FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JANVIER 2023

Focus

Traitement local de l'eczéma atopique

L'eczéma atopique se traite avant tout localement, avec une combinaison d'émollients et de corticostéroïdes. Pour le traitement de l'eczéma atopique modéré à sévère, les préparations de corticostéroïdes moyennement puissantes à puissantes sont plus efficaces que les préparations peu puissantes. Aucune différence n'est constatée entre les préparations puissantes et très puissantes, ni entre les préparations moyennement puissantes et puissantes. La prévention des récidives repose essentiellement sur l'application systématique d'émollients. Une autre approche bien documentée chez les patients souffrant de récidives fréquentes est le traitement proactif par corticostéroïdes topiques (dermocorticoïdes).

Dans les formes sévères d'eczéma, un traitement local avec des immunomodulateurs (tacrolimus et pimécrolimus) est parfois envisagé, principalement au niveau des zones sensibles (par exemple autour des yeux, dans les plis cutanés). Les immunomodulateurs topiques peuvent aussi avoir une place en cas d'intolérance ou de contre-indication aux corticostéroïdes topiques. Les immunomodulateurs, qui ne se sont pas avérés supérieurs aux corticostéroïdes dans le traitement de l'eczéma, sont associés à un risque majoré de légers effets indésirables locaux (tels que sensation de brûlure et prurit) et un coût plus élevé.

Introduction

Le terme **eczéma** désigne un groupe de maladies inflammatoires de la peau qui se caractérisent par une combinaison de prurit et d'altérations cutanées polymorphes telles que rougeur, œdème, papules, vésicules, croûtes, squames et/ou lichénification. L'eczéma atopique est une forme d'eczéma chronique d'origine génétique et s'accompagne souvent d'autres affections allergiques telles que l'asthme et la rhinoconjonctivite. Dans de rares cas, l'eczéma est causé par une allergie alimentaire.

En cas d'eczéma atopique, la première étape consiste à éviter autant que possible**les allergènes et les facteurs aggravants** (par exemple transpiration, climat chaud ou froid, certains textiles (tissus rugueux comme la laine), maladie, stress, produits d'entretien, savon et shampoing). Ces facteurs aggravants n'étant pas toujours présents, la gravité de l'affection peut varier.

La **gravité de l'eczéma** est estimée visuellement, sur base de la présentation clinique des altérations cutanées telles que rougeurs, œdèmes, papules et lésions de grattage. Il existe plusieurs échelles validées permettant d'évaluer la gravité de l'eczéma.

Le présent article est une mise à jour de notre précédent article sur l'eczéma atopique (Folia d'avril 2007). Nous nous fondons principalement sur les derniers guidelines du NHG[1] (2014) et du NICE (2021)[3], et sur une revue Cochrane récente ayant évalué le traitement topique par corticostéroïdes. Seuls les traitements topiques sont abordés ici. Dans les formes très sévères, des immunomodulateurs systémiques (tels que certains inhibiteurs d'interleukine ou de Janus kinase) ou des photothérapies sont également utilisés.

Les émollients

Les émollients hydratent la peau et atténuent le prurit et l'irritation. Ils sont utilisés pour éviter les poussées lors des phases plus calmes d'eczéma atopique. Les émollients sont proposés comme traitement de base de l'eczéma. Il est suggéré de les utiliser en permanence, même lorsque les lésions eczémateuses ont disparu. Les guidelines du NICE et du NHG conseillent par exemple une crème au cétomacrogol ou une crème lipophile à base d'urée comme émollients[1,3]. La teneur en graisse du produit est déterminée sur la base de la sécheresse de la peau et des préférences personnelles du patient.

Une revue Cochrane incluant plusieurs RCT conclut que les émollients présentent plusieurs bénéfices prouvés: ils prolongent

notamment le délai jusqu'à une nouvelle poussée, réduisent le nombre de poussées et la quantité de corticostéroïdes nécessaire (degré de certitude faible à modéré)[4]. Les données probantes disponibles ne permettaient pas de se prononcer en faveur d'une crème spécifique. Les émollients étudiés étaient des crèmes à base d'urée, d'acide glycyrrhizique, de glycérol et d'avoine. Ces crèmes, à l'exception des crèmes à l'urée, ne sont pas couramment utilisées comme préparations magistrales en Belgique mais elles sont disponibles en vente libre.

Une RCT récente a montré que l'application quotidienne d'émollients dès les premiers jours après la naissance jusqu'à l'âge de 2 mois réduit l'incidence de la dermatite atopique au cours de la première année de vie chez les enfants à haut risque de dermatite atopique[5].

Les corticostéroïdes en application locale

Si le traitement avec les émollients ne suffit pas, des corticostéroïdes topiques (dermocorticoïdes) sont utilisés en traitement de base dans l'eczéma atopique.

Le traitement au moyen de dermocorticoïdes est parfois source d'incertitude : quelle puissance de corticostéroïdes faut-il utiliser pour une réduction adéquate des symptômes, quel véhicule privilégier en fonction du type d'eczéma, à quelle fréquence faut-il appliquer le corticostéroïde et pendant combien de temps, comment prévenir les rechutes en cas de récidives fréquentes et à quels effets indésirables peut-on s'attendre ?

Il n'existe pratiquement aucune RCT sur le choix du véhicule. Le**choix du véhicule** sera déterminé en fonction de la présentation clinique. Face à un eczéma suintant, le choix se porte sur un corticostéroïde en crème ou en lotion. Face à un eczéma sec, le choix se portera plutôt sur un corticostéroïde à base grasse (p. ex. pommade).

Une récente revue *Cochrane* a examiné les autres questions qui se posent souvent au sujet du traitement par dermocorticoïdes[6]. Dans cette revue, les auteurs ont résumé les résultats de plusieurs études ayant comparé différents schémas de traitement. L'une des principales limites des études incluses dans cette revue était la durée souvent très courte (entre 1 et 6 semaines). Des études de courte durée sont mal conçues pour évaluer l'efficacité d'un traitement chronique comme celui qui est requis dans l'eczéma atopique.

Puissance du corticostéroïde

Les spécialités disponibles sont classées en quatre catégories en fonction de leur puissance (très puissantes, puissantes, moyennement puissantes et peu puissantes), qui dépend de la nature de la molécule et de la concentration en principe actif. (voir Répertoire 15.2 Corticostéroïdes). En ce qui concerne les préparations magistrales, voir le FormulaireThérapeutique Magistral (TMF) pour connaître les préparations disponibles et leurs concentrations maximales recommandées.

Pour le premier traitement, le choix se porte généralement sur le corticostéroïde le moins puissant estimé capable de réprimer les symptômes (stratégie *step up*). Lorsque les manifestations sont plus graves, une préparation très puissante est parfois initiée d'emblée, à laquelle on substitue ensuite une préparation moins puissante en cas de réponse favorable (stratégie *step down*). Aucune RCT comparative de ces deux stratégies n'a pu être trouvée. La revue Cochrane n'est donc pas en mesure de nous renseigner sur le profil d'efficacité et d'innocuité de ces stratégies.

La revue Cochrane conclut que, dans l'eczéma modéré à sévère, les préparations puissantes et moyennement puissantes sont supérieures aux préparations peu puissantes. Par contre, les préparations très puissantes ne se sont pas révélées supérieures aux préparations puissantes.

Fréquence d'application du corticostéroïde

Les résultats de la revue Cochrane confirment qu'une seule application par jour de corticostéroïdes topiques suffit généralement pour obtenir une guérison complète ou une nette amélioration des lésions cutanées.

La stratégie *step down* peut consister à diminuer la puissance de la préparation, mais aussi à en réduire progressivement la fréquence d'application. Il n'existe aucune RCT sur cette stratégie thérapeutique. La revue Cochrane n'est donc pas en mesure de nous renseigner à ce sujet.

Durée du traitement corticostéroïde

Le traitement par corticostéroïde doit être poursuivi jusqu'à la guérison complète ou l'amélioration manifeste des lésions

cutanées. En cas de réponse insuffisante, il faut d'abord évaluer l'observance thérapeutique et la prise en charge de possibles facteurs aggravants, notamment une allergie au corticostéroïde. Dans un deuxième temps, le corticostéroïde choisi peut éventuellement être remplacé par une préparation plus puissante. Le guideline du NHG sur l'eczéma recommande de réévaluer le traitement après 1 à 2 semaines[1].

Traitement proactif (prévention des rechutes)

Un traitement proactif consiste à appliquer un dermocorticoïde deux fois par semaine, en une seule application quotidienne, pendant deux jours consécutifs (« traitement de fin de semaine »). Ce traitement vise à prévenir les rechutes chez les patients présentant des récidives très fréquentes.

D'après la revue Cochrane, le traitement proactif entraîne une diminution substantielle du risque de rechute, tant chez l'adulte que chez l'enfant, et quel que soit le degré d'eczéma atopique (niveau de preuve modéré).

Données de sécurité

Les dermocorticoïdes sont connus pour être susceptibles de provoquer divers effets indésirables locaux et systémiques. Les effets indésirables locaux et systémiques (voir Répertoire 15.2. Corticostéroïdes > rubriques Effets indésirables et Précautions particulières) dépendent du corticoïde: de sa concentration et de sa puissance, du véhicule (une pommade est en général plus absorbée qu'une crème ou une lotion), de la durée du traitement. D'autres facteurs entrent en ligne de compte : l'état de la peau mais aussi la nature de l'affection traitée, sa localisation (p. ex. plutôt au niveau du visage ou des organes génitaux) et son étendue, ainsi que l'âge du patient. L'utilisation de fortes doses ou de préparations puissantes à très puissantes, et l'application sur une peau lésée ou sous un pansement occlusif, expose à un risque accru d'effets indésirables.

Les études discutées dans la revue Cochrane ne permettent pas d'évaluer la sécurité à long terme d'un traitement topique par corticostéroïdes chez l'enfant et l'adulte, en raison de la courte durée des études et de la notification insuffisante des effets indésirables. Les études n'ont pas rapporté d'augmentation du nombre d'effets indésirables en fonction de la puissance du corticostéroïde ni de la fréquence d'application.

En ce qui concerne l'utilisation pendant la grossesse, des effets indésirables ne sont attendus qu'en cas d'utilisation de doses élevées ou de préparations puissantes à très puissantes, en cas d'application sur une peau lésée.

Les immunomodulateurs topiques

Le pimécrolimus et le tacrolimus, deux inhibiteurs de la calcineurine, sont des immunomodulateurs et constituent des alternatives possibles aux dermocorticoïdes dans le traitement de fond de l'eczéma en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité des dermocorticoïdes. L'allégation selon laquelle une application sur le visage aurait une valeur ajoutée, n'est pas étayée par des études comparatives.

Dans une revue Cochrane de 2015 ayant comparé l'efficacité d'un traitement par tacrolimus topique avec d'autres traitements actifs dans la dermatite atopique, le tacrolimus 1 % ne s'est pas révélé supérieur aux préparations de corticostéroïdes moyennement puissantes à puissantes (faible niveau de preuve)[9].

Dans une synthèse méthodique de 2016, les inhibiteurs de la calcineurine topiques (pimécrolimus et tacrolimus) et les corticostéroïdes avaient une efficacité similaire, mais le traitement par inhibiteurs de la calcineurine était toutefois associé à davantage d'effets indésirables locaux, tels que prurit et sensation de brûlure sur la peau, de même qu'à un coût plus élevé. Aucune différence n'a été observée en termes d'atrophie cutanée, d'infections cutanées ou d'effets indésirables graves ayant nécessité l'arrêt du traitement[10].

La question de savoir si l'utilisation d'immunomodulateurs est associée ou non à un risque accru de malignités fait depuis longtemps l'objet d'un débat[11]. Davantage d'études à long terme sont nécessaires pour déterminer le risque cancérogène, mais la plupart des données récentes sont rassurantes.

Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi des immunomodulateurs topiques pendant la grossesse (absence de données ou données insuffisantes)[17].

Conclusion

- L'eczéma atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui implique souvent des facteurs déclenchants évitables. Il est important d'en tenir compte.

- Le traitement local reste la pierre angulaire pour toutes les formes d'eczéma atopique. Les formes très sévères peuvent justifier le recours à un traitement par immunomodulateurs systémiques (tels que certains inhibiteurs d'interleukine ou de Janus kinase) ou à une photothérapie.
- Les émollients font toujours partie du traitement de base de l'eczéma et s'utilisent de préférence en permanence, y compris après la résolution des lésions eczémateuses.
- La revue Cochrane sur les dermocorticoïdes dans l'eczéma conclut ce qui suit :
  - Dans l'eczéma modéré à sévère, l'efficacité des préparations moyennement puissantes et puissantes est supérieure à celle des préparations peu puissantes, et similaire à celle des préparations très puissantes. Une seule application par jour est aussi efficace qu'une application deux fois par jour.
  - Un traitement proactif peut être utilisé pour prévenir les rechutes chez les personnes présentant de fréquentes récidives.
  - Les données sur la sécurité et l'efficacité à long terme des corticostéroïdes en application locale restent insuffisantes.
- Les immunomodulateurs, le tacrolimus et le pimécrolimus, ont une place en cas d'intolérance aux dermocorticoïdes. Les immunomodulateurs ne se sont pas révélés supérieurs aux corticostéroïdes dans le traitement de l'eczéma atopique. Ils sont associés à un risque accru d'effets indésirables locaux (mineurs) sans qu'il y ait de preuves claires d'une réduction du risque d'atrophie cutanée. Certaines études ont observé un risque légèrement majoré de cancers cutanés et de lymphomes, mais cette observation reste controversée. Les immunomodulateurs ont un coût nettement plus élevé.

Sources

1 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-Standaard eczeem. Mei 2014. Viahttps://richtlijnen.nhg.org/standaarden/eczeem

2 Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. Acta Derm Venereol. 1999;79(5):356-359. doi:10.1080/000155599750010256

3 NICE Atopic eczema in under 12s: diagnosis and managementhttps://www.guidelines.co.uk/skin-and-wound-care/nice-eczema-in-under-12s-guideline/207625.article

4 van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD012119. Published 2017 Feb 6. doi:10.1002/14651858.CD012119.pub2

5 Chaoimh CN, Lad D, Nico C, et al. Early initiation of short-term emollient use for the prevention of atopic dermatitis in high-risk infants—The STOP-AD randomised controlled trial. *Allergy*. n/a(n/a). doi:10.1111/all.15491

6 Lax SJ, HarveyJ, AxonE, HowellsL, SanterM, RiddMJ, LawtonS, LanganS, RobertsA, AhmedA, MullerI, MingLC, PandaS, ChernyshovP, CarterB, WilliamsHC, ThomasKS, ChalmersJR.Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 3. Art. No.: CD013356. DOI: 10.1002/14651858.CD013356.pub2.

7 Lareb. Corticosteroïden op de huid tijdens de zwangerschap. Consulté le 20 septembre 2022.Site Web Lareb.

8 Centre de référence sur les Agents tératogènes. Centre de référence sur les Agents tératogènes. Consulté le 20 septembre 2022.Site Web Le CRAT.

9 Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. Accessed 11 August 2022.

10 Broeders JA, Ahmed Ali U, 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(2):410-419.e3. doi:10.1016/j.jaad.2016.02.1228

11Martindale. The complete drug reference. Consulté le 22 septembre 2022.

12 Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2021;157(5):549-558. doi:10.1001/jamadermatol.2021.0345

13 Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;19(9):1265-1269. doi:10.1111/ddg.14527

14 Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):375-381. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.075

15 Arana A, Pottegård A, Kuiper JG, et al. Long-Term Risk of Skin Cancer and Lymphoma in Users of Topical Tacrolimus and Pimecrolimus: Final Results from the Extension of the Cohort Study Protopic Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation (JOELLE). Clin Epidemiol. 2021;13:1141-1153. Published 2021 Dec 29. doi:10.2147/CLEP.S331287

16 Devasenapathy N, Chu A, Wong M, Srivastava A, Ceccacci R, Lin C, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Child & Adolescent Health 2022;0. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00283-8.

17 Lareb. Lokale middelen voor seborroisch of moeilijk te behandelen eczeem tijdens de zwangerschap Consulté le 3 janvier 2023Site Web Lareb.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.