L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans la dermatite atopique ?

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

Microbiote cutané [1]

Thomas Bieber compare le microbiote cutané de la dermatite atopique (DA) à un ménage à trois. Les bactéries commensales sont les *good guys*, elles contrôlent la prolifération des bactéries pathogènes qui représentent les *bad guys*. Le système immunitaire offre la niche écologique qui est le lieu de cet affrontement. Le mécanisme du *quorum sensing* explique comment les commensaux, en fabriquant des peptides antibiotiques autoinductibles, contrôlent les pathogènes. Ainsi, les staphylocoques à coagulase négative (CoNS) présents en peau normale produisent des peptides autoinductibles qui inhibent *Staphylococcus aureus*. Au cours de la DA, l'augmentation de *S. aureus* est corrélée à la baisse des peptides des staphylocoques à coagulase négative [2]. On ne sait pas encore comment le système immunitaire peut différencier les "bons" des "méchants" en créant une réponse innée et adaptative contre les pathogènes *via* la production de peptides antimicrobiens ou d'une réponse Th17.

L'inflammation et les cytokines Th2 altèrent la barrière épidermique et diminuent la production des peptides antimicrobiens. Le dupilumab, en bloquant les cytokines Th2 (IL4 et IL13), agit sur le microbiome. Pendant le traitement, il a été observé une augmentation de la diversité microbienne et une baisse de *S. aureus* en peau lésée et en peau saine. La diminution de *S. aureus* était corrélée à l'amélioration clinique et à la baisse des biomarqueurs Th2 (TARC/CCL17 et PARC/CCL18). Toutefois, cet effet microbien disparaissait 16 semaines après l'arrêt du traitement [3].

Les altérations du microbiote cutané au cours de la DA ne se limitent pas à des anomalies de la composition et de la diversité, elles concernent aussi ses fonctions et le métabolisme du tryptophane. Le *stratum corneum* contient de nombreux acides aminés issus des kératinocytes morts et des fibres de kératine, qui peuvent être des substrats pour le métabolisme du tryptophane. Le tryptophane est une source d'énergie du microbiote et joue un rôle dans la régulation immunitaire *via* ses métabolites indoles. Ainsi, dans le tube digestif, l'indole-3-aldéhyde favorise la transcription de l'IL22 et régule l'inflammation intestinale *via* l'*aryl hydrocarbon receptor*.

Une équipe chinoise a montré que la peau saine comportait un métabolisme important du tryptophane et que les taux d'indole-3-aldéhyde étaient significativement réduits au cours de la DA. Elle a montré de plus dans un modèle expérimental que l'indole-3-aldéhyde inhibait les DA par suppression de TSLP *via* l'*aryl hydrocarbon receptor*. Ces résultats positifs sur les métabolites du tryptophane pourraient ouvrir une voie thérapeutique nouvelle [4].

Staphylocoques

>>> Allergie alimentaire [5, 6]

Non seulement *Staphylococcus aureus* aggrave la DA, mais il a été démontré que la colonisation par *S. aureus* au cours de la DA pouvait favoriser une allergie alimentaire, et cela indépendamment de la sévérité de la dermatose. La colonisation par *S. aureus* pourrait bloquer l'induction d'une tolérance orale et favoriser la sensibilisation allergénique par voie épicutanée.

>>> Endolysines [7]

L'utilisation répétée d'antibiotiques au cours de la DA peut altérer la flore commensale et faire émerger des résistances. Les endolysines sont des enzymes des bactériophages qui lysent la paroi des bactéries. Le fonctionnement des endolysines n'a pas de rapport avec les antibiotiques et permet de détruire des bactéries antibiorésistantes. Une équipe hollandaise a évalué l'effet d'épargne des corticoïdes d'une endolysine chimérique Staphefekt SA.100 appliquée localement chez des patients atteints de DA pendant 12 semaines. La tolérance a été bonne mais, malheureusement, il n'a pas été noté d'effet clinique favorable.

Vitamine D et exposition solaire

Le déficit en vitamine D a été incriminé dans la survenue de la DA. Une équipe australienne a étudié les effets de la supplémentation en vitamine D (400 UI/j)

L'Année thérapeutique

chez des nouveau-nés pendant 6 mois contre placebo sur la survenue d'une DA, d'un *wheezing* et sur le système immunitaire. L'étude a été conduite à Perth (32° de latitude sud) où l'ensoleillement annuel est supérieur à n'importe quelle autre ville australienne (3 200 h de soleil/an). Les enfants étaient pourvus d'un dosimètre UV fixé près de leur tête.

Au 3e et 6e mois, les taux de vitamine D étaient plus élevés dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo, mais l'incidence de la DA était la même dans les 2 groupes. En revanche, l'analyse *post-hoc* montrait que les enfants atteints de DA avaient reçu significativement moins d'UV (555 j/m^2) que les enfants sans DA (998 j/m^2). L'exposition aux UV était inversement corrélée à l'IL2, au GM-CSF et à l'éotaxine. On peut noter que la dose administrée de vitamine D était à la partie inférieure des recommandations. Il faut rappeler que la Société française de pédiatrie recommande chez le nourrisson allaité et chez l'enfant de moins de 18 mois nourri au lait de vache non enrichi en vitamine D 25 à 30 mg (1 000 à 1 200 UI) de vitamine D par jour [8, 9].

Une méta-analyse des études sur la supplémentation en vitamine D dans la DA a montré un effet bénéfique avec une réduction du SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*) de 11 points. L'effet était plus prononcé dans les études dépassant 3 mois et pour des doses de 1 500 à 1 600 UI/j [10]. Une étude espagnole n'a trouvé une association significative entre carence en vitamine D et sévérité de la DA que chez les enfants à peau claire [11].

Influence des acides gras alimentaires sur les allergies

1. Un *position paper* de l'EAACI [12]

Les acides gras alimentaires, outre leurs effets nutritifs, ont d'importants effets immunologiques. L'EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) a essayé de faire le point, malgré des études contradictoires, sur l'impact de l'ingestion des acides gras alimentaires dans la prévention et le traitement des maladies allergiques par les acides gras (asthme, allergie alimentaire et dermatite atopique).

Les acides gras saturés sont l'acide laurique, l'acide myristique, l'acide palmitique et l'acide stéarique. Les acides gras insaturés sont mono-insaturés (acide oléique) ou polyinsaturés. Les acides polyinsaturés se divisent en oméga-3 – acide α-linolénique (ALA) et acides gras à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque [EPA] et acide docosahexaénoïque [DHA]) – et en oméga-6 – acide linoléique (LA), acide γ-linoléique (GLA) et acides gras à longue chaîne (acide arachidonique [AA]). Le terme oméga fait référence au dernier atome de carbone à la fin de la chaîne. Le terme "oméga-3" vient du fait que la première des doubles liaisons est positionnée sur le 3e atome de carbone compté depuis la fin de la chaîne.

Bien que la source principale des acides gras soit alimentaire, certains peuvent être synthétisés par le microbiote intestinal. Certains acides gras sont appelés "essentiels" (acide linoléique, acide α-linolénique) car l'organisme est incapable de les synthétiser : les mammifères sont dépourvus de l'enzyme pouvant induire des doubles liaisons au-delà du carbone 9. Ainsi, les acides gras insaturés à longue chaîne (*long-chain polyunsaturated fatty acids* [LC-PUFA]) doivent être ingérés.

Les acides gras agissent sur le système immunitaire à de nombreux niveaux. Une interaction directe entre la protéine allergénique et le lipide peut augmenter l'allergénicité de la protéine. Ainsi, un allergène de la pêche peut se lier à de nombreux lipides, ce qui facilite son absorption digestive et déclenche une réaction allergique Th2. Certains lipides sont présentés par les CD1 des cellules dendritiques, des macrophages ou les lymphocytes B et entraînent une activation des *natural killer invariants*.

La majorité des médiateurs lipidiques de l'inflammation dérivent des oméga-3 ou des oméga-6:AA (20:4n-6), LA (18:2n-6), ALA (18:3n-3), EPA (0:5n-3) et DHA (22:6n-3). Pour schématiser, les oméga-6 ont plutôt un effet pro-inflammatoire alors que les oméga-3 ont plutôt une action anti-inflammatoire. Les aliments riches en oméga-3 sont les poissons gras, les algues, les graines de lin et de chia et les noix. Les aliments riches en oméga-6 sont les huiles végétales et les graines.

L'acide arachidonique peut être métabolisé par plusieurs voies enzymatiques :
– cyclooxygénase 1 et 2 (COX1 et 2) à l'origine de prostaglandines D2, E2, prostacyclines, thromboxanes, lipoxines ;
– 5-lipooxygénase, leucotriène C4 synthétase et leucotriène hydroxylase à l'origine de leucotriène B4 et cystéinyl-leucotriènes C4, D4 et E4 ;
– cytochrome P450 à l'origine des acides hydroxy-eicosatétraénoïques (HETE) et des acides époxyeicosatriénoïques (EET).

L'EPA et le DHA peuvent être incorporés dans la membrane phospholipidique des cellules effectrices au détriment de l'acide arachidonique. La conséquence est une altération de la fluidité de la membrane plasmique pouvant affecter le radeau lipidique essentiel à l'activation des cellules immunitaires. De plus, la modification du ratio AA/EPA diminue la production d'eicosanoïdes inflammatoires agissant sur les lymphocytes Th2 et les ILC2. L'EPA et le DHA ont une action anti-inflammatoire supplémentaire en diminuant l'infiltration par les neutrophiles et en inhibant l'action des cytokines pro-inflammatoires *via* l'inhibition de l'activation du facteur nucléaire de transcription NF-κB.

Un autre mode d'action résulte de l'incorporation des acides gras essentiels dans la membrane phospholipidique des kératinocytes et des corps lamellaires,

qui forment la matrice extracellulaire riche en lipides du *stratum corneum*. Au cours de la DA, il a été observé une diminution des céramides et des enzymes les métabolisant, notamment des Δ-6 désaturases et des Δ-5 désaturases. La diminution de l'activité désaturase est attestée par l'augmentation de l'acide linoléique et de la diminution de son métabolite d'aval, l'acide γ-linoléique. Ces anomalies entraînent une altération de la composition lipidique du *stratum corneum* avec, pour conséquence, une augmentation de la perméabilité de la barrière épidermique.

2. Études épidémiologiques sur le rôle des acides gras dans la DA

>>> Grossesse et lactation

L'augmentation dans le sang du cordon des oméga-3 à longue chaîne, de DHA et des acides gras à longue chaîne réduit le risque de DA. L'augmentation du ratio des acides gras à longue chaîne oméga-6 sur oméga-3 au cours du 3e trimestre de grossesse diminue le risque de DA chez les enfants à 6 et 7 ans. Une augmentation de l'acide arachidonique augmente le risque de DA à 7 et 12 mois mais pas au-delà.

Un taux faible d'oméga-3 à longue chaîne dans le lait maternel est un facteur de risque de DA. À l'inverse, une concentration élevée d'oméga-3 à longue chaîne et d'acides gras de ruminants dans le lait maternel à 1 mois protège de la DA. De façon surprenante, une autre étude a montré des résultats opposés : des taux élevés d'oméga-3 à longue chaîne dans le colostrum et le lait maternel étaient associés à une augmentation du risque de DA.

>>> Enfants

Une diminution de la consommation d'oméga-3 à longue chaîne et de leurs taux sériques et une augmentation de la consommation d'oméga-6 étaient associées à la DA. Des taux élevés d'acide linoléique et des taux bas de ces métabolites augmentent le risque de DA. Une étude suédoise a montré que l'introduction du poisson avant 9 mois protégeait de la DA la première année de vie. Néanmoins, une autre étude suédoise a montré que le profil lipidique d'enfants atteints de DA et d'enfants non allergiques ne différait pas à l'âge de 13 ans. Une étude espagnole a montré que la consommation de beurre plus de 3 fois par semaine diminuait le risque de DA à 6-7 ans, mais pas la consommation de poissons ou de margarine.

3. Études préventives

>>> Grossesse et lactation

Trois études ont analysé les effets de la supplémentation chez des femmes enceintes, de 900 mg à 3,7 g d'oméga-3 à longue chaîne. Les maladies IgE-dépendantes, notamment la DA, étaient significativement réduites dans une étude. Dans une autre, l'effet protecteur n'était observé que chez les femmes sensibilisées. Dans la dernière étude, il n'y avait pas de différence en fréquence de DA dans les 2 groupes (supplémenté ou non) à 1 an, mais la sévérité de la DA était moins forte dans le groupe supplémenté.

>>> Enfants

À 6 mois, la supplémentation en oméga-3 à longue chaîne d'huile de poisson réduit le risque de DA. Les enfants avec des taux élevés de DHA avaient moins de risque de développer une DA, alors que des taux bas d'EPA érythrocytaire pouvaient prédire l'apparition d'une DA. Des enfants sains recevant des formules enrichies en DHA et acide arachidonique avaient une réduction du risque de DA. La supplémentation en acide γ-linoléique n'a pas été protectrice. Néanmoins, la supplémentation précoce en huile de graine de cassis avait un effet protecteur transitoire mais disparaissant à 24 mois.

4. Traitement curatif

Les études concernant l'effet bénéfique des oméga-3 à longue chaîne dans le traitement de la DA des enfants et des adultes sont souvent décevantes. Quelques-unes ont montré une réduction de la sévérité de la maladie mais la plupart n'ont pas montré un bénéfice supérieur au placebo.

5. Interactions entre acides gras et microbiote

Les lipides alimentaires influent sur la composition du microbiote digestif. Chez les enfants européens, un régime riche en graisse et pauvre en fibres alimentaires apporte une proportion plus importante de *Shigella* et d'*Escherichia* et une moindre diversité microbienne, en comparaison des enfants africains bénéficiant d'un régime pauvre en graisse et riche en fibres. Les études murines ont montré qu'un régime gras enrichi en oméga-6 induisait la production des bactéries *Bilophila* et *Desulfovibrio* productrices d'H2S, associée à une altération de l'intégrité intestinale. Aucune anomalie inflammatoire intestinale n'était en revanche détectée dans le groupe oméga-3.

Les acides gras à courte chaîne (*short-chain fatty acids* [SCFA]) comme l'acétate, le propionate et le butyrate sont produits par le colon après fermentation microbienne des fibres alimentaires ou peuvent être présents dans des aliments tels que le lait, qui est riche en butyrate. Les acides gras à courte chaîne agissent sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T *via* leur action sur les récepteurs couplés aux protéines G et à leur inhibition sur les histones désacétylases, responsables ainsi de modifications épigénétiques. Chez les humains, un niveau important de butyrate et de propionate à l'âge de 1 an est associé à une réduction du risque d'atopie ultérieurement.

6. Quelles recommandations pratiques ?

Il peut être difficile d'émettre des conclusions claires car les travaux étudiant l'impact des acides gras sur les allergies

L'Année thérapeutique

sont parfois contradictoires. Ces contradictions peuvent partiellement être expliquées par la variabilité des études, des doses utilisées, de la génétique, du microbiote et du mode de vie. Toutefois, il faut signaler que l'effet protecteur est surtout observé chez les patients qui avaient des niveaux bas d'oméga-3 à longue chaîne.

Pendant la grossesse, en plus des apports quotidiens de 250 mg d'EPA + DHA, il est conseillé d'ajouter 100 à 200 mg de DHA. Pendant l'allaitement, la prise d'oméga-3 à longue chaîne influe sur le lait maternel et réduit le risque de sensibilisation allergénique chez les enfants allaités. Il est recommandé en Europe : 250 mg par jour de DHA + EPA en plus de 100-200 mg par jour de DHA. Pendant les 6 premiers mois de vie, il est recommandé 100 mg de DHA par jour et 140 mg d'acide arachidonique par jour.

L'EAACI recommande la supplémentation en oméga-3 à longue chaîne (EPA, DHA) dans le traitement et la prévention de la DA, bien que les études soient contradictoires et en raison de l'innocuité de tels produits. Deux sources d'EPA et de DHA sont possibles : ils peuvent être présents dans l'alimentation ou peuvent être synthétisés à partir de leur précurseur, l'acide α-linolénique. Toutefois cette dernière voie, bien que théoriquement possible, est limitée chez l'homme. L'ingestion de fortes doses d'acide α-linolénique n'a aucune action sur la composition en acides gras des hématies. De plus, il existe une compétition entre l'acide linoléique et l'acide α-linolénique, diminuant la transformation de ce dernier. Il est donc conseillé une supplémentation en EPA et DHA plutôt qu'en l'acide α-linolénique.

7. Acides gras à courte chaîne [13]

Le *position paper* de l'EAACI s'est surtout intéressé aux acides gras à longue chaîne. Les acides gras à courte chaîne ont également des effets immunologiques.

Il avait été montré au cours de l'étude *Protection against allergy-study in rural environments* (PASTURE) que la diversification alimentaire au cours de la première année de vie avait un effet protecteur contre les allergies. De plus, une réduction importante du risque de DA et d'asthme avait été observée avec l'introduction de yogourt, de beurre et de légumes la première année de vie. Il a été fait l'hypothèse que cet effet protecteur était lié aux acides gras à courte chaîne. Les produits laitiers en contiennent une quantité importante : 100 g de beurre contiennent 2,7 g de butyrate et 100 g de yogourt en contiennent 0,1 g. Une autre source provient de la fermentation par les bactéries intestinales des fibres alimentaires. Les acides gras à courte chaîne fécaux témoignent donc des apports alimentaires et de la production intestinale *in situ*. Les principaux représentants sont l'acétate, le propionate et le butyrate. Ils ont une action anti-inflammatoire en favorisant l'expansion des lymphocytes T régulateurs *via* l'inhibition de l'histone désacétylase et l'augmentation de l'expression du facteur de transcription FOXP3. Ils favorisent la production d'IgA par les lymphocytes B muqueux.

Une équipe multinationale européenne a étudié l'association des niveaux d'acides gras à courte chaîne dans les selles à 1 an et l'apparition de maladies allergiques ou de sensibilisation atopique plus tard dans la vie. Il a été mis en évidence que la consommation la première année de vie de yogourt, poissons, fruits et légumes était associée à des taux fécaux de butyrate élevés à 1 an. Plus ces taux étaient élevés, plus la protection contre la sensibilisation vis-à-vis des allergènes alimentaires et respiratoires était forte à l'âge de 6 ans.

Dupilumab

1. Dupilumab dans la "vraie vie" [14]

De nombreux essais cliniques ont mis en évidence l'efficacité spectaculaire du dupilumab dans les DA moyennes à sévères. Toutefois, ces essais portent sur des populations sélectionnées qui ne correspondent pas toujours à la pratique quotidienne.

Une étude rétrospective française multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance du dupilumab chez 241 patients adultes atteints de DA dans la "vraie vie". Elle a confirmé l'efficacité du produit avec une réduction à 3 mois du SCORAD de 52,5 % et du score EASI de 71,3 %. Une information très importante de ce travail est la fréquence bien plus élevée des conjonctivites à 38,2 % par rapport aux 8 % rapportés dans la méta-analyse des essais cliniques. L'altération de la qualité de vie a pu avoir un tel retentissement qu'elle a pu conduire à l'arrêt du traitement.

Un autre effet secondaire plus souvent rapporté que dans les essais était une hyperéosinophilie chez 23/241 patients soit 9,5 %. Elle s'associait à des antécédents d'hyperéosinophilie, d'asthme ou de rhinite allergique. En comparaison, les essais cliniques n'avaient montré une éosinophilie transitoire que dans moins de 2 % des cas. Une hyperéosinophilie persistante sans autre cause a fait interrompre le traitement chez 5 patients. La cause de cette hyperéosinophilie est inconnue. Il a été fait l'hypothèse que le dupilumab bloquerait la migration des éosinophiles dans les tissus en inhibant la production médiée par l'IL4 et l'IL13 d'éotaxines et de *vascular cell adhesion molecule* (VCAM).

2. Dupilumab à long terme [15]

La majorité des essais cliniques concernant le dupilumab n'ont pas dépassé 52 semaines. Une étude multicentrique ouverte sur 76 semaines correspondant à une extension d'études de phase I à III a été réalisée. L'amélioration clinique était persistante. Aux semaines 56 et 76, plus de 60 % des patients avaient un EASI 90. À la semaine 76, la plupart des patients avaient un IGA de 0 ou 1. Plus

de la moitié ne nécessitait aucun traitement supplémentaire. La fréquence des conjonctivites était de 10,7 %, dont la plupart minimes ou modérées. Elles étaient sévères dans 0,3 % des cas et ont mené à l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas. La majorité des conjonctivites ont régressé mais 20,7 % persistaient à l'arrêt de l'étude.

3. Conjonctivite [16]

La conjonctivite est le plus fréquent des effets secondaires du dupilumab. Son incidence varie de 8,6 à 22,1 % dans les essais contrôlés. Elle est plus le plus souvent considérée comme minime à modérée. Dans la majorité des cas, le patient a été vu par un dermatologue ou un allergologue mais n'a pas été évalué par un ophtalmologue. Moins de 0,5 % des patients traités par le produit actif et moins de 0,3 % des patients traités par le placebo ont souffert d'une conjonctivite sévère.

Le principal facteur de risque de conjonctivite est la sévérité de la dermatite atopique avec un IGA de 4. Les autres facteurs de risque étaient : antécédents personnels de conjonctivite, augmentation des biomarqueurs (TARC, IgE, hyperéosinophilie). Curieusement, la conjonctivite ne survient que chez les patients atteints de dermatite atopique. Les patients ayant reçu du dupilumab pour un autre motif (asthme, rhinite chronique avec polypes naso-sinusiens, œsophagite à éosinophile) ont eu une incidence de conjonctivite bien inférieure au groupe dermatite atopique : 0 à 1,7 % dans le groupe traité contre 0 à 3,3 % dans le groupe placebo.

La pathogénie n'est pas encore bien comprise. Plusieurs théories ont été formulées. La diminution des cytokines oculaires favoriserait la prolifération de *Demodex*, générant une inflammation IL17. L'inflammation pourrait être provoquée par l'éosinophilie ou par l'augmentation du ligand OX40 dans l'œil. L'inhibition systémique de l'IL13 est indirectement responsable d'une diminution des cellules caliciformes conjonctivales et de la production de mucus.

Le signe clinique principal est l'hyperémie conjonctivale bilatérale. Les patients peuvent aussi se plaindre de prurit, de larmoiement, d'irritation, de sensation de corps étranger ou de diminution de l'acuité visuelle. Le délai d'apparition varie de 2 à 8 semaines. Le plus souvent, le dupilumab est continué mais, quand il est stoppé en raison d'une atteinte sévère, la conjonctivite ne régresse qu'incomplètement.

La prise en charge varie selon la sévérité. Les cas minimes sont traités par des compresses chaudes, des larmes artificielles à base d'hyaluronate ou de tréhalose et des collyres antihistaminiques. Les cas modérés à sévères nécessitent des collyres ou pommades anti-inflammatoires à base de corticoïde, d'inhibiteur de la calcineurine ou de cyclosporine. Il est prudent de faire appel à un ophtalmologiste pour faire un diagnostic correct et éliminer des ulcères cornéens infectieux viraux (adénovirus ou herpès), bactériens ou fongiques.

Parmi les collyres corticoïdes, il faut préférer la fluorométholone qui a l'avantage d'avoir une pénétration faible dans la chambre antérieure, avec ainsi un risque moindre de cataracte et de glaucome. Le tacrolimus 0,03-0,1 % en pommade ou en collyre est efficace et a l'avantage de pouvoir être utilisé au long cours sans entraîner de cataracte ou de glaucome. Les collyres à la ciclosporine peuvent également être utilisés sur de longues périodes. La ciclosporine ne diffuse pas dans la chambre antérieure de l'œil mais peut entraîner des sensations de brûlure. Elle a un effet immunomodulateur et augmente la densité des cellules caliciformes en diminuant l'apoptose des cellules cornéennes par diminution de l'osmolarité du film lacrymal. L'augmentation de l'osmolarité du film lacrymal stimule les cytokines inflammatoires qui augmentent l'apoptose et diminuent la densité des cellules caliciformes. Le tacrolimus ou la cyclosporine en topique peuvent être utilisés au long cours en traitement de maintenance si la conjonctivite récidive rapidement après un traitement d'attaque.

Des cas plus rebelles ont été traités soit par l'association de collyre olopatadine 0,2 %, cyclosporine 0,5 % et prednisolone acétate 1 %, soit par l'association lifitegrast, cyclosporine 0,05 % et lotéprednol.

De façon préventive, il est raisonnable de prévoir une consultation ophtalmologique avant d'initier un traitement par dupilumab, étant donné la fréquence importante des anomalies oculaires de surface de la DA qui peuvent être asymptomatiques. L'utilisation de compresses chaudes, de larmes artificielles et de collyres antihistaminiques dans les 3 semaines précédant le traitement par dupilumab permet de réduire significativement les complications oculaires.

4. Érythème cervico-céphalique et dupilumab

Une équipe hollandaise a rapporté 7 cas d'érythème paradoxal cervico-céphalique chez des patients atteints de DA traités par dupilumab. Le délai d'apparition était de 10 semaines après le début du traitement. Aucune morbidité associée n'était détectée. 6 patients sur 7 avaient présenté avant le traitement des lésions érythémato-squameuses de la région cervico-céphalique. Toutefois, ceux-ci signalaient que l'érythème paradoxal était bien différent de ces lésions d'eczéma. Il s'agissait d'un érythème maculeux du visage et du cou sans quasiment la moindre desquamation. Il n'y avait pas d'accentuation folliculaire.

De nombreux traitements (dermocorticoïdes puissants, inhibiteurs topiques de la calcineurine, antifongiques oraux [prescrits chez un seul patient], émollients, antibiotiques, antihistaminiques, corticoïdes oraux) ont été utilisés sans

L'Année thérapeutique

succès. Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie. L'histopathologie montrait, chez 4 patients, une hyperplasie épithéliale avec des crêtes allongées et bulbeuses, une augmentation des capillaires dilatés et un infiltrat lymphocytaire périvasculaire modéré. Chez les 3 autres, les mêmes lésions étaient présentes mais sans les modifications épidermiques. Il y avait un faible nombre d'éosinophiles mais pas de neutrophiles et de mélanophages. Aucune spongiose n'a été mise en évidence.

Devant un tel aspect, les auteurs ont formulé 4 hypothèses étiologiques : allergie de contact, *head and neck dermatitis* à *Malassezia*, dermite rosacéiforme à *Demodex* et photosensibilisation médicamenteuse. Des *patch tests* ont été réalisés chez 3 patients mais l'éviction des allergènes détectés n'a pas amélioré la dermatose, de plus l'aspect histologique n'était pas en faveur d'une allergie de contact. Les auteurs réfutent la responsabilité de *Malassezia* car ils ne retrouvent pas l'aspect histologique des dermites à *Malassezia*, caractérisées selon eux par un infiltrat massif de neutrophiles et de monocytes. La clinique et l'histologie n'étaient pas non plus en faveur d'une rosacée. Enfin, il n'y avait pas d'argument en faveur d'une photosensibilisation : pas de prise de médicament photosensibilisant, pas d'exposition UV et pas de vacuolisation de l'interface [17].

Une autre équipe hollandaise a publié un *case report* de visage rouge sous dupilumab chez 2 patients. Le délai de survenue était de 11 semaines pour le premier et de 6 mois pour le second. L'aspect clinique semblait un peu différent de la publication précédente : les plaques étaient décrites comme érythémateuses et squameuses, situées exclusivement sur la région cervico-céphalique. L'histologie était également différente et montrait une parakératose, des neutrophiles, une acanthose et une spongiose. Il n'y avait aucun signe de rosacée. Le premier avait des IgE *Malassezia* élevées (48,50 kU/L). Un traitement par itraconazole 200 mg/j a permis de faire disparaître la dermatose au bout de 1 mois dans les 2 cas. Il s'agit donc très probablement d'une dermite d'hypersensibilité à *Malassezia* : *head and neck dermatitis* révélée par le dupilumab [18].

5. Dupilumab, allergie de contact et *patch test* [19]

Les allergies de contact, contrairement aux notions anciennes, sont plus fréquentes au cours de la DA. Elles sont médiées par les voies Th1/T cytotoxiques et à un moindre degré par les voies Th2, Th17 et Th22. Des doutes subsistent quant au réel impact sur les allergies de contact de l'action suppressive de Th2 par le dupilumab.

Une équipe californienne a observé l'évolution des *patch tests* chez 48 patients, avant et après traitement par dupilumab. Une "perte" de réaction allergique n'a été observée que chez 10,4 % (7 patients). Les allergènes "perdus" étaient variés : excipent/émulsifiant/tensioactif (propylène glycol, amerchol et dimethylaminopropylamine), parfums (baume du Pérou et fragrance mix 1), écrans solaires (sulisobenzone, phénylbenzimidazole-5-sulfonique acide), métaux (vanadium [III] chloride, acétate de phénylmercure), conservateur (iodopropynyl butylcarbamate), médicament topique (bacitracine) et résine (tosylamide formaldéhyde).

Il a été rapporté antérieurement que certains allergènes déclencheraient des polarisations spécifiques. Ainsi, les parfums et le caoutchouc déclencheraient une réponse forte Th2 alors que les métaux (nickel) déclencheraient plutôt une forte réaction Th1/Th17. On peut donc penser que si le dupilumab, dont l'action est de réprimer Th2, avait une véritable action sur les sensibilisations de contact, il aurait dû faire disparaître uniquement l'allergie aux parfums et au caoutchouc. L'hétérogénéité des allergènes perdus va donc contre sa responsabilité dans cette disparition. Il est intéressant de noter que 3/7 patients aux allergènes perdus avaient un déficit immunitaire : déficit en IgG ou lymphocytopénie. L'étude n'est pas en faveur de l'efficacité du dupilumab dans les allergies de contact. Au contraire, l'amélioration complète n'a pu être obtenue que grâce à l'éviction allergénique.

Ce travail donne 3 renseignements importants : il ne faut pas espérer une disparition complète de l'allergie de contact sous dupilumab (même si l'amélioration de la barrière épidermique permet une moindre pénétration allergénique), la persistance d'une DA ou l'amélioration incomplète sous ce traitement doivent faire envisager une allergie de contact associée, enfin, les tests épicutanés sont possibles sous dupilumab puisque le taux de pertes n'est que de 10 %.

Inhibiteurs de Janus kinase

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes liées à des récepteurs intracellulaires aux cytokines. Elles permettent la transduction des signaux transférés par les cytokines *via* la voie JAK-STAT. La famille des JAK comprend 4 membres : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. La première génération d'inhibiteurs de JAK était peu ou pas spécifique. La seconde génération est spécifique d'une kinase.

ASN002 est à la fois un inhibiteur de JAK et de SYK (*Spleen tyrosine kinase*). SYK régule la différenciation des lymphocytes B et des cellules dendritiques, la signalisation Th17/IL17 et inhibe la différentiation terminale des kératinocytes. Administré à des patients atteints de DA modérée à sévère, il a permis de réduire rapidement l'inflammation Th2, Th17/Th22 et Th1 et a amélioré la barrière épidermique [20].

L'abrocitinib est un inhibiteur spécifique de JAK1. Il inhibe de nombreuses cytokines impliquées dans la DA : IL4, IL13, IL31 et interféron γ. Il a été testé dans une étude randomisée en double

aveugle. La dose de 200 mg a permis une réduction de l'EASI de 82,6 %. Les effets secondaires étaient surtout digestifs (diarrhées et nausées), le plus souvent modérés, ne nécessitant pas l'arrêt du produit. Une thrombopénie pouvait survenir à la semaine 4 et se normalisait ensuite [21].

Anticorps monoclonaux [22]

1. Tralokinumab [23]

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal anti-IL13. Alors que l'IL4 est plutôt impliqué dans les réactions immunitaires ganglionnaires et joue un rôle essentiel dans la synthèse des IgE, l'IL13 est au contraire une cytokine clé dans les réactions inflammatoires périphériques dans les organes cibles. Au terme d'une étude de 12 semaines à la dose de 300 mg toutes les 2 semaines, le tralokinumab a permis une diminution de l'EASI, de l'IGA, du DLQI, du SCORAD et du score de prurit. Le sous-groupe ayant deux biomarqueurs de l'IL13 élevés (periostine et DPP-4) bénéficiait particulièrement du produit.

2. Nemolizumab [24]

L'IL31 est une cytokine clé dans le prurit de la DA. Le nemolizumab cible la sous-unité alpha du récepteur à l'IL31. Alors que les premières études avaient montré que le nemolizumab avait une bonne action dans le prurit mais peu d'action anti-inflammatoire, une étude récente a montré une action rapide (dès la 4e semaine) à la fois sur l'inflammation (réduction significative de l'EASI, du SCORAD et de l'IGA) et sur le prurit à la dose de 30 mg toutes les 4 semaines sur 24 semaines. Curieusement, la dose supérieure (60 mg) avait des résultats moins bons.

3. Fezakinumab [25]

L'IL22 à concentration importante a une action pro-inflammatoire qui, en synergie avec l'IL17, augmente les peptides antimicrobiens. L'IL22 est responsable de l'hyperplasie épidermique et de l'altération de la barrière en favorisant la prolifération des kératinocytes et en bloquant leur différenciation terminale. Le fezakinumab est un anticorps neutralisant l'IL22. Il est surtout actif pour les patients atteints de DA sévère avec des taux élevés d'IL22.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bieber T. Targeting T2 inflammation by dupilumab impacts on the microbiomic "ménage à trois" of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2020;140:15-17.
2. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS *et al.* Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 2019;11.
3. Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R *et al.* IL-4Rα blockade by dupilumab decreases Staphylococcus aureus colonization and increases microbial diversity in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2020;140:191-202.
4. Yu J, Luo Y, Zhu Z *et al.* A tryptophan metabolite of the skin microbiota attenuates inflammation in patients with atopic dermatitis through the aryl hydrocarbon receptor. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:2108-2119.
5. Cook-Mills JM, Kaplan MH, Turner MJ *et al.* Exposure: Staphylococcus aureus skin colonization predisposes to food allergy in the Learning Early about Allergy to Peanut (LEAP) and LEAP-On studies. *J Allergy Clin Immunol*, 2019; 144:404-406.
6. Tsilochristou O, du Toit G, Sayre PH *et al.*; Immune Tolerance Network Learning Early About Peanut Allergy Study Team. Association of Staphylococcus aureus colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:494-503.
7. De Wit J, Totté JEE, van Mierlo MMF *et al.* Endolysin treatment against Staphylococcus aureus in adults with atopic dermatitis: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:860-863.
8. Rueter K, Jones AP, Siafarikas A *et al.* Direct infant UV light exposure is associated with eczema and immune development. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:1012-1020.
9. Maslin D, Veitch D, Williams HC. Direct infant ultraviolet light exposure is associated with eczema and immune development: a critical appraisal. *Br J Dermatol*, 2020;182:300-303.
10. Hattangdi-Haridas SR, Lanham-New SA, Wong WHS *et al.* Vitamin D deficiency and effects of vitamin D supplementation on disease severity in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis in adults and children. *Nutrients*, 2019;11.
11. Sanmartin R, Pardos C, Doste D *et al.* The association between atopic dermatitis and serum 25-hydroxyvitamin D in children: Influence of sun exposure, diet, and atopy features-A cross-sectional study. *Pediatr Dermatol*, 2020;37:297-300.
12. Venter C, Meyer RW, Nwaru BI *et al.* EAACI position paper: Influence of dietary fatty acids on asthma, food allergy, and atopic dermatitis. *Allergy*, 2019; 74:1429-1444.
13. Roduit C, Frei R, Ferstl R *et al.*; PASTURE/EFRAIM study group. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*, 2019;74:799-809.
14. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C *et al.*; Groupe de Recherche sur l'Eczéma aTopique (GREAT), France. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81:143-151.
15. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA *et al.* Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:377-388.
16. Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A clinician's guide to the recognition and management of dupilumab-associated conjunctivitis. *Drugs R D*, 2019;19:311-318.
17. De Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM *et al.* Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
18. De Beer FSA, Bakker DS, Haeck I *et al.* Dupilumab facial redness: Positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep*, 2019;5:888-891.
19. Raffi J, Suresh R, Botto N *et al.* The impact of dupilumab on patch testing

L'Année thérapeutique

and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82:132-138.

20. Pavel AB, Song T, Kim HJ *et al.* Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1011-1024.
21. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R *et al.* Efficacy and safety of oral Janus Kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019 [Epub ahead of print].
22. Bieber T. Novel therapies based on the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019;17: 1150-1162.
23. 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.
24. Silverberg JI, Pinter A, Pulka G *et al.* Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 145:173-182.
25. 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.

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