

Revue générale

Actualités dans la dermatite atopique de l'adulte

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est une maladie chronique multifactorielle évoluant par poussées. Cette maladie appartient au spectre de l'atopie pouvant associer allergies alimentaires, asthme, rhinite ou conjonctivite saisonnières. De multiples facteurs sont susceptibles d'influencer l'histoire naturelle de la dermatite atopique. Le traitement local, associant émoulinant pour traiter la xérose et dermocorticoïdes pour le traitement des poussées inflammatoires, suffit dans la très grande majorité des formes modérées. Depuis septembre 2017, le dupilumab a l'AMM pour le traitement des DA modérées à sévères de l'adulte et depuis août 2019 pour les patients âgés de 12 ans et plus.



A.-C. BURSZEJN
Service de Dermato-Allergologie
CHU de Nancy – Hôpitaux de Brabois,
VANDŒUVRE-LÈS-NANCY.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique connue de très longue date puisque les premières descriptions et illustrations de cette pathologie remontent au XVIII^e siècle, le terme d'eczéma infantile apparaissant quant à lui à la fin du XIX^e [1]. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, souvent chronique, qui affecte environ 1 enfant sur 5 et reste active à l'âge adulte dans environ 15 % des cas. C'est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente chez les patients de plus de 15 ans. Comme pour toute maladie chronique, elle nécessite une alliance thérapeutique pour limiter l'insatisfaction des patients, grâce à une bonne compréhension de la maladie par les malades et leurs soignants.

Épidémiologie – Histoire naturelle de la DA

La DA a une prévalence élevée dans les pays dits "développés" avec une forte corrélation entre la latitude et sa prévalence, sans doute liée à l'effet anti-inflammatoire des rayonnements ultraviolets. Il existe également une différence importante de prévalence entre

les villes et les zones rurales, la DA touchant majoritairement les habitants des zones urbaines [2].

L'histoire naturelle de la DA commence souvent avant l'âge de 2 ans, entre 3 et 6 mois en règle générale. Classiquement, les symptômes s'améliorent dans l'enfance. On peut ensuite observer une récurrence des lésions à l'âge adulte, entre 25 et 35 ans, et le plus souvent une nouvelle amélioration après 50 ans [3]. Le sex-ratio est globalement équilibré. La DA appartient au spectre de l'atopie qui peut associer un eczéma à des allergies alimentaires, souvent précoces, à un asthme qui apparaît dans l'enfance, à une rhinite ou à une conjonctivite allergique d'apparition plus tardive. Des formes de révélation dans l'enfance ou à l'âge adulte, voire chez le sujet âgé, sont aujourd'hui décrites, avec des profils évolutifs très variés (*fig. 1*). La DA est sévère dans environ 10 % des cas [3]. Dans tous les cas, la DA impacte la qualité de vie, le sommeil, la productivité au travail et la santé mentale, notamment par le prurit qui en est l'un des symptômes principaux, à la fois pendant et en dehors des poussées.

Revue générale



Fig. 1 : Photos cliniques de patients atteints de dermatite atopique. **A :** Atteinte du visage suintante et croûteuse chez un bébé de 6 mois. **B :** Chéilite atopique chez une enfant de 9 ans. **C :** Atteinte du visage et du cou chez un adulte. **D :** Atteinte lichénifiée au dos des mains avec multiples excoriations chez un grand enfant. **E :** Atteinte suintante et érosive mal limitée chez un jeune adulte. **F :** Lésions d'eczéma modérées des creux poplités chez une enfant de 9 ans. **G :** Lésions d'eczéma, inflammatoires, mal limitées du tronc (zone convexe) chez un bébé de 6 mois. **H :** Dermatite atopique du sujet âgé (plus de 65 ans). **A** et **G** sont les photos d'un même patient. **B** et **F** sont les photos de la même patiente.

Le diagnostic de la DA est clinique. Il repose sur des critères diagnostiques tels que ceux proposés par Hannifin et Rajka en 1979, par le *United Kingdom Working Party* en 1994 ou l'Organisation mondiale de l'allergie en 2004 [4]. Quels que soient les critères utilisés, il s'agit d'une dermatose prurigineuse, évoluant par poussées sur un fond de xérose. La notion d'antécédent familial d'atopie est également un critère diagnostique important. L'association aux autres items de l'atopie renforce le diagnostic. Avant l'âge de 2 ans, les lésions se localisent sur les zones convexes, en particulier le visage, l'abdomen ou les faces d'extension des membres. Chez l'enfant, les lésions d'eczéma siègent surtout dans les plis (plis des coudes, creux poplités). À l'âge adulte, l'atteinte acrale, des mains en particulier, et du visage sont caractéristiques [5]. Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être discutés, notamment une ichtyose vulgaire, un psoriasis, un syndrome de Netherton, un prurigo ou un lymphome cutané.

■ Physiopathogénie

À l'heure actuelle, on reconnaît que la DA est secondaire à un défaut primitif de la barrière cutanée, notamment par déficit en filaggrine. Cette barrière déficiente laisse s'évaporer l'eau, d'où la xérose. Elle laisse pénétrer allergènes et agents irritants induisant la sécrétion de cytokines et de chimiokines et la migration des cellules de Langerhans vers les ganglions lymphatiques qui va entraîner une réponse Th2. Les agents microbiens traversent également cette barrière déficiente et modifient le microbiome cutané, également responsable de sécrétions cytokiniques [5]. Les deux cytokines clés de ces différents événements sont l'interleukine (IL) 4 et l'IL13 qui jouent un rôle dans l'inhibition de l'expression des protéines de la barrière cutanée, l'inhibition de l'expression des peptides antimicrobiens, la production d'immunoglobulines (Ig) E, le recrutement des éosinophiles dans les tissus sièges de l'inflammation et la

prolifération et la différenciation des lymphocytes Th2 (**fig. 2**).

Divers facteurs influencent la survenue de la DA. Le fait que la grossesse se soit déroulée dans une ferme, au contact d'animaux, l'utilisation de lait hypoallergénique chez des enfants ayant un antécédent familial d'atopie, le mode de garde collectif, le fait d'avoir un chien à son domicile avant l'âge de 1 an et les infections parasitaires précoces sont des facteurs qui limiteraient le risque d'apparition d'une DA. À l'inverse, le fait d'être enfant unique, le niveau socio-économique élevé de la mère et la présence d'un chat au domicile seraient des facteurs favorisant l'apparition de la DA.

Des études contradictoires ont été publiées sur l'influence positive ou négative pour la survenue d'une DA des mesures d'éviction des acariens, de la survenue d'infections bactériennes et virales précoces, d'une diversification alimentaire précoce ou de l'allai-

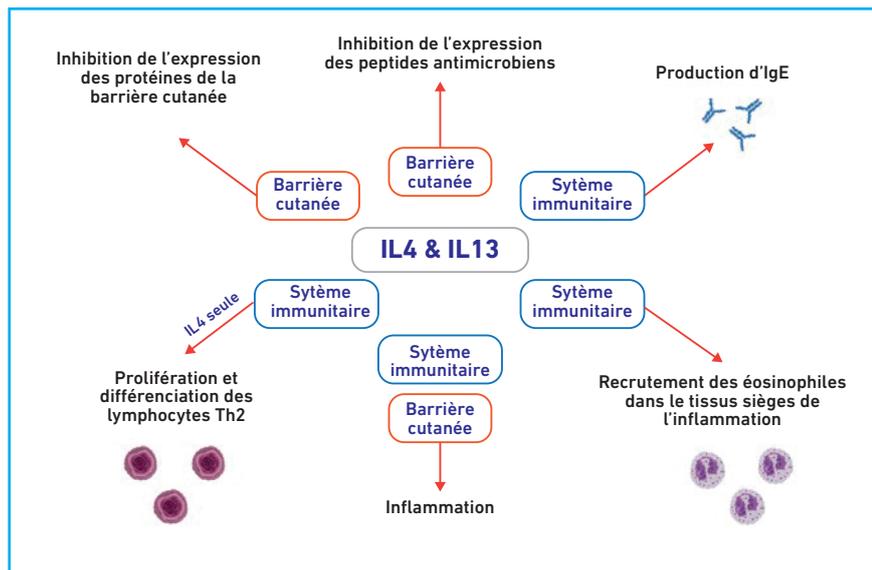


Fig. 2 : Rôle clé des interleukines 4 et 13, ciblées par le dupilumab.

tement maternel prolongé [6, 7]. Ce dernier facteur a été analysé au cours d'une très large étude incluant plus de 50 000 enfants dans 22 pays différents. Au cours de cette étude, il n'a pas été démontré de bénéfice d'un allaitement exclusif prolongé (de plus de 4 mois) dans la survenue d'une DA [8].

Le rôle des probiotiques est également controversé. Ils pourraient avoir un effet préventif modéré, mais de nombreuses questions demeurent : qui doit consommer des probiotiques (sujets à risque, population générale) ? quelle souche utiliser ? à quelle période (grossesse, accouchement, nouveau-né) ? pour quelle durée [9, 10] ?

Plus récemment, il a été démontré que l'utilisation d'un émollient en période néonatale réduisait le taux de DA de 32 % [7]. Concernant l'alimentation, il est aujourd'hui reconnu qu'une diversification alimentaire importante au cours de la première année de vie réduit le risque de DA, d'asthme et de sensibilisation [11, 12]. En outre, la consommation de fruits frais, de légumes, de protéines issues de céréales, de fruits à coque, de poissons sources d'acides gras poly-insaturés et de lait pasteurisé avant l'âge

de 2 ans aurait un effet bénéfique sur le risque et l'évolution de la DA, tandis que la consommation régulière de fast-food, de margarine et l'obésité seraient des facteurs aggravants [2].

Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique (fig. 3) fait d'abord appel aux soins locaux avec pour objectif :

- de restituer la barrière cutanée par l'utilisation d'un émollient ;

- de traiter l'inflammation cutanée par l'utilisation de dermocorticoïdes ;
- de moduler l'hyperréactivité du système immunitaire par l'utilisation d'immunomodulateurs topiques ou systémiques tels que le tacrolimus, la ciclosporine ou le méthotrexate [13].

Il est important de rappeler aux patients quelques règles hygiéniques qui vont permettre de limiter la xérose et le risque d'inflammation cutanée. Il faut préférer les douches aux bains, pas trop longues ni trop chaudes, préférer le coton au contact de la peau, éviter le contact avec les animaux domestiques (sources de sensibilisation), utiliser un émollient quotidiennement et traiter les poussées précocement. L'émollient a pour objectif de restaurer la barrière cutanée et de limiter la xérose et le prurit.

Il est également démontré que ce traitement émollient permettait d'espacer et de diminuer l'intensité des poussées d'eczéma et ainsi de réduire la consommation de dermocorticoïdes. Les émollients doivent devenir un geste "réflexe", quotidien et être appliqués sur une peau encore humide au décours de la douche. De nombreux produits sont disponibles. Seules les préparations portant la mention "préparation à but thérapeutique, en l'absence de spécialité équivalente disponible" sont prises en charge en

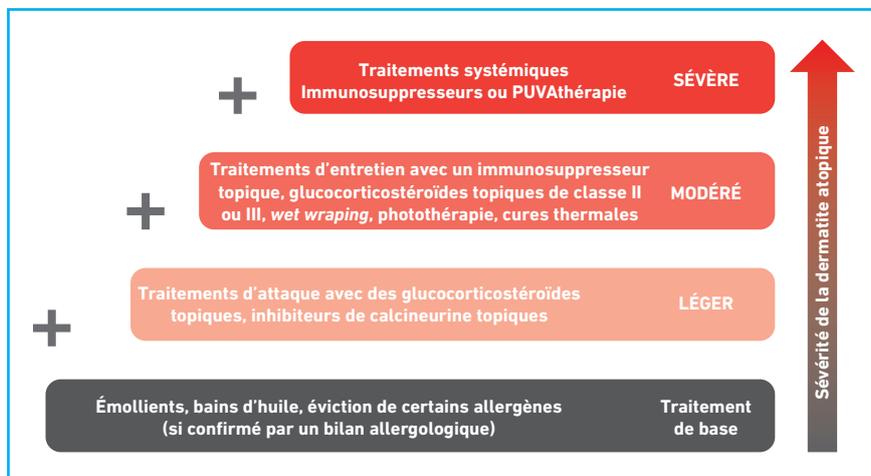


Fig. 3 : Stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité de la dermatite atopique, d'après Wollenberg et al. [13].

I Revues générales

POINTS FORTS

- La dermatite atopique est la plus fréquente des dermatoses inflammatoires chroniques.
- Elle a un fort impact sur la qualité de vie.
- Le prurit secondaire à la xérose ou aux poussées inflammatoires est le symptôme principal.
- Le *primum movens* de la dermatite atopique est le caractère déficient de la barrière épidermique.
- De nouvelles thérapeutiques se développent pour cette dermatose.

cas de DA sévère. La teneur en lipides de chaque produit est variable, depuis le lait qui a la galénique la plus fluide jusqu'au cérat qui est le plus riche. L'essentiel étant la bonne observance, l'importance de la galénique pour permettre une adhésion au traitement est capitale. On pourra ainsi moduler cette galénique en fonction de la saison (préparation plus fluide en été, préparation plus riche en hiver) ou en fonction de l'âge du patient (notamment chez l'adolescent) et de la xérose.

Afin de garantir la bonne utilisation des émoullients et des corticoïdes, il est important que les patients sachent reconnaître une poussée de DA. Pour ce faire, différents outils ont été développés tels que le PO-SCORAD qui permet au patient lui-même d'évaluer l'évolution de sa maladie. On peut également définir avec le patient à quel moment utiliser des dermocorticoïdes : au début de la poussée (traitement réactif précoce) ou à son acmé (traitement réactif tardif) ou en entretien (traitement proactif). L'objectif du traitement par dermocorticoïdes doit être la restauration rapide de la peau à un état non inflammatoire pour pouvoir à nouveau utiliser des émoullients. En effet, la tolérance des émoullients sur des lésions inflammatoires est médiocre. Il n'y a pas de dose maximale de corticoïdes pour traiter une poussée et il faudra recommander leur application en couches

épaisses, sans massage et sans décroissance progressive, jusqu'à disparition des lésions. En fonction de la topographie des lésions et de leur épaisseur, la galénique des corticoïdes pourra être modifiée. De plus, si les onctions sont inefficaces, on pourra opter pour des pansements, une occlusion, voire l'utilisation de pansements humides qui favorise la pénétration des topiques et permet une sédation rapide du prurit. Enfin, pour favoriser l'observance du traitement par dermocorticoïdes, il est nécessaire de dépister la corticophobie. Une échelle, TOPICOP, a été développée pour faciliter son dépistage.

Si les émoullients et les dermocorticoïdes sont insuffisants, d'autres stratégies peuvent être utilisées. Pour commencer, on proposera un traitement d'entretien par dermocorticoïdes ou inhibiteurs de la calcineurine en cas de récurrence des lésions sur les zones bastions. L'utilisation de ces topiques, 2 fois par semaine pendant plusieurs mois, permet de réduire le nombre des poussées et leur intensité.

En cas de DA modérée à sévère, des traitements systémiques peuvent être proposés. La photothérapie peut être utilisée à partir de l'âge de 8 ans, notamment en cas d'amélioration des lésions en période estivale. Ce traitement est souvent mal toléré en cas de lésions très inflammatoires.

La ciclosporine a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter les DA sévères. Elle est habituellement utilisée à la posologie de 4 à 5 mg/kg/j. Ce traitement a un potentiel néphrotoxique important qui doit être limité par la réalisation de cures courtes de 6 mois et une utilisation cumulée de maximum 2 ans. Il a l'avantage d'être rapidement efficace avec pour objectif de reprendre ensuite les traitements topiques. Jusqu'à récemment, ce traitement était le seul à avoir l'AMM pour le traitement de la DA. D'autres immunomodulateurs sont utilisés : l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate.

Depuis mars 2019, le dupilumab, un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13, est commercialisé pour les patients adultes atteints de DA modérée à sévère qui nécessitent un traitement systémique. Ce traitement a démontré son efficacité sur divers scores – EASI, IGA, NRS – à partir de 16 semaines, avec peu d'effets secondaires [14-17]. Depuis sa commercialisation, le principal effet indésirable rapporté est la survenue de blépharo-conjonctivites, plus fréquentes en cas de DA sévère et d'antécédents d'atopie, en particulier de rhinite saisonnière [18, 19]. La posologie chez l'adulte est de 1 dose de charge de 600 mg suivie de 300 mg toutes les 2 semaines en administration par voie sous-cutanée. Les études chez les adolescents de 12 à 17 ans lui ont permis d'obtenir une AMM en août 2019 dans cette population.

D'autres molécules sont en cours d'étude pour la prise en charge de la DA telles que les anti-IL31, anti-JAK, anti-IL13 ou anti-PDE4.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRIBIER B. Dermatite atopique, images historiques. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2017;144:S2-13.
2. FLOHR C, MANN J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014;69:3-16.

3. BARBAROT S, AUZIERE S, GADKARI A *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*, 2018;73:1284-1293.
4. TAÏEB A. Dermite atopique: définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2005;132:S35-43.
5. WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016;387:1109-1122.
6. HOLM T, RUTISHAUSER D, KAI-LARSEN Y *et al.* Protein biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood. *Allergy*, 2014;69:104-112.
7. HORIMUKAI K, MORITA K, NARITA M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
8. FLOHR C, NAGEL G, WEINMAYR G *et al.* Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*, 2011;165:1280-1289.
9. PELUCCHI C, CHATENOU D, TURATI F *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012;23:402-414.
10. DOEGE K, GRAJECKI D, ZYRIAX BC *et al.* Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood--a meta-analysis. *Br J Nutr*, 2012;107:1-6.
11. RODUIT C, FREI R, LOSS G *et al.* Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:130-136.e5.
12. RODUIT C, FREI R, DEPNER M *et al.* Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1056-1064.
13. WOLLENBERG A, ORANJE A, DELEURAN M *et al.* ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:729-747.
14. BECK LA, THAÇI D, HAMILTON JD *et al.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2014;371:130-139.
15. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
16. THAÇI D, SIMPSON EL, BECK LA *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 2016;387:40-52.
17. DE BRUIN-WELLER M, THAÇI D, SMITH CH *et al.* Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2018;178:1083-1101.
18. TREISTER AD, KRAFF-COOPER C, LIO PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1208-1211.
19. LEVINE RM, TATTERSALL IW, GAUDIO PA *et al.* Cicatrizing Blepharconjunctivitis Occurring During Dupilumab Treatment and a Proposed Algorithm for Its Management. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1485-1486.

L'auteur a déclaré avoir des liens d'intérêts avec Sanofi-Genzyme et Pierre Fabre Dermatologie.