

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?



O. BAYROU

Service de Dermatologie et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Scores de gravité [1, 2]

L'apparition de traitements puissants de la dermatite atopique (DA) rend encore plus que jamais nécessaire l'appréciation de la gravité initiale de la maladie et de son évolution au moyen de scores. Un des problèmes vient de ce qu'il existe plus de 62 scores publiés sur la DA. Une conférence de consensus internationale sous le nom de HOME (*Harmonizing Outcomes Measures in Eczema*) a tenté de standardiser ces mesures cliniques. Les scores préférés étaient en premier l'*Eczema Area and Severity Index* (EASI) puis le *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD) pour les signes cliniques et le *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) pour les symptômes de DA. Malgré une apparente complexité, ces 3 scores sont facilement calculables sur smartphone au moyen d'applications spécifiques disponibles sur Android ou iPhone.

1. Cinq scores principaux

>>> Le **SCORAD** (*SCORing Atopic Dermatitis*) a été créé en 1993 par

l'*European Task Force on Atopic Dermatitis*. Il est le plus utilisé dans les études cliniques. Il utilise la règle des 9 pour évaluer la surface atteinte. La sévérité est appréciée selon 5 caractéristiques cliniques : érythème, gonflement, suintement/croûtes, excoriation et lichénification. Les signes subjectifs prurit et perte de sommeil sont quantifiés avec une échelle analogique visuelle. L'association de ces 3 éléments permet de calculer un score maximum de 103. Le SCORAD est fiable. Il lui a été reproché une variation, selon les observateurs, du score de lichénification et de surface atteinte.

>>> L'**EASI** (*Eczema Area and Severity Index*) est le deuxième score le plus utilisé. Il provient de la modification du PASI, score reconnu dans le psoriasis. L'EASI mesure sur 4 régions cutanées l'étendue de la maladie et l'intensité (cotée de 0 à 3) de 4 signes cliniques : érythème, gonflement, excoriation et lichénification. Le score maximum est de 72. L'EASI évalue 2 dimensions de la maladie : la surface atteinte et les signes cliniques. Il n'évalue pas le prurit et la perte de sommeil en revanche.

>>> L'**IGA** (*Investigators' Global Assessment*) est le troisième score le plus utilisé. Il n'est pas standardisé. Il en a été dénombré au moins 24. Il est le plus souvent classé en échelle de 6 points de sévérité (de 0 à 5) : pas de lésion, presque pas de lésion, léger, modéré, sévère et très sévère. Mais il existe aussi une échelle de 5 qui enlève le point "très sévère" et une échelle de 4 qui enlève le "très sévère" et le "presque pas de lésion". Une hétérogénéité supplémentaire vient de ce que les signes cliniques permettant de juger la sévérité varient selon les auteurs. Érythème et gonflement sont

constamment pris en compte, suintement et croûtes presque toujours et plus rarement excoriation, desquamation et lichénification. Outre cette absence de standardisation, ses défauts reposent sur son caractère imprécis et son absence de prise en compte des signes subjectifs [3].

>>> Le **SASSAD** (*Six-Area, Six-Sign Atopic Dermatitis*) est le quatrième score le plus utilisé. Il évalue 6 signes cliniques de sévérité (érythème, exsudation, sécheresse, craquellement, excoriation et lichénification) sur 6 régions cutanées (tête/cou, tronc, bras, mains, jambes et pieds). Chaque signe clinique sur chaque région cutanée est coté de 0 à 3. Le score maximal est de 108.

>>> Le **POEM** (*Patient-Oriented Eczema Measure*) a été réalisé par l'université de Nottingham (il est disponible sur son site). C'est un questionnaire "auto-administré" au patient évaluant la fréquence de survenue la semaine précédente de 7 items : prurit, troubles du sommeil, saignement, suintement, craquellement, écaillage et sécheresse. Le score est calculé sur la durée de chacun des symptômes : 0 (aucun jour), 1 (1 à 2 jours), 2 (3 à 4 jours), 3 (5 à 6 jours) et 4 (tous les jours). Le score maximal est de 28.

2. Fiabilité inter- et intra-observateur : EASI, objective SCORAD et IGA [4]

Une publication polonaise a évalué la fiabilité inter et intra-observateur des 3 scores les plus utilisés : EASI, *objective SCORAD* (SCORAD ne comportant que les éléments objectifs) et IGA. La fiabilité inter-évaluateur fait référence à des mesures statistiques qui déterminent la similitude des données recueillies par différents évaluateurs. En d'autres termes, c'est la capacité d'évaluateurs

I L'Année thérapeutique

différents de scorer de façon identique la DA d'un même patient au même moment. La fiabilité intra-évaluateur fait référence à des mesures statistiques qui déterminent la similitude des données recueillies par le même évaluateur. Dix dermatologues entraînés ont évalué 10 patients atteints de DA le même jour avec les scores EASI, oSCORAD et IGA. Chaque patient était évalué 2 fois par le même praticien.

Il a été trouvé une bonne fiabilité intra-observateur pour l'EASI et l'oSCORAD mais seulement une assez bonne pour l'IGA. Tous les signes de l'EASI avaient une bonne reproductibilité intra-observateur à l'exception de la lichénification dont la reproductibilité était mauvaise. L'appréciation de la surface atteinte dans l'EASI était excellente.

La variabilité inter-observateur était élevée pour l'EASI et modérée pour l'oSCORAD et l'IGA. Pour l'EASI, le gonflement était le moins bien évalué alors que l'érythème et les excoriations étaient les mieux quantifiés par les différents observateurs. Pour l'oSCORAD, les plus hautes variations d'appréciation entre différents observateurs concernaient le suintement et les excoriations. La somme des signes cliniques du oSCORAD montrait une fiabilité inter-observateur modérée alors que l'appréciation de la surface montrait une fiabilité élevée. Cela démontre que la variabilité sur l'oSCORAD réside plus dans la mésestimation des signes cliniques que de la surface.

Au total, les auteurs concluent que l'oSCORAD est une méthode composite qui doit être préférée quand l'évaluation est faite par des observateurs différents. L'EASI est la méthode la plus reproductible et doit être choisie quand l'évaluation est réalisée par le même praticien. Elle a la préférence des auteurs et constitue la première recommandation du HOME. L'IGA est simple, rapide et adaptée à la pratique quotidienne. Aucune méthode n'est parfaite cepen-

dant : l'évaluation d'une DA nécessite au moins 2 mesures indépendantes.

3. Comparaison EASI et SCORAD [5]

Comprendre les différences de résultats entre les principaux scores de DA (EASI et SCORAD) est impératif dans l'interprétation des études cliniques. Pour cela, ces scores ont été évalués sur 388 patients atteints de DA d'âge moyen 41 ans par une équipe de Chicago. EASI et oSCORAD étaient fortement corrélés entre eux (r 0,92 ; p < 0,0001), mais seulement modérément avec le POEM (r 0,46 et 0,44 ; p < 0,0001). Les scores oSCORAD et SCORAD avaient toutefois une meilleure corrélation avec le POEM que l'EASI.

Les 2 scores peuvent avoir des défauts :

>>> Les EASI de moins de 5 étaient incapables de différencier les DA avec atteintes sévères localisées et les DA avec lésions minimales étendues. Les EASI de moins de 5 avaient des oSCORAD significativement plus élevés en cas de xérose ou de suintement sévère. Cela est dû au fait que la xérose et le suintement sont comptabilisés dans l'oSCORAD mais pas dans l'EASI. Les EASI de moins de 5 avaient des oSCORAD plus importants en cas d'atteinte du visage, des paupières, du cou, des mains et des pieds, et des scores POEM plus importants. La conséquence pratique est importante. Les EASI bas recouvrent un groupe très hétérogène de DA avec des formes localisées sévères et des formes étendues bénignes. Le score EASI est ainsi moins performant que l'oSCORAD pour évaluer les formes localisées.

>>> L'inclusion de la xérose dans les scores oSCORAD et SCORAD pourrait diminuer leur fiabilité car on peut observer une xérose en l'absence de lésion active de DA. De plus, la xérose peut être modifiée au cours des études cliniques par l'application concomitante d'émollients. Les résultats de cette étude sont pour les auteurs un argument fort pour

inclure à la fois l'EASI et l'oSCORAD ou le SCORAD au cours des études cliniques. Ils reconnaissent néanmoins que cela peut alourdir le travail des investigateurs.

4. Strates de sévérité des scores [6, 7]

L'interprétation des données chiffrées issues de tous ces scores peut sembler obscure à celui qui ne les manipule pas régulièrement. Pour éclaircir les esprits, une équipe de Chicago a classé en 4 strates 6 scores de sévérité. Ainsi, 673 adolescents et adultes ont été évalués pour :

- IGA (4 points : pas de lésion, atteinte légère, moyenne, sévère) ;
- EASI (0-72) ;
- mEASI (idem EASI + prurit [0-90]) ;
- SCORAD (0-103) ;
- oSCORAD (0-83) ;
- ADSI (*Atopic Dermatitis Severity Index* : 4 signes – érythème, excoriation, exsudation et lichénification – et prurit [0-15]) ;
- BSA (*Body Surface Area* : surface atteinte [0-100 %]) .

Chaque score est ainsi classé en 4 strates de sévérité (**tableau I**) :

Le taux non nul pour l'oSCORAD en l'absence de lésion correspond à l'intégration de la xérose dans le score. Idem pour le SCORAD qui intègre la xérose, le prurit et les troubles du sommeil. Idem encore pour mEASI et ADSI dont les taux sont non nuls en l'absence de lésion en raison de la prise en compte du prurit. Le score EASI est celui qui a le meilleur coefficient de corrélation avec la gravité. Toutefois, mEASI, oSCORAD et SCORAD ont presque les mêmes coefficients. L'ADSI a le coefficient de corrélation le plus faible avec la sévérité, ce qui suggère que l'appréciation de la sévérité lésionnelle seule (sans la surface) est insuffisante pour quantifier la gravité d'une DA. Il est intéressant de constater que la DA est considérée comme sévère à partir de 40 % de surface atteinte. La surface lésionnelle seule a une bonne corrélation avec la gravité. Les scores de gra-

IGA	Pas de lésion	Atteinte légère	Atteinte modérée	Atteinte sévère
EASI	0	0,1-5,9	6,0-22,9	23-72
mEASI	0-0,9	1-8,9	9,0-29,9	30-90
oSCORAD	0-7,9	8,0-23,9	24-37,9	38-83
SCORAD	0-9,9	10-28,9	29-48,9	49-103
ADSI	0-1,9	2-5,9	6-8,9	9-15
BSA	0	0,1-15,9	16-39,9	40-100

Tableau I : Strates de sévérité des différents scores.

vité qui intègrent la surface lésionnelle sont considérés comme les meilleurs.

■ Score de qualité de vie [8, 9]

Peu d'instruments de mesure de la qualité de vie sont validés chez l'enfant ou l'adolescent atteints de DA malgré leur grand nombre. Il en a été dénombré 24. Une étude comparative de tous ces instruments a été publiée cette année : elle est très sévère puisqu'un seul instrument trouve grâce aux yeux des auteurs. Il s'agit de la version américaine du CADIS (*Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale*). Il est utilisable chez les enfants de 0 à 6 ans. Il est unique car il s'intéresse à la fois à la qualité de vie des enfants et à celle de leurs parents. Le score final est global mais le score de l'enfant peut être séparé. Le questionnaire comporte 45 items et se remplit rapidement selon les auteurs. L'inconvénient est qu'il n'existe que 3 versions : anglaise, italienne et espagnole. Chez les adolescents plus âgés, on peut utiliser les instruments validés chez l'adulte : le QoLIAD (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis*) et le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

■ Biomarqueurs de sévérité

Les biomarqueurs sériques pourraient offrir idéalement une appréciation objective de la sévérité d'une DA. Ainsi, ils pourraient soulager la lourdeur des scores cliniques.

1. EASI/p-EASI [10]

Une méta-analyse récente a montré que le TARC/CCL17 (*Thymus and activation-regulated chemokine*) sérique était le meilleur biomarqueur pour apprécier la sévérité de la maladie. Mais bien que le TARC soit fortement corrélé à l'activité de la DA durant la surveillance évolutive d'un même patient, ses taux varient entre des patients différents qui ont pourtant les mêmes scores de sévérité clinique. Afin d'éviter cet écueil, des auteurs hollandais ont proposé une association de biomarqueurs. Ils avaient montré que la combinaison du dosage de TARC, de PARC/CCL18 (*Pulmonary and activation-regulated chemokine*), de l'IL22 et de sIL-2R avait une corrélation de 0,86 avec la sévérité de la maladie alors que ces biomarqueurs pris isolément avaient une corrélation de 0,42 à 0,74.

Dans une étude prospective, les scores EASI, POEM et du prurit ont été évalués au cours de la surveillance évolutive de 65 patients traités par corticoïdes locaux. Les biomarqueurs I-309, TARC, PARC, MDC, IL18, IL22, sIL-2R et sE-selectin ont été dosés. Ils étaient élevés au début et ont significativement diminué sous traitement.

Les auteurs ont élaboré une formule mathématique à partir de 3 de ces biomarqueurs (TARC, IL22 et sIL-2R) permettant de prédire le score EASI avant ($EASI = -36,12 + 18,49 \log TARC + 0,009 IL22 - 0,009 sIL-2R$) et pendant le trai-

tement ($EASI = -5,82 + 4,04 \log TARC + 0,003 IL22 + 0,003 sIL-2R$).

Ces formules prédictives de l'EASI ont une sensibilité de 100 % et une spécificité de 88,9 %. Elles ont ensuite été testées 5 fois sur 55 patients tirés au sort. La capacité prédictive de ces formules avait une sensibilité de 83,3 % à 100 % et une spécificité de 88,5 % à 95,2 %.

Ces biomarqueurs n'ont pas été choisis au hasard. Ils jouent un grand rôle dans la pathogénie de la DA. TARC, membre des chémokines CC, est produite par les cellules dendritiques et est impliquée dans le recrutement des cellules T dans la peau. L'IL-2R est exprimé à la surface des cellules T après stimulation par l'IL2. Le récepteur soluble sIL-2R est libéré dans le sérum et reflète l'activation des cellules T dans la peau. L'IL22 induit la prolifération kératinocytaire et diminue l'expression de la filaggrine.

Cet algorithme ayant été créé pour prédire l'EASI a été nommé p-EASI (*predicted-EASI*) par ses auteurs. Contrairement à l'EASI, p-EASI n'est pas soumis à la variabilité intra- ou inter-observateur.

2. Squamous cell carcinoma antigen [11]

Le *Squamous cell carcinoma antigen* (SCCA) est un marqueur bien connu de nombreux carcinomes épidermoïdes. Il comprend 2 protéines voisines : SCCA1 et SCCA2. Ces protéines ont des actions inhibitrices contre de nombreuses protéases extrinsèques. Elles peuvent être induites par les cytokines Th2 IL4 et IL13. Des taux élevés de SCCA ont été rapportés chez des patients atteints d'asthme ou de rhinite. Précédemment, il a été montré une corrélation forte entre SCCA1 et la perte insensible en eau ainsi qu'avec le nombre de cellules parakératosiques dans la couche cornée. SCCA s'élève après l'altération de la barrière épidermique et l'inflammation induites par une exposition cutanée allergénique. Les patients atteints de DA sévère ont des taux élevés de SCCA non seulement dans

I L'Année thérapeutique

le sérum mais également dans la couche cornée. Les taux de SCCA2 dans la couche cornée sont corrélés avec le taux d'IgE chez les patients atteints de DA.

Une équipe japonaise a dosé les taux sériques de SCCA2 chez 240 patients adultes atteints de DA. Le SCCA2 sérique était corrélé positivement avec la sévérité, les taux de TARC, des éosinophiles, des LDH et des IgE. Il existait un marquage important de SCCA2 dans les kératinocytes suprabasaux de l'épiderme. Les taux diminuaient après traitement.

Les taux variaient selon les formes cliniques et augmentaient avec la surface atteinte. Les taux les plus élevés étaient rencontrés en premier chez les patients avec forme érythrodermique puis chez ceux souffrant des formes diffuses. Des taux plus bas étaient constatés dans les formes localisées. Les formes lichénifiées avaient des taux plus élevés que les formes non lichénifiées. En revanche, les formes à type de prurigo avaient les taux les plus bas.

3. Périostine [12]

La périostine est une protéine de la matrice extracellulaire. Elle est un maillon essentiel dans le cercle vicieux aggravant la DA. La pénétration des allergènes à travers l'épiderme déclenche une réponse Th2. Celle-ci entraîne la libération de cytokines de type 2 IL4 et IL13 qui stimulent la production de périostine par les fibroblastes. La périostine, en se liant aux intégrines α des kératinocytes, provoque la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment TSLP qui amplifie à nouveau la réponse Th2.

Une équipe coréenne a étudié les liens entre le taux de périostine et la sévérité ou la chronicité de la DA chez 4 076 enfants âgés de 4 à 13 ans. Le taux de périostine sérique était plus élevé au cours de la DA et significativement corrélé au SCORAD, aux IgE totales et

aux éosinophiles. Les enfants dont la DA avait commencé avant l'âge de 2 ans avaient des taux de périostine supérieurs à ceux dont la DA avait commencé après 2 ans.

■ Traitement

1. Bain d'eau de Javel diluée [13]

La sévérité de la DA est corrélée à la densité épidermique en *Staphylococcus aureus*. Des bains d'eau de Javel avaient été proposés pour réduire la densité microbienne et la sévérité. Une méta-analyse sur les 5 études exploitables a montré que ceux-ci diminuaient la sévérité de la DA mais pas significativement plus que les bains d'eau du robinet. Il n'y avait pas non plus de différence pour la densité microbienne après eau de Javel et eau du robinet. De plus, le sous-groupe des patients cliniquement infectés n'était pas plus soulagé par l'eau de Javel que par l'eau du robinet. Outre son absence d'avantage, l'eau de Javel peut entraîner des effets secondaires : sensation de brûlure ou de picotement, irritation oculaire, asthme provoqué par les émanations caustiques et décoloration des vêtements. Incidemment, la méta-analyse nous confirme que, contrairement à de vieilles notions qui recommandaient de ne pas trop laver les atopiques, il y a un bénéfice à prendre des bains réguliers avec de l'eau "normale".

2. Manger des yaourts [14]

Une étude japonaise a montré que la consommation quotidienne de yaourts la première année de vie permettait de réduire à 5 ans le risque de DA (aOR : 0,70) et d'allergie alimentaire (aOR : 0,53). En revanche, les yaourts ne prévenaient pas contre les allergies respiratoires (asthme, rhinite) et la sensibilisation aux pneumallergènes. Le yaourt est particulièrement riche en probiotiques. Un yaourt contient 10 à 15 souches différentes de *Lactobacillus*.

■ Les traitements systémiques

[15]

Un groupe d'experts de l'*International Eczema Council* issus de 9 pays ont élaboré de façon très pratique et très claire les lignes de conduite avant de mettre en route un traitement systémique.

Un traitement systémique ne peut pas être mis en route seulement sur des scores de sévérité. Ces experts considèrent que les scores sont surtout réservés aux études cliniques ; ils prennent du temps dans la pratique quotidienne et ne représentent qu'un des éléments de la décision. La qualité de vie est un critère essentiel mais pas toujours facile à mesurer. Les scores d'auto-évaluation (POSCORAD ou POEM) sont très utiles pour apprécier les poussées entre les consultations.

Il convient d'éliminer toutes les dermatoses pouvant être confondues avec une DA. Il faut envisager :

- chez l'adulte et l'enfant : dermite de contact (allergique ou irritative), psoriasis érythrodermique, dermite séborrhéique sévère, gale, dermatophytie profuse et lymphomes T ;
- chez l'enfant : carence en zinc, syndrome de Netherton, déficits immunitaires.

Il faut vérifier que le traitement local a bien été appliqué grâce à une bonne éducation thérapeutique. Celle-ci tentera de désamorcer la corticophobie et la tacrolimophobie. Elle repérera les facteurs aggravants et responsables de poussées : détergents irritants, sueurs, animaux, aéroallergènes, allergènes de contact et stress psychologiques. L'échec du traitement local malgré une éducation thérapeutique bien conduite ou sa trop grande complexité fera discuter un traitement systémique.

Il faut s'assurer que le traitement local d'attaque a utilisé des corticoïdes suffisamment puissants sur une durée suffisamment longue (1 à 4 semaines) pour obtenir le contrôle de la DA. L'utilisation ultérieure d'une thérapie proactive par

tacrolimus ou dermocorticoïdes peut permettre de réduire les poussées. Mais des poussées très fréquentes malgré un traitement d'attaque bien conduit suivi d'un traitement proactif ou une utilisation excessive des traitements locaux (en puissance, fréquence et durée) sont une bonne indication d'un traitement systémique.

Les facteurs aggravants infectieux (staphylocoque doré, herpès, *Molluscum contagiosum*, *Malassezia*) doivent être traités.

Les patients atteints de DA ont un risque élevé de sensibilisation allergique de type I contre les aéroallergènes et de type IV contre les allergènes de contact : parfums, conservateurs, émulsifiants. Dans les formes sévères, une exploration allergologique est nécessaire.

La photothérapie doit être proposée avant un traitement systémique si elle est facilement accessible. Elle repose soit sur les UVB à spectre étroit, soit sur les UVA1. La PUVA a un risque carcinogénétique trop élevé et n'est proposée qu'en cas d'échec des UVB à spectre étroit. La photothérapie est mal tolérée sur peau enflammée. Ainsi, la peau doit être préparée au moyen d'un traitement local intensif. Elle doit être stoppée en cas d'absence de contrôle au bout de 8 à 12 semaines ou de poussées durant le traitement. Une récurrence rapide de la DA après l'arrêt des séances devra également faire envisager un traitement systémique. La photothérapie est contre-indiquée avec les immunosuppresseurs ciclosporine, azathioprine et mycophénolate en raison de l'augmentation synergique du risque carcinogène. En revanche, l'association au méthotrexate a un risque carcinogénétique moindre.

Les 4 immunosuppresseurs les plus fréquemment utilisés dans la DA sont : ciclosporine, azathioprine, mycophénolate et méthotrexate. Le choix de la molécule dépend de nombreux facteurs (antécédents, comorbidités, désir de grossesse...). Toutefois, d'un point de vue strictement

légal, il faut signaler que seule la ciclosporine a une AMM dans cette indication.

Les nouvelles thérapies vont sans doute révolutionner la prise en charge des formes sévères. Si elles s'avèrent plus efficaces et plus sûres que les traitements immunosuppresseurs actuels, il est possible selon les auteurs qu'elles fassent baisser la barre du curseur vers le traitement des formes modérées, non seulement pour améliorer la réponse thérapeutique et la qualité de vie mais aussi pour prévenir la progression de la maladie et les comorbidités ultérieures.

● Immunosuppresseurs chez l'enfant

>>> Ciclosporine [16]

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur à avoir son AMM dans la DA. Son utilisation dans la DA de l'enfant est limitée malgré une relative bonne tolérance. Une équipe espagnole, dans une étude rétrospective de 63 patients, a rapporté son expérience. Après 4 semaines de traitement, l'évolution était bonne ou excellente dans 64 % des cas. La dose moyenne était de 4,27 mg/kg/j. Le principal atout de la ciclosporine était la réponse rapide en seulement 4 semaines. Il était intéressant de noter que les patients qui avaient mal répondu à la 4^e semaine ne répondaient pas mieux si on prolongeait le traitement. Deux facteurs indépendants étaient associés à une mauvaise réponse : une hyperéosinophilie et une allergie à l'œuf. Une rémission de plus de 6 mois a été observée chez 20 % des patients après l'arrêt du traitement. Le principal problème repose sur la néphrotoxicité. La néphrotoxicité aiguë apparaît dans les premières semaines et est réversible en réduisant les doses. La néphrotoxicité chronique apparaît vers 1 an : elle est irréversible par atrophie tubulaire et fibrose intersticielle.

>>> Méthotrexate [17]

Il existe peu de publications sur le méthotrexate (MTX) dans la DA de

l'enfant. Une équipe irlandaise a traité 47 enfants atteints de DA sévère par MTX. La dose variait de 0,2 à 0,5 mg/kg. L'IGA (en 6 points : de 0 à 5) s'améliorait tout au long du traitement : 4,25 au début, 2,8 à 3-5 mois et 1,90 à 10-14 mois. Cette amélioration continue tout au long du traitement est une des caractéristiques du MTX. La première amélioration clinique perceptible était notée par les parents à 11 semaines. Aucune poussée n'est survenue chez 22,7 % des enfants. Une poussée légère contrôlable par les dermocorticoïdes a été constatée chez 70,5 % d'entre eux. Des effets secondaires sont survenus dans 83 % des cas. Des élévations modérées des transaminases et des cytopénies légères n'ont pas nécessité de réduire les doses. Des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ont été observés dans 29,8 % des cas et ont été traités par antiémétiques (ondansétron la veille de la prise), ajustement des doses ou passage à la voie injectable. Quatre effets secondaires graves ont été colligés : pneumonie, glomérulonéphrite post-streptococcique, impétigo bulleux et aggravation d'asthme.

● Nouveaux traitements ciblés de la DA : après la pénurie, l'abondance [18]

Les avancées scientifiques récentes ont permis de décrypter les nombreux mécanismes biologiques menant à l'apparition d'une DA. Quasiment, chacun de ces maillons pathogéniques va pouvoir faire l'objet d'une thérapie ciblée. La voie immunitaire Th2 est la première visée. Mais d'autres cibles peuvent être concernées : Th1, Th17, Th22 et le prurit. L'avenir sera sans doute d'adapter à chaque sous-phénotype un traitement spécifique.

■ Contrôle de la voie Th2

>>> IL4 et IL13 [19-21]

L'IL4 et l'IL13 sont les 2 cytokines les plus importantes dans la DA, responsables à la fois de la production des IgE et de l'inflammation atopique.

I L'Année thérapeutique

Le dupilumab est un anticorps monoclonal se fixant sur la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 4. Le dupilumab (solution injectable en seringue préremplie) a reçu son AMM le 26 septembre 2017 par la Commission européenne.

Une méta-analyse a été réalisée sur les études randomisées contrôlées concernant le dupilumab. Sept publications rassemblant 1 965 patients étaient exploitables. Comparé au placebo, le dupilumab réduisait significativement le score EASI (différence moyenne standardisée [DMS] : -0,91), le prurit (DMS : -0,76), la surface atteinte (DMS : -0,77) et permettait d'obtenir plus souvent un IGA à 0 ou 1 (risque relatif 4,64). Les doses de 300 mg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines étaient les plus efficaces. La tolérance était bonne. Les effets secondaires les plus fréquents du groupe dupilumab étaient les rhinopharyngites, les céphalées et les réactions aux points d'injection. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe placebo : infections cutanées, poussées inflammatoires, impétigo, eczéma herpeticum.

Une étude se rapprochant plus de la "vraie vie" a permis de confirmer ces bons résultats. Elle autorisait l'utilisation concomitante des traitements locaux (dermocorticoïdes et inhibiteurs de la calcineurine). Elle a été conduite sur 52 semaines et comportait 3 groupes : dupilumab 300 mg/semaine, dupilumab 300 mg/2 semaines et placebo. Au terme de 1 an, l'IGA (5 points : 0-4) baissait de 2 ou atteignait le score de 0 ou 1 dans 40 % du groupe 300 mg/semaine, 36 % du groupe 300 mg/2 semaines et 13 % dans le groupe placebo. L'obtention d'un EASI 75 était réalisée dans respectivement 64 %, 65 % et 22 % des cas. Les effets secondaires sévères étaient rencontrés dans le groupe placebo. Dans le groupe actif, il y avait une réduction des infections non herpétiques mais une augmentation des conjonctivites non infectieuses.

D'autres molécules peuvent bloquer spécifiquement l'IL4 ou l'IL13 : pitakinra antagoniste de l'IL4, tralokinumab et lebrikizumab contre l'IL13. Elles sont en cours d'évaluation.

>>> TSLP

TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) est une cytokine produite par les cytokines, le plus souvent en réponse à une agression. Elle conditionne les cellules dendritiques de façon à favoriser une réponse Th2. Elle est responsable de la sensibilisation systémique après contact allergénique sur peau enflammée. Elle est probablement une des principales responsables de la marche atopique. Elle induit aussi un prurit en stimulant directement les récepteurs du récepteur transitoire A1 (TRPA1) dans les neurones sensoriels cutanés. Le tezepelumab, un anticorps anti-TSLP, est en cours de test en phase IIb. Il aurait théoriquement plus un effet sur la prévention de la sensibilisation que sur le contrôle de la réponse inflammatoire. Récemment, une protéine de fusion prometteuse ciblant les récepteurs pour TSLP et IL7 (IL-7RA) a été décrite.

>>> Récepteurs aux chimio-attractants des lymphocytes Th2

Un récepteur à la prostaglandine D2 (PGD2) (*Chemoattractant receptor-homologous molecules expressed on TH2 lymphocytes* [CRTH2]) a été trouvé sur les lymphocytes Th2, les cellules lymphoïdes innées de type 2, les éosinophiles et les basophiles. Les mastocytes sont une source de PGD2 sur peau atopique et pourraient agir sur les CRTH2 pour entraîner la migration des Th2 dans la peau. Malheureusement, 2 molécules ciblant ces récepteurs n'ont pas montré d'efficacité.

>>> IL5

L'IL5 attire les éosinophiles sur le lieu de l'inflammation. Le mépolizumab est un anticorps monoclonal anti-IL5. Il s'était révélé décevant dans la DA, mais ses bons

résultats dans l'asthme avec éosinophiles ont incité à réaliser un nouvel essai dans des DA avec hyperéosinophilie.

>>> IgE

L'omalizumab est un anticorps monoclonal se fixant de manière sélective aux immunoglobulines E. Il est décevant dans la DA de l'adulte. Le ligelizumab anti-IgE de haute affinité n'a également pas d'efficacité clinique dans la DA.

>>> Phosphodiesterase 4 [22, 23]

La phosphodiesterase 4 (PDE4) catalyse la transformation de l'AMPc (forme active) en 5'AMP (forme inactive). Une activité importante de phosphodiesterase baisse les taux d'AMPc et a une action pro-inflammatoire. Une activité basse de phosphodiesterase augmente les taux d'AMPc et a une action anti-inflammatoire. La PDE4 est augmentée au cours de la DA. Théoriquement, l'inhibition de PDE4 est supposée diminuer les médiateurs inflammatoires de la DA. Le crisaborole, inhibiteur topique de PDE4, s'est révélé efficace dans le traitement de la DA moyenne à sévère et a reçu son agrément dans cette indication par la FDA aux États-Unis chez les patients de plus de 2 ans. L'aprémilast, inhibiteur *per os* de PDE4, n'a pas montré d'efficacité dans une étude contrôlée contre placebo.

>>> Récepteur à l'histamine de type 4 (H4R)

Les antihistaminiques de type 1 et 2 se sont toujours montrés décevants dans la DA. Pourtant, l'histamine est élevée au cours de la DA. Le récepteur histaminique de type 4 est présent sur les kératinocytes et sur les Th2. Une stimulation H4 augmente l'IL31 chez l'humain. Un antagoniste de H4R a permis une réduction significative de l'EASI au cours de la DA.

>>> Aryl hydrocarbon receptor [24-26]

L'Ahr (*Aryl hydrocarbon receptor*) est un facteur de transcription activé par

un ligand abondamment exprimé dans la peau. C'est un récepteur aux xénobiotiques. Son activation peut avoir des effets opposés. Chez la souris, son activation par des polluants aériens issus du diesel a un effet aggravant sur la DA. Elle conduit à la production d'artémisine, un facteur neurotrophique qui provoque une hyper-innervation cutanée, une augmentation du prurit et de l'inflammation. Chez l'homme, l'expression de l'Ahr est augmentée au cours de la DA. Le coaltar, en augmentant son expression et son activation, restaure la synthèse de filaggrine et interfère avec la voie Th2. Le kétoconazole est un puissant activateur de l'Ahr. Il augmente la production de filaggrine *via* le facteur de transcription OVOL1. Au cours de la DA, il a été montré qu'une des causes du déficit en filaggrine peut être liée à la baisse de la translocation nucléaire de OVOL1 par l'IL4. L'axe Ahr-OVOL1-filaggrine pourrait ainsi être une cible thérapeutique.

Le tapinarof est une petite molécule dont la structure ressemble beaucoup à un polyphénol du vin : le resvératrol. Elle est issue d'une gammaprotéobactérie *Photorhabdus luminescens* qui vit dans le tube digestif d'un nématode entomopathogène. C'est un activateur d'Ahr. Sous le nom de WBI-1001 ou benvitimod, il s'est révélé efficace dans la DA par voie cutanée au cours de 2 essais contrôlés.

■ Contrôle des autres voies T

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL12 et IL23 qui régulent les voies Th1 et Th17. Alors que des séries limitées avaient montré quelques succès dans la DA, 2 études contrôlées n'ont pas montré d'efficacité. Le fezakinumab, anticorps monoclonal anti-IL22, a amélioré de façon significative des DA sévères. Étant donné la réponse hétérogène à l'ustékinumab et au fezakinumab, il est possible qu'un sous-groupe de patients avec une pola-

risation Th22 importante puisse bénéficier de ces molécules. Une réponse Th17 accrue (contribuant à l'augmentation de l'IL22) est observée chez les patients asiatiques et les enfants de DA précoce. Le secukinumab, inhibiteur de la voie Th17, est en cours d'étude dans la DA.

* Inhibiteur de JAK

Le système JAK-STAT6 est un système de signalisation intracellulaire menant à la synthèse de nombreuses cytokines inflammatoires IL4, IL5, IL13 et IL31. Le tofacitinib, un inhibiteur topique de JAK, a permis de réduire le score EASI et le prurit. La réduction du prurit pourrait être liée à son action inhibitrice sur IL31. L'action sur la restauration de la barrière pourrait être liée à l'inhibition de IL4 et IL13. Le tofacitinib existe sous forme orale, mais son action immunosuppressive doit le faire considérer avec circonspection.

● Nouveaux traitements du prurit

L'IL31 est produite surtout par les Th2. Un récepteur A à l'IL31 est présent sur les fibres C qui transmettent la sensation prurigineuse. Le nemolizumab est un anticorps dirigé contre le récepteur A à l'IL31. Il est efficace sur le prurit de la DA dès le 3^e jour mais son efficacité sur la sévérité est faible.

Les taux de substance P sont corrélés à l'activité de la DA. Des antagonistes d'un récepteur à la substance P, le *Neurokinin-1 receptor*, sont en cours d'évaluation dans la DA.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHALMERS JR, SIMPSON E, APFELBACHER CJ *et al.* Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol*, 2016;175:69-79.
2. NALDI L. Finding a HOME for outcome measures in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017;176:852-853.

3. FUTAMURA M, LESHEM YA, THOMAS KS *et al.* A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:288-294.
4. BOZEK A, REICH A. Assessment of Intra- and Inter-Rater Reliability of Three Methods for Measuring Atopic Dermatitis Severity: EASI, Objective SCORAD, and IGA. *Dermatology*, 2017;233:16-22.
5. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Relationship between EASI and SCORAD severity assessments for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:1708-1710.
6. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017;177:1316-1321.
7. DRUCKER AM. Making sense of measures of clinical signs for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2017;177:1158-1159.
8. HEINL D, PRINSEN CAC, SACH T *et al.* Measurement properties of quality-of-life measurement instruments for infants, children and adolescents with eczema: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2017;176:878-889.
9. CHERNYSHOV PV, TOMAS-ARAGONES L, MANOLACHE L *et al.* EADV Quality of Life Task Force. Quality of life measurement in atopic dermatitis. Position paper of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Task Force on quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:576-593.
10. THIJS JL, DRYLEWICZ J, FIECHTER R *et al.* EASI p-EASI: Utilizing a combination of serum biomarkers offers an objective measurement tool for disease severity in atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:1703-1705.
11. OKAWA T, YAMAGUCHI Y, KOU K *et al.* Serum levels of squamous cell carcinoma antigens 1 and 2 reflect disease severity and clinical type of atopic dermatitis in adult patients. *Allergol Int*, 2018;67:124-130.
12. SUNG M, LEE KS, HA EG *et al.* An association of periostin levels with the severity and chronicity of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:543-550.
13. CHOPRA R, VAKHARIA PP, SACOTTE R *et al.* Efficacy of bleach baths in reduc-

L'Année thérapeutique

- ing severity of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017;119:435-440.
14. SHODA T, FUTAMURA M, YANG L *et al*. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci*, 2017;86:90-96.
 15. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al*. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:623-633.
 16. HERNÁNDEZ-MARTÍN A, NOGUERA-MOREL L, BERNARDINO-CUESTA B *et al*. Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:837-842.
 17. DVORAKOVA V, O'REGAN GM, IRVINE AD. Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol*, 2017;34:528-534.
 18. PALLER AS, KABASHIMA K, BIEBER T. Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:633-643.
 19. HAN Y, CHEN Y, LIU X *et al*. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:888-891.
 20. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al*. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
 21. STROWD LC, FELDMAN SR. Dupilumab for atopic dermatitis. *Lancet*, 2017;389:2265-2266.
 22. ZEBDA R, PALLER AS. Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2017. pii: S0190-9622(17)32823-2.
 23. EICHENFIELD LF, CALL RS, FORSHA DW *et al*. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:641-649.
 24. TSUJI G, HASHIMOTO-HACHIYA A, KIYOMATSU-ODA M *et al*. Aryl hydrocarbon receptor activation restores filaggrin expression via OVOL1 in atopic dermatitis. *Cell Death Dis*, 2017;8:e2931.
 25. SMITH SH, JAYAWICKREME C, RICKARD DJ *et al*. Tapinarof Is a Natural AhR Agonist that Resolves Skin Inflammation in Mice and Humans. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2110-2119.
 26. JOHNSTON A. Resolving Inflammation by Targeting an Ancient Innate Immune Sensor with a Bacterial Metabolite. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2050-2052.

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

XVII^e Journée de Sabouraud

Samedi 23 juin 2018
Tout savoir sur le cheveu en 2018

La 17^e journée de Sabouraud réunit tous les dermatologues francophones intéressés par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu.

Ce congrès volontairement très clinique permet d'analyser les progrès récents et de faire des mises au point directement utilisables sur les principales pathologies rencontrées en consultation du cuir chevelu.

Hôtel Crowne Plaza
Place de la République – 75011 Paris

Inscription : www.centresabouraud.fr ou tél. 01 42 49 39 37