L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

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

Hétérogénéité de la dermatite atopique [1, 2]

La dermatite atopique (DA) est une maladie complexe s'exprimant sous la forme de différents phénotypes variant selon l'âge, la chronicité, l'origine ethnique, la présence de mutation de la filaggrine et le taux des IgE. L'endotype est défini comme l'ensemble des mécanismes moléculaires responsables des phénomènes cliniques visibles : le phénotype. L'endotype dépend de l'âge, de l'origine ethnique, des taux de filaggrine et des IgE. On peut ainsi opposer les DA survenant chez les Européens aux DA survenant chez les Asiatiques, les DA de l'enfant aux DA de l'adulte, les DA intrinsèques aux DA extrinsèques et les DA avec ou sans mutation de la filaggrine. Cette hétérogénéité va à l'encontre de l'idée qu'un traitement unique pourrait guérir toutes ces formes. La connaissance de l'endotype va au contraire permettre d'élaborer un traitement à la carte, adapté à chaque forme.

DA aiguë *versus* DA chronique

Les lésions de DA aiguë (dans les 72 heures) sont érythémateuses, suintantes et très inflammatoires. Les lésions chroniques sont sèches, lichénifiées et hyperplasiques. La phase aiguë s'accompagne d'une augmentation des peptides antimicrobiens et des cytokines Th2 et Th22 et, à un moindre degré, des cytokines Th17. L'IL22 croît avec la sévérité. À la phase chronique, il existe une intensification de la réponse Th2 et Th22, une augmentation significative de la réponse Th1 mais pas d'augmentation supplémentaire de la réponse Th17.

DA intrinsèque *versus* DA extrinsèque

Les DA extrinsèques représentent 80 % des DA. Elles sont caractérisées par une augmentation des IgE totales et environnementales, une hyperéosinophilie, des antécédents personnels ou familiaux d'atopie et la présence plus fréquente de mutation de la filaggrine. Les DA intrinsèques représentent 20 % des DA. Elles sont caractérisées par un taux normal d'IgE, une prédominance féminine, un début plus tardif, une fonction barrière épidermique normale, l'absence d'antécédents d'atopie et une augmentation de l'allergie de contact aux métaux.

Dans le sang des patients atteints de DA intrinsèque se produit une augmentation des marqueurs Th1 mais pas Th2 ou Th17. En peau lésionnelle, l'infiltrat inflammatoire (cellules T, cellules myéloïdes dendritiques, cellules de Langerhans) est plus important en peau lésionnelle dans les DA intrinsèques en comparaison des DA extrinsèques.

Contrairement aux études antérieures, la prédominance Th2 des formes extrinsèques n'est plus retrouvée. En revanche, il existe, dans les DA intrinsèques, une augmentation de la réponse Th1 (IFNγ, CXCL9, CXCL10 et MX-1) et une activation encore plus marquée de Th17/Th22 (IL-17A, CCL20, élafine et IL22) qui est rencontrée également dans le psoriasis. Les marqueurs Th2 au cours des DA extrinsèques sont corrélés positivement à la sévérité et négativement aux agents de la barrière épidermique (filaggrine, loricrine, périplakine). Au cours des DA intrinsèques, les marqueurs Th1 et Th17 sont corrélés à la sévérité.

Origine ethnique

La prévalence de la DA est de 3 à 4 % chez les patients adultes d'origine européenne et de 7 à 10 % chez les adultes asiatiques.

Au cours des DA asiatiques, il existe dans le sang et la peau une activation de Th17. Celle-ci est absente dans les DA extrinsèques européennes. Les DA asiatiques japonaises et coréennes présentent une importante hyperplasie épidermique, une parakératose et un relatif respect de la barrière épidermique (filaggrine, loricrine). Les marqueurs Th2 sont similaires chez les Européens et les Asiatiques. Les marqueurs Th1 étaient plus faibles chez les Asiatiques en raison probablement d'une régulation négative par les Th17. L'augmentation des cytokines Th17 (IL17 et IL19) et de l'IL22 (responsable de l'hyperplasie épidermique) fait de la DA

asiatique une entité intermédiaire sur le plan immunologique et sur le plan de la barrière épidermique entre la DA européenne et le psoriasis.

Les DA observées chez les Chinois Han sont remarquables par une hyperplasie épidermique, une importante réponse Th2, Th17 et Th22. La réponse Th1 est plus faible que dans les DA européennes. Il s'agit donc encore d'un endotype Th17/Th22 responsable d'une forme mixte DA/psoriasis qui pourrait bénéficier des traitements habituellement réservés au psoriasis.

La prévalence de la DA est de 19 % chez les patients d'origine africaine. Il s'agit le plus souvent de dermatoses lichénifiées résistantes aux traitements. Dans les premières études, les mutations perte de fonction de la filaggrine fréquemment retrouvées chez les Européens n'avaient pas été retrouvées chez les Africains. Mais des travaux récents ont montré que les mutations de la filaggrine étaient certes moins fréquentes (12,2 %) que chez les Européens mais qu'elles étaient plus variées et différentes de celles rapportées antérieurement dans les populations blanches.

Comme chez les Européens et les Asiatiques, les mutations de la filaggrine sont responsables de DA persistantes. Sur le plan immunologique, on constate une atténuation de la réponse Th1/Th17 mais une augmentation de la réponse Th2/Th22. L'activation principale de Th22 est responsable de la prolifération kératinocytaire, de l'hyperplasie épidermique, de l'hyperkératose et de l'altération de la barrière. Elle explique le phénotype lichénifié. Elle permet d'envisager des traitements ciblant l'IL22 [3].

Variation selon l'âge

1. DA de l'enfant

À la naissance, la plupart des lymphocytes T sont naïfs. Leur transformation progressive en cellules mémoires est accélérée en cas de DA. Dans le sang du cordon des nouveau-nés atteints de DA, il existe un taux bas de Th1 et élevé de Th2. Ce rapport peut varier en faveur d'une réponse Th1 grâce à des facteurs environnementaux (prise d'huile de poissons pendant la grossesse). La réponse Th1 est diminuée ou retardée chez l'enfant atteint de DA par rapport à un adulte atopique. La réponse Th2 est similaire chez l'adulte et l'enfant. Les marqueurs Th17/Th22 et les peptides antimicrobiens sont augmentés en peau saine et à un degré encore plus important en peau lésée, atteignant des niveaux comparables à ceux retrouvés chez des adultes atteints de psoriasis.

Ainsi, comme chez les Asiatiques atteints de DA, les enfants atteints de DA présentent un endotype mixte intermédiaire entre DA européenne et psoriasis de profil Th2/Th17 avec augmentation de l'expression d'IL19. Là encore, ces formes pédiatriques pourraient bénéficier des traitements utilisés dans le psoriasis.

2. DA du sujet âgé

Les DA surviennent chez 1 à 3 % des sujets âgés de plus de 60 ans. La classique lichénification des plis des sujets plus jeunes n'est pas présente. Avec l'âge, la réponse Th2/Th22 diminue mais la réponse Th1/Th17 augmente.

DA selon la filaggrine

La DA résulte de l'association d'anomalies immunologiques et d'altérations de la barrière épidermique. Le *primum movens* reste débattu mais il est probable que ce soit l'altération de la barrière épidermique qui en premier facilite la pénétration des allergènes puis la cascade de réactions inflammatoires entraînant l'activation Th2, le *switch* IgE et la recirculation des cellules T dans la peau et les organes menant à la DA et à la marche atopique.

La filaggrine est la principale protéine de structure du *stratum corneum*. Ses produits de dégradation contribuent à l'hydratation de la peau (NMF), au maintien d'un pH acide et à l'intégrité de la barrière épidermique.

Les mutations perte de fonction de la filaggrine ne sont retrouvées que chez 10 à 40 % des patients. Outre les mutations, la filaggrine et d'autres protéines de la barrière (loricrine) peuvent être diminuées par l'IL4, l'IL13, l'IL-17A et l'IL22. Le rôle de la filaggrine est controversé puisque seuls 42 % des patients hétérozygotes pour les mutations de la filaggrine développent une DA. Toutefois, les DA avec mutation de la filaggrine ont un profil caractéristique : altération de la barrière épidermique (mesurée par la perte insensible en eau), augmentation des sensibilisations allergiques (asthme, allergie alimentaire) et des allergies de contact, sévérité plus grande, évolution prolongée et infections fréquentes (notamment *eczema herpeticum*).

La vaseline augmente la synthèse de filaggrine chez les patients avec ou sans DA. Des traitements visant à augmenter la synthèse de filaggrine se sont montrés efficaces. Toutefois, il est probable qu'ils soient plus adaptés pour prévenir la DA et la marche atopique que pour traiter une maladie inflammatoire déjà installée.

DA et Staphylococcus aureus

La majorité des patients atteints de DA sont colonisés par *Staphylococcus aureus* (SA) dont la résistance à la méticilline est croissante. Ces patients ont un phénotype et un endotype particuliers : maladie plus sévère pour les scores excepté le prurit, altération de la barrière épidermique, augmentation des IgE, des LDH, des éosinophiles et des sensibilisations allergiques, augmentation des marqueurs Th2 (CCL17/thymus et *activation-regulate chemokine*, périos-

L'Année thérapeutique

tine, CCL26). En revanche, il n'y avait pas d'augmentation des mutations de la filaggrine.

Conséquences thérapeutiques pratiques

Le dupilumab bloque l'IL4 et l'IL13 et cible donc les endotypes DA Th2. Les autres anti-Th2 sont les anti-IL13 (tralokinumab et lebrikizumab) et l'anti-TSLP tezepelumab. Comme il existe une augmentation constante de Th2 dans toutes les DA, ce type de traitement est supposé efficace dans toutes les formes.

Les patients atteints de DA intrinsèque, les enfants et les Asiatiques ont une activation significative de Th17/IL23 et parfois de Th22. L'inhibition spécifique de ces voies pourrait être utile. L'ustekinumab, qui cible la sous-unité p40 de IL12/IL23, a eu des résultats mitigés mais l'analyse des sous-groupes traités n'avait pas été réalisée. L'anti-IL17 secukinumab pourrait être utilisé dans les DA avec activation Th17 : DA intrinsèque, Asiatiques, enfants et sujets âgés. Il pourrait permettre de bloquer l'activation systémique T et de réduire les comorbidités, notamment les maladies cardiovasculaires, l'obésité et les atteintes articulaires. En effet, chez les patients atteints de psoriasis, l'IL17 est incriminée dans la survenue de ces comorbidités.

L'anti-IL22 fezakinumab est plus efficace dans les DA avec augmentation de l'IL22. Un traitement antagoniste de l'IL22 serait particulièrement intéressant chez les Asiatiques, les enfants et les patients atteints de DA intrinsèque qui présentent un endotype mixte psoriasiforme Th17/Th22, mais aussi chez les patients d'origine africaine qui ont une activation Th22 (mais pas Th17).

Malgré des résultats globalement plutôt décevants, l'anti-IgE omalizumab pourrait être bénéfique dans les DA extrinsèques et dans la prévention de la marche atopique chez les enfants.

Nouveautés pathogéniques

1. PXR et pollution [4]

L'augmentation récente de la prévalence de la DA ne peut être expliquée par une modification brutale du patrimoine génétique des populations. Il faut ainsi imaginer le rôle de facteurs environnementaux. De nombreux arguments mettent en évidence la responsabilité des contaminants chimiques aussi appelés xénobiotiques. Il s'agit d'une grande variété de composés chimiques de la vie quotidienne urbaine allant des cosmétiques jusqu'à la pollution atmosphérique. Ces composés pénètrent dans la peau et sont susceptibles de s'y accumuler.

PXR est un facteur de transcription régulant l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques. Un modèle de souris transgénique surexprimant le PXR montre que l'hyperactivation de ce récepteur entraîne des signes de DA : hyperplasie épidermique, augmentation de la perte insensible en eau et du pH, surexpression de cytokines Th2 et Th17. Chez l'homme, une augmentation des cibles d'aval de PXR a été montrée. Tous ces travaux suggèrent que l'hyperactivation de PXR par les xénobiotiques favorise des anomalies trouvées en peau non lésionnelle dans les DA.

Un autre récepteur aux xénobiotiques avait déjà été mis en évidence : *l'aryl hydrocarbon receptor* (AhR). Les souris surexprimant l'AhR développent un tableau de DA comprenant l'altération de la barrière épidermique et la surexpression des cytokines Th2. L'AhR se lierait directement au promoteur de TSLP et de l'IL33 pour entraîner la synthèse des cytokines inflammatoires. Toutefois, l'absence d'AhR ou son défaut d'activation peuvent aussi altérer la barrière épidermique. Il y a donc un équilibre à trouver entre une absence d'activation et une hyperactivation de l'AhR, toutes deux délétères pour l'homéostase épidermique.

2. Pepducines et PA [5]

Les PAR2 (*Protease-activated receptor-2*) sont des récepteurs couplés aux protéines G. Ils sont exprimés sur les kératinocytes, les mastocytes et les neurones sensitifs. Ils peuvent être activés par des protéases endogènes mais aussi par des protéases exogènes (acariens, microorganismes). Leur activation a une grande responsabilité dans le prurit de la DA. Elle entraîne l'hyperexpression de la sous-unité p65 de NF-kB et la libération de cytokines inflammatoires : IL4, IL13, IL6, ICAM-1, TNFa et TSLP. Les pepducines sont des lipopeptides pénétrant la membrane cellulaire. Ce sont des inhibiteurs allostériques des récepteurs couplés aux protéines G. La pepducine P2pal-18S vient de montrer une action inhibitrice sur les PAR2.

3. Mutations perte de fonction de CARD14 [6]

CARD14 (*Caspase recruitment domain-containing protein 14*) est une molécule pro-inflammatoire prédominant dans le placenta et les kératinocytes. Elle joue un rôle majeur dans l'immunité innée. Il a récemment été mis en évidence que des mutations de CARD14 avec gain de fonction pouvaient être responsables de psoriasis, notamment pustuleux, et de pityriasis *rubra* pilaire. Ce gain de fonction entraîne une augmentation de *nuclear factor kB* (NF-kB) puis de médiateurs inflammatoires.

Une étude d'association pangénomique (*Genome Wide Association Study* : GWAS) sur une cohorte de patients atteints de DA sévère vient de mettre en évidence chez 4 patients la responsabilité de 2 mutations hétérozygotes perte de fonction de CARD14. Cette perte de fonction est responsable d'une perte d'activité de NF-kB et d'un déficit de peptides antimicrobiens : hBD1, hBD2 et hCCL20. Les peptides antimicrobiens sont non seulement impliqués dans la défense anti-infectieuse mais également dans l'équilibrage de l'im-

L'Année thérapeutique

munité innée et adaptative, et dans la régulation de la différenciation et la prolifération kératinocytaires. Le peptide antimicrobien hCCL20 a aussi une activité virale, notamment contre l'herpès et les poxvirus. Il permet en outre de recruter les cellules inflammatoires en cas d'agression cutanée. Il s'agit donc d'une nouvelle cause de déficit de peptides antimicrobiens au cours de la DA. Des publications plus anciennes avaient montré que les cytokines Th2 pouvaient également diminuer leur expression.

Prurit [7]

Le prurit est le symptôme le plus invalidant de la DA. Il aggrave les lésions cutanées et entraîne l'apparition de nouveaux médiateurs inflammatoires pruritogènes qui agissent sur des neurones sensitifs : les pruricepteurs. Les mécanismes et les acteurs du prurit de la DA commencent à être mieux connus.

>>> L'histamine active les récepteurs à l'histamine de type 1 sur les neurones sensitifs. Elle entraîne un prurit aigu. Les taux d'histamine sont élevés en peau lésée. Mais les antihistaminiques de type 1 sont inefficaces pour soulager le prurit de la DA. Les récepteurs à l'histamine de type 4, également présents sur les neurones sensitifs, pourraient être une cible thérapeutique.

>>> L'IL31 est produite par les Th2. Elle excite directement les neurones sensitifs et favorise l'hyperinnervation cutanée des atopiques. L'IL31 agit sur le *nerve growth factor* pour stimuler la sensibilité neuronale et, par voie de conséquence, le prurit. Le nemolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur A de l'IL31, est efficace dans le prurit de la DA.

>>> Des travaux récents ont montré les interactions étroites entre IL31 et BNP (*Brain-derived natriuretic peptide*). BNP est un important neuropeptide dans la transmission du prurit à l'étage sensitif au niveau de la moelle épinière. Il a été montré que l'IL31 et l'histamine entraînent la libération de BNP sur la terminaison du neurone sensitif. BNP ainsi libéré favorise la libération par les kératinocytes d'IL-17A, de CXCL10 et de MMP9 et par les cellules dendritiques de CCL20. Cela établit un nouveau lien entre cellules Th2, mastocytes et fibres sensitives périphériques. BNP contribue aussi au prurit central car il est libéré par les neurones primaires afférents à la corne postérieure de la moelle épinière.

>>> Les cytokines d'origine épithéliale, les alarmines TSLP et IL33, sont libérées à la faveur d'une agression kératinocytaire et sont déterminantes dans la réaction de type 2. Ces 2 cytokines pourraient agir directement sur les neurones sensitifs.

>>> Les deux principales cytokines Th2 IL4 et IL13 peuvent agir directement sur les neurones sensitifs, un récepteur IL4Ra y étant exprimé. Contrairement à l'IL31, les injections intradermiques d'IL4 et d'IL13 ne provoquent pas de prurit. Mais elles agissent en augmentant la sensibilité des neurones sensitifs à d'autres pruritogènes : IL31, TSLP ou histamine.

>>> Comme sur les cellules immunitaires, IL4 et IL13 agissent sur les neurones sensitifs *via* des Janus kinases, spécifiquement JAK1. Des mutations avec gain de fonction de JAK1 sont responsables d'une dermatose prurigineuse sévère. Des inhibiteurs de JAK topiques ont un effet antiprurigineux rapide en 24 à 48 heures au cours de la DA.

Sécrétions sudorales et DA [8, 9]

La sueur peut avoir un effet favorable au cours de la DA en favorisant l'hydratation. La sueur est riche en sodium, acide lactique et urée. Elle joue également un rôle dans l'immunité innée. Des peptides antimicrobiens sont présents dans la sueur : cathélicidine (LL-37), β-défensine et dermcidine. En plus de leur action antimicrobienne, ils peuvent neutraliser certains allergènes, notamment les protéases des acariens.

Les anomalies de la sueur au cours de la DA sont nombreuses. On constate une diminution des NMF, de la dermcidine et des IgA sécrétoires. Des allergies à la sueur chez l'atopique ont été attribuées à une sensibilisation contre un allergène de *Malassezia globosa*. Un autre mécanisme de prurit à la sueur serait lié à l'effet de la transpiration sur le pH cutané. La sueur, riche en bicarbonate, augmente le pH et contribue à l'irritation cutanée. Le milieu alcalin ainsi provoqué active les sérines protéases qui transmettent un prurit non histaminergique par l'activation des PAR2.

Épidémiologie de la DA de l'adulte [10]

Les études épidémiologiques sur la DA concernent avant tout l'enfant. Il y avait peu d'informations sur l'adulte. Une étude internationale a été réalisée sur les données des États-Unis, du Canada, de la France, de l'Allemagne, de l'Italie, du Royaume-Uni et du Japon. Le diagnostic reposait sur les critères du *UK Working Party* modifié pour l'auto-questionnaire/ISAAC et un diagnostic de DA effectué par un médecin. La sévérité était évaluée par le PO-SCORAD (*Patient-oriented SCORAD*), le POEM (*Patient-oriented eczema measure*) et le PGA (*Physician's global assessment*).

Dans la population globale, la prévalence de la DA de l'adulte sur 12 mois était de 4,9 % (IC 95 % : 4,6-5,2 %) aux États-Unis, 3,5 % (IC 95 % : 3,1-3,9 %) au Canada, 4,4 % (IC 95 % : 4,2-4,6 %) en Europe avec des chiffres de 2,2 % (IC 95 % : 1,9-2,5 %) pour l'Allemagne, 3,6 % (IC 95 % : 3,2-4,0 %) pour la France et 8,1 % (IC 95 % : 7,5-8,6 %) pour l'Italie, et 2, % (IC 95 % : 1,8-2,3 %) au Japon. Les pays du Sud (Espagne et Italie) avaient les prévalences les plus fortes. Aux États-Unis, la prévalence la plus faible était constatée dans le Middle West. Il y avait une prédominance féminine dans tous les pays à l'exception du Royaume-Uni où la prévalence était

identique entre les 2 sexes et aux États-Unis où existait une prédominance masculine non significative. La prévalence diminuait avec l'âge : avec un maximum dans les tranches 25-34 ans et 35-44 ans, puis une décroissance dans les tranches 45-54 ans et 55-64 ans. Le signe le plus fréquemment retrouvé était la peau sèche (38,8 %-65,5 %), à l'exception de la France pour laquelle le prurit était le symptôme le plus fréquemment rapporté. La sévérité était le plus souvent légère ou moyenne.

Les formes sévères étaient moins fréquentes quand on les évaluait avec le PGA (2 à 8 %) par rapport au PO-SCORAD (10 %-21 %) et au POEM (8 %-17 %). Les États-Unis étaient le pays où la proportion de formes sévères était la plus importante. Les formes légères étaient observées dans des pays de même latitude avec un ensoleillement uniforme et un climat globalement continental (France, Italie, Espagne et Japon). Les formes moyennes à sévères étaient observées dans des pays plus nordiques (Allemagne, Royaume Uni, Canada) ou dans les pays avec une grande variété de climats et de latitudes (États-Unis). Ces résultats vont dans le sens des données de la littérature qui montraient que l'humidité faible et les températures plus basses des climats nordiques, non seulement fragilisent la barrière cutanée, mais encore augmentent la prévalence et le risque de poussée de DA.

Nouvelles formes cliniques

1. Psoriasis dermatitis [11]

Certains enfants présentent un syndrome de chevauchement associant des signes cliniques de psoriasis et de DA. Cette entité avait été décrite en 2012 sous le nom de psoriasis *dermatitis* (PD). Depuis, aucune publication ne s'y était vraiment intéressée.

Une équipe hollandaise, à partir de 15 enfants ayant présenté cette association, en a dressé les principales caractéristiques cliniques et a fait une comparaison avec une cohorte d'enfants atteints de psoriasis classique. Il existait une prédominance féminine (86,7 % *vs* 57,2 % dans le groupe psoriasis ; p = 0,030). L'âge médian de la première consultation était plus jeune (7,4 ans *vs* 11,1 ; p = 0,028). Des antécédents familiaux d'atopie étaient plus souvent retrouvés (53,3 % *vs* 20,2 % ; p = 0,007) alors que les antécédents de psoriasis étaient identiques dans les 2 groupes. Aucun phénomène de Koebner n'était rapporté dans le groupe PD (0,0 % *vs* 29,1 % ; p = 0,023). Il n'y avait pas de différence significative pour le prurit dans les 2 groupes. Il y avait plus souvent des lésions du visage dans le groupe psoriasis *dermatitis* (33,3 % *vs* 11,1 % ; p = 0,024). En revanche, le cuir chevelu était moins souvent atteint (46,7 % *vs* 76,2 % ; p = 0,015). Les lésions unguéales étaient identiques dans les 2 groupes. On trouvait significativement plus de critères d'Hanifin et Rajka dans le groupe psoriasis *dermatitis* (4,0 *vs* 3,0 ; p = 0,008). À l'inverse, le groupe psoriasis *dermatitis* avait moins de critères de psoriasis que le groupe psoriasis (4,0 *vs* 5,0 ; p = 0,001).

La surveillance évolutive a été en moyenne de 1,2 an avec 5 consultations. Pendant cette période, l'ambiguïté a persisté et le clinicien n'a pas pu trancher en faveur d'une DA ou d'un psoriasis à l'exception d'un seul patient au bout de 2 visites en faveur d'une DA. Au cours de cette étude, il n'est pas fait mention d'une analyse immunologique de la réponse inflammatoire qui était probablement Th17.

2. Dermatose en terre sèche [12]

La dermatose en terre sèche (*terra firma-forme dermatosis*) est une dermatose bénigne caractérisée par des amas de macules brunes donnant un aspect sale à la peau. La dermoscopie montre des taches brunes polygonales groupées en mosaïque ou en pavement. La dermatose résiste à l'eau et au savon mais – fait très caractéristique – s'efface après nettoyage à l'alcool éthylique à 70°. Une étude de 2012 avait montré que 38,7 % des patients atteints de dermatose en terre sèche avaient une DA.

Une équipe italienne, à partir de l'observation de 137 patients vus consécutivement du 1er janvier au 1er février 2017, a étudié l'association dermatose en terre sèche et DA : 44,1 % des patients atteints de DA avaient une dermatose en terre sèche alors que 27 % des patients exempts de DA en souffraient. La topographie était la même dans les 2 groupes : nombril (61,2 %), cou (24,5 %) et cheville (22,4 %). Curieusement, aucun patient n'était conscient de cette dermatose.

3. Pigmentation labiale atopique et DA asiatique [13]

Les causes de pigmentation labiale sont nombreuses. Elles peuvent être physiologiques ou pathologiques, déclenchées par des facteurs endogènes ou exogènes.

Afin d'apprécier leur fréquence au cours de la DA, une équipe coréenne de Séoul a comparé 178 patients atteints de DA à 178 contrôles appariés selon le sexe et l'âge sans DA. Les patients souffrant d'une cause possible d'hyperpigmentation labiale étaient exclus : Peutz-Jeghers, Addison, McCune-Albright, hyperthyroïdie, myxome de l'oreille gauche, syndrome LEOPARD, syndrome de Nelson, inclusion de matériel métallique (plomb, mercure, amalgame) et prise médicamenteuse (arsenic, phénothiazines, minocycline, cotrimoxazole et tétracyclines). Aucune analyse histologique n'a été réalisée.

Les patients avec DA avaient une pigmentation labiale dans 34,3 % des cas (15,2 % dans le groupe contrôle). Le nombre de macules pigmentées labiales était significativement plus important (3,6 *vs* 1,07). La localisation était différente selon les groupes. Dans le groupe DA, elles siégeaient sur la partie

L'Année thérapeutique

médiane de la lèvre supérieure. Dans le groupe contrôle, elles se situaient sur la partie moyenne de la lèvre inférieure. Dans le groupe DA, la distribution était surtout multifocale (67,2 %), puis diffuse (18 %) et focale (14,8 %). Dans le groupe contrôle, la distribution était surtout focale (88,9 %), puis multifocale (11,1 %) et jamais diffuse. Elles étaient plus fréquentes en cas de DA de début précoce, d'association à des maladies allergiques et d'IgE totales élevées. Des lésions faciales de DA étaient souvent associées, notamment une xérose, une chéilite et une lichénification du philtrum dans plus de la moitié des cas.

Les causes de cette pigmentation sont inconnues. L'inflammation locale chronique liée à la chéilite et à la lichénification du philtrum ainsi que la friction y contribuent probablement. Le tacrolimus pourrait aussi être en cause : des macules pigmentées mélaniques ont été rapportées après son application.

Traitement

1. Mélatonine [14]

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale dont le rôle est majeur dans le sommeil et le rythme circadien. Sa sécrétion augmente à la tombée de la nuit, puis est maximale au milieu de la nuit (entre 2 et 4 heures du matin) et enfin décroît dans la deuxième partie de la nuit. Les sources extrapinéales de mélatonine sont nombreuses : peau, lymphocytes, mastocytes, épithélium respiratoire, cerveau, rétine, tube digestif et appareil génital. Une réduction des taux nocturnes de mélatonine, corrélée aux troubles du sommeil et à la sévérité de la maladie, a été montrée chez l'enfant atteint de DA.

Outre son action sur le sommeil, la mélatonine a de nombreuses autres propriétés :
– action antioxydante lui permettant de protéger l'intégrité épidermique, de maintenir la fonction barrière et d'avoir une action anti-apoptotique ;
– action immunomodulatrice et anti-inflammatoire en augmentant l'IL12.

Un essai en double aveugle contre placebo a été réalisé sur 70 enfants atteints de DA âgés de 6 à 12 ans. Les enfants recevaient soit 6 mg de mélatonine 1 heure avant le coucher, soit un placebo pendant 6 semaines. Au terme de l'étude, on constatait une amélioration significative du SCORAD, du SCORAD objectif, du score de qualité de sommeil et des IgE totales (passage de 1957 à 1 859 kU/L). En revanche, aucune amélioration n'était constatée pour le score de prurit, le délai d'endormissement, la durée totale du sommeil et la CRP hypersensible.

2. Fromages [15]

La tolérance immunitaire aux allergènes est liée à la quantité et à la diversité du microbiote digestif. L'alimentation est la principale responsable de cette diversité. PASTURE (*Protection against Allergy – STUdy in Rural Environment*) est une étude de cohorte commençant dès la naissance en milieu rural. Elle permet d'évaluer les effets de l'alimentation sur le développement des maladies allergiques. Les produits laitiers fermentés, notamment les fromages traditionnels, contiennent une quantité considérable de bactéries, de levures et de moisissures.

L'impact de la consommation de fromages a été étudié (en fréquence et en diversité) à 18 mois sur l'apparition de maladies allergiques (DA, allergie alimentaire, rhinite, asthme) à l'âge de 6 ans. Cinq pays participaient à l'étude : Autriche, Suisse, France, Allemagne et Finlande. La consommation de fromage à 18 mois réduisait significativement à 6 ans le risque de DA (OR : 0,51 ; 0,29-0,90 ; p = 0,02) et d'allergie alimentaire (OR : 0,32 ; 0,15-0,71 ; p = 0,004), mais n'avait pas d'effet significatif sur l'asthme, la rhinite allergique et la sensibilisation atopique.

Les résultats étaient encore meilleurs lorsque le nombre de fromages consommés était plus important. Les petits Français étaient ceux qui consommaient la plus grande variété de fromages. L'effet protecteur des fromages était toujours significatif même après ajustement des autres variables connues pour avoir également un effet protecteur : diversification alimentaire avant l'âge de 1 an, consommation de lait cru et de yoghourt, contact de la mère avec des animaux de ferme pendant la grossesse.

3. DA des paupières améliorée par le calcitriol topique [16]

Le patient est le premier auteur du "*case report*". Il s'agit d'un homme de 36 ans souffrant depuis 10 ans d'une DA apparemment confinée aux paupières. La dermatose satisfaisait aux critères de Hanifin et Rajka. Selon les auteurs, il n'y avait aucun argument en faveur d'une allergie de contact sur la foi d'une absence d'utilisation de cosmétiques ou de produits pour les yeux. La vitamine D était basse (22,4 ng/mL). Un traitement initial par une crème au pimecrolimus n'avait eu aucun effet. Le tacrolimus en pommade à 0,1 % était efficace mais la dermatose récidivait 1 à 2 semaines après l'arrêt. Finalement, le calcitriol en crème à 0,6 µ/g a été appliqué matin et soir pendant 10 jours. L'amélioration a été progressive et considérable, et a persisté 8 semaines. L'excipient de la crème n'avait eu aucune efficacité.

Les dérivés topiques de la vitamine D ne sont pas des traitements classiques de la DA. Au contraire, une poussée déclenchée par des applications de calcipotriol a été rapportée chez un enfant de 2 ans atteint de DA pour lequel un diagnostic de psoriasis avait été formulé primitivement. Le calcitriol et le calcipotriol induisent l'expression par les kératinocytes d'IL4 et de TSLP, cytokines susceptibles d'aggraver la DA. L'explication de l'effet positif du calcitriol dans cette observation n'est donc pas très claire (à moins que le diagnostic ne soit plus

une blépharite atopique mais une blépharite psoriasique ?).

4. Goudrons et tapinarof [17, 18]

Les goudrons sont utilisés depuis plus de 2 000 ans pour traiter de nombreuses dermatoses, notamment l'eczéma et le psoriasis. Des travaux récents ont permis de comprendre leur mode d'action. Le *coal tar* active l'*aryl hydrocarbon receptor* (AHR), ce qui entraîne une différenciation épidermique, une restauration de la filaggrine et une diminution de la réponse Th2.

Le tapinarof est un polyphénol d'origine bactérienne modulateur de l'AHR. Il a aussi une action intrinsèque antioxydante grâce à l'activation d'un facteur nucléaire *erythroid 2-like 2*. Il a été utilisé dans le cadre d'une étude contrôlée pour traiter des patients âgés de 12 à 65 ans atteints de DA modérée à sévère. La concentration à 1 % matin et soir avait un taux de succès de 53 % (24 % pour le véhicule). Des effets secondaires étaient rapportés dans 56 % des cas, le plus souvent légers à modérés : nasopharyngite le plus fréquemment puis, par ordre décroissant, folliculites, aggravation de la DA, infections des voies aériennes supérieures, acné et impétigo.

Anticorps monoclonaux

1. Dupilumab [19-21]

Le dupilumab est un anticorps monoclonal se fixant sur la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 4. Il inhibe l'IL4 et l'IL13. L'HAS a déclaré que "*le service médical rendu par DUPIXENT, solution injectable en seringue préremplie, est important dans le traitement des adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine*". De nombreuses études ont montré son efficacité. Une méta-analyse a été réalisée sur 6 études. Les doses de dupilumab étaient de 600 mg en dose de charge, puis de 300 mg toutes les semaines ou tous les 15 jours. Sur 2 447 patients, une amélioration significative a été constatée pour le score EASI (*Eczema area and severity index*), la surface corporelle atteinte, le score de prurit, l'IGE et le DLQI (*Dermatology life quality index*).

Le dupilumab n'entraîne pas seulement une amélioration de la voie Th2 (IL13, IL31, CCL17, CCL18 et CCL26) mais également une régression de l'hyperplasie épidermique (kératine 16 et MKi67), des cellules T, des cellules dendritiques (ICOS, CD11c et CTLA4) et des Th17/Th22 (IL-17A, IL22 et S100As). Les marqueurs de différenciation épidermique sont parallèlement augmentés : filaggrine, loricrine, claudine et ELOVL3.

2. Effets secondaires du dupilumab

● ***Conjonctivite*** [22-24]

La conjonctivite au cours du dupilumab touchait 8 % des patients dans les premières séries. Dans les études plus longues, la fréquence atteignait 14 %. Elle monte même à 50 % pour certains auteurs.

Sa pathogénie reste obscure. Le *demodex* a été incriminé. Il entraînerait une inflammation IL1-dépendante analogue à une rosacée oculaire. Mais cette hypothèse est peu probable car le dupilumab inhibe entre autres l'IL17. Pour d'autres auteurs, le blocage de l'IL4 et de l'IL13 pourrait augmenter l'activité de ligands spécifiques impliqués dans la kératoconjonctivite atopique, notamment OX40.

Une dernière hypothèse fait intervenir les cellules à gobelet. Les cellules à gobelet conjonctivales sont des cellules à mucus. Chez la souris, il a été montré que l'IL13 stimule la prolifération des cellules à gobelet et leur sécrétion de mucus. En bloquant l'IL13, le dupilumab diminuerait l'activité des cellules à gobelet conjonctivales avec pour conséquence une diminution du mucus, une instabilité du film lacrymal et une altération de la barrière conjonctivale menant à une conjonctivite. Dans le sens de cette hypothèse, des biopsies de patients atteints de DA sous dupilumab ont montré une chute des cellules à gobelet (3,3 cellules par mm *vs* 32,3 chez les contrôles).

Cliniquement, ces conjonctivites sont d'intensité modérée à sévère. Elles surviennent en moyenne après 16 semaines de traitement. Le signe le plus visible est une rougeur de la conjonctive des 2 yeux. Chez la plupart des patients, on constatait prurit, brûlure, picotements, sensation de corps étranger et parfois baisse de l'acuité visuelle. L'examen ophtalmologique montrait une atteinte prédominante de la conjonctive avec une hyperémie du limbe et, dans les cas les plus sévères, des nodules conjonctivaux limbiques. Le plus souvent, il n'y avait pas d'antécédent de conjonctivite. Une blépharite récente était souvent associée.

Les collyres antihistaminiques et les larmes artificielles sont inefficaces. Wollenberg *et al.* proposent deux possibilités thérapeutiques :
– le collyre à la fluorométholone 0,1 % est un bon traitement des inflammations de la chambre antérieure de l'œil. Il a l'avantage de ne pas diffuser dans la chambre antérieure et ainsi de ne pas générer de glaucome ou de cataracte ;
– une préparation magistrale ophtalmologique au tacrolimus à 0,03 % n'induit pas de glaucome ni de cataracte et se montre efficace. Mais le tacrolimus n'a pas d'AMM dans cette indication.

Les autres corticoïdes oculaires (dexaméthasone, hydrocortisone), en raison de leur risque sur les yeux (hypertension oculaire, cataracte) en cas d'utilisation prolongée, ne doivent pas être utilisés dans les conjonctivites du dupilumab.

● ***Flush à l'alcool*** [25]

Une jeune femme caucasienne de 19 ans atteinte de DA a été traitée par

L'Année thérapeutique

dupilumab en raison d'une résistance aux inhibiteurs de la calcineurine et aux corticoïdes locaux. Au bout de 16 semaines de traitement, elle présentait 3 à 4 minutes après l'ingestion d'alcool un érythème du visage et à un moindre degré du décolleté disparaissant en 30 minutes. Elle n'avait pas eu de *flush* à l'alcool sous tacrolimus. Elle n'était pas d'origine est-asiatique et n'était donc pas susceptible d'avoir un déficit en aldéhyde déshydrogénase 2.

● ***Insuffisance surrénale*** [26]

Ce n'est pas un effet secondaire du dupilumab mais sa révélation est la rançon de son efficacité. Un homme de 50 ans, atteint d'une DA sévère en échec ou intolérance de la cyclosporine, de l'azathioprine et du mycophénolate, était traité par corticoïdes systémiques et locaux. Pour participer à un essai dupilumab, il a dû stopper les corticoïdes systémiques 24 semaines avant le début du traitement. L'efficacité du dupilumab lui a permis d'arrêter les corticoïdes locaux. Deux semaines après cet arrêt, il a présenté un tableau d'insuffisance surrénale : syndrome pseudo-grippal, vertiges, douleurs articulaires et musculaires, anorexie et fatigue. L'insuffisance surrénale a été confirmée par la chute de la cortisolémie matinale.

Cette observation permet de rappeler que les patients atteints de DA sévère, gros consommateurs de corticoïdes locaux, sont à risque de développer une insuffisance surrénale. Il est donc judicieux de rechercher chez ceux-ci une insuffisance surrénale en dosant le cortisol du matin.

3. Autres anticorps monoclonaux

>>> Le tralokinumab [27] est un anticorps humain dirigé contre IL13. Une étude de phase IIb a montré son efficacité dans les DA pour le SCORAD, le prurit et le DLQI. Les infections des voies aériennes supérieures étaient l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté.

>>> Le lebrikizumab [28] est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IL13. Dans une étude de phase II, la proportion de patients ayant obtenu un EASI 50 était supérieure au placebo.

>>> Le nemolizumab [29] est un anticorps monoclonal anti-IL31 surtout efficace sur le prurit mais aussi sur le score EASI.

>>> Le fezakinumab [30] est un anticorps anti-IL22. Il est efficace sur les voies Th1, Th2, Th17 et Th22 seulement dans le groupe avec taux élevé d'IL22. Dans une étude randomisée en double aveugle, il s'est révélé plus efficace que le placebo sur le SCORAD, la surface atteinte et l'IGA [31].

BIBLIOGRAPHIE

1. Czarnowicki T, He H, Krueger JG *et al.* Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1-11.
2. Nomura T, Honda T, Kabashima K. Multipolarity of cytokine axes in the pathogenesis of atopic dermatitis in terms of age, race, species, disease stage and biomarkers. *Int Immunol*, 2018;30:419-428.
3. Margolis DJ, Mitra N, Gochnauer H *et al.* Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1501-1506.
4. Oetjen LK, Trier AM, Kim BS. PXR: A New Player in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2018;138:8-10.
5. Lee MS, Lerner EA. Targeting PAR2 with Pepducins. *J Invest Dermatol*, 2019;139:282-284.
6. Peled A, Sarig O, Sun G *et al.* Loss-of-function mutations in caspase recruitment domain-containing protein 14 (CARD14) are associated with a severe variant of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:173-181.
7. Trier AM, Kim BS. Cytokine modulation of atopic itch. *Curr Opin Immunol*, 2018;54:7-12. Meng J, Moriyama M, Feld M *et al.* New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;141: 1677-1689.
8. Shiohara T, Mizukawa Y, Shimoda-Komatsu Y *et al.* Sweat is a most efficient natural moisturizer providing protective immunity at points of allergen entry. *Allergol Int*, 2018;67:442-447.
9. Hendricks AJ, Vaughn AR, Clark AK *et al.* Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*, 2018;89:105-111.
10. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A *et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*, 2018;73:1284-1293.
11. Kouwenhoven TA, Bronckers IMGJ, van de Kerkhof PCM *et al.* Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e74-e76.
12. Neri I, Savoia F, Tengattini V *et al.* Terra firma-forme dermatosis is underestimated in children and is associated with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e421-e422.
13. Kang IH, Jeong KH, Lee MH *et al.* Atopic labial pigmentation: a new diagnostic feature in Asian patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*, 2018;57:817-821.
14. Taghavi Ardakani A, Farrehi M, Sharif MR *et al.* The effects of melatonin administration on disease severity and sleep quality in children with atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018;29:834-840.
15. Nicklaus S, Divaret-Chauveau A, Chardon ML *et al.* Pasture Study Group. The protective effect of cheese consumption at 18 months on allergic diseases in the first 6 years. *Allergy*, 2019;74:788-798.
16. Tukaj S, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Topically applied low-dose calcitriol ameliorates atopic eyelid dermatitis. *JAAD Case Rep*, 2018;5:5-6.
17. Heymann WR. "Tar smarts" may have a new meaning for atopic dermatitis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:56-57.
18. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T *et al.* A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:89-98.
19. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B *et al.* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:155-172.
20. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ *et al.* Dupilumab treatment in moder-

ate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*, 2018;90:190-198.

21. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P *et al.* Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78(3 Suppl 1): S28-S36.
22. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S *et al.* Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1778-1780.
23. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk Factors for Dupilumab-Associated Conjunctivitis in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1208-1211.
24. Bakker DS, Ariens LFM, van Luijk C *et al.* Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2018. doi: 10.1111/bjd.17538. [Epub ahead of print]
25. Herz S, Petri M, Sondermann W. New alcohol flushing in a patient with atopic dermatitis under therapy with dupilumab. *Dermatol Ther*, 2019;32:e12762.
26. Ariëns LFM, van der Schaft J, Stades AME *et al.* Successful Treatment with Dupilumab in a Patient with Severe, Difficult to Treat Atopic Dermatitis: Beware of Symptomatic Adrenal Insufficiency due to Abrupt Discontinuation of Potent Topical Corticosteroids. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:601-602.
27. Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E *et al.* Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:135-141.
28. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:863-871.
29. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM *et al.* Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1121-1130.
30. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S *et al.* Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:142-154.
31. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU *et al.* Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:872-881.

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

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :