

Mise au point

La dermatite atopique d'aujourd'hui et de demain

F. LEANDRO, S. MALLET, M.-A. RICHARD

Service de Dermatologie, Hôpital de la Timone, MARSEILLE.

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire prurigineuse, chronique, touchant environ 20 % des enfants mais aussi de nombreux adultes. Le dermatologue est en première ligne face à un arsenal thérapeutique qui s'étoffe et à des patients parfois démotivés et dans l'attente d'un traitement efficace. Faisons le point sur les traitements déjà disponibles et ceux à venir.

Selon une récente étude intitulée "Objectifs peau", la DA touche 4,52 % des Français de plus de 15 ans [1]. Ce n'est donc pas seulement une maladie infantile. La DA de l'adulte regroupe trois entités : récurrence d'une forme pédiatrique, persistance au-delà de l'enfance, développement *de novo* à l'âge adulte [2]. La DA sévère de l'adulte concerne 90 000 à 100 000 personnes et constitue actuellement un champ thérapeutique particulièrement intéressant [3].

La DA est une maladie complexe et multifactorielle [4]. Face aux nombreuses questions et croyances des patients et des parents, adopter un *verbatim* clair et commun entre les différents professionnels de santé est indispensable : insister notamment sur le fait que, dans la DA, la peau perd sa fonction barrière et devient défaillante. La mutation de la filaggrine a fait l'objet de nombreuses publications depuis sa mise en évidence en 2006 [5] : elle concerne 1/3 de patients, mais également des personnes sans DA. En pratique clinique, elle ne se recherche pas.

■ Physiopathologie [6]

La physiopathologie de la DA regroupe plusieurs processus dont il devient difficile d'identifier le point de départ :

l'altération de la barrière cutanée ? l'inflammation ? la dysbiose ?

L'inflammation aiguë de la peau est associée à une importante activation de cytokines de type Th2 (IL4 et IL13, multi-impliquées, particulièrement agressives au niveau des lésions épidermiques (fig. 1) ; IL31, dont le rôle dans le prurit

est majeur) et Th22 (IL22, notamment responsable d'une hyperplasie kératinocytaire et d'une altération de la barrière cutanée). Dans l'inflammation chronique, d'autres cytokines, de type Th1 et Th17 (TNF α , IFN, IL12, IL23, IL17), interviennent également. Le rôle des cytokines Th1 et Th17 dans la genèse des lésions de psoriasis est bien établi, ce qui permet

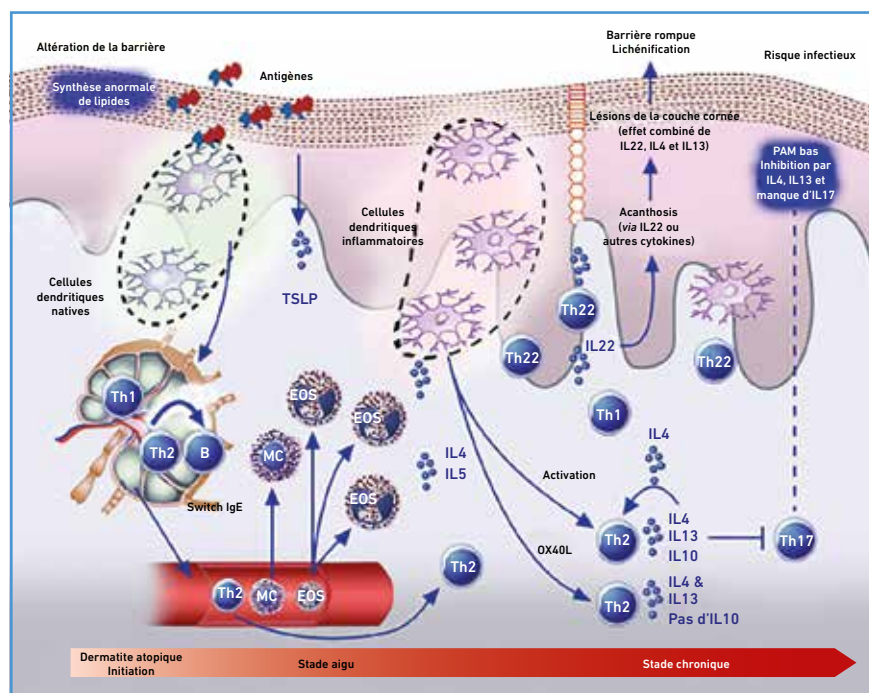


Fig. 1 : Physiopathologie de la DA. D'après [7].

POINTS FORTS

- La DA ne se limite pas aux plaques d'eczéma : c'est une maladie globale, présente sur la peau lésionnelle et non lésionnelle, et à fort impact sur la qualité de vie.
- Face à la corticophobie, il faut véhiculer des messages clairs et rassurants au moment de la consultation et de la rédaction de l'ordonnance.
- Les émoullients sont recommandés pour tous les patients, il convient de les intégrer à la prescription médicale.
- En cas d'eczéma sévère, il est nécessaire de reconvoquer le patient au moins tous les 6 mois pour faire le point sur la maladie et les traitements.
- Les traitements actuels et à venir sont uniquement suspensifs et ne permettent pas de guérir la maladie.

finale de rapprocher les deux maladies sur le plan physiopathologique.

La DA ne s'arrête pas aux bords des plaques d'eczéma : la peau non lésionnelle est amenée à présenter les mêmes processus pathologiques que la peau lésionnelle car l'augmentation des cytokines Th2 et Th22 concerne l'ensemble de la peau atopique [7].

L'étude du microbiome montre qu'un microbiote digestif peu diversifié est associé à un risque accru de DA [8]. Quant au microbiote cutané, il est très souvent perturbé dans la DA et dominé par quelques espèces dont *Staphylococcus aureus* [9]. Une expérience récente montre que la dysbiose cutanée contribue à la réponse inflammatoire et au développement de l'eczéma [10]. Dans une expérience portant sur la DA canine, un traitement antimicrobien a permis de restaurer la diversité microbienne et la fonction barrière de la peau tout en améliorant la DA [11].

■ Diagnostic

Le diagnostic clinique et anamnestique de la DA est bien connu des dermatologues qui le pratiquent au quotidien. Mais

cela ne doit pas faire perdre de vue la notion de diagnostic différentiel chez le nourrisson mais aussi au-delà de 2 ans, même si la chronicité et l'évolution par poussées de la maladie sont souvent bien établies. Penser également aux eczémas syndromiques devant un certain nombre de symptômes : eczéma sévère à début très précoce, retard de croissance staturopondéral, infections récidivantes... [12].

L'impact de la DA sur la qualité de vie ne doit pas être négligé, en particulier chez l'adulte. En effet, à cette période de la vie, la DA représente un véritable fardeau psychologique, source d'anxiété et de dépression (43 % des adultes atteints de DA modérée à sévère) [13], d'un recours fréquent aux anxiolytiques (41,9 % des adultes atteints de DA sévère) [14], voire d'idées suicidaires (1 patient adulte sur 6) [15].

■ Prévention

Pendant longtemps, les stratégies d'éviction des allergènes, notamment alimentaires, étaient recommandées pour éviter la DA. Aujourd'hui, c'est l'inverse. Il a été démontré que les allergènes alimentaires introduits précocement par voie

digestive induisent une tolérance tandis que les mêmes allergènes introduits par voie cutanée induisent une allergie [16].

Parmi les pistes explorées ces dernières années en prévention primaire, l'une d'elles consiste à appliquer dès la naissance et quotidiennement un émoullient chez les enfants à risque, afin de renforcer leur barrière cutanée. Le risque de développer une DA diminuerait de moitié [17].

Autre stratégie à l'étude, les probiotiques et les prébiotiques semblent diminuer le risque de DA respectivement d'environ 20 et 30 % [18, 19].

Si malgré tout la DA survient, place à la prévention secondaire : l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est un moyen efficace d'aider les patients à adapter leur environnement, à mieux gérer leur traitement et finalement à limiter le nombre de poussées [20].

■ Traitements locaux

>>> Les dermocorticoïdes (DC) constituent le traitement de base de la DA. Mais leur utilisation est rarement optimale, la corticophobie touche à la fois les patients et les soignants et conduit à de nombreux pseudo-échecs thérapeutiques [21].

>>> Le tacrolimus topique (TT) est une alternative aux DC [22], notamment chez l'adulte pour traiter les lésions du visage et des paupières. Sa forme galénique est peu appréciée des patients. Autre difficulté, la peau inflammatoire traitée par TT est très souvent soumise aux effets secondaires : prurit, sensation de brûlures, *flush* après l'ingestion d'alcool. L'absence d'herpès labial évolutif chez le patient et son entourage doit être systématiquement vérifiée afin de limiter le risque de surinfection herpétique. Au besoin, ne pas hésiter à prescrire des antiviraux au long cours.

La DA étant une maladie globale, l'inflammation concerne à la fois la peau

Mise au point

lésionnelle et non lésionnelle, et constitue une limite aux traitements anti-inflammatoires locaux. Ceux-ci peuvent néanmoins être appliqués selon un mode proactif pour enrayer l'inflammation sous-jacente des zones bastions [23]. Le TT est intéressant dans cette indication car il est mieux toléré sur une peau saine que sur une peau inflammatoire.

>>> En parallèle, l'hydratation cutanée permet de renforcer la peau et de lutter quotidiennement contre la xérose et l'inconfort.

Traitements systémiques

Les traitements systémiques s'adressent essentiellement aux patients adultes lorsque leur DA est insuffisamment contrôlée par les topiques. Mais d'autres éléments entrent en jeu : scores de gravité élevés, retentissement psychologique, chronicité, mauvaise tolérance des traitements locaux, et peut-être dans les années à venir l'utilisation de biomarqueurs pour individualiser la prescription.

Les différentes molécules immunosuppressives (**tableau I**) nécessitent la réalisation d'un bilan préthérapeutique, avec des examens communs (NFS-plaquettes, ionogramme sanguin, bilan rénal et hépatique, CRP, sérologies) et des spécificités (par exemple, uricémie et mesure de la tension artérielle pour la

ciclosporine) ainsi qu'une surveillance régulière clinique et biologique.

Enfin, rappelons que la photothérapie, ni tout à fait locale, ni tout à fait systémique, permet de traiter certaines formes chroniques sévères de DA à partir de 8-10 ans. Les principaux UV utilisés sont de type UVB-TL01 (UVB à spectre étroit) et UVA1 (UVA longs). Le potentiel risque carcinologique et les contraintes pratiques associés à la photothérapie en limitent les indications [24].

Traitements d'avenir

>>> Parmi les médicaments déjà sur le marché, le dupilumab (Dupixent®) s'oppose à la voie Th2. Plus précisément, c'est un anti-IL4/anti-IL13 agissant à la fois sur l'inflammation et sur l'altération de la barrière cutanée. Au bout de 16 semaines, près de 40 % des patients sont blanchis ou quasi blanchis, et près de 50 % des patients atteignent un EASI-75, autrement dit une nette amélioration de leur état cutané. Le profil de tolérance est favorable (réactions au point d'injection, rhinopharyngites, conjonctivites) [25]. Actuellement, le dupilumab nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle d'un dermatologue ou d'un médecin interniste et n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière.

>>> D'autres molécules sont actuellement à l'étude pour s'opposer à la voie

Th2 [26] : lebrikizumab, tralokinumab (anti-IL13), tezepelumab (anti-TLSP), reslizumab, benralizumab (anti-IL5)... Le nemolizumab a la particularité d'être un anti-IL31 et d'agir plus spécifiquement sur les voies du prurit [27].

>>> Le crisaborole (Eucrisa®) est un traitement topique, anti-inflammatoire par inhibition de la phosphodiesterase 4 (PDE4). Il n'est pas encore disponible en France mais déjà approuvé et commercialisé aux États-Unis dans la DA légère à modérée des patients âgés de plus de 2 ans. Là encore, d'autres molécules appartenant à la même classe thérapeutique sont à l'étude, par voie locale ou générale [28, 29].

>>> Les inhibiteurs des molécules JAK ont été initialement développés en hématologie mais représentent aujourd'hui une voie d'avenir pour la DA, les JAK étant des protéines de type tyrosine kinase impliquées dans les voies de signalisation en réponse à l'activation des récepteurs aux cytokines, en particulier IL4 et IL13. Des traitements topiques ou oraux, à base de tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib... seront peut-être bientôt disponibles [28, 29].

Plusieurs médicaments font ou feront donc leur apparition dans la prise en charge de la DA, notamment dans les formes sévères de l'adulte. Des nouveautés qui ne sont pas sans rappeler la révolution thérapeutique qu'a connue le psoriasis au début des années 2000.

Molécule	Option	Délai d'action	Posologie	Remarques
Ciclosporine	1 ^{re} ligne	Rapide ++	3 à 5 mg/kg/j	● Prescription initiale hospitalière semestrielle ● Attention aux interactions médicamenteuses ● Utilisation possible pendant la grossesse
Azathioprine	2 ^e ligne*	Rapide +	1 à 3 mg/kg/j sans dépasser 150 mg/j	● Adapter à l'activité TPMT ● Utilisation possible pendant la grossesse
Méthotrexate	2 ^e ligne*	Lent	15 à 20 mg/semaine	● Prise hebdomadaire ● Contre-indiqué pendant la grossesse
Mycophénolate mofétil	2 ^e ligne*	Lent	1 à 2 g/j	● Prescription initiale hospitalière annuelle ● Tératogène : recueil d'un accord de soins chez la femme en âge de procréer

* Hors AMM, à discuter si DA sévère ne répondant pas ou intolérante à la ciclosporine.

Tableau I : Traitements systémiques "classiques" de la DA (hors corticothérapie générale en cure courte, non recommandée en France) [30-32]. TPMT : thiopurine méthyltransférase.

■ Conclusion

La prise en charge de la DA est en train de connaître un profond renouveau. Le dermatologue dispose déjà de plusieurs outils et doit souvent fournir de nombreux efforts pour les faire accepter à ses patients au quotidien. Les nouveaux traitements, lorsqu'ils seront clairement positionnés dans l'arsenal thérapeutique et proposés à bon escient, permettront de s'adapter à chaque histoire inflammatoire et de soulager toujours plus de patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex-and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "OBJECTIFS PEAU" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018. doi: 10.1111/jdv.14959.
2. REGUIAÏ Z. Dermatite atopique de l'adulte: présentation clinique, complications et comorbidités. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:V15-22.
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. HELLO M, AUBERT H, BERNIER C *et al.* Dermatite atopique de l'adulte. *Rev Med Interne*, 2016;37:91-99.
5. PALMER CNA, IRVINE AD, TERRON-KWIATKOWSKI A *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
6. WATON J. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144(S5):V8-V14.
7. GITTTLER JK, SHEMER A, SUÁREZ-FARIÑAS M *et al.* Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1344-1354.
8. GARN H, NEVEZ JF, BLUMBERG RS *et al.* Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:1465-1478.
9. TOTTEJEE, VANDERFELTZ WT, HENNEKAM M *et al.* Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2016; 175:687-695.
10. KOBAYASHI T, GLATZ M, HORIUCHI K *et al.* Dysbiosis and Staphylococcus aureus colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*, 2015; 42:756-766.
11. BRADLEY CW, MORRIS DO, RANKIN SC *et al.* Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1182-1190.
12. TAIEB A. Dermatite atopique. In: SAURAT JH, LACHAPELLE JM, LIPSKER D *et al.* Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 5^e éd. Paris: Elsevier-Masson, 2009, 1152 p.
13. SIMPSON EL, BIEBER T, ECKERT L *et al.* Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:491-498.
14. EGEBERG A, ANDERSEN YM, GISLASON GH *et al.* Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*, 2017;72:783-791.
15. DALGARD FJ, GIELER U, TOMAS-ARAGONES L *et al.* The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *J Invest Dermatol*, 2015;135:984-991.
16. DU TOIT G, TSAKOK T, LACK S *et al.* Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2016 ;137:998-1010.
17. SIMPSON EL, CHALMERS JR, HANIFIN JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
18. PELUCCI C, CHATENOUD L, TURATI F *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012;23:402-414.
19. OSBORN DA, SINN JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;3:CD006474.
20. CHAVIGNY J-M. Place de l'éducation thérapeutique dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:116-120.
21. AUBERT-WASTIAUX H, MORET L, LE RHUN A *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011;165:808-814.
22. BROEDERS JA, AHMED ALI, FISCHER G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:410-419.
23. SCHMITT J, VON KOBYLETZKI L, SVENSSON A *et al.* Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2011;164:415-428.
24. PATRIZI A, RAONE B, RAVAIOLI GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015;8:511-520.
25. 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.
26. WANG D, BECK LA. Immunologic Targets in Atopic Dermatitis and Emerging Therapies: An Update. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:425-443.
27. RUZICKA T, HANIFIN JM, FURUE M *et al.* Anti-Interleukin 31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-835.
28. PALLER AS, KABASHIMA K, BIEBER T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:633-643.
29. LACOUR JP. L'actuel et le futur du traitement de la dermatite atopique de l'adulte. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:V29-V37.
30. 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.
31. Vidal, la base de données en ligne des prescripteurs libéraux. Disponible sur: <https://www.vidal.fr>
32. Crat, Centre de Références sur les Agents Tératogènes. Disponible sur: <https://lecrat.fr>

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.