L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans les dermatoses allergiques : la dermatite atopique

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

Physiopathologie

1. ILC2 : nouvel acteur cellulaire de l'inflammation [1-3]

Les ILC2 (*group 2 innate lymphoid cells*) sont des acteurs importants nouvellement identifiés de la réaction inflammatoire de la dermatite atopique (DA). Comme les Th2, les ILC2 produisent des cytokines de type 2 : IL4, IL5 et IL13. La grande différence avec les Th2 (cellules de l'immunité adaptative) est que ces cellules immunitaires ne sont pas spécifiques d'antigènes mais répondent à des signaux innés. Les lésions épidermiques entraînent la production par les kératinocytes d'IL25 et d'IL33, qui activent la synthèse par les ILC2 des cytokines inflammatoires. Les mastocytes sont en nombre élevé au cours des DA chroniques et contribuent à pérenniser l'inflammation IgE-dépendante. Cette augmentation est médiée par IL3 et IL9. Cette dernière est surtout produite par les ILC2, ce qui suggère que les ILC2 sont susceptibles d'aggraver les DA en agissant sur le nombre et les fonctions des mastocytes.

Comme IL25 et IL33, TSLP est produite par les cellules épithéliales en réponse aux agressions épidermiques. Il avait été montré que TSLP favorise l'activation des Th2 par l'intermédiaire des cellules dendritiques. Ainsi, TSLP était considérée comme une cytokine clé dans la sensibilisation vis-à-vis des allergènes environnementaux. Or, les ILC2 possèdent également des récepteurs pour TSLP, dont l'activation favorise la production de cytokines. Un modèle murin a montré que les ILC2 étaient des sources importantes de médiateurs dans l'inflammation provoquée par TSLP. Enfin, il a été montré que IL13 favorise la production de TSLP par les cellules épidermiques, ce qui indique un cercle vicieux d'activation réciproque entre l'IL13 produite par les ILC2 et TSLP produite par les cellules épidermiques.

Les ILC2 possèdent un récepteur KLGR1. Celui-ci a une action inhibitrice sur les fonctions d'ILC2 en présence d'E-cadhérine. L'E-cadhérine est particulièrement abondante dans les kératinocytes et constitue un signal inhibiteur permettant de limiter l'inflammation des ILC2. L'E-cadhérine est connue pour être diminuée en peau lésée au cours de la DA. Cela pourrait expliquer que la perte des molécules d'adhésion épithéliale dans le cadre des altérations épidermiques de la DA pourraient activer inconsidérément les ILC2. De plus, en l'absence de filaggrine, la synthèse d'E-cadhérine est diminuée dans les kératinocytes, ce qui est susceptible d'augmenter l'inflammation des DA déficientes en filaggrine. Les ILC2 constituent un nouveau lien entre les altérations de la barrière épidermique (perte de l'E-cadhérine et de la filaggrine) et l'inflammation de la DA.

2. Marqueurs de sévérité [4]

● ***TARC (Thymus and activation-regulated chemokine)*** [5]

Il existe de nombreux scores de sévérité clinique. Ils ont le défaut d'être subjectifs et parfois peu reproductibles avec des variations inter- ou intraobservateurs. C'est la raison pour laquelle des marqueurs biologiques fiables sont nécessaires. TARC est produit par les cellules dendritiques et les cellules endothéliales. C'est un chémoattractant pour les cellules T CCR4+. Il peut être élevé dans des lymphomes T cutanés et le *Staphylococcal scalded skin syndrome*. Il est élevé au cours de la DA mais pas au cours de l'asthme et/ou les rhinites allergiques. Des études sur des petites séries avaient montré que les taux de TARC étaient corrélés aux scores de sévérité clinique (notamment SCAORAD et SASSAD). Une étude hollandaise réalisée sur 320 patients a montré la corrélation au cours de l'évolution entre TARC et le score SASSAD et la surface atteinte.

Dermatoses allergiques

● ***Périostine*** [6-9]

La périostine est une protéine d'adhésion de la matrice cellulaire récemment individualisée. Elle est induite par les cytokines Th2, IL4 et IL13, et interagit avec de nombreuses intégrines. Elle joue un rôle majeur dans la pathogénie de la DA : elle amplifie l'inflammation cutanée allergique en liant l'activation kératinocytaire à l'inflammation Th2. L'inflammation Th2, survenant après exposition allergénique, induit la production de périostine par les fibroblastes par l'intermédiaire de l'IL4 et l'IL13. La périostine produite par les fibroblastes agit sur les kératinocytes pour leur faire produire des cytokines proinflammatoires notamment TSLP qui oriente vers une immunité Th2 (puis production d'IL4 et d'IL13…). Il s'agit donc d'un véritable cercle vicieux responsable de la chronicité des lésions inflammatoires.

La périostine sérique est élevée au cours de la DA. Elle est corrélée positivement avec la sévérité, les taux de TARC, de LDH et d'éosinophiles. Elle est élevée dans la peau et le sang des formes érythrodermiques et lichénifiées, mais pas dans les formes avec prurigo. Sur culture de fibroblastes, l'histamine induit directement de façon dose-dépendante l'expression de périostine et de collagène en phase tardive. Ce processus est inhibé par les antihistaminiques. La périostine pourrait être ainsi non seulement un marqueur de sévérité mais aussi une cible thérapeutique.

3. Marqueurs évolutifs et pronostiques : protéines du *vernix caseosa* [10]

Le *vernix caseosa* est une substance cireuse blanchâtre constituée de sébum, de lanugo et de la desquamation des cellules épithéliales. Il couvre la peau de l'enfant durant le dernier trimestre de la gestation. Il a des propriétés *waterproof*, antioxydantes, régulatrices de la température et anti-infectieuses. Il contient 80,5 % d'eau, 10,3 % de lipides et 9,1 % des protéines.

Une équipe suédoise a tenté de savoir si la présence de certaines protéines du *vernix* pouvait prédire une DA. L'étude a été réalisée sur 34 nouveau-nés. **203 protéines ont été isolées**. Deux protéines : la polyubiquitine-C et la *calmodulin-like protein 5* présentaient une forte corrélation négative avec la DA (respectivement coefficient de corrélation de 0,73 et 0,68). Aucune mutation dans les gènes codant pour ces protéines n'avait jusque-là été rapportée dans la DA. À l'opposé, deux protéines avaient une corrélation positive (quoique dans des proportions moindres) avec la DA : la peroxiredoxine-2 et la serpine A12. La peroxiredoxine-2 est augmentée dans les lymphocytes en cas d'inflammation aiguë. La serpine A12 aussi appelée alpha-1 antitrypsine fait partie de la famille des *serine protease inhibitors* et augmente aussi à la phase aiguë de l'inflammation. L'augmentation de ces deux protéines signifierait que la peau de ces enfants pourrait développer déjà *in utero* une inflammation cutanée.

Pronostic des DA précoces [11]

À Taïwan, 1 404 enfants atteints de DA précoce (DA apparue dans les 2 premières années de vie) ont été surveillés jusqu'à l'âge de 10 ans. La DA n'a pas duré plus de 4 ans chez 48,7 %, c'est-à-dire que la DA avait disparu chez la moitié des enfants avant d'atteindre l'âge scolaire. Toutefois, 30,2 % présentaient toujours une DA à l'âge de 8 ans. Curieusement, la rhinite allergique et l'asthme (pourtant présent dans les formes graves notamment en cas de mutations de la filaggrine) n'étaient pas considérés comme des facteurs pronostiques péjoratifs.

Mutations de TSLP [12, 13]

Les mutations de la filaggrine, en altérant la barrière épidermique, sont responsables des formes précoces, persistantes et sévères de DA. Elles génèrent des anomalies épidermiques qui permettent le passage d'agents environnementaux irritants ou allergisants. Il en résulte l'activation de cellules présentatrices d'antigène puis des Th2 responsables de réaction allergique.

TSLP (*Thymic stromal lymphopoietin*) est une cytokine produite par les kératinocytes agressés. Elle favorise par l'intermédiaire des cellules dendritiques la différenciation des lymphocytes T naïfs en Th2, et initie ainsi une cascade de réactions allergiques. Il a été fait l'hypothèse que les variations d'origine génétique de l'activité de TSLP pourraient atténuer les effets délétères des mutations de la filaggrine. Une équipe de Pennsylvanie a validé cette hypothèse en montrant qu'un sous-groupe avec mutations de TSLP au sein d'un groupe avec mutation perte de fonction de la filaggrine avait une forme de meilleur pronostic et d'évolution plus courte. Ces résultats démontrent que des thérapies ciblées sur TSLP, notamment dans les formes avec mutation de la filaggrine, seraient d'un grand intérêt.

Facteurs favorisants

1. DA et pollution [14]

La DA résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et l'environnement. Comme il est peu probable que le patrimoine génétique des populations actuelles ait muté massivement récemment, la soudaine augmentation de la fréquence de la DA est plus logiquement liée à une modification des facteurs environnementaux. Parmi ces derniers, les polluants aériens avaient été explorés dans l'asthme, mais très peu dans la DA.

Les polluants peuvent être particulaires ou gazeux. Les polluants primaires sont les oxydes de soufre, les oxydes d'azote, le monoxyde de carbone, les composés organiques volatiles, les particules fines, les métaux lourds (mercure, plomb),

l'ammoniaque et les éléments radioactifs tels que le radon. Les polluants secondaires sont formés dans l'atmosphère à partir des polluants primaires grâce à des réactions chimiques et photochimiques : ozone, protoxyde d'azote, acide sulfurique…

Les polluants aériens extérieurs peuvent avoir une origine naturelle ou une origine humaine. Les sources naturelles proviennent des feux de forêts, des volcans, de la décomposition biologique et des poussières des tempêtes. Les sources humaines sont issues des moteurs, de la combustion de la biomasse, des usines, des centrales thermiques et des incinérateurs. Les moteurs ou la combustion du fuel dégagent surtout du dioxyde de soufre, du CO et du NO_2. L'ozone provient de réactions chimiques au soleil entre les composés organiques volatiles et le NO_2. Les matières particulaires (PM : *Particulate matter*) sont classés selon leur taille : PM10 : diamètre inférieur à 10 micromètres ; PM2.5 ou particules fines : diamètre inférieur à 2,5 micromètres ; PM1.0 ou particules très fines : diamètre inférieur à 1,0 micromètre et PM0.1 particules ultrafines ou nanoparticules : diamètre inférieur à 0,1 micromètre. Les gaz d'échappement du diesel contiennent des particules fines.

Les polluants aériens intérieurs proviennent du tabac, des meubles, des matériaux de construction et des appareils électroniques. Les allergènes du vivant (acariens, poils d'animaux, moisissures et bactéries) en font aussi partie. Ces principaux polluants sont les composés organiques volatiles, les PM et les produits de combustion (dioxyde de soufre, CO, NO_2). Les composés organiques volatiles (benzène, toluène, éthylbenzène, xylène, formaldéhyde) sont très répandus dans les habitations. Les PM internes dépendent des sources intérieures et extérieures (dépendant alors de la ventilation). La concentration en polluant interne est liée au mode de vie, au niveau socioéconomique et à la fréquence des nettoyages.

Les voies de pénétration peuvent se faire par inhalation, ingestion ou contact cutané. La contamination prénatale se fait par voie transplacentaire.

2. Les polluants aériens favorisent l'apparition des DA

Plusieurs études transversales ont montré que la pollution aérienne augmentait la prévalence de la DA. Chez 4 907 enfants français de 9 à 11 ans, l'exposition pendant 3 ans à PM10, NO_2, NOx et CO était associée à une augmentation du risque de respectivement 1,13, 1,23,1,06 et 1,08. Une étude coréenne portant sur 7 030 enfants de 6 à 13 ans montrait une corrélation entre la DA et le tabagisme maternel pendant la grossesse et/ou la première année de vie (OR : 2,06). Habiter dans une maison récemment construite pendant la première année de vie augmente le risque de DA pendant l'âge scolaire.

Les études de cohorte à partir de la naissance sont plus fiables et permettent d'établir une relation de cause à effet. Une étude munichoise a montré une association forte entre habiter près d'une voie automobile très passante et une DA. L'exposition au protoxyde d'azote augmentait le risque de DA (OR : 1,18). Les travaux intérieurs (peinture, réhabilitation des sols, nouveaux meubles) avant la naissance et la première année de vie augmentaient le risque de DA pendant 6 ans (OR : 1,95). L'exposition prénatale aux composés organiques volatiles et au tabac augmentent l'immunité Th2 et la DA. L'exposition prénatale aux PM2.5 et au tabac augmentent le risque de DA (OR : 2,39). Quand l'exposition est postnatale, l'OR est de 1.55. L'exposition au butyl benzyl phthalate durant la grossesse augmente le risque de DA à 2 ans.

3. Les polluants aériens aggravent la sévérité des DA

À Taïwan, l'eczéma des plis est associé aux polluants de la circulation automobile : CO et NOx. En Corée, les expositions au benzène, PM10, NOx, et CO étaient associées à une DA chez les enfants de 9 à 11 ans. Les activités de décoration intérieure (peinture, pose de papiers peints et de nouveaux sols) augmentaient la sévérité des DA. Il a été montré que les signes de DA s'aggravaient les jours où l'exposition aux PM10, aux PM2.5, au toluène et aux composés organiques volatiles étaient les plus fortes. Une augmentation de 1 ppb de la concentration en benzène et des composés organiques volatiles augmentent la gravité de la DA respectivement de 27,38 % et de 25,86 %. Le score de prurit est significativement associé à la concentration des PM ultrafines (< 0,1 micromètre) mais pas à celle des PM plus grandes. Une épreuve de provocation de 4 heures en chambre close par le formaldéhyde et le protoxyde d'azote a été réalisée chez des atopiques adultes et des contrôles. Il a été observé une augmentation de la perte épidermique insensible en eau. Une provocation par composés organiques volatiles a montré également une augmentation de la perte insensible en eau. Celle-ci était d'autant plus importante en cas d'application préalable de *Der p1* (allergène d'acariens).

4. Mécanismes

Deux grands types de mécanismes pourraient être en cause : une action postnatale sur la barrière épidermique et une action prénatale sur le système immunitaire.

- ***Altération de la barrière épidermique***

Les polluants aériens entraînent l'apparition de radicaux libres qui dégradent la barrière épidermique. La dinitrophénylydrazine est un marqueur d'oxydation des protéines. Elle est plus élevée dans les lésions de DA et est corrélée avec la sévérité. Elle est surtout concentrée dans les couches superficielles du *stratum corneum*, ce qui est un argument pour

Dermatoses allergiques

certains auteurs en faveur de la responsabilité des facteurs oxydatifs environnementaux tels que le rayonnement solaire et les polluants aériens.

- ***Action immunitaire***

Le passage transplacentaire des polluants pourrait être responsable de modifications épigénétiques du système immunitaire. L'exposition durant la grossesse à des composés organiques volatiles (naphtalène, méthylcyclopentane) augmentent dans le sang du cordon les lymphocytes producteurs d'IL4. L'exposition prénatale au tabac diminue les T régulateurs à la naissance. Ces toxiques pourraient agir sur la méthylation de l'ADN. En matière de régulation épigénétique, on considère qu'une faible méthylation d'un gène augmente son expression alors qu'un haut niveau de méthylation l'inactive. Le tabac entraîne une hypométhylation du gène de TSLP et donc une hyperexpression de TSLP. Les gaz d'échappement de diesel entraînent une hypométhylation du promoteur du gène d'IL4.

Les effets négatifs des polluants dépendent aussi de facteurs génétiques liés à l'hôte. Un polymorphisme d'un gène responsable de fonctions antioxydantes glutathion-S-transférase augmente le risque de DA en cas d'exposition tabagique (OR : 5,21). Une étude danoise a suggéré que les mutations de la filaggrine pourraient faciliter les dégâts exercés par les polluants.

Stress au travail et événements traumatisants pendant la grossesse

Le stress maternel durant la grossesse pourrait avoir un impact sur le système immunitaire du fœtus. Il a été montré que le stress maternel était associé à une augmentation des IgE totales dans le sang du cordon et à une altération des réponses immunitaires innées et adaptatives. Une étude avait montré une association entre des événements traumatisants pendant la grossesse (deuil, divorce, chômage) et DA ou asthme. Aucune étude n'avait évalué les effets du stress au travail.

Dans ce but, une étude prospective a été réalisée sur 32 104 femmes enceintes danoises. Deux questions : "*Avez-vous de nombreuses tâches au travail ?*" et "*Pouvez-vous avoir une influence sur vos conditions de travail ?*" auxquelles les patientes répondaient par : *souvent, parfois ou rarement*, permettaient d'évaluer la dimension de demande et de contrôle.

Les patientes étaient alors classées en quatre catégories : peu de stress (faible demande, contrôle important), active (beaucoup de demande, contrôle important), passive (peu de demande, contrôle faible) et beaucoup de stress (beaucoup de demande, faible contrôle). Les patientes de la dernière catégorie (très exposées au stress au travail pendant leur grossesse) avaient un risque augmenté de 15 % d'avoir un enfant atteint de DA les 7 premières années de la vie. Une augmentation du risque d'asthme de 13 % était constatée dans le groupe femme "active" [15].

Une étude germano-australo-canadienne a évalué l'impact des événements traumatisants durant la grossesse chez 1 587 enfants. Deux périodes critiques d'exposition ont été définies : milieu de grossesse (18 semaines) et fin de grossesse (34 semaines). Les maladies atopiques étaient dépistées à 6 ans et 14 ans de vie.

Les événements traumatisants étaient : divorce ou séparation, problèmes conjugaux, problèmes avec les enfants, chômage personnel, chômage du conjoint, problèmes pendant la grossesse, problèmes financiers, déménagement, deuil d'un membre de la famille ou d'un ami. Le risque de présenter un asthme ou une DA à 14 ans était significativement augmenté chez les mères qui avaient subi des événements traumatisants pendant la deuxième partie de leur grossesse. L'OR pour la DA à 14 ans pour une exposition entre 18 et 34 semaines était de 1,25 pour 1 événement, 1,26 pour 2 événements et 4,19 pour 3 événements ou plus. Il est surprenant que le risque fût augmenté uniquement pour les maladies atopiques à 14 ans mais pas pour celles survenant à 6 ans. L'explication, selon les auteurs, serait que les événements prénataux n'augmentent que les maladies atopiques manifestes mais pas les maladies atopiques transitoires [16].

Allergie

1. Arachide [17]

Il existe une association forte entre les DA de début précoce et les allergies alimentaires. De nombreux arguments montrent que les applications épicutanées d'arachide à travers une peau lésée augmentent le risque de sensibilisation et d'allergie clinique à l'arachide. Parmi des enfants porteurs de DA et allergique à l'arachide, 90 % ont été exposés à des crèmes contenant de l'arachide les 6 premiers mois de leur vie. Les applications épicutanées d'arachide sur peau strippée de souris BALB/c induisent une puissante réaction Th2 et une anaphylaxie après une seule ingestion orale. Il avait été montré que l'exposition précoce à l'antigène d'arachide présente dans les poussières de maison était un facteur de risque pour la sensibilisation et l'allergie clinique à l'arachide chez les enfants porteurs de mutation de la filaggrine.

Une équipe anglo-américaine a montré une association positive entre l'exposition à l'arachide dans la poussière et l'allergie clinique à l'arachide. La sensibilisation allergique augmentait avec la sévérité de la DA. Ces données valident l'hypothèse selon laquelle la sensibilisation à l'arachide survient grâce à une barrière cutanée altérée et enflammée.

2. Allergie de contact [18, 19]

Des notions anciennes semblaient montrer une diminution des allergies de contact au cours de la DA. Depuis, de nombreuses études ont au contraire établi la nécessité de rechercher des allergies de contact. Une équipe américaine a comparé les résultats des tests épicutanés réalisés avec la batterie standard américaine (*North american standard series*) entre patients atteints ou non de DA. Les patients atteints de DA avait un risque accru de développer des allergies de contact par rapport aux sujets non atopiques. Les patients atteints de DA étaient significativement plus allergiques aux conservateurs suivants : quaternium-15, imidazolidinyl urée, DMDM hydantoïne et 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol mais pas aux parabens, au formaldéhyde ou au diazolidinyl urée. Notons que la *North american standard series* ne contient pas certains des allergènes "vedettes" en Europe, notamment la chlorométhylisothiazolinone ou la méthylisothiazolinone. Une étude analogue a été réalisée avec les tensioactifs et a trouvé une fréquence plus grande d'allergie de contact avec la cocamidopropylbétaïne, mais pas à la cocamide DEA et à l'amidoamine.

Prévention

1. Application d'émollients dès la naissance [20, 21]

Les altérations épidermiques constituent peut être la première étape dans l'initiation d'une DA et dans le déclenchement d'une sensibilisation allergique. Il serait envisageable de penser que le renforcement de la barrière épidermique pourrait prévenir ou retarder l'apparition d'une DA. Deux études sont venues valider cette hypothèse.

- La première, anglo-américaine, a porté sur 124 nouveau-nés à haut risque de DA (parents au premier degré ayant présenté une DA, un asthme ou une rhinite allergique). Les enfants étaient randomisés 1/1 en groupe contrôle (pas d'émollient pendant 6 mois) et groupe émollient. Les parents devaient appliquer tous les jours un émollient sur tout le corps excepté le cuir chevelu au plus tard dès la 3e semaine jusqu'au 6e mois. L'émollient ne devait pas contenir de laurylsulfate de sodium. Les parents devaient éviter les savons, les bains moussants et les huiles de bain, mais utiliser un *syndet* doux sans parfum adapté aux bébés. Pour le cuir chevelu, un shampoing doux sans parfum adapté aux bébés devait être utilisé en évitant de le répandre sur le reste du corps. Les lingettes nettoyantes étaient si possible bannies. Au 6e mois, il était constaté une diminution de l'incidence de la DA (43 % dans le groupe contrôle contre 23 % dans le groupe émollient) ce qui correspond à réduction du risque relatif de 50 %. Aucun cas d'allergie ou d'irritation n'a été constaté.

- La deuxième étude était japonaise et portait sur 118 nouveau-nés à haut risque de DA. La moitié a été traitée par des émollients dès la 1re semaine de vie et pendant 32 semaines. Une gelée à base de vaseline était prescrite dans les deux groupes pour application en cas de nécessité. Au terme de l'étude, le risque de DA était diminué de 32 % dans le groupe émollient. Il n'a pas été montré d'effet statistiquement significatif sur la sensibilisation allergique évaluée par le dosage des IgE contre le blanc d'œuf. Toutefois, le taux de sensibilisation était plus élevé chez les enfants qui avaient une DA par rapport à ceux qui n'en n'avaient pas (OR : 2,86). Cela suggère que c'est l'existence d'un eczéma plus que l'absence d'émollient qui est un facteur de risque de sensibilisation allergique.

2. Autres mesures préventives [22]

Les études anciennes avaient montré une augmentation du risque de DA avec l'introduction précoce des aliments solides durant les premiers mois de vie. Au contraire, les études les plus récentes montrent qu'une diversification trop tardive augmente le risque de DA. Certaines études ont montré une réduction du risque de 50 % chez les enfants qui avaient reçu une formule de lait hydrolysé par rapport à ceux ayant reçu un lait standard. Les expositions à un taux faible (mais non nul) de protéines des laits partiellement hydrolysés pourraient permettre une tolérance et non une sensibilisation chez les enfants à haut risque.

Il est difficile de juger l'efficacité réelle des probiotiques en raison de l'hétérogénéité des études. Mais une méta-analyse récente a montré qu'ils pouvaient permettre une réduction du risque de 21 %. Les lysats bactériens oraux n'ont montré un bénéfice que dans le groupe avec atopie chez le père (RR : 0,52). Une revue *Cochrane* a montré que les prébiotiques pendant la période postnatale (fructo ou galacto-oligosaccharide) diminuaient le risque de DA de 30 % à l'âge de 2 ans.

Des arguments expérimentaux montrent que la vitamine D a une action immunomodulatrice, et permet une augmentation de la synthèse des peptides antimicrobiens. Mais les études cliniques ne montrent pas clairement l'intérêt de la supplémentation en vitamine D dans la prévention de la DA.

Des études observationnelles avaient montré que les huiles de poisson durant la grossesse permettaient de réduire le risque de DA chez les enfants. Malheureusement, une étude contrôlée portant sur 420 enfants à haut risque et appréciant l'efficacité des acides gras essentiels oméga-3 n'a pas montré d'effet préventif.

Des études ont également porté sur la vitamine E, la vitamine C, la pyridoxine, l'huile d'onagre, l'huile de bourrache, le zinc et le sélénium mais sont peu concluantes. Les acariens peuvent induire des DA, mais leur éviction

Dermatoses allergiques

n'a que peu d'effet sur l'apparition ou l'aggravation de la DA. Les DA sont plus fréquentes dans les zones où l'eau est la plus dure, mais malheureusement les adoucisseurs n'ont aucun effet préventif.

Traitement

1. Dupilumab [23]

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la sous-unité du récepteur de l'IL4 : IL4R alpha, qui bloque la signalisation à la fois d'IL4 et d'IL13. Il a été utilisé avec succès dans des asthmes modérés à sévères. Il s'est révélé très efficace au cours de la DA de l'adulte avec environ 70 % d'amélioration pour la plus grosse dose contre 20 % dans le groupe placebo. Cette amélioration clinique était accompagnée d'une diminution des biomarqueurs (TARC, IgE totales) et de l'amélioration du transcriptome lésionnel. Fait notable, il existait une diminution dose-dépendante de la kératine 16 (marqueur de prolifération kératinocytaire). Cette amélioration sur l'hyperplasie épidermique était plus importante après 4 semaines de dupilumab à 300 mg qu'après 12 semaines de cyclosporine chez des patients de même sévérité.

2. Omalizumab [24]

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant de manière sélective aux immunoglobulines E humaines. Il a reçu son AMM dans les urticaires chroniques. Il a été utilisé dans la DA avec des résultats variables. Afin de préciser les sous-groupes pouvant bénéficier de ce traitement, il a été réalisé une étude ouverte portant sur 20 patients atteints de DA moyenne à sévère pendant 28 semaines. Aucun des patients porteurs de mutation de la filaggrine n'a répondu au traitement. Les répondeurs avaient un métabolisme lipidique particulier, caractérisé par une augmentation de la phosphatidylcholine et une augmentation de trois glycérophospholipides (PC.ae.C38:1, lysoPC C28:0 et lysoPC C26:1).

3. Antifongiques azolés oraux dans les dermatites atopiques cervicocéphaliques [25]

Les DA cervicocéphaliques sont des formes particulières de DA débutant à la puberté caractéristique par leur topographie et l'existence d'une sensibilisation allergique contre *Malassezia*. Dans le cadre d'une étude rétrospective, il a été traité 24 patients par antifongiques systémiques. L'itraconazole 200 mg/j a été prescrit dans un premier temps, puis a été remplacé dans un deuxième temps en raison du coût par du kétoconazole 200 mg/j chez 13 % des patients ou du fluconazole 200 mg/j chez 13 %. L'amélioration a été spectaculaire dès le 2e mois chez 71 % des patients. Pour 53 % des patients, il a été possible de réduire la dose au deuxième mois à 200 mg d'itraconazole 2 fois par semaine. La durée moyenne du traitement était de 8 mois. La plupart de ces patients présentaient une DA sévère et étaient candidats avant l'étude à un traitement systémique immunosuppresseur. C'est pourquoi les auteurs recommandent dans ces formes, avant de débuter un traitement immunosuppresseur, un traitement d'épreuve de 2 mois d'un anti-*Malassezia* systémique. L'itraconazole paraît être le meilleur choix en raison de son accumulation dans le sébum, mais est très coûteux. Les enzymes hépatiques doivent être dosées avant puis tous les 2 mois. Les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement seraient l'association avec un asthme, l'atteinte exclusive de la tête et du cou et le sexe féminin.

4. Vitamine D [26-30]

De nombreux arguments plaident en faveur de responsabilité de la vitamine D dans la pathogénie de la DA. La DA est plus fréquente dans les régions de haute latitude avec un faible ensoleillement. Les taux sériques de vitamine D sont inversement proportionnels à la sévérité des DA. La naissance pendant l'automne est un facteur de risque de DA.

Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée sur 107 enfants originaires de Mongolie et souffrant d'une DA d'aggravation hivernale. Les enfants du groupe traité ont reçu 1 000 UI/j de cholécalciférol pendant 1 mois. Le score EASI a été amélioré de façon statistiquement significative (–6,5 *versus* –3,3). Une étude coréenne a montré que la carence en vitamine D augmentait le risque de sensibilisation allergique aux aliments et augmentait la sévérité des DA. Au cours d'une étude française prospective, il a été montré que les taux de vitamine D dans le sang du cordon étaient inversement proportionnels au *wheezing* précoce transitoire et à la DA précoce ou tardive, à 1, 3 et 5 ans. Cela est un argument de santé publique pour augmenter les taux de vitamine D *in utero* et de supplémenter précocement les nourrissons.

Le risque de la carence en vitamine D concerne aussi l'adulte. La vitamine D a été dosée chez 15 212 Coréens de plus de 19 ans. Les taux étaient significativement plus bas chez les patients souffrant de DA, mais ils étaient normaux en cas de rhinite allergique, d'asthme ou d'autre sensibilisation allergique. Il a également été trouvé chez des patients coréens que la carence en vitamine D était plus fréquente en cas d'atteinte cervicocéphalique et en cas d'atteinte des membres inférieurs.

Il avait été fait l'hypothèse que l'effet aggravant de la carence en vitamine D sur la DA pouvait être lié à un défaut de synthèse de peptides antimicrobiens. Une étude multicentrique a évalué les effets de 4 000 UI de cholécalciférol pendant 21 jours. Une carence en vitamine D était observée chez 20 % des patients, surtout en cas de phototype foncé et d'IMC élevé. Aucune corrélation avec la sévérité de la DA n'était notée. Après

21 jours d'administration orale de cholécalciférol, les taux sériques de vitamine D augmentaient ; mais il n'était pas observé de modifications des peptides antimicrobiens (cathélicidine, HBD-3), de l'IL13 et du score EASI.

Bibliographie

1. Roediger B, Kyle R, Le Gros G *et al.* Dermal group 2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis and allergy. *Curr Opin Immunol*, 2014;31:108-114.
2. Kim BS. Innate Lymphoid Cells in the Skin. *J Invest Dermatol,* 2015;135:673-678.
3. Mjösberg J, Eidsmo L. Update on innate lymphoid cells in atopic and non-atopic inflammation in the airways and skin. *Clin Exp Allergy*, 2014;44:1033-1043.
4. Ardern-Jones MR, Bieber T. Biomarkers in atopic dermatitis: it is time to stratify. *Br J Dermatol,* 2014;171:207-208.
5. Landheer J, de Bruin-Weller M, Boonacker C *et al.* Utility of serum thymus and activation-regulated chemokine as a biomarker for monitoring of atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1160-1166.
6. Yamaguchi Y. Periostin in skin tissue and skin-related diseases. *Allergol Int*, 2014; 3:161-170.
7. Kou K, Okawa T, Yamaguchi Y *et al.* Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2014;171:283-291.
8. Yang L, Murota H, Serada S *et al.* Histamine contributes to tissue remodeling via periostin expression. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2105-2111.
9. Izuhara K, Arima K, Ohta S *et al.* Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int*, 2014;63:143-151.
10. Holm T, Rutishauser D, Kai-Larsen Y *et al.* Protein biomarkers in vernix with potential to predict the development of atopic eczema in early childhood. *Allergy*, 2014;69:104-112.
11. Hua TC, Hwang CY, Chen YJ *et al.* The natural course of early-onset atopic dermatitis in Taiwan: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*, 2014;170:130-135.
12. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ *et al.* Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2014;150:254-259.
13. Duchatelet S, Hovnanian A. Genetics of atopic dermatitis: beyond filaggrin-the role of thymic stromal lymphopoietin in disease persistence. *JAMA Dermatol*, 2014;150:248-250.
14. Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:993-999.
15. Larsen AD, Schlünssen V, Christensen BH *et al.* Exposure to psychosocial job strain during pregnancy and odds of asthma and atopic dermatitis among 7-year old children - a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health*, 2014;40:639-648.
16. Hartwig IR, Sly PD, Schmidt LA *et al.* Prenatal adverse life events increase the risk for atopic diseases in children, which is enhanced in the absence of a maternal atopic predisposition. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:160-169.
17. Brough HA, Liu AH, Sicherer S *et al.* Atopic dermatitis increases the effect of exposure to peanut antigen in dust on peanut sensitization and likely peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:164-170.
18. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to surfactants. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:704-708.
19. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:102-107.
20. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
21. Horimukai K, Morita K, Narita M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.
22. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014;69:56-61.
23. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD *et al.* Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2014;371:130-139.
24. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E *et al.* Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*, 2014;69:132-135.
25. Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:480-483.
26. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R *et al.* Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:831-835.
27. Baek JH, Shin YH, Chung IH *et al.* The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*, 2014;165:849-854.
28. Cheng HM, Kim S, Park GH *et al.* Low vitamin D levels are associated with atopic dermatitis, but not allergic rhinitis, asthma, or IgE sensitization, in the adult Korean population. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1048-1055.
29. Noh S, Park CO, Bae JM *et al.* Lower vitamin D status is closely correlated with eczema of the head and neck. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1767-1770.
30. Hata TR, Audish D, Kotol P *et al.* A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:781-789.

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

Cession de patientèle

Dermatologue Périgord, cède cabinet avec secrétaire pour cause de cessation d'activité.

Patientèle tenue 33 ans.

Grosse activité médico-chirurgicale, photothérapie, lasers (épilatoire *lightsheer*, vasculaire IPL quantum).

Tél. 05 53 61 36 36