



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Dermatite atopique de l'adulte

### *Atopic dermatitis of the adult*

M. Hello<sup>a</sup>, H. Aubert<sup>b</sup>, C. Bernier<sup>b</sup>, A. Néel<sup>c</sup>, S. Barbarot<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Dermatologie, nouvelles cliniques nantaises, 44277 Nantes, France<sup>b</sup> Clinique dermatologique, CHU Hôtel-Dieu, 44093 Nantes, France<sup>c</sup> Service de médecine interne, CHU Hôtel-Dieu, 44093 Nantes, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
Disponible sur Internet le 23 novembre  
2015

#### Mots clés :

Dermatite atopique  
Adulte  
Filaggrine  
Corticophobie  
Éducation thérapeutique  
Dupilumab

#### R É S U M É

La dermatite atopique (DA) de l'adulte est une maladie fréquente dont la prévalence a considérablement augmenté ces dernières décennies dans les pays industrialisés. Elle peut s'associer à d'autres manifestations atopiques. Son impact sur la qualité de vie des patients est souvent sous-estimé. Les mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans la DA sont multiples : anomalie fonctionnelle innée de la barrière cutanée liée en partie à des mutations du gène de la filaggrine, protéine structurale majeure de l'épiderme ; anomalie de l'immunité innée et adaptative avec un profil de réponse de type Th2 à la phase aiguë et de type Th1 à la phase chronique ; dysbiose des microbiomes intestinaux et cutanés ; facteurs environnementaux. Le diagnostic de DA est clinique et il n'existe aucun biomarqueur prédictif de la sévérité ou de l'évolution de la maladie. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont la gale, le psoriasis, une toxidermie, un eczéma de contact, un lymphome cutané T épidermotrope, un déficit immunitaire primitif et un syndrome de Netherton. La prise en charge thérapeutique est difficile et doit intégrer un programme d'éducation thérapeutique. Elle fait appel en première intention aux dermocorticoïdes, en prenant soin de dépister une éventuelle corticophobie. Les indications des immunosuppresseurs systémiques sont rares et relèvent d'équipes spécialisées. Le dupilumab (anti-IL4/IL13) pourrait être la première thérapie ciblée efficace dans la DA. Les thérapies ciblant spécifiquement les mécanismes du prurit représentent une perspective thérapeutique séduisante.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### A B S T R A C T

Atopic dermatitis (AD) of the adult is a common skin disease. Its prevalence has greatly increased during the past decades. AD is commonly associated with other atopic disorders. Its impact on quality of life is often underestimated. Various immunopathologic mechanisms are involved in AD: innate epidermal barrier dysfunction due to filaggrin gene mutations, innate and adaptive abnormalities of the immune system (an initial Th2 phase precedes a chronic Th1 phase), intestinal and cutaneous microbiomes dysbiosis, and environmental factors. Diagnosis of AD is clinical and there is no predictive biomarker of future severity. The main differential diagnoses are: scabies, psoriasis, cutaneous adverse reaction, cutaneous T cell lymphoma, primary immunodeficiency, and Netherton's syndrome. Therapeutic management is challenging and should integrate a therapeutic education program. Topical corticosteroids are the first line treatment, including a preliminary assessment of possible topical corticosteroids phobia. Systemic treatments are recommended in severe, chronic and resistant AD, after careful evaluation in a reference centre. Dupilumab, an IL4/IL13 inhibitor, might be the first effective targeted therapy in AD, whereas therapies that specifically target the mechanisms of pruritus represent an exciting perspective.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

#### Keywords:

Atopic dermatitis  
Adult  
Filaggrin  
Topical corticosteroids phobia  
Therapeutic education  
Dupilumab

\* Auteur correspondant. Clinique dermatologique, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44000 Nantes, France.

Adresse e-mail : [sebastien.barbarot@chu-nantes.fr](mailto:sebastien.barbarot@chu-nantes.fr) (S. Barbarot).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.345>

0248-8663/© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique est une pathologie inflammatoire chronique fréquente, souvent associée à d'autres manifestations atopiques telles que l'asthme et la rhinite allergique. La fréquence croissante de cette maladie et le coût global de sa prise en charge sont des problèmes de santé publique dans les pays industrialisés. La DA débute classiquement dans la petite enfance, avant l'âge de 2 ans, et évolue par poussées en s'atténuant généralement avant l'adolescence. Elle peut néanmoins persister à l'âge adulte. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, liée à l'intrication de facteurs environnementaux, immunologiques et génétiques. L'impact de cette maladie sur la qualité de vie des patients et de leur famille est important [1].

L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques récents de la DA de l'adulte.

## 2. Données épidémiologiques récentes de la dermatite atopique de l'adulte

La prévalence de l'eczéma chez l'adulte a été estimée à 10,2% dans une étude américaine récente qui a utilisé les données d'une grande enquête nationale de santé [2]. Ce chiffre a été confirmé par une étude italienne de moins grande ampleur (8,1%) [3]. Par ailleurs, deux études récentes se sont intéressées à l'histoire naturelle de la DA. Une étude prospective longitudinale de cohorte portant sur plus de 7000 enfants a montré qu'à l'âge de 20 ans, 50% des sujets inclus présentaient toujours des poussées de la maladie [4]. Cette donnée doit être tempérée par l'absence de suivi à long terme (âge extrême des patients à l'analyse des résultats : 2–26 ans). Puis une étude rétrospective de 725 patients [5] a montré que la DA de l'adulte est une maladie hétérogène avec plusieurs profils d'évolution clinique. Trois formes évolutives étaient notamment observées : une forme récidivante (12,2% des patients ayant eu une DA dans l'enfance ou à l'adolescence récidivaient à l'âge adulte), une forme chronique persistante (environ 1/3 des patients ayant une DA précoce avaient une maladie chronique persistante à l'âge adulte) et une forme tardive (la maladie débutait à l'âge adulte, dans 18,5% des cas). D'autre part, dans cette étude, les patients ayant une DA de début précoce et persistant à l'âge adulte avaient plus souvent d'autres manifestations atopiques associées. Ainsi, la DA de l'adulte apparaît non seulement comme une maladie fréquente, avec une prévalence probablement proche de celle de l'enfant, mais aussi comme une maladie chronique avec des profils évolutifs hétérogènes.

## 3. Physiopathologie de la dermatite atopique

La physiopathologie de la DA fait intervenir plusieurs mécanismes dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée faisant intervenir l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs environnementaux incomplètement connus et des anomalies de diversité des microbiomes digestif et cutané (Fig. 1).

### 3.1. Aspects génétiques

Des études pangénomiques ont permis d'identifier deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme (filaggrine en particulier, cf. infra), et des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative. La concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes est de 77% vs 15% chez les jumeaux dizygotes [6] et environ 70% des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [7].

### 3.2. Une anomalie innée de la barrière cutanée

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle crucial dans le maintien de l'épiderme, barrière indispensable à la thermorégulation et à la protection vis-à-vis des microorganismes pathogènes et des allergènes. Depuis 2006, des données solides ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par 3 le risque de développer une DA [8]. Ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui déclenche une réponse Th2 et parfois une sensibilisation médiée par les IgE à certains allergènes environnementaux. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA car elles n'existent que chez 1/3 des sujets atteints et sont fréquentes chez les sujets sains (10%).

### 3.3. Les mécanismes de la réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

À la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans (cellules dendritiques épidermiques dont la concentration est plus élevée chez le sujet atteint de DA), en partie induite par le contact avec les allergènes, tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'interleukines 4, 5, 9, 13, 31) et Th22 (associé à la production d'interleukine 22) [9]. À la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'interféron  $\gamma$ , de GM-CSF et d'interleukine 12) s'associe à la réponse Th2. Le rôle des lymphocytes T régulateurs est actuellement mal connu.

### 3.4. Auto-immunité

Des auto-anticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales sont retrouvés dans le sérum de 25% des adultes atteints de DA.

Le taux d'auto-anticorps semble corrélé à la sévérité de la maladie [10,11]. Ainsi la DA pourrait être une maladie à la fois allergique et auto-immune. Toutefois le rôle exact de cette auto-réactivité au cours de la DA reste à explorer car elle pourrait aussi être un simple épiphénomène [12].

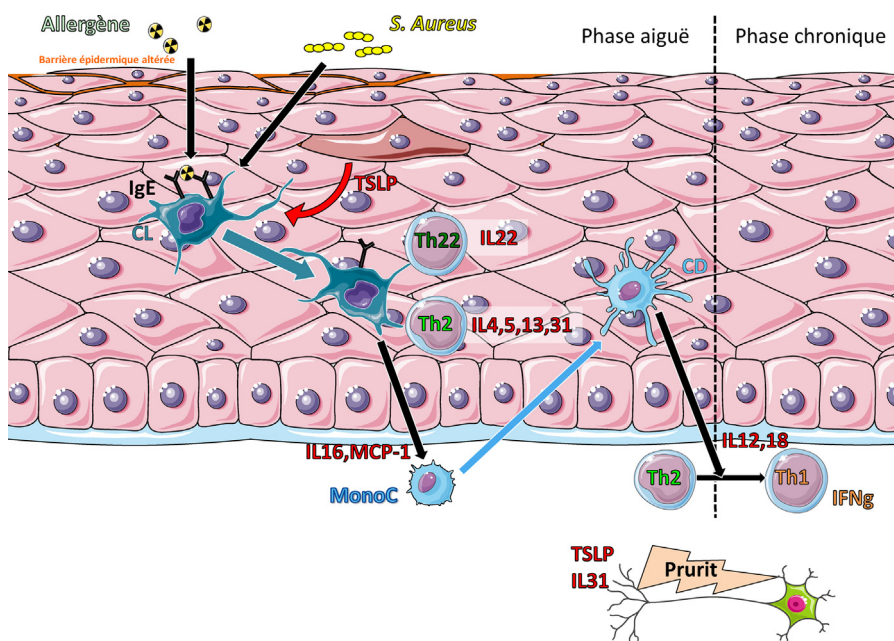
### 3.5. Environnement et dermatite atopique

La prévalence de la DA a doublé voire triplé dans les pays industrialisés depuis les 30 dernières années [1]. Une étude chinoise a entre autres mis en évidence un gradient de prévalence de la DA urbain/rural très clair (10,2% vs 4,6%) [13]. Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale (animale et végétale) est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales cutanées. L'installation de ce gradient de prévalence est progressif dans une population génétiquement homogène, ce qui souligne l'influence des facteurs environnementaux dans la DA.

### 3.6. Rôle des microbiomes digestifs et cutané

#### 3.6.1. Rôle de la flore bactérienne digestive

Chez l'homme, la majorité des études montre qu'il existe des différences entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une maladie atopique et celui des nouveau-nés non à risque (moindre diversité du microbiome digestif chez les nouveau-nés à risque) [14]. Même si la relation de causalité est encore incertaine, cette dysbiose intestinale précède l'apparition



**Fig. 1.** Mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique (DA). L'altération de la barrière cutanée favorise la sensibilisation aux allergènes médiée par les IgE et la colonisation à *Staphylococcus aureus*. À la phase aiguë, les cellules de langerhans (CL) activées polarisent l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (interleukines 4, 5, 13, 31) et Th22 (IL22). À la phase chronique, les monocytes recrutés dans le derme se différencient en cellules dendritiques (CD) qui polarisent l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th1 (IFN $\gamma$ ). L'IL31 et la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) induisent un prurit au cours de la DA en stimulant les neurones sensitifs.

des maladies atopiques dans plusieurs études longitudinales, ce qui suggère un rôle causal potentiel [15].

### 3.6.2. Rôle de la flore bactérienne cutanée

Comme pour le microbiote intestinal, il semble exister des différences entre le microbiome cutané des enfants atopiques et celui des enfants non atopiques. En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie au profit des souches de staphylocoques [16]. Ainsi, les traitements locaux de la DA tendent à favoriser la diversité bactérienne à la surface de la peau plutôt que de la réduire.

### 3.6.3. Rôle du staphylocoque doré

La colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente au cours de la DA (90 % vs 5 % des sujets sains). Un déficit de l'immunité innée cutanée (caractérisée par un déficit en peptides antimicrobiens mais aussi par une anomalie fonctionnelle de certains récepteurs *toll like receptors* semble en partie en cause) [17]. Paradoxalement, la corticothérapie locale est un moyen efficace de réduire la colonisation cutanée par le staphylocoque doré [18]. En revanche, les antiseptiques ou antibiotiques n'ont pas d'intérêt dans la DA en dehors des épisodes de surinfections cliniques [19].

L'ensemble de ces données suggère une nouvelle « théorie de la biodiversité » qui implique une prédisposition génétique, une biodiversité environnementale et une diversité des différents microbiomes. Ce modèle pourrait être l'évolution de l'ancienne « théorie de l'hygiène » qui postulait à la fin des années 1980 que l'absence d'exposition à des agents infectieux durant la petite enfance favorisait l'apparition d'allergies [20].

## 4. Présentation clinique de la dermatite atopique

Les lésions aiguës sont érythémateuses, toujours prurigineuses, parfois suintantes et croûteuses (Fig. 2). Les excoriations dues au grattage sont fréquentes (Fig. 3). Les lésions chroniques associent une sécheresse cutanée (inconstante) et des lésions



**Fig. 2.** Eczéma aigu des creux poplités : aspect rouge, érosif et suintant.

lichénifiées (peau épaissie, quadrillée) (Fig. 4). Cette lichénification s'accompagne souvent d'une hyperpigmentation cutanée notamment sur les peaux foncées (Fig. 5). On observe parfois un aspect de prurigo (Fig. 6). Chez l'adulte, les lésions touchent classiquement le visage, le cou et plis de flexion (coudes et genoux). L'atteinte du visage comprend parfois un double pli sous-palpébral inférieur appelé signe de Dennie-Morgan (Fig. 7). La forme clinique associant une atteinte chronique du visage et du cou chez l'adulte est appelée *head and neck dermatitis* dans la littérature. Certains auteurs ont suggéré un rôle pathogène de *Malassezia* mais les études ayant évalué l'efficacité des traitements antifongiques per os n'ont pas été concluantes. Par ailleurs, au cours de la DA de l'adulte, certaines localisations sont rares mais typiques : l'atteinte des mamelons et des grandes lèvres chez la femme, l'atteinte des lèvres (chéilite atopique), l'atteinte des paupières, à l'origine de potentielles complications ophtalmologiques (kératites) et l'atteinte des mains qui se caractérise par les lésions périunguérales parfois associées à une dystrophie unguéale. Une atteinte chronique pulpaire doit



Fig. 3. Lésions excoriées des jambes chez un patient atopique.



Fig. 4. Eczéma chronique des avant-bras : aspect lichénifié.

toujours faire rechercher un facteur aggravant de contact. Enfin, il existe une forme clinique nommée « eczéma nummulaire » caractérisée par des lésions rondes, infiltrées, inflammatoires et volontiers résistantes aux traitements (Fig. 8).

Le diagnostic de DA est clinique et ne nécessite pas d'examen complémentaires. Cependant, dans les formes atypiques, on peut s'aider d'une biopsie cutanée pour écarter un diagnostic différentiel (cf. infra).

### 5. Évaluation de la gravité de la maladie

L'histoire naturelle de la DA est caractérisée par une succession de poussées et de rémissions. L'évaluation de la gravité de la maladie est importante pour la prise en charge thérapeutique. Plusieurs scores cliniques composites ont été validés (SCORAD, EASI, SAS-SAD) [21,22]. Ces scores évaluent des critères objectifs (intensité des signes cliniques, surface corporelle atteinte) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, intensité du prurit). Ils permettent de déterminer plusieurs grades de gravité de la maladie. Les formes graves représentent moins de 10% des malades.

### 6. Qualité de vie

Dans les formes modérées et graves, la qualité de vie des sujets atteints et de leur famille est souvent très altérée en raison du prurit, des perturbations du sommeil, des troubles de l'humeur, et du caractère affichant de la maladie. La vie sociale, professionnelle et la vie intime sont ainsi fortement impactées par la maladie. Une évaluation de la qualité de vie par un score validé peut alors être utile, d'autant que l'altération de la qualité de vie n'est pas toujours corrélée à la gravité de la maladie. En 2010, une grande étude épidémiologique évaluant le fardeau global de 291 maladies pour la



Fig. 5. Pigmentation post-inflammatoire chez un patient atopique au phototype foncé.



Fig. 6. Prurigo atopique.

population dans 187 pays, a montré que la DA occupait le 22<sup>e</sup> rang des 25 maladies chroniques invalidantes les plus fréquentes, devant la maladie d'Alzheimer [23]. La DA était par ailleurs la dermatose inflammatoire chronique qui représentait le fardeau global le plus lourd pour la population parmi 14 autres pathologies cutanées [24].

### 7. Complications

#### 7.1. Surinfections

Les complications infectieuses sont :



**Fig. 7.** Un signe évocateur de dermatite atopique : le double pli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan).

- la surinfection par le staphylococoque doré. Le diagnostic est souvent difficile. Un écoulement purulent, des lésions vésiculo-bulleuses et de croûtes jaunes sont des signes évocateurs (Fig. 9) qui ne doivent pas être confondus avec le suintement et l'inflammation cutanée liés à l'eczéma. Le prélèvement bactériologique est inutile. Un traitement antibiotique par voie orale pendant 7 jours est nécessaire (amoxicilline-acide clavulanique). Il est probable que certains malades sont génétiquement prédisposés aux infections staphylococciques récidivantes [25] ;
- la surinfection par le virus de l'herpès (HSV-1 essentiellement) ou syndrome de Kaposi-Juliusberg. Cette complication est classique mais rare (5% des sujets atteints de DA) [26]. Elle se traduit par une aggravation brutale de la maladie avec l'apparition de lésions vésiculeuses multiples évoluant rapidement vers des érosions cutanées (Fig. 10). Le prélèvement viral permet de confirmer le diagnostic. Les dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisés dans ce contexte. Dans les formes localisées qui sont les plus fréquentes, le traitement repose sur le valacyclovir per os. En cas d'atteinte sévère, étendue et d'impossibilité de traitement per os, la voie IV doit être utilisée.

## 7.2. Érythrodermie

L'eczéma est une des étiologies d'érythrodermie. Dans cette situation clinique, la peau est rouge, sèche et lichénifiée sur plus de 90% de la surface corporelle. Le prurit est intense. On palpe volontiers des adénopathies périphériques dites dermopathiques. Dans ce contexte, des signes généraux sont volontiers observés (asthénie, amaigrissement, frissons, déshydratation, fébricule).



**Fig. 8.** Eczéma nummulaire des membres inférieurs : lésions rondes, infiltrées et inflammatoires.



**Fig. 9.** Impétiginisation d'un eczéma du cou : aspect très érosif avec écoulement purulent et croûtes mélicériques.

## 8. Diagnostics différentiels

Le diagnostic de DA chez l'adulte est plus facile quand la maladie a débuté dans l'enfance. En cas de DA acquise tardivement, il faut impérativement évoquer quelques diagnostics différentiels : une gale, un lymphome cutané T épidermotrope (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary), un psoriasis atypique et une toxidermie eczématiforme (notamment chez le sujet âgé polymédicamenté). Un eczéma de contact doit aussi être évoqué, notamment devant une localisation atypique (mains, pieds, visage, etc.). La sémiologie de l'eczéma de contact ne diffère pas de celle de la DA. Il peut s'agir d'un eczéma aigu ou chronique. Le mode de sensibilisation le plus



**Fig. 10.** Multiples lésions vésiculeuses et érosives au cours d'une surinfection à HSV-1 d'un eczéma du visage (syndrome de Kaposi-Juliusberg).

fréquent est le contact direct : la lésion d'eczéma débute sur la zone de contact avec l'allergène et peut secondairement s'étendre, voire donner des lésions à distance. Plus spécifiquement, face à un eczéma chronique du visage, quelques diagnostics différentiels peuvent être discutés : une dermatite séborrhéique, un psoriasis, une dermatomyosite (surtout en cas d'eczéma des paupières) et un eczéma de contact.

Très rarement, l'eczéma est l'une des manifestations d'un syndrome complexe dont le diagnostic est le plus souvent évoqué dans la période néonatale, mais qui peut aussi être fait plus tardivement, à l'âge adulte, alors que les manifestations cliniques s'expriment déjà dans l'enfance :

- on suspectera un déficit immunitaire primitif au cours de DA sévères d'expression précoce qui s'accompagnent de signes systémiques : cassure de la courbe staturopondérale, diarrhée, hépatosplénomégalie, infections récidivantes, thrombopénie. Les déficits immunitaires associés à un eczéma sont le syndrome hyper-IgE (syndrome de Job-Buckley), le syndrome d'Omenn, le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome *Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, autoimmune Enteropathy, X-linked* (IPEX) et l'agammaglobulinémie liée à l'X (**Tableau 1**) ;
- le syndrome de Netherton est une maladie autosomique récessive due à une mutation du gène *SPINK5* codant pour l'inhibiteur de protéase LEKTI [27]. La maladie se manifeste le plus souvent dès la période néonatale par une érythrodermie ; puis apparaissent des manifestations atopiques sévères (allergies alimentaires), un retard de croissance, une ichtyose et des anomalies pilaires.

## 9. Place du bilan allergologique

Le diagnostic de DA est clinique. Toutefois, le rôle possible d'allergènes comme facteurs aggravants de certaines DA peut conduire dans certains cas à des explorations allergologiques :

- une enquête allergologique de contact est nécessaire en cas de suspicion d'eczéma de contact. En effet, les patients atteints de DA ont un sur-risque d'eczéma de contact en raison d'une fonction barrière cutanée défectueuse. Ce diagnostic doit être évoqué en cas de localisation inhabituelle de l'eczéma (mains, pieds, visage), de résistance aux traitements locaux bien conduits ou de récurrence de DA chez un patient qui était en rémission depuis longtemps ;
- un bilan d'allergie alimentaire est rarement indiqué chez l'adulte porteur d'une DA « isolée » (sans signe clinique d'allergie alimentaire). Il convient avant tout de s'assurer que le traitement local est bien conduit, même dans les formes sévères. Un bilan allergologique alimentaire est néanmoins recommandé dans les situations suivantes : manifestations immédiates évocatrices (risque d'anaphylaxie), DA sévère et résistante au traitement local bien conduit (recherche d'un facteur alimentaire aggravant dont l'éviction peut améliorer l'eczéma), et troubles digestifs associés.

## 10. Recherche de facteurs aggravants

Au cours d'une DA, des facteurs aggravants potentiels doivent être recherchés et éliminés : produits d'hygiène irritants, infection cutanée bactérienne ou virale, eczéma de contact (surtout en présence d'une localisation inhabituelle), allergies alimentaires (cependant exceptionnelles au cours de la DA de l'adulte), facteurs psychologiques (stress).

## 11. Traitements de la dermatite atopique

Malgré les recommandations européennes et internationales [28–31], les stratégies de prise en charge thérapeutique diffèrent encore fortement selon les médecins. La discordance des discours entre les soignants, les croyances populaires autour de cette maladie, la corticophobie et la faible observance des traitements locaux rendent la prise en charge difficile.

La prise en charge globale d'un patient atteint de DA doit intégrer une éducation thérapeutique et être planifiée. L'objectif du traitement est, d'une part, l'obtention rapide d'une rémission grâce à un traitement d'attaque, et d'autre part, le maintien de cette rémission au long cours grâce à un traitement d'entretien ou « traitement proactif ».

### 11.1. Soins d'hygiène et l'adaptation de l'environnement

Il est indispensable d'associer au traitement un soin d'hygiène non agressif (gel sans savon doux non parfumé) et un émollient. Il est aussi recommandé de réduire la fréquence des lavages de la peau, d'éviter les bains chauds prolongés, de privilégier les textiles vestimentaires doux (éviter la laine) et de ne pas surchauffer l'habitation.

### 11.2. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes (DC) sont utilisés en première intention dans la DA car ils sont habituellement très efficaces à court terme sur les poussées. Ils ont une action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antimitotique. Leurs effets secondaires sont rares et ne doivent pas conduire à les sous-utiliser. Les DC sont utilisés en traitement « d'attaque » 1 fois par jour (une seule application par jour est aussi efficace que plusieurs applications) pendant une

**Tableau 1**  
Déficits immunitaires primitifs associés à un eczéma sévère.

Wiskott-Aldrich	TRLX	Microthrombocytopenie (hémorragies), infections récidivantes, manifestations auto-immunes
Hyper-IgE	TADTAR	Abcès cutanés récidivants, pneumonies récidivantes avec pneumatoctèles, candidose cutanéomuqueuse chronique, dysmorphie faciale, éosinophilie, ↑ des IgE sériques
IPEX	TRLX	Entéropathie (diarrhée profuse), retard de croissance, polyendocrinopathie, manifestations auto-immunes, infections sévères
Omenn	TAR	Diarrhée, retard de croissance, infections récidivantes, adénopathies, hépatosplénomégalie, alopecie, chute des cils et sourcils
Agammaglobulinémie liée à l'X	TRLX	Infections récidivantes (essentiellement ORL, pulmonaires et digestives-giardiasis)

TAD : transmission autosomique dominante ; TAR : transmission autosomique récessive ; TRLX : transmission récessive liée à l'X.

période courte (1 à 2 semaines). La puissance et la galénique du DC doivent être adaptées à la localisation des lésions. Dès la disparition des lésions érythémateuses et du prurit, le traitement d'attaque est interrompu sans décroissance progressive. Puis on utilise les DC en traitement « d'entretien ». En effet, il a été montré que l'application systématique d'un DC d'activité forte 2 fois par semaine sur les zones cutanées habituellement atteintes pendant 4 mois (« traitement proactif ») permettait de réduire le nombre de poussées sans effet secondaire [32]. Il n'y a pas de quantité maximale recommandée au cours du traitement d'attaque. En revanche, la quantité nécessaire au maintien de la rémission en traitement d'entretien ne doit habituellement pas dépasser 60 g/mois de DC d'activité forte pour un adulte (2 tubes/mois).

#### 11.2.1. Wet wrapping

Malgré les résultats mitigés des rares études randomisées, la corticothérapie locale sous double bandage (une couche de bande humidifiée, une couche de bande sèche) reste très utilisée dans la prise en charge des DA sévères [33]. Cette technique de *wet wrapping* peut être pratiquée sur l'ensemble du corps ou sur des zones localisées, en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Elle nécessite une équipe paramédicale formée.

#### 11.2.2. Corticophobie

La corticophobie des patients (et parfois des médecins et des pharmaciens), souvent irrationnelle, peut avoir un impact négatif sur l'adhésion thérapeutique. L'expérience et les données de la littérature montrent que la corticophobie des patients est très fréquente, en particulier dans le contexte de la DA (60 à 80 %). Elle doit être recherchée avant toute prescription d'un traitement par DC afin d'améliorer l'observance [34]. En effet, l'observance des traitements locaux dans la DA est plus faible que celle des traitements systémiques d'autres maladies chroniques (environ 30 % vs 50 %) [35].

#### 11.3. Inhibiteurs topiques de la calcineurine

Ils sont indiqués dans la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indications aux DC. Ils ont l'avantage de pouvoir être utilisés sur le visage et dans les plis car ils n'induisent pas d'atrophie cutanée à la différence des DC.

#### 11.4. Photothérapie

La photothérapie est un traitement de deuxième ou troisième ligne de la DA. Il faut se méfier car une photothérapie de type PUVA prolongée associée un traitement par ciclosporine au long cours augmente très nettement le risque de carcinome cutané [36].

#### 11.5. Traitements immunosuppresseurs systémiques

La prescription d'un immunosuppresseur systémique dans la DA relève généralement d'une équipe spécialisée. Les traitements systémiques sont proposés aux patients atteints de DA grave et

chronique, ne répondant pas au traitement local et ou à la photothérapie [37]. Ils sont utilisés le plus souvent pendant quelques mois. L'objectif est de diminuer l'intensité de la maladie pour permettre un répit afin de reprendre ensuite un traitement local dans de meilleures conditions. En Europe, l'immunosuppresseur systémique de première ligne est la ciclosporine, qui est le seul à avoir une AMM dans le traitement de la DA de l'adulte. Elle est administrée par voie orale à la dose de 3 à 5 mg/kg/j. La durée du traitement est de 6 à 9 mois voire 1 an. L'efficacité est souvent rapide (une semaine) mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt. Les traitements de deuxième ligne sont l'azathioprine, le méthotrexate et exceptionnellement le mycophénolate mofétil (Tableaux 2 et 3).

#### 11.6. Corticothérapie orale

La corticothérapie générale en cure courte (15 jours) n'est pas recommandée en France dans le traitement de la DA car il a été montré dans une étude randomisée qu'elle expose à un risque de rebond de la maladie à l'arrêt du traitement comparé à la ciclosporine [38]. D'autres modalités d'utilisation (corticothérapie plus prolongée, décroissance progressive) n'ont cependant pas été évaluées.

#### 11.7. Immunoglobulines par voie intraveineuse

A priori elles ne sont pas efficaces dans la DA sévère de l'adulte [39].

#### 11.8. Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'est actuellement approuvée dans la DA. L'omalizumab (anti-IgE) pourrait avoir un intérêt chez un certain sous-groupe de patients [40]. Le mepolizumab (anti-IL5) ne semble pas être efficace dans la DA mais des études supplémentaires sont nécessaires [41]. Le rituximab (anti-CD20), les anti-TNF $\alpha$  et le tocilizumab (anti-IL6) ont montré une efficacité mais dans des études ouvertes de faible effectif, à court terme pour les anti-TNF et au prix d'effets indésirables sévères pour le tocilizumab [42–44].

Le dupilumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-IL4/IL13 dont l'efficacité a été montrée préalablement dans l'asthme, vient de montrer son efficacité et sa bonne tolérance dans la DA modérée à sévère dans un essai de phases I et II [45].

#### 11.9. Perspectives thérapeutiques

Deux cytokines indépendantes de la voie de l'histamine semblent jouer un rôle pivot dans le prurit de la DA : l'interleukine 31 (IL31) qui est une cytokine Th2 et la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) qui est sécrétée en particulier par les kératinocytes. En effet, il a été montré que le taux d'IL31 est augmenté dans la peau des patients atopiques et que l'IL31 induit un prurit en stimulant les neurones sensitifs qui sur expriment l'IL31 RA [46]. De même la TSLP, qui joue un rôle précoce dans la promotion de l'inflammation cutanée au cours de la DA notamment en stimulant les cellules

**Tableau 2**  
Traitements systémiques dans la DA et leurs niveaux de recommandations [30].

Les traitements systémiques sont réservés aux DA chroniques, sévères et résistantes aux dermocorticoïdes ou à la photothérapie
Il n'y a pas de donnée suffisante pour recommander un schéma optimal de traitement quelle que soit la molécule choisie
La ciclosporine est recommandée en première intention (AMM). IB-II B
L'azathioprine et le méthotrexate sont recommandés en deuxième intention. IIB
Le mycophénolate mofétil peut être une alternative thérapeutique. IIIC
Les corticoïdes systémiques doivent être évités. IIB
Il n'y a pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation des IgIV, de l'omalizumab, du mépolizumab, des anti-TNF $\alpha$ , du tocilizumab et du rituximab
Perspectives thérapeutiques : dupilumab, anti-TSLP, anti-IL31RA ?

DA : dermatite atopique ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses.

**Tableau 3**  
Niveaux de preuve scientifique et grade de recommandation selon les études thérapeutiques.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
<b>Niveau I</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés Analyses de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<b>Niveau II</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
<b>Niveau III</b> Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve
<b>Niveau IV</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	

dendritiques, les lymphocytes Th2, les lymphocytes B et les mastocytes, est aussi inductrice de prurit par une activation des neurones afférents [47]. Ces données ouvrent la perspective de thérapies ciblant spécifiquement le prurit, symptôme le plus invalidant dans la DA (anticorps anti-IL31 RA et anticorps anti-TSLP actuellement en essais de phase 1).

## 12. Conclusion

La DA de l'adulte est une maladie fréquente, chronique et parfois invalidante. Les avancées récentes dans la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques vont probablement bouleverser dans un avenir proche la prise en charge thérapeutique de ces patients.

## Déclaration de liens d'intérêts

Essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Pierre Fabre, Regeneron). Essais cliniques en qualité d'investigateur associé (Astellas, Abbott, Janssen, Pierre Fabre). Interventions ponctuelles de conseil (Astellas, Janssen). Conférences en qualité d'intervenant (Astellas, Janssen, Pfizer, Galderma) et en qualité d'auditeur (Astellas, Janssen, Pfizer, Bioderma, Abbott, MSD).

## Références

- [1] Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483–94.
- [2] Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1132–8.
- [3] Pesce G, Marcon A, Carosso A, Antonicelli L, Cazzoletti L, Ferrari M, et al. Adult eczema in Italy: prevalence and associations with environmental factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1180–7.
- [4] Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of mild to moderate atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014;150:593–600.
- [5] Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68:498–506.
- [6] Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population-based twin series: concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl* 1985;114:59.
- [7] Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol* 2009;161:1166–72.
- [8] Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein flaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441–6.
- [9] Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, et al. Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1344–54.
- [10] Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, Trautmann A, Wüthrich B, Blaser K, et al. IgE-mediated and T cell mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1068–75.
- [11] Mothes N, Niggemann B, Jenneck C, Haggeman T, Weidinger S, Bieber T, et al. The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:706–9.
- [12] Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1209–15.
- [13] Xu F, Yan S, Li F, Cai M, Chai W, Wu M, et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PLoS One* 2012;7:e36174.
- [14] Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013;13:1465–78.
- [15] 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. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:674–81.
- [16] Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850–9.
- [17] Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:266–78.
- [18] Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:536–40.
- [19] Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2011;164:228.
- [20] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259–60.
- [21] Oranje AP, Stalder JF, Taieb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:28–34.
- [22] Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol* 2004;150:96–102.



- [23] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
- [24] Karimkhani C, Boyers LN, Prescott L, Welch V, Delamere FM, Nasser M, et al. Global burden of skin disease as reflected in Cochrane Database of Systematic Reviews. *JAMA Dermatol* 2014;150:945–51.
- [25] Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, et al. Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:186–93.
- [26] Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:260–9.
- [27] Raghunath M, Tontsidou L, Oji V, Aufenvenne K, Schurmeyer-Horst F, Jayakumar A, et al. SPINK5 and Netherton syndrome: novel mutations, demonstration of missing LEKTI, and differential expression of transglutaminases. *J Invest Dermatol* 2004;123:474–83.
- [28] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338–51.
- [29] Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116–32.
- [30] Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–49.
- [31] Sidbury R, Tom WL, Bergman JN, Cooper KD, Silverman RA, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 4. Prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1218–33.
- [32] Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999;140:1114–21.
- [33] Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:100–6.
- [34] 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. *Br J Dermatol* 2011;165:808–14.
- [35] Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, Camacho F, Kaur M, Carr D, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:211–6.
- [36] Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042–5.
- [37] Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:774.
- [38] Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 2010;162:661–8.
- [39] Paul C, Lahfa M, Bachelez H, Chevret S, Dubertret L. A randomized controlled evaluator blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:518–22.
- [40] Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 2014;69:132–5.
- [41] Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693–6.
- [42] Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122–8.
- [43] Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:522–6.
- [44] Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1128–30.
- [45] Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2014;371:130–9.
- [46] Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:448–60.
- [47] Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell* 2013;155:285–95.