0	head and neck involvement onset 1	8w	1 erythématus macules	1 continuation	AF	1

Dybała and al, 2022	Mean age 52y, 2F, 2M	3	head and neck involvement worsening 3, onset 1	Mean onset delay 15,5w	1 erythematous macules, 3 erythematous plaques	4 continuations	3 emollients, 1 zinc oxide	4
Russo and al, 2022	Mean age, 4F, 2M	1	head and neck involvement worsening 1, onset 5 onset 1	Mean onset delay 13w	3 erythematous maculo-papules, 3 erythematous macules	6 continuations	NA	6
Uchida and al, 2022	Mean age 35,5y, 2M	NA	head and neck involvement onset 2	Mean onset delay 48w	2 erythematous maculo-papules	Stop then resume 1, final stop 1	1 ivermectin, 1 upadacitinib	1
Samia and al, 2022	10, M	0	head and neck involvement onset 1	6w	1 erythematous plaques	NA	AF	1
Okune and al, 2022	21, F	1	head and neck involvement worsening 1	60w	1 erythematous plaques	1 continuation	NA	0
Chromy and al, 2023	Mean age 42y, 1F, 1M	0	head and neck involvement onset 2	Mean onset delay 14,5w	1 erythematous plaques	1 discontinuation, 1 dose spacing	1 TS, 1 metronidazole	NA

M : Male, F : Female, NA : non available, TS : topical steroid, AF : Antifungal , SS : systemic steroid, NSAID : nonsteroidal anti-inflammatory drug

REFERENCES

1. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguet V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* mai 2021;84(5):1339-47.
2. Liane JG, Morgado-Carrasco D. Dupilumab-associated Facial Erythema Successfully Treated With Oral Ivermectin. *Dermatol Pract Concept.* nov 2022;12(4):e2022184.
3. Dybała A, Sernicola A, Gomes V, Carnicelli G, Muharremi R, Grieco T. Dupilumab facial redness: histologic characterization on a series of four cases. *Immunotherapy.* mars 2022;14(4):183-8.
4. Russo F, Rizzo A, Santi F, Lamberti A, Lazzeri L, Flori ML, et al. A paradoxical head and neck erythema: an adverse event due to dupilumab in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* juin 2022;61(6):e204-6.
5. Miyagaki T, Okano T, Nakajima K, Mitsuishi S, Kishi A, Miyano K, et al. A case of facial redness in atopic dermatitis occurring during dupilumab treatment successfully treated with topical delgocitinib ointment. *Dermatol Ther.* mars 2021;34(2):e14888.
6. Kim YJ, Lee MY, Won CH. Acral erythema arising in patients with atopic dermatitis after dupilumab therapy: A case report of 3 patients. *Asia Pac Allergy.* janv 2022;12(1):e1.
7. Nakanishi M, Tamagawa-Mineoka R, Arakawa Y, Masuda K, Katoh N. Dupilumab-resistant facial erythema - Dermoscopic, histological and clinical findings of three patients. *Allergology International.* 2021;70(1):156-8.
8. Coto-Segura P, Pérez González LA, García García B, Mir-Bonafé M. Rapid and sustained improvement of dupilumab-associated head and neck erythema with topical brimonidine. *Dermatologic Therapy.* 2022;35(6):e15471.
9. Uchida H, Kamata M, Egawa S, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, et al. Newly developed erythema and red papules in the face and neck with detection of demodex during dupilumab treatment for atopic dermatitis improved by discontinuation of dupilumab, switching to upadacitinib or treatment with oral ivermectin: A report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 15 nov 2022;
10. Heibel HD, Hendricks AJ, Foshee JP, Shi VY. Rosacea associated with dupilumab therapy. *J Dermatolog Treat.* févr 2021;32(1):114-6.
11. Napolitano M, Potestio L, Fabbrocini G, Patrino C. Alcohol flushing during dupilumab therapy: An emerging adverse event. *Dermatologic Therapy.* 2021;34(5):e15064.
12. Krakowski AC, Senft SC, Heymann WR. Demodex Folliculitis and Recent Dupilumab Administration. *Pediatrics.* mai 2021;147(5):e2020029520.
13. Napolitano M, Fabbrocini G, Patrino C. Allergic contact dermatitis to Compositae: A possible cause of dupilumab-associated facial and neck dermatitis in atopic dermatitis patients? *Contact Dermatitis.* oct 2021;85(4):473-4.

14. Bax CE, Khurana MC, Treat JR, Castelo-Soccio L, Rubin AI, McMahon PJ. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* mars 2021;38(2):390-4.
15. Samia AM, Cuervo-Pardo L, Montanez-Wiscovich ME, Caverro-Chavez VY. Dupilumab-Associated Head and Neck Dermatitis With Ocular Involvement in a Ten-Year-Old With Atopic Dermatitis: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* juill 2022;14(7):e27170.
16. Navarro-Triviño FJ, Vega-Castillo JJ, Llamas-Molina JM, Ruiz-Villaverde R. Refractory Head and Neck atopic dermatitis pattern treated with Dupilumab: Allergic contact dermatitis caused by decyl glucoside. Should surfactants be patched? *Australasian Journal of Dermatology.* 2021;62(4):509-11.
17. Brownstone ND, Reddy V, Thibodeaux Q, Myers B, Chan S, Liao W, et al. Dupilumab-Induced Facial Flushing After Alcohol Consumption. *Cutis.* août 2021;108(2):106-7.
18. Tsai YC, Tsai TF. Facial erythema during dupilumab treatment for atopic dermatitis successfully remedied with topical crisaborole ointment: A case report. *Dermatol Ther.* nov 2022;35(11):e15843.
19. Herz S, Petri M, Sondermann W. New alcohol flushing in a patient with atopic dermatitis under therapy with dupilumab. *Dermatologic Therapy.* 2019;32(1):e12762.
20. Igelman SJ, Na C, Simpson EL. Alcohol-induced facial flushing in a patient with atopic dermatitis treated with dupilumab. *JAAD Case Rep.* févr 2020;6(2):139-40.
21. Brownstone ND, Reddy V, Thibodeaux Q, Myers B, Chan S, Liao W, et al. Dupilumab-Induced Facial Flushing After Alcohol Consumption. *Cutis.* août 2021;108(2):106-7.
22. Jang DH, Lee JI, Bae JY, Jung HJ, Park MY, Ahn J. Facial erythema after the treatment of dupilumab in SLE patient. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 3 juill 2020;16:60.
23. Okune M, Okiyama N, Fukuzono M, Sasaki K, Nomura T. Development of systemic lupus erythematosus after dupilumab treatment in a case of atopic dermatitis. *J Dermatol.* mai 2022;49(5):556-9.
24. Maeno M, Tamagawa-Mineoka R, Arakawa Y, Masuda K, Katoh N. Facial discoid lupus erythematosus during dupilumab treatment for atopic dermatitis. *J Dermatol.* juill 2022;49(7):e234-5.
25. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host & Microbe.* mars 2019;25(3):389-403.e6.
26. Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, Nosbaum A, Staumont-Sallé D, Aubert H, et al. IL-4/IL-13 Inhibitors for Atopic Dermatitis Induce Psoriatic Rash Transcriptionally Close to Pustular Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology.* mai 2023;143(5):711-721.e7.

27. Guenova E, Skabytska Y, Hoetzenecker W, Weindl G, Sauer K, Tham M, et al. IL-4 abrogates TH17 cell-mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 17 févr 2015;112(7):2163-8.
28. Navarro-Triviño FJ, Ayén-Rodríguez Á. Study of Hypersensitivity to *Malassezia furfur* in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator in These Patients? *Life (Basel)*. 16 févr 2022;12(2):299.
29. Kozera E, Flora A, Stewart T, Gill K, Xu J, De La Vega MA, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis resolves temporarily with itraconazole therapy and rapidly with transition to upadacitinib, with *Malassezia*-specific immunoglobulin E levels mirroring clinical response. *J Am Acad Dermatol*. janv 2023;88(1):255-7.
30. Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, et al. Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in an Austrian Cohort-Real-Life Data Shows Rosacea-Like Folliculitis. *Journal of Clinical Medicine*. avr 2020;9(4):1241.
31. Lamiable O, Mayer JU, Munoz-Erazo L, Ronchese F. Dendritic cells in Th2 immune responses and allergic sensitization. *Immunology & Cell Biology*. 2020;98(10):807-18.
32. Smith PC, Zeiss CJ, Beck AP, Scholz JA. Demodex musculi Infestation in Genetically Immunomodulated Mice. *Comp Med*. août 2016;66(4):278-85.
33. Hoot JW, Douglas JD, Falo LD. Patch Testing in a Patient on Dupilumab. *Dermatitis*. mai 2018;29(3):164-164.
34. Navarro-Triviño FJ, Vega-Castillo JJ, Llamas-Molina JM, Ruiz-Villaverde R. Refractory Head and Neck atopic dermatitis pattern treated with Dupilumab: Allergic contact dermatitis caused by decyl glucoside. Should surfactants be patched? *Australasian Journal of Dermatology*. 2021;62(4):509-11.
35. Bocquel S. DUPIPATCH: impact du traitement par dupilumab sur les résultats des patch tests et l'éczéma de contact [Thèse d'exercice]. [Nantes, France]: Nantes Université. Pôle Santé. UFR Médecine et Techniques Médicales; 2022.
36. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. mars 2015;72(3):541-549.e2.
37. Arnold KA, Treister AD, Lio PA. Dupilumab in the management of topical corticosteroid withdrawal in atopic dermatitis: A retrospective case series. *JAAD Case Rep*. 3 oct 2018;4(9):860-2.
38. COLEMAN JW. Nitric oxide: a regulator of mast cell activation and mast cell-mediated inflammation. *Clin Exp Immunol*. juill 2002;129(1):4-10.
39. Ahn J, Lee DH, Na CH, Shim DH, Choi YS, Jung HJ, et al. Facial erythema in patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab - a descriptive study of morphology and Aetiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. nov 2022;36(11):2140-52.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)



Professeur Angèle SORIA

Vu, le Directeur de Thèse,

(tampon et signature)



Professeur Sébastien BARBAROT

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de Thèse : DERMATOSES CERVICO-FACIALES ASSOCIEES AU
DUPILUMAB DANS LA DERMATITE ATOPIQUE : UNE REVUE SYSTEMATIQUE**

RESUME

Introduction : Bien qu'il s'agisse d'un problème clinique fréquent dans la vie réelle, les données cliniques disponibles sur la dermatose cervico-faciale sous dupilumab (DCFD) sont rares et hétérogènes. Notre objectif était de déterminer les caractéristiques cliniques de la DCFD et de décrire les différentes stratégies de prise en charge.

Méthodes : Une recherche a été menée sur les bases de données MEDLINE et Scopus entre janvier 2019 et janvier 2023. Nous avons inclus tout type d'étude originale rapportant au moins un patient ayant développé, aggravé ou ne s'étant pas amélioré pour l'érythème facial ou l'érythème du cou ou les deux pendant le traitement par dupilumab pour la dermatite atopique. Les études ont été exclues si les données individuelles disponibles étaient insuffisantes.

Résultats : Nous avons obtenu un total de 122 patients provenant de 31 études avec un âge moyen de 35,3 ans. Une dermatite du visage ou du cou préexistait chez 65 des 122 patients (53%) avant le début du traitement par dupilumab. Le délai moyen d'apparition après le début de l'utilisation du dupilumab était de 15 semaines. Sur le plan clinique, les lésions ont été décrites comme des macules (n=8), des papulo-pustules (n=4), des papules et des plaques (n=37), des maculo-papules (n=7), des plaques ulcérées (n=1). Les traitements les plus couramment utilisés étaient les antifongiques topiques et oraux (n = 24), les dermocorticoïdes (n = 25) et les inhibiteurs topiques de la calcineurine (n = 22).

Conclusion : Le terme de DCFD est un spectre de maladies avec des présentations cliniques et des mécanismes différents. Par conséquent, une approche diagnostique dermatologique approfondie doit être effectuée chez ces patients.

MOTS-CLES

DERMATITE ATOPIQUE, DUPILUMAB, DERMATOSE CERVICO-FACIALE

Titre de Thèse : DUPILUMAB-ASSOCIATED FACIAL AND NECK DERMATITIS IN ATOPIC DERMATITIS : A SYSTEMIC REVIEW

ABSTRACT

Introduction : Although it is a common clinical problem in real life, the available clinical data on dupilumab-associated facial and neck dermatosis (D-FND) are scarce and heterogeneous. Our aim was to determine the clinical features of D-FND, to describe the different management strategies.

Methods : A search was conducted on MEDLINE and Scopus databases between January 2019 and January 2023. We included any type of original study reporting at least one patient who developed, worsened or did not improved for facial erythema or neck erythema or both during treatment with dupilumab for atopic dermatitis. Studies were excluded if insufficient individual data were available.

Results : We obtained a total of 122 patients from 31 studies with a mean age of 35,3 years. A pre-existing facial or neck dermatitis was present for 65 of 122 patients (53%) before starting dupilumab. Average time to onset after dupilumab initiation was 15 weeks. D-FND was described as a worsening of pre-existing facial or neck dermatosis (n=59), *de novo* (n=31) or no improvement (n=6) D-FND involved the eyelids (n=37), forehead (n=40), cheeks (n=44), chin (n=29), neck (n=41), perioral area (n=26) or the whole face (n=21). Clinically, the lesions were described as macules (n=8), papulo-pustules (n=4), papules and plaques (n=37), maculo-papules (n=7), ulcerated plaques (n=1). Commonly used treatments to manage D-FND were topical and oral antifungals (n = 24), topical corticosteroids (n = 25), topical calcineurin inhibitors (n = 22).

Conclusion : D-FND is a spectrum of diseases with different clinical presentations and mechanisms. Therefore, a thorough dermatological diagnostic approach should be performed in these patients.

KEYWORDS

ATOPIC DERMATITIS, DUPILUMAB, FACIAL AND NECK DERMATOSIS