

Mise au point

Actualités et cas cliniques dans la dermatite atopique de l'adulte et de l'enfant

A. LASEK-DURIEZ

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Université Catholique, LILLE.

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire fréquente qui affecte 10 à 20 % de la population. Elle débute classiquement dans la petite enfance et s'atténue avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister à l'âge adulte dans environ 4 % des cas et les plus sévères d'entre eux sont estimés entre 10 et 15 % [1]. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, liée à l'intrication de facteurs environnementaux, génétiques et immunologiques.

Formes cliniques

La DA est facile à diagnostiquer. Nous savons quels traitements utiliser et pourtant la prise en charge reste compliquée en raison des croyances multiples sur la maladie et ses traitements, la corticophobie, le recours aux médecines complémentaires et la mauvaise observance des patients.

>>> **Chez le nourrisson (fig. 1)**, les parents sont plutôt observants concernant les émoullients. En revanche, ils sont réticents à utiliser les dermocorticoïdes mais une simple démonstration sur l'application des dermocorticoïdes en consultation permet d'avoir de bons résultats. La DA n'est pas liée à une allergie alimentaire mais elle peut être associée à une allergie alimentaire puisqu'il s'agit du même terrain atopique génétique. Le risque est 6 fois plus élevé de développer une allergie alimentaire chez les enfants ayant une DA [2]. De même, la prévalence de l'allergie alimentaire chez les enfants avec DA est importante (environ 15 %) comme celle des sensibilisations alimentaires.



Fig. 1 : Eczéma atopique du nourrisson.

>>> **Chez l'enfant et l'adolescent**, l'eczéma est plus souvent excorié et lichénifié (fig. 2). Le prurit est intense. L'observance devient difficile avec des enfants qui ne se laissent plus faire et qui fuient les soins et des adolescents qui ont tout abandonné. Une séance d'éducation thérapeutique basée sur les soins locaux peut s'avérer utile. On peut également utiliser le *wet wrapping*, il s'agit d'une technique d'enveloppement humide (fig. 3) très utilisée dans les formes modérées à sévères de DA chez l'enfant et l'adolescent, soit quotidiennement, soit 3 fois par semaine. Elle facilite la pénétration des topiques, diminue les pertes en eau, réalise une barrière contre le prurit et favorise l'observance [3].



Fig. 2 : Eczéma atopique lichénifié excorié chez un enfant.



Fig. 3 : Technique du *wet wrapping*.

>>> **Chez l'adulte**, l'atteinte de la tête et du cou, des plis et des mains est fréquente et souvent sévère, avec résistance au traitement local. Un cofacteur infectieux (*Malassezia furfur*) peut entretenir l'inflammation, de même qu'une sensibilisation à des allergènes aéroportés, une sensibilisation de contact ou une dermite d'irritation peuvent être évoquées.

Plusieurs scores d'évaluation de la sévérité de la DA sont recommandés :

– le SCORAD permet de grader l'intensité de l'eczéma en fonction de l'extension, de l'intensité des symptômes et de l'évaluation subjective, en cotant de 0 à 10 le prurit et les troubles du sommeil ;

– le score EASI, de 0 à 72, est fondé sur l'appréciation de la surface cutanée atteinte (1 à 6), du score de sévérité, sans évaluation subjective ;

– le DLQI permet d'évaluer le retentissement sur la qualité de vie chez l'adulte, le CDLQI et l'IDLQI sont utilisés chez l'enfant.

Rappels sur la physiopathologie de la DA

La dermatite atopique a une physiopathologie complexe, intriquant, d'une part, les altérations de la barrière cutanée et, d'autre part, une dysrégulation de la réponse immunitaire TH2.

L'altération de la barrière cutanée s'explique soit par une mutation de la filaggrine, soit par des facteurs exogènes (lavages trop fréquents, environnement agressif) [4], ce qui va favoriser la pénétration d'allergènes et d'irritants qui sollicitent la réponse des lymphocytes T spécifiques initiée par des signaux produits par des kératinocytes (cytokine TSLP).

Ces lymphocytes activés sont de type Th2, sécrétant de l'IL4, de l'IL5, de l'IL13 et de l'IL31 et Th22 produisant de l'IL22 [5]. Les interleukines vont être responsables d'une diminution d'expression de la filaggrine dans la peau et par là-même d'une majoration de la xérose cutanée, d'une augmentation du pH de la peau et d'une augmentation du portage du staphylocoque doré.

L'inflammation cutanée est donc associée à un déséquilibre du microbiote cutané. Les voies TH1 et TH17 sont également activées.

Traitements de la DA

Le **tableau I** résume les différents traitements en fonction de la sévérité de la DA.

1. Traitements locaux

● Émollients

Les émollients sont le traitement de base et de 1^{re} intention dans les DA légères et un traitement complémentaire et indispensable des DA modérées à sévères. Ils contribuent à restaurer la barrière cutanée.

L'émollient doit être appliqué sur tout le corps, même en dehors des poussées. Les formules baume sont plus rémanentes. L'émollient idéal est celui que le patient aime appliquer quotidiennement, sans picotements, contenant peu d'ingrédients sensibilisants et non parfumés.

L'efficacité du traitement émollient a été démontrée dans une étude récente [6]. 335 enfants atopiques âgés de 2 à 6 ans ont été recrutés au décours d'une poussée efficacement traitée par un dermocorticoïde. À ce moment, leur SCORAD était compris entre 3,5 et 14,7 et le principe était d'évaluer l'intérêt d'un traitement émollient d'entretien pendant 12 semaines. Les enfants ont été répartis en 3 groupes : 2 utilisaient un émollient, le 3^e n'utilisait pas d'émollient. Les scores d'eczéma (SCORAD,

IGA, POEM) ont été évalués toutes les 4 semaines. Les scores d'eczéma ont diminué dans les 2 groupes traités par émollient, mais pas dans le groupe non traité. On observe aussi un effet favorable sur la xérose, le prurit et les troubles du sommeil. Ainsi, chez les enfants présentant une dermatite atopique modérée, le traitement émollient seul possède une efficacité qui diminue l'eczéma et prolonge le maintien en rémission [6].

● Dermocorticoïdes et inhibiteur de la calcineurine topique

Le but de ces traitements est de lutter contre l'inflammation et le prurit.

>>> **Dermocorticoïdes** : en cas de poussée, ils sont appliqués 1 fois par jour, en bonne couche, sur les plaques d'eczéma jusqu'à disparition complète des lésions. Une forme pommade sera préférentiellement utilisée sur les lésions excoriées afin d'éviter les picotements. La quantité peut être calculée par unité phalangette correspondant à 0,5 g sur une surface de 2 paumes de mains d'adulte mais cela reste peu utilisé en pratique. Le traitement préventif peut être utilisé de façon intermittente (1 à 2 fois/semaine) sur les zones habituellement atteintes, en prévention des poussées. Le risque d'effets systémiques est très faible (pas d'effet systémique pour une dose de 15-30 g/mois chez l'enfant). Le plus difficile est de lutter contre la corticophobie.

Eczéma mineur	Eczéma modéré	Eczéma sévère
<ul style="list-style-type: none"> ● Émollients ● Dermocorticoïdes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Émollients ● Dermocorticoïdes ● Traitement de fond 2 à 3 fois par semaine : <ul style="list-style-type: none"> – dermocorticoïdes ; – tacrolimus topique. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Émollients ● Dermocorticoïdes ● Traitement de fond 2 à 3 fois par semaine : <ul style="list-style-type: none"> – dermocorticoïdes ; – tacrolimus topique. ● Traitement systémique : <ul style="list-style-type: none"> – ciclosporine ; – méthotrexate ; – photothérapie ; – dupilumab.
Antibiotiques, antiviraux, antihistaminiques si nécessaire.		
Éducation thérapeutique		

Tableau I.

Mise au point

INTERVIEW



Pr P. MODIANO

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
Université Catholique, LILLE.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie (RTDV) :

Comment décririez-vous aujourd'hui la vie d'un patient souffrant de dermatite atopique modérée à sévère ?

Pr P. Modiano : La qualité de vie des sujets atteints de DA et de leur famille est souvent très altérée dans les formes modérées à sévères, notamment en raison du prurit, des perturbations du sommeil et de l'humeur, et du caractère stigmatisant de la maladie qui impacte les relations sociales et professionnelles. Les soins locaux sont lourds à réaliser au quotidien et de ce fait souvent abandonnés. Les patients se tournent alors vers des médecines complémentaires. Le manque d'observance thérapeutique, la complexité des traitements

locaux, la nécessité de s'auto-évaluer pour adapter son traitement à l'évolution de la maladie et la crainte des traitements locaux (corticophobie) sont autant de barrières à une bonne prise en charge.

La prise en charge doit être globale, il faut également dépister et traiter les comorbidités atopiques. Un patient sur 2 présente une comorbidité atopique, 40 % un asthme, 50 % une rhinite et 20 % des conjonctivites.

RTDV : Comment se passe le parcours patient dans votre région ? Est-ce un parcours balisé ou non ?

Pr P. Modiano : Le parcours n'est pas balisé. La 1^{re} consultation se déroule le plus souvent chez le médecin traitant qui adresse le patient au dermatologue libéral ou hospitalier en cas de problème diagnostique ou de prise en charge thérapeutique.

Le médecin libéral a pour rôle d'identifier les patients, d'évaluer l'efficacité du traitement au moyen des scores, de les surveiller au niveau oculaire.

RTDV : Comment ces patients sont-ils pris en charge ?

Pr P. Modiano : La première étape de la prise en charge consiste à évaluer la sévérité de la DA afin d'initier les traitements locaux et éventuellement systémiques les plus adaptés. La réévaluation en consultation permet de juger de l'efficacité et de la tolérance des traitements. L'éducation thérapeutique des patients (ETP) est indispensable pour les aider à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. L'école de l'atopie ouverte depuis 2007, destinée aux parents et à leurs enfants ainsi qu'aux adultes atteints de DA, fait partie intégrante de la prise en charge dans notre centre.

RTDV : Quels sont pour vous les points d'amélioration ?

Comment voyez-vous l'avenir de ces patients ?

Pr P. Modiano : Il y a encore quelques mois, pour les patients atopiques insuffisamment améliorés par les traitements locaux, la seule possibilité était une immunosuppression systémique, avec des médicaments puissants, souvent efficaces mais pourvoyeurs d'effets secondaires graves et fréquents qui empêchaient de les utiliser au long cours.

À l'avenir, les médecins et les patients auront à leur disposition pour les DA graves plusieurs classes thérapeutiques de médicaments ciblant un ou plusieurs des mécanismes physiopathologiques de la DA, efficaces sur le long terme et bien tolérés. Cette véritable révolution thérapeutique que l'on a vue dans le psoriasis il y a quelques années et dont on commence à percevoir les effets fait maintenant partie de l'avenir proche pour la DA.

Propos recueillis par le Dr A. LASEK-DURIEZ

>>> Tacrolimus topique (pommade à 0,03 % ou 0,1 %) : le tacrolimus à 0,03 % est autorisé chez l'enfant à partir de 2 ans, à 0,1 % chez l'enfant à partir de 16 ans ou chez l'adulte (déremboursé dans la DA de l'enfant depuis novembre 2013). Il peut être utilisé en traitement de la poussée 2x/j puis 1x/j – mais il n'est pas bien toléré – et en traitement proactif 2x/semaine. Les effets indésirables locaux (brûlures, érythème) s'estompent rapidement.

2. Traitements systémiques

Des *guidelines* publiées dans le JAAD en 2014 ont proposé un état des lieux des traitements systémiques disponibles

dans la DA [7]. Certains sont recommandés avec des preuves de niveau 2 (photothérapie, ciclosporine, méthotrexate, azathioprine, corticothérapie générale, interféron gamma) et d'autres de niveau 3 (mycophénolate mofétil).

>>> Le seul traitement systémique ayant l'AMM est la ciclosporine, mais sa toxicité sur le long terme en limite l'utilisation. Chez l'enfant, la ciclosporine peut également être utilisée dans les DA sévères à la posologie de 2 à 4 mg/kg/j avec une bonne tolérance et efficacité [8].

>>> L'amélioration récente des connaissances sur la physiopathologie de la DA

a permis de définir de nouvelles cibles thérapeutiques [9]. L'anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13 (deux cytokines majeures de l'atopie), le dupilumab, dispose d'une AMM européenne depuis le 27 septembre 2017 et la Commission de la Transparence a rendu un avis favorable sur le remboursement en France avec une ASMR de niveau III. Il est disponible actuellement par un système dérogatoire post-ATU. Les essais cliniques ont montré son efficacité, seul et associé aux dermocorticoïdes, dans la DA de l'adulte. Des essais sont en cours chez les adolescents et les enfants. La posologie de ce traitement administré par voie sous-cutanée est

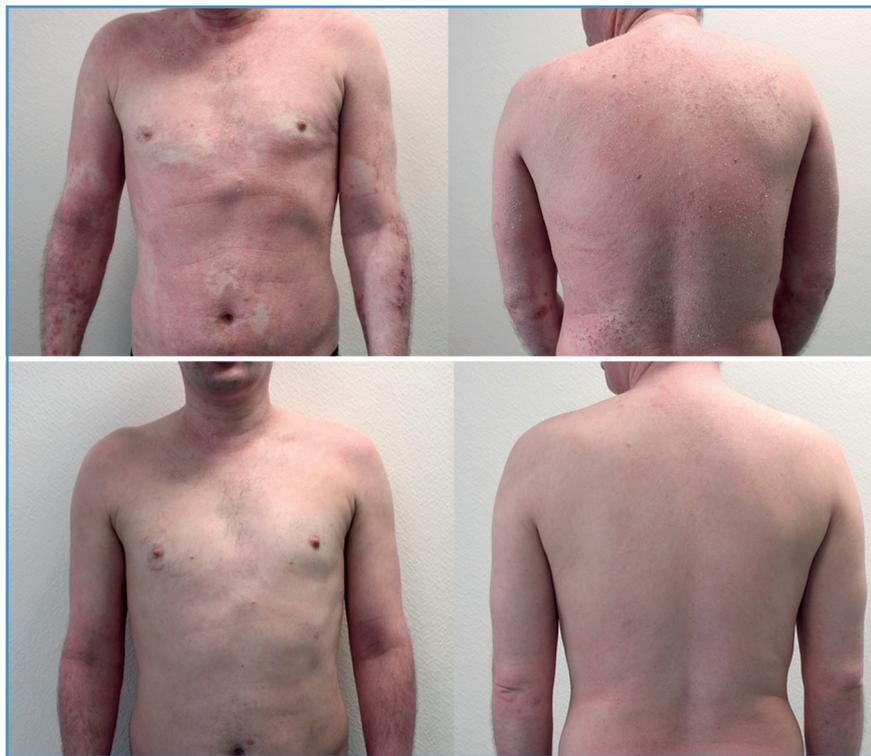


Fig. 4 : Évolution à 4 mois d'une DA sévère sous dupilumab.

de 1 dose de charge de 600 mg suivie de 300 mg toutes les 2 semaines [10] (fig. 4).

La tolérance du dupilumab est bonne. La survenue de conjonctivites, en général bénignes et transitoires et de mécanisme encore indéterminé, est relativement fréquente. À partir de 13 cas, un article récent [11] indique la conduite à tenir face à ces conjonctivites : une amélioration a été obtenue dans tous les cas grâce à l'utilisation de collyres corticoïdes et la fluorométholone semble particulièrement indiquée. Certains cas ont été traités par tacrolimus ophtalmique (mais hors AMM).

>>> D'autres anticorps monoclonaux sont en développement ciblant l'IL13 (lebrikizumab, tralokinumab), l'IL31, cytokine particulièrement impliquée dans le prurit (nemolizumab), l'IL22 (fezakinumab) ou encore le TSLP ou *Thymic Stromal LymphoPoietin*, tezepelumab.

>>> De nouveaux antihistaminiques sont également en cours de développe-

ment ciblant un autre récepteur de l'histamine : l'anti-H4R.

>>> Les cytokines agissent dans les cellules par l'intermédiaire d'un système enzymatique appelé JAK-STAT. Des inhibiteurs des JAK kinases, appelés JAKinibs, sont actuellement étudiés dans de nombreuses maladies inflammatoires, dont la dermatite atopique, et aussi des maladies prolifératives.

La recherche est active, et on peut s'attendre à des mises sur le marché à court ou moyen terme : anti-JAK1 et 2 (baricitinib) ; anti-JAK1 (upadacitinib) ; anti-JAK1 et 3 topique (tofacitinib 2 % crème).

>>> Des inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 ciblent une autre anomalie de l'atopie : le déficit cellulaire en AMP cyclique. Un inhibiteur topique (le crisaborole 2 % crème) et un inhibiteur oral sont déjà commercialisés dans certains pays.

BIBLIOGRAPHIE

- WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2016; 387:1109-1122.
- TSAKOK T, MARS T, MOSHIN M *et al*. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1071-1078.
- DEVILLERS AC, ORANJE AP. Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:24-27.
- GUTTMAN-YASSKY E, NOGRALES K, KRUEGER JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis- Part I: clinical and pathologic concepts. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:1110-1118.
- CZARNOWICKI T, KRUEGER JG, GUTTMAN-YASSKY E. Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis : an evolving story with important clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014;2:371-379.
- TIPICA GS, BORALEVI F, KONNO P *et al*. The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1180-1187.
- SIDBURY R, DAVS DM, COHN DE *et al*. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:327-349.
- HERNANDEZ-MARTIN A, NOGUERA-MOREL L, BERNARDINO-CUESTA B *et al*. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children, efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;37:837-842.
- ZIRWAS MJ. The future is finally here: Advances in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78:S25-S27.
- SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al*. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
- WOLLENBERG A, ARIENS L, THURAU S *et al*. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;pii: S2213-2198(18)30089-8. doi: 10.1016/j.jaip.2018.01.034. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.