

Avancées dans la prise en charge du traitement de l'eczéma atopique

Comprendre le rôle de la barrière épidermique : impact clinique et tendances

Par Marc Bourcier, M.D., FRCPC et
Dominique Hanna, M.D., FRCPC, DABD

Marc Bourcier, M.D., FRCPC
Professeur adjoint de clinique,
Faculté de médecine,
Université de Sherbrooke,
Sherbrooke, Québec

**Dominique Hanna, M.D.,
FRCPC, DABD**
Professeure adjointe,
Service de dermatologie,
Faculté de médecine,
Centre Hospitalier Universitaire
de Sherbrooke,
Université de Sherbrooke,
Sherbrooke, Québec

Objectifs

1. Comprendre le fonctionnement de la barrière épidermique et son rôle dans l'étiologie de l'eczéma atopique.
2. Évaluer de façon critique les différentes approches pharmacologiques topiques pour l'eczéma atopique et leurs capacités respectives à réparer la barrière épidermique et à rétablir le fonctionnement normal de la peau.
3. Se familiariser avec les principes immunologiques qui sous-tendent l'efficacité d'une approche thérapeutique préventive pour le maintien de la barrière épidermique.

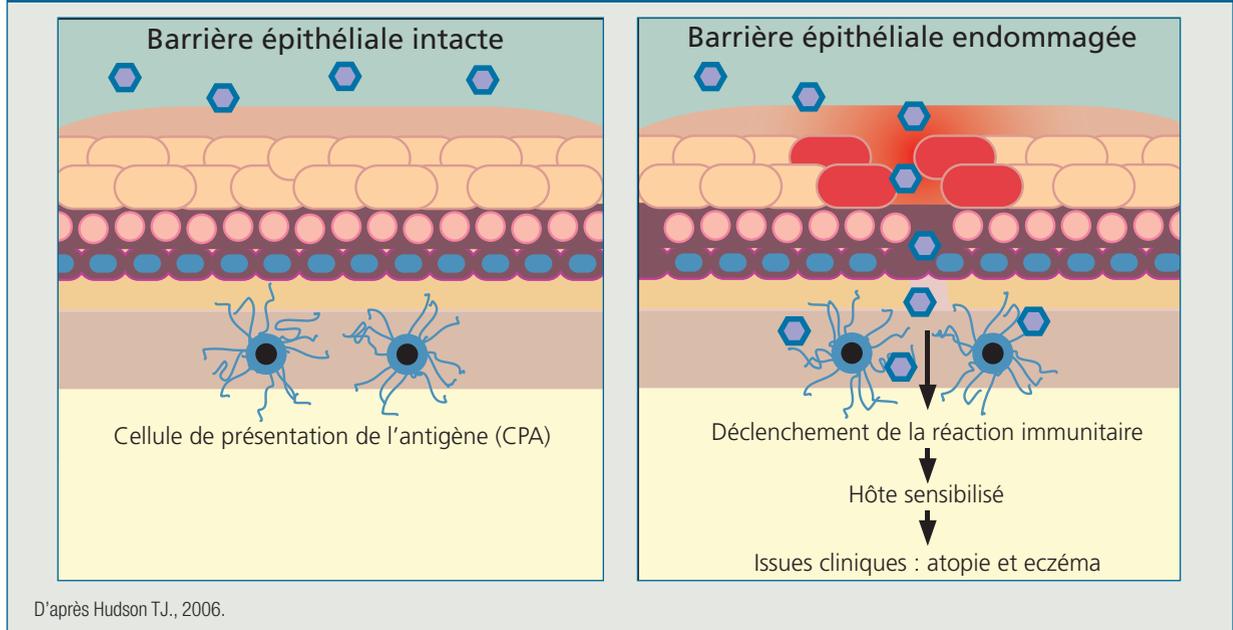
L'eczéma atopique est une maladie dermatologique inflammatoire fréquente que les dermatologues, les pédiatres et les médecins de famille voient dans leur pratique de tous les jours¹⁻⁶. Il se présente généralement sous la forme de lésions cutanées récidivantes chroniques et très prurigineuses qui nuisent à la qualité de vie des patients et de leurs familles et entraînent souvent une importante détresse émotionnelle^{1-2,4-8}. Les patients atteints d'eczéma atopique signalent souvent des problèmes d'irritabilité, de fatigue diurne, de dépendance au traitement, d'anxiété et de labilité de l'humeur^{1,4,8}. Ils sont en outre parfois affectés par des troubles du sommeil liés aux démangeaisons, par la stigmatisation sociale associée à une maladie dermatologique perceptible et par le besoin fréquent d'appliquer des agents topiques ou de consulter un médecin^{1,4,8}. De plus, la chronicité de la maladie s'accompagne en soi du fardeau économique associé au traitement^{4,6,8}.

L'eczéma atopique se manifeste typiquement durant la petite enfance (bien que l'on assiste parfois à un déclenchement plus tardif de la maladie), et la maladie évolue par poussées qui surviennent périodiquement tout au long de la vie du patient^{1,2}. Sa prévalence a augmenté substantiellement dans les pays industrialisés depuis une trentaine d'années¹. On estime que jusqu'à 17 % des Canadiens souffriront d'eczéma atopique à un moment ou à l'autre de leur vie⁵. On s'explique encore mal pourquoi l'eczéma atopique est devenu plus prévalent depuis quelques dizaines d'années, mais l'intégrité de la barrière épidermique semble jouer un rôle central dans son développement et dans sa prise en charge. Bien que la cause exacte de l'eczéma atopique reste inconnue, sa pathogenèse semble multifactorielle, les facteurs principaux étant une composante génétique, une réaction immunitaire inadéquate, l'environnement et une anomalie de la barrière cutanée⁴⁻⁶.

Barrière épidermique dysfonctionnelle dans l'eczéma atopique

L'épiderme constitue le premier mécanisme de défense de l'organisme contre un environnement hostile, puisqu'il forme une enveloppe protectrice entre l'organisme

FIGURE 1. Une perturbation de la barrière épidermique peut favoriser la pénétration d'allergènes et de microbes



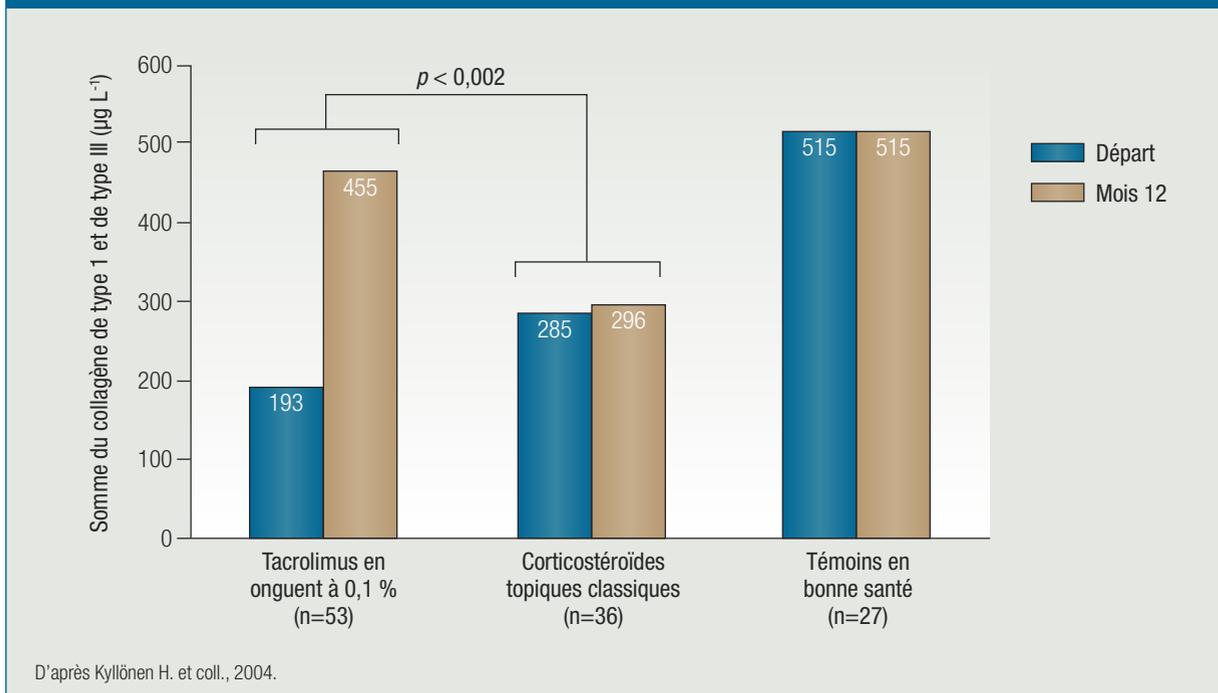
et le milieu ambiant⁹⁻¹¹. Une couche d'épiderme intacte est essentielle au bon fonctionnement de la peau en tant que barrière physicochimique contre les agents environnementaux^{1,9-10}. Toute anomalie de la barrière épidermique favorise un accroissement des pertes hydriques et la pénétration d'agents environnementaux, infectieux et nocifs^{1,9-10}. La pénétration plus facile d'allergènes, d'irritants et de microbes exacerbe le risque de sensibilisation et d'hyperréactivité cutanée (Figure 1)^{1,9-10}. Elle permet aux agents d'entrer en contact avec les cellules immunitaires de la peau, de déclencher l'inflammation et la production d'anticorps, une fois la sensibilisation effectuée^{1,9-12}. La réaction inflammatoire est associée à la libération de cytokines proinflammatoires qui peuvent aggraver la perturbation de la barrière épidermique^{1,9-12}. Ces cytokines exercent plusieurs effets sur l'inflammation cutanée qui vont de la production de chemokines à la régulation à la baisse des molécules associées à la fonction barrière en passant par l'induction du prurit^{1,13}. Le grattage induit par le prurit donne des micro-lacérations et des excoriations cutanées, ce qui aggrave le risque d'inflammation, d'exacerbation de la maladie et d'infections secondaires^{1,5}.

Bien que la pathogenèse de l'eczéma atopique soit encore mal élucidée, on croit que l'anomalie principale chez les patients qui en sont atteints est due au déclenchement d'une réaction immunitaire inflammatoire dans la peau souvent en réponse à une dysfonction de la barrière cutanée^{7,9-10}. Chez les patients qui souffrent d'eczéma atopique, la barrière épidermique est gravement atteinte, tant au niveau des lésions eczémateuses aiguës qu'au niveau de la peau saine cliniquement^{1,9-12}. Cette atteinte peut entraîner diverses anomalies touchant l'épaisseur de l'épiderme, la taille des cellules épithéliales et le nombre de couches, le taux de perte hydrique transépidermique

(PHTÉ – indice d'évaluation de la fonction barrière) et le pH cutané^{9-10,14-19}. L'épaisseur de la couche cornée (couche externe de la peau) en particulier, tant dans les zones de peau lésionnelle que non lésionnelle des patients souffrant d'eczéma atopique, est significativement plus mince que chez les témoins en bonne santé. Elle comporte un moins grand nombre de couches épithéliales, les cellules sont plus petites et le degré de perte hydrique y est plus grand¹⁴⁻¹⁹. Cette peau plus mince est de loin plus perméable et donc plus vulnérable à la pénétration des substances exogènes¹⁴⁻¹⁹. L'augmentation du pH de la peau eczémateuse est associée à une activité accrue des protéases qui favorise l'élimination des cellules épithéliales, ce qui contribue à l'amincissement de la peau et à une atteinte de l'intégrité et de la cohésion de la barrière cutanée^{9-10,20-21}. Dans leur ensemble, ces diverses anomalies cutanées sont indicatrices d'une dysfonction de la barrière épidermique, et, par conséquent, d'une plus grande prédisposition à une réaction immunitaire inflammatoire et au développement de l'eczéma atopique⁹⁻¹⁰.

Plusieurs facteurs génétiques et environnementaux contribuent à la dysfonction de la barrière épidermique dans l'eczéma atopique. Plus particulièrement, les anomalies génétiques associées à une production accrue d'IgE (anticorps) et l'expression des protéases, de même qu'une baisse des taux de protéines structurales dans l'épiderme ont été associées à l'eczéma atopique^{1,9-12,20,22-23}. Ces mutations génétiques entraîneraient certaines des anomalies structurales mentionnées plus haut dans l'épiderme et un dérèglement immunitaire^{1,9-12,20,22-23}. Des facteurs environnementaux peuvent aussi contribuer à la dysfonction de la barrière cutanée, notamment le lavage avec des savons et des détergents puissants et l'exposition à divers agents infectieux et produits nocifs^{1,9-10,24}. L'emploi de savon et

FIGURE 2. La synthèse du collagène a significativement augmenté avec le traitement par tacrolimus



de détergent est l'un des déclencheurs les plus répandus des poussées d'eczéma atopique, ce qui affecte négativement la barrière cutanée en accroissant la PHTÉ, la libération de cytokines pro-inflammatoires et fait augmenter le pH cutané, d'où la desquamation, la sécheresse, la rugosité, l'érythème et l'œdème^{9-10,14, 25}.

Portée des stratégies thérapeutiques actuelles sur la fonction barrière de l'épiderme

Le traitement de l'eczéma atopique pose souvent un défi en raison de la nature chronique et récurrente de la maladie. Sa prise en charge est dans bien des cas globale et repose sur l'emploi de plusieurs approches non pharmacologiques et pharmacologiques⁴⁻⁷. Étant donné que la dysfonction de la barrière épidermique semble être l'un des principaux mécanismes qui sous-tendent la physiopathologie de l'eczéma atopique, il est impératif que les stratégies thérapeutiques axées sur la barrière cutanée soient intégrées à la prise en charge globale de la maladie. L'hygiène cutanée de base, comme un bain quotidien rapide et un nettoyage en douceur de la peau au moyen de savons doux, non parfumés, suivis d'une humidification (hydratation) au moyen d'émollients, peut réduire l'atteinte cutanée et soulager les symptômes de sécheresse et de démangeaison^{4-7,26}. Elle permet également de prévenir les poussées, d'éviter les irritants et autres déclencheurs connus pour exacerber l'eczéma atopique^{4-7,26}. Toutefois, malgré des mesures d'hygiène cutanée rigoureuses, la plupart des patients continuent de manifester des symptômes et des poussées récurrentes de leur eczéma atopique et doivent se tourner vers un traitement pharmacologique^{1,4-7,26}.

Corticostéroïdes topiques

Les corticostéroïdes topiques – le principal traitement contre l'eczéma atopique depuis plus de 40 ans – procurent un contrôle des poussées grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, antiprolifératives, immunosuppressives et vasoconstrictives^{1,5}. On connaît bien les problèmes de tolérabilité et d'innocuité qui leur sont associés et qui peuvent inclure des effets spécifiques au niveau de la barrière cutanée^{5,9-10}. Parmi les effets indésirables des corticostéroïdes topiques, mentionnons les vergetures, l'atrophie cutanée et des effets systémiques potentiels⁴⁻⁶. Plus spécifiquement, il a été démontré que les corticostéroïdes induisent l'activité des protéases et modifient la synthèse des lipides cutanés, ce qui entraîne une augmentation de la PHTÉ, un amincissement de l'épiderme et, en dernier lieu, une atteinte de la barrière cutanée²⁷⁻²⁹. De plus, selon certaines études, les corticostéroïdes ont la capacité d'inhiber la synthèse du collagène et de supprimer la production de glucosaminoglycane (GAG) dans les trois semaines qui suivent l'instauration du traitement, ce qui contribue davantage à l'amincissement de la peau et à la perte hydrique³⁰⁻³¹. Ces effets sont apparents à l'état subclinique dès la première semaine de traitement et plus prononcés au niveau des zones de peau sensible (c.-à-d., au visage, au cou et à l'aîne) où les corticostéroïdes sont appliqués³⁰⁻³¹.

Inhibiteurs topiques de la calcineurine

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC), tacrolimus et pimécrolimus, sont des agents anti-inflammatoires topiques de rechange dans l'arsenal du médecin⁴⁻⁶. Ces agents peuvent être utilisés partout sur le corps, y compris sur les zones sensibles comme le visage, le cou et les plis^{4-6,30-31}. On

TABLEAU 1. Distinctions entre les aspects du traitement préventif et réactif pour l'eczéma atopique

	Traitement préventif	Traitement réactif
Application	Deux fois par semaine aux zones souvent affectées par l'eczéma qui sont guéries, presque guéries ou légèrement affectées	Quotidienne (en cas de poussée), sinon, éliminée pour soins cutanés par émollients
Durée	Continu	Intermittente
Indication	Traitement d'entretien continu	Traitement des poussées aiguës
Médicament	ITC, corticostéroïdes topiques	ITC, corticostéroïdes topiques
Risques, objections	Risque spécifique à la substance, facile à contrôler et indépendant de l'approche préventive ou réactive	Risque spécifique à la substance, facile à contrôler et indépendant de l'approche préventive ou réactive
Risque de récurrence	Moindre	Plus élevé
Durée du traitement en cas de poussée	Plus brève	Plus longue

D'après Wollenberg A. et coll., 2008, Thaçi D. et coll., 2008, Hanifin J. et coll., 2002.

peut aussi les utiliser chez des patients qui ont présenté des effets secondaires associés aux corticostéroïdes, chez ceux chez qui la corticothérapie a échoué ou auxquels elle ne convient pas⁵. En outre, les ITC ne causent pas d'atrophie cutanée³⁰⁻³³. L'onguent de tacrolimus, en particulier, s'est révélé apte à améliorer la synthèse du collagène, même chez les patients qui avaient déjà employé des corticostéroïdes topiques³⁰⁻³¹.

Les effets du traitement par ITC sur le fonctionnement de la barrière cutanée ont fait l'objet de plusieurs essais³⁰⁻³³. Une étude randomisée à double insu d'une durée de sept jours auprès de 12 volontaires en bonne santé et 14 patients souffrant d'eczéma atopique modéré à sévère a montré que le traitement par tacrolimus en onguent à 0,1 % ou 0,03 % ne provoquait pas d'effets indésirables sur la synthèse du collagène ou sur l'épaisseur de la peau contrairement à ce que l'on observait avec le valérate de bétaméthasone onguent à 0,1 % (corticostéroïde topique de puissance moyenne)³¹⁻³². Les résultats chez les patients atteints d'eczéma atopique ou chez les sujets en bonne santé ont été similaires. De plus, l'épaisseur moyenne de la peau a diminué de 7,4 % avec la bétaméthasone 0,1 % versus l'onguent tacrolimus 0,1 %, de 7,1 % versus l'onguent tacrolimus à 0,03 % et de 8,8 % versus l'excipient témoin ($p < 0,01$). Une étude qui comparait le pimécrolimus en crème avec le valérate de bétaméthasone et l'acétonide de triamcinolone est arrivée à des résultats similaires³²⁻³³.

Le traitement prolongé par tacrolimus a aussi été associé à des améliorations de la synthèse du collagène et de l'épaisseur cutanée^{30,32}. Lors d'une étude ouverte d'une durée d'un an, des patients atteints d'eczéma atopique de modéré à grave ont reçu soit du tacrolimus en onguent à 0,1 % ($n = 56$) ou des corticostéroïdes ($n = 36$), et 27 volontaires en bonne santé ont servi de témoins^{30,32}. L'épaisseur cutanée et la synthèse du collagène ont significativement augmenté chez les patients traités par tacrolimus, tandis que les patients traités par corticostéroïdes ont

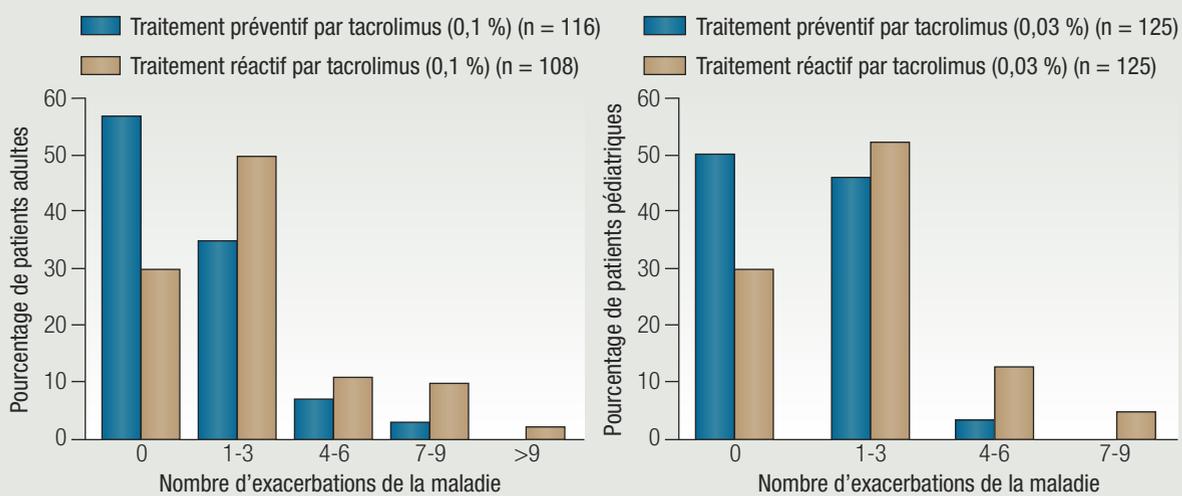
manifesté une réduction significative de l'épaisseur cutanée, sans effet notable sur la synthèse du collagène (Figure 2). De plus, l'atrophie cutanée s'est progressivement améliorée avec un traitement à long terme par tacrolimus en onguent chez trois patients qui présentaient des signes manifestes d'atrophie cutanée liée aux corticostéroïdes au départ.

Changement de paradigme dans la prise en charge de l'eczéma atopique

Les approches thérapeutiques classiques ont récemment été remises en questions par l'avènement d'une nouvelle stratégie qui repose sur une approche préventive du traitement de l'eczéma atopique à long terme^{30-31,33-36}. Le traitement d'entretien préventif est justifié sur le plan clinique par sa capacité d'améliorer la dysfonction de la barrière cutanée liée à l'eczéma atopique et d'atténuer les anomalies inflammatoires immunologiques souvent associées aux poussées de l'eczéma atopique chronique et aux exacerbations de la maladie³⁴. Le traitement d'entretien préventif repose d'abord sur un traitement anti-inflammatoire topique intensif jusqu'à la quasi élimination des lésions perceptibles^{30-31,33-36}. Cette mesure est suivie de l'application intermittente d'anti-inflammatoires à faibles doses, habituellement deux fois par semaine, aux zones cutanées précédemment affectées, afin de prévenir les poussées et l'exacerbation de la maladie (Tableau 1)^{30-31,33-36}.

Plusieurs essais cliniques comparant l'approche préventive à l'approche classique « réactive » à l'aide de corticostéroïdes topiques ont montré que le traitement préventif est efficace³⁶⁻³⁷. En 2002, Hanifin et coll. ont publié les résultats d'un essai clinique randomisé à double insu d'une durée de 20 semaines qui comparait l'application préventive de fluticasone en crème à 0,05 % à celle d'un excipient en crème chez 348 patients atteints d'eczéma atopique (âgés de 12 à 65 ans)³⁷. Les crèmes étudiées ont été appliquées quatre fois par semaine pendant quatre semaines, suivies d'une application bihebdomadaire pendant

FIGURE 3. L'application préventive bihebdomadaire de tacrolimus en onguent a réduit le nombre d'exacerbations de la maladie nécessitant une intervention thérapeutique chez les patients atteints d'eczéma atopique



Les patients adultes ont été assignés aléatoirement à une application préventive bihebdomadaire de tacrolimus en onguent à 0,1 % ou à l'application bihebdomadaire de l'excipient après un traitement initial pour une poussée réactive. Le traitement préventif a donné lieu à un nombre significativement moindre d'exacerbations de la maladie, différence médiane de 2,0; $p < 0,001$.

D'après Wollenberg A. et coll., 2008.

Les patients pédiatriques ont été assignés à une application préventive bihebdomadaire de tacrolimus en onguent à 0,03 % ou à l'application bihebdomadaire de l'excipient après un traitement initial pour une poussée réactive. Le traitement préventif a donné lieu à un nombre significativement moindre d'exacerbations de la maladie, différence médiane de 1,0; $p < 0,001$.

D'après Thaçi D. et coll., 2008.

16 semaines. Les patients sous traitement préventif par flucicasone en crème à 0,05 % étaient 7,7 fois moins susceptibles de présenter des rechutes sous forme de poussées que les sujets traités au moyen de l'excipient ($p < 0,001$). Néanmoins, l'application prolongée de corticostéroïdes topiques puissants sur des zones de peau non lésionnelles comme ce fut le cas lors de cette étude, peut entraîner une atrophie cutanée, des vergetures et des effets secondaires systémiques^{4-6,9-10,30-36}. Les inquiétudes des parents vis-à-vis de l'application de corticostéroïdes à long terme peuvent aussi nuire à l'observance thérapeutique⁴⁻⁶.

Les ITC peuvent offrir d'autres avantages par rapport aux corticostéroïdes dans le traitement prolongé de l'eczéma atopique, compte tenu du fait qu'ils ne sont associés à aucun problème d'atrophie cutanée ou de diminution de la synthèse du collagène^{4-6,30-36}. L'utilisation prophylactique de tacrolimus en onguent à 0,1 % et 0,03 % a récemment fait l'objet de 2 grandes études cliniques multicentriques randomisées à double insu d'une durée de 12 mois, une auprès de patients adultes (n = 257) et l'autre auprès de patients pédiatriques (n = 125) atteints d'eczéma atopique³⁴⁻³⁵. Les patients ont été assignés aléatoirement à un traitement préventif bihebdomadaire par tacrolimus ou par excipient après le traitement initial de poussées au moyen de tacrolimus en onguent deux fois par jour. L'application prophylactique de tacrolimus a significativement réduit le nombre d'exacerbations de la maladie nécessitant une intervention thérapeutique substantielle chez les deux populations traitées ($p < 0,001$) (Figure 3). Le traitement prophylactique a aussi entraîné une réduction

significative du nombre de jours de traitement (12,4 vs 31,5; $p < 0,001$) et a augmenté la durée de l'intervalle sans poussée jusqu'à une première rechute (142 jours vs 15 jours; $p < 0,001$) chez des patients adultes³⁴. De plus, le traitement prophylactique chez les enfants a significativement réduit le nombre de jours de traitement (340 vs 59,9; $p < 0,001$) et a prolongé l'intervalle avant l'apparition d'une première rechute comparativement au traitement réactif (295 jours vs 56 jours; $p < 0,001$)³⁵. On a également observé des résultats similaires lors d'essais avec l'utilisation du pimécrolimus en crème pour la prévention des poussées chez les enfants³⁸.

Tous les essais de traitement prophylactique au moyen d'ITC ont montré que le type et l'incidence des réactions indésirables observées étaient comparables à ce qui s'observe avec le traitement réactif^{34-35,38}. On n'a observé aucune réaction indésirable inattendue chez les patients assignés au schéma prophylactique et aucun accroissement du risque d'infection cutanée bactérienne, virale ou fongique^{34-35,38}. Le traitement prophylactique par ITC s'est également révélé être une stratégie thérapeutique économique pour l'eczéma atopique en comparaison avec le traitement réactif standard³⁹⁻⁴⁰. L'analyse pharmacoeconomique du coût total de la maladie à partir des ensembles de données sur les coûts du traitement par tacrolimus pour le système de santé allemand a fait état d'économies significatives associées au traitement prophylactique³⁹⁻⁴⁰. Cela a été particulièrement vrai dans les cas d'eczéma atopique grave puisque le groupe traité a obtenu une amélioration de la qualité de vie avec une dose d'onguent généralement moindre dans le groupe

sous traitement préventif, comparativement au groupe sous traitement réactif³⁹⁻⁴⁰. Ainsi, sans infliger de coût additionnel pour les patients, le schéma d'entretien préventif confère un avantage clinique additionnel par rapport à l'approche classique réactive³⁹⁻⁴⁰.

Conclusion

Étant donné qu'il n'y a pas de remède définitif contre l'eczéma atopique, une stratégie de contrôle et de prise en charge de la maladie à long terme revêt une grande importance pour cette maladie récidivante et chronique. Les nouvelles données sur les mécanismes en cause dans l'inflammation cutanée ont permis une meilleure compréhension de l'eczéma atopique et ont souligné le rôle étiologique de la barrière épidermique. À ce titre, une stratégie

thérapeutique qui cible la barrière cutanée et en rétablit la fonction pourrait se révéler efficace pour l'eczéma atopique. Les ITC offrent une solution de rechange efficace, non corticostéroïdienne et se sont révélés capables de réparer les anomalies de la barrière cutanée en améliorant la synthèse du collagène et l'épaisseur de la peau. De même, l'avènement d'une approche thérapeutique préventive par ITC dans la pratique clinique pourrait avoir d'importantes répercussions pour les médecins de famille et leurs patients. La réduction significative des poussées chez les patients traités par approche prophylactique pourrait réduire le nombre de consultations médicales pour l'eczéma atopique et améliorer considérablement la qualité de vie ainsi que le rendement professionnel et scolaire.

Références :

- Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358(14):1483-1494.
- Barbeau M, Lalonde H. Burden of atopic dermatitis in Canada. *Int J Dermatol* 2006; 45:31-36.
- Knoell KA, Greer KE. Atopic dermatitis. *Pediatr Rev* 1999; 20(2):46-52.
- Buys LM. Treatment options for atopic dermatitis. *Am Fam Physician* 2007; 75:523-528.
- Lynde C, Barber K, Claveau J, et al. Canadian practice guide for the treatment and management of atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. Publication en ligne, juin 2005. DOI 10.2007/s10227-005-8080-3.
- Ong PY, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. *Prim Care Clin Office Pract* 2008; 35:105-117.
- Lipozencić J, Wolf R. Atopic dermatitis: An update and review of the literature. *Dermatol Clin* 2007; 25:605-612.
- Ricci G, Dondi A, Patrizi A. Useful tools for the management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(5):287-300.
- Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis : Gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:3-21.
- Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Investigative Dermatol* 2009; 129:1892-1908.
- Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest* 2006; 116:1150-1158.
- Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 2006; 38(4):399-400.
- Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1878-1891.
- White MI, McEwan Jenkinson D, Lloyd DH. The effect of washing on the thickness of the stratum corneum in normal and atopic individuals. *Br J Dermatol* 1987; 116:525-530.
- Lee Y, Hwang K. Skin thickness of Korean adults. *Surg Radiol Anat* 2002; 24:183-189.
- Ya-Xian Z, Suetake T, Tagami H. Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin - relationship to the anatomical location on the body, age, sex and physical parameters. *Arch Dermatol* 1999; 291:555-559.
- Kashibuchi N, Hirai Y, O'Goshi K, et al. Three-dimensional analyses of individual corneocytes with atomic force microscope: Morphological changes related to age, location and to the pathologic skin conditions. *Skin Res Technol* 2002; 8:203-211.
- Nikolovski J, Stamatias GN, Kollias N, et al. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1728-1736.
- Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function, filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. Publication en ligne, février 2010. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02326
- Elias PM, Steinhoff M. "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 122:xxvi-ix.
- Eberlein-König B, Schäfer T, Huss-Marx J, et al. Skin surface pH, stratum corneum hydration, trans-epidermal water loss and skin roughness relation to atopic eczema and skin dryness in a population of primary school children. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:188-191.
- Brown SJ, McLean WHI. Eczema genetics: Current state of knowledge and future goals. *J Invest Dermatol* 2009; 129:543-552.
- Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1):16-29.
- Boguniewicz M, Leung, DYM. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1):4-13.
- Cowley NC, Farr PM. A dose-response study of irritant reactions to sodium lauryl sulphate in patients with seborrhoeic dermatitis and atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:432-435.
- Darsow U, Wollenberg A, Simon D, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV*. Publication en ligne, juillet 2009. DOI 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
- Kao JS, Fluhr JW, Man M, et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity : Inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120:456-464.
- Sheu HM, Lee JY, Chai CY, et al. Depletion of stratum corneum intercellular lipid lamellae and barrier function abnormalities after long-term topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1997; 136:884-890.
- Yousef GM, Scorilas A, Magklara A, et al. The KLK7 (PRSS6) gene, encoding for the stratum corneum chymotryptic enzymes is a new member of the human kallikrein gene family - genomic characterization, mapping, tissue expression and hormonal regulation. *Gene* 2000; 254:119-128.
- Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, et al. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150(6):1174-1181.
- Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111:396-398.
- Rustin MH. The safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis: A review. *Br J Dermatol* 2007; 157(5):861-873.
- Quelle-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: A randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144(3):507-513.
- Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63:742-750.
- Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: Results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159:1348-1356.
- Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis - an emerging concept. *Allergy* 2009; 64:276-278.
- Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147:528-537.
- Sigurgeirsson B, Ho V, Ferrandiz C, et al. Effectiveness and safety of a prevention-of-flare-progression strategy with pimecrolimus cream 1% in the management of paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(11):1290-1301.
- Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 159(6):1322-1330.
- Thaci D, Chambers C, Sidhu M, et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: Clinical efficacy and economic impact over 12 months. *JEADV*. Publication en ligne, février 2010. DOI 10.1111/j.1468-3083.2010.03577.x