

### Nouveautés dans la prise en charge de la dermatite atopique

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous



Édition réalisée en partenariat avec les laboratoires Lilly et avec le soutien institutionnel des laboratoires Uriage.

*Lilly*

**URIAGE**  
EAU THERMALE



# NOTRE ENGAGEMENT EN DERMATOLOGIE

**Permettre aux patients atteints de dermatoses inflammatoires chroniques de vivre leur vie pleinement.**

Perpétuant un héritage de plus de 140 années de recherche et d'innovation, Lilly a pour mission de concevoir et mettre à disposition des patients des thérapies innovantes qui améliorent leur vie.

Les maladies cutanées vont bien au-delà de la peau ! Conscient du fardeau qu'elles représentent au quotidien et de leur impact sur la qualité de vie des patients qui en souffrent, nous développons sans relâche un portefeuille de solutions thérapeutiques afin que chacun puisse vivre sa vie pleinement.

# Nouveautés dans la prise en charge de la dermatite atopique

Rédaction : Dr P. BOGHEN  
Dermatologue, PARIS.

**Printemps, dégel et bourgeonnement, ces termes pourraient s'appliquer à la prise en charge de la dermatite atopique (DA). Le dégel thérapeutique, amorcé en 2018 par l'arrivée d'une biothérapie, le dupilumab, s'amplifie avec la mise à disposition du premier anti-JAK, le baricitinib. Et une floraison de nouvelles molécules se dessine à l'horizon.**

**Parallèlement, d'autres mouvements s'opèrent : la conception de la DA glisse d'une pathologie cutanée à celle de maladie systémique, la prise en charge s'élargit aux composantes non dermatologiques et le ressenti du patient se déplace en position centrale.**

**Qui dit printemps, dit aussi réveil de la rhinite allergique, motif de consultation chez l'allergologue. Il existe une autre raison de lui adresser un patient atteint de DA : la possibilité, en toute saison, d'un eczéma de contact surajouté.**

**Deux spécialistes de ResoEczéma ont proposé, le 8 avril dernier, un travelling sur cet espace verdoyant du traitement de la DA et un arrêt sur images de l'allergie de contact. Ce webinar intitulé "Nouveautés dans la prise en charge de la DA en 2021" a reçu le soutien institutionnel du Laboratoire Lilly et des Laboratoires Dermatologiques d'Uriage.**



## Prise en charge de la DA en 2021

D'après la communication du Dr Marie Jachiet, Hôpital Saint-Louis, Paris.

La révolution dans la prise en charge de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère se poursuit en ce début d'année 2021, avec l'obtention du remboursement du baricitinib et l'extension de l'AMM du dupilumab aux enfants. L'idée d'une maladie systémique fait son chemin et une prise en charge plus globale se profile.

### 1. Les racines du progrès

Les nouveaux traitements éclosent dans le sillage des recherches sur la physiopathologie. La DA est favorisée par un déséquilibre immunitaire complexe,

dominé par l'activation de la voie Th2. Pour rappel, les allergènes qui pénètrent dans la peau à la faveur d'anomalies de la barrière épidermique sont captés par les cellules de Langerhans et dendritiques dermiques, puis présentés aux lymphocytes T CD4 naïfs au niveau ganglionnaire (**fig. 1**) [1]. Les CD4 se différencient alors en lymphocytes Th2 et une chaîne de processus inflammatoires s'initie, puis s'entretient en boucle :

- sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, notamment IL4, IL13 et IL10 ;
- coopération avec les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes et sécrètent des IgE ;

- recrutement de cellules impliquées dans l'allergie, éosinophiles, basophiles et mastocytes ;

- migration dans l'épiderme et stimulation de la sécrétion d'autres molécules pro-inflammatoires, comme la TSLP, l'IL25 et l'IL33.

À un stade plus chronique, les voies Th22 et Th17 interviennent, ainsi que la voie Th1, accessoirement.

### 2. Un iceberg à explorer

La conception de la maladie tend parallèlement à évoluer vers une pathologie



plètent des résultats axés sur les patients (*Patient-Oriented Outcomes* [PRO]), avec recours aux échelles visuelles analogiques (EVA prurit et sommeil). Un questionnaire récemment conçu permet de cerner avec facilité le contrôle des lésions du point de vue du patient (*Atopic Dermatitis Control Tool* [ADCT]).

### 3. Le bouquet thérapeutique au printemps 2021

À l'heure actuelle, trois molécules ont l'AMM dans la DA modérée à sévère :

● **La ciclosporine :**

- immunosuppresseur sans action ciblée sur la physiopathologie de la DA ;
- AMM depuis 1995 dans les formes sévères de l'adulte, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques ;
- prise orale (3-5 mg/kg/j).

● **Le dupilumab :**

- anticorps monoclonal contre les récepteurs de l'IL4 et l'IL3 ;
- AMM en 2018 pour les formes modérées à sévères de l'adulte nécessitant un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications à la ciclosporine ; extension chez l'adolescent au-delà de 12 ans en 2020 et chez l'enfant de 6 à 11 ans début 2021 ;

**Le baricitinib en pratique**

- **Bilan préthérapeutique :**
  - NFS, fonctions rénale et hépatique, CPK, bilan lipidique ;
  - BHCG ;
  - sérologies virales, quantiféron ;
  - mise à jour du carnet vaccinal (vaccin anti-COVID recommandé).
- **Surveillance biologique :**
  - bilan lipidique à M3 ;
  - à la discrétion du prescripteur : NFS, bilan hépatique, ionogramme, urée, créatinine à M1, M3, puis tous les 3 mois.
- **Contre-indications :**
  - infection évolutive ;
  - néoplasie récente ;
  - grossesse ;
  - insuffisance hépatique ou rénale sévère.

- administration par voie sous-cutanée (seringue préremplie ou stylo auto-injecteur ; 300 mg toutes les 2 semaines ; adaptation posologique au-dessous de 60 kg) ;
- profil de tolérance favorable au long cours, selon des données grandissantes, sans immunosuppression ou surrisque de COVID-19.

● **Le baricitinib (encadré) :**

- inhibiteur sélectif et réversible de JAK1 et JAK2, enzymes impliquées dans la transmission des signaux de plusieurs cytokines intervenant dans la DA (IL4, IL13, IL22, IL23, IL31, TSLP, IFN $\gamma$ ) (**fig. 1**) [1] ;
- AMM en octobre 2020 dans le traitement de la DA modérée à sévère chez

l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications à la ciclosporine ;

- prise orale (4 mg/j) ;
- recul d'utilisation en rhumatologie, avec des données de tolérance favorables.

Le méthotrexate (MTX) hors AMM garde une place en cas d'échec ou de contre-indications de ces traitements et a l'intérêt de se prescrire d'emblée en ville.

### 4. Les ramifications décisionnelles

En cas de contrôle insuffisant des lésions, le choix entre ces traitements s'opère chez l'adulte selon les directions suivantes (**fig. 3**) :

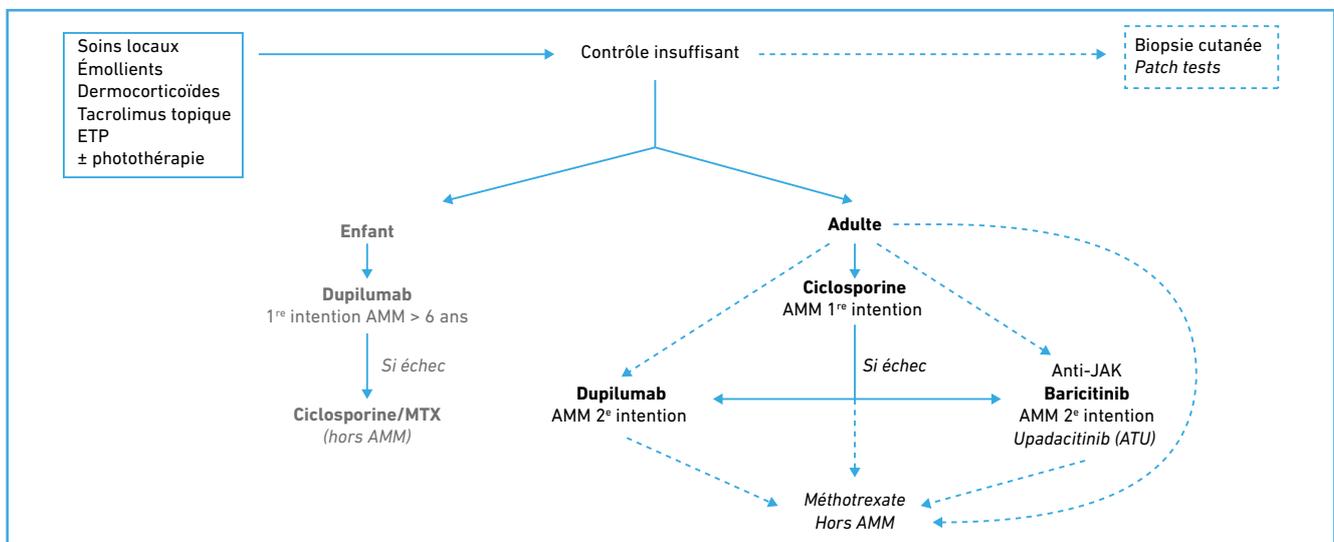


Fig. 3 : Algorithme de prise en charge de la DA début 2021.

- ciclosporine en première intention dans les recommandations;
- dupilumab ou baricitinib en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indications à la ciclosporine;
- méthotrexate hors AMM en cas d'échec aux traitements précédents.

Pour l'instant, aucune étude comparative ne permet de positionner le dupilumab et le baricitinib l'un par rapport à l'autre. Par ailleurs, le contexte de la pandémie de COVID-19 soulève la question d'un passage direct à ces traitements. Chez l'enfant et l'adolescent, le dupilumab se positionne en première intention. La ciclosporine ou le méthotrexate hors AMM sont envisagés en alternative ou en cas d'échec.

### 5. En bourgeon pour demain

**Côté systémiques**, de nombreuses molécules sont en cours de développement,

avec des biothérapies ciblant différentes cytokines impliquées dans la DA : tralokinumab et lébrikizumab (anti-IL13), némolizumab (anti-IL31R), fézakinumab (anti-IL22) et tézépélumab (anti-TSLP thymic). D'autres anti-JAK arrivent aussi : l'upadacitinib (anti-JAK 1) disponible dès maintenant en ATU de cohorte et l'abrocitinib (anti-JAK 1). Les anti-JAK sont en cours d'évaluation chez l'enfant.

**Côté topiques**, un anti-PDE4, le crisaborole, est déjà utilisé aux États-Unis. D'autres traitements locaux novateurs ayant pour principe actif un anti-JAK (tofacitinib, ruxolitinib, cerdulatinib) ou un agoniste AhR (récepteur d'aryl d'hydrocarbène) sont à l'étude.

Le positionnement respectif de ces nouvelles molécules dans la prise en charge de la DA passera par la réalisation d'études comparatives.

### BIBLIOGRAPHIE

1. NODA S, KRUEGER JG, GUTTMAN-YASSKY E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:324-336.
2. BRUNNER PM, SILVERBERG JI, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*, 2017;137:18-25.
3. SILVERBERG JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019;123:144-151.
4. ANDERSEN YMF, ECEBERG A, SKOV L *et al.* Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. *Curr Dermatol Rep*, 2017;6:35-41.



## Dermatite atopique : quand adresser à un (dermato)allergologue ?

D'après la communication du Dr Antoine Badaoui, cabinet libéral, Paris et hôpital Bégin, Saint-Mandé.

On distingue classiquement dermatite atopique (DA) et eczéma de contact allergique, mais l'un n'exclut pas l'autre. Certains indices doivent faire suspecter une sensibilisation surajoutée à la DA et adresser à l'allergologue.

### 1. Quand y penser ?

Les circonstances suivantes feront envisager une demande d'avis :

- localisation nouvelle, notamment à la tête, au cou ou aux mains ;
- site particulier, nouveau ou ancien ;
- eczéma chronique des mains ;
- DA sévère, en particulier avant initiation d'un traitement systémique ;
- échec ou aggravation sous dermocorticoïde ;

- suspicion d'eczéma de contact aux traitements locaux ;
- facteur de contact à l'interrogatoire ;
- comorbidités atopiques.

Les cas cliniques ci-dessous illustrent quelques-unes de ces situations.

### 2. Des solutions aux effets indésirables

Une patiente âgée de 54 ans, au visage habituellement épargné, présente depuis 6 mois des lésions des paupières, du haut des joues, de la commissure labiale droite et de la partie adjacente du menton (**fig. 4**). Cette secrétaire traverse une période de stress liée à un harcèlement professionnel et à la découverte d'une néoplasie chez son conjoint. Le diagnostic s'oriente vers une localisation

cervico-faciale de la DA, favorisée par le contexte. Cependant, les lésions récidivent systématiquement à l'arrêt du traitement par crème à 0,1 % de désionide.

Les **patch tests** se révèlent positifs pour le baume du Pérou et les *fragrance mix I* et *II*, témoignant d'une sensibilisation à des molécules parfumantes (**fig. 5 et 6**). Le test pour le nickel est aussi positif.

À l'interrogatoire, la patiente avoue mordiller un trombone au travail pour se détresser et mentionne par ailleurs l'achat d'un diffuseur d'huiles essentielles 6 mois auparavant.

Les études montrent de fait que le **nickel** et les **parfums** sont **souvent en cause** dans les eczémats de contact du **visage**



Fig. 4: Localisation nouvelle au visage.



Fig. 5: Patch tests posés en batteries (J0).

et des **mains**. Un travail de l'*European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA)* a montré une positivité pour le nickel chez 1/3 environ des patients atteints d'eczéma de contact céphalique, tout comme pour les *fragrance mix I et II* [1]. Au niveau des mains, une sensibilisation est notée avec une fréquence similaire pour le nickel et un peu moindre pour les molécules parfumantes.

### 3. Bar à cosmétiques

Cette seconde patiente, âgée de 27 ans, dont l'atteinte est habituellement limitée

aux plis des coudes et poplités (fig. 7), développe depuis 1 an des lésions des paupières, du pourtour de la bouche et des lèvres (fig. 8). Elle apporte pour la réalisation des tests plus d'une vingtaine de produits dont 3 émoullissants, 2 crèmes réparatrices, autant d'antiseptiques et dermocorticoïdes, 3 produits d'hygiène bucco-dentaire, 2 sticks labiaux, du beurre de karité, de la vaseline... assortis d'une crème de jour et d'un shampoing.



Fig. 7: Atteinte classique des plis des coudes et des creux poplités.



Fig. 6: Lecture des patch tests (J2 et J4).



Fig. 8: Lésions céphaliques inhabituelles.



Fig. 9 : A : Patch tests positifs pour le baume du Pérou, le fragrance mix I et le limonène. B : Patch tests positifs pour la propolis et le stick à lèvres.



Fig. 10 : ROAT (test d'application répété) positif pour le dentifrice.

Les patch tests sont positifs pour le baume du Pérou, le fragrance mix I et le limonène. Cette molécule parfumante est un allergène émergent présent dans de nombreux cosmétiques. Sont également positifs les tests pour la propolis et le stick à lèvres bio qui en contient (fig. 9).

La positivité pour le dentifrice étant douteuse, il lui est demandé d'effectuer un ROAT (Repeated Open Application Test: application du produit matin et soir sur le pli du coude, sur une surface de 5 x 5 cm), qui s'avère aussi positif (fig. 10).

L'expérience montre que les patients atopiques utilisent souvent de nombreux cosmétiques, ce qui augmente leur risque de sensibilisation.

#### 4. Du bio, du bon, du balai ?

Dans le cas suivant, il s'agit d'un enfant de 9 ans (fig. 11) qui présente des lésions uniquement des creux poplités depuis l'âge de 2 ans. Son tableau s'aggrave

depuis 3 mois, avec des localisations nouvelles au tronc, notamment en bas du dos, et sur les membres, d'aspect plus nummulaire. Les tests révèlent une sensibilisation au limonène et au linalool, présents dans la composition du gel douche bio familial.

Les cosmétiques bio et huiles essentielles, souvent perçus comme plus naturels, sont de grands pourvoyeurs d'eczéma de contact, via les parfums notamment.

#### 5. Corticoïdes dans la cible

Chez ce patient de 32 ans, les lésions de DA s'aggravent depuis le confinement et



Fig. 11 : Atteinte récente de zones d'habitude indemnes.

le contexte anxiogène de la COVID-19. L'eczéma, initialement localisé au niveau des plis des coudes et des genoux, s'étend aux membres supérieurs et au tronc. **Divers corticoïdes locaux** (crèmes au désônide, à la bétaméthasone, à l'acéponate d'hydrocortisone et au propionate de clobétasol) ont eu une efficacité initiale, suivie d'un **échappement**, voire d'une **aggravation** (fig. 12).

Les tests (dernière lecture à J7) révèlent une allergie aux molécules mêmes de ces corticoïdes. Leur aspect est caractéristique: le centre est négatif du fait de l'action anti-inflammatoire du produit et l'eczéma visible en bordure (**effet edge**) (fig. 13).

La diflucortolone présente moins d'allergies croisées avec les autres dermocorticoïdes et peut être essayée en pareil cas, ou bien le tacrolimus topique.



Fig. 12: Extension des lésions et échec des dermocorticoïdes.



Fig. 13: Effet edge: positivité en bordure des tests avec les dermocorticoïdes.



Fig. 14: *Angry back*.

Dans d'autres observations, l'agent causal est un excipient du dermocorticoïde, par exemple le propylène glycol.

## 6. Beware of the angry back!

Coller sur le dos des *patches* avec des allergènes ou irritants potentiels peut être mal supporté sur une peau lésionnelle et entraîner une poussée d'eczéma qui ne témoigne pas d'une allergie tout en rendant impossible la lecture des tests (**angry back**, dos en colère!) (fig. 14). Si la réalisation d'un bilan allergologique semble utile à un moment ou un autre pour toutes les DA sévères, l'urgence est de traiter, notamment en cas d'atteinte dorsale, avec mise en route d'un traitement systémique si besoin. Les tests sont réalisés dans un second temps.

## 7. Tester sous systémique?

Les travaux sur le sujet et l'observation clinique laissent penser qu'il est possible de réaliser des *patch tests* sous traitement systémique. Dans une étude effectuée chez des patients sous immunosuppresseurs pour d'autres indications qu'une DA, les tests réalisés pour des eczémas de contact se sont montrés positifs chez 3/4 des patients sous méthotrexate et un peu moins de la moitié sous ciclosporine [2].



Fig. 15 : Échappement sous dupilumab : plusieurs *patch tests* positifs.

Un autre travail a comparé les résultats des *patch tests* avant et après mise sous dupilumab [3] : les tests sont restés positifs sous traitement dans 64 % des cas. La persistance d'une positivité pour un composé pertinent semble logique, le dupilumab agissant sur la voie Th2, alors que l'eczéma de contact relève davantage de la voie Th1.

Enfin, deux observations illustrent l'utilité de rechercher, si besoin, une sensibilisation surajoutée chez des patients traités par dupilumab :

>>> Un homme de 65 ans a développé une DA à l'âge adulte, d'aggravation progressive et corticodépendante. Hypertendu, il est mis sous dupilumab avec une bonne efficacité initiale, sui-

vie d'un échappement. Plusieurs *patch tests* se révèlent positifs. Leur comparaison au bilan allergologique antérieur montre la persistance d'une positivité pour le nickel, le chrome, le cobalt, les isothiazolinones et d'autres conservateurs formaldéhyde et libérateurs de formol, ainsi qu'une sensibilisation à de nouveaux allergènes (fig. 15).

>>> Un second patient, âgé de 45 ans, est mis sous dupilumab en raison de l'aggravation de sa DA dans un contexte de perte d'emploi. Il présente une quasi-rémission, excepté au niveau des pieds et des chevilles. Les *patch tests* sont positifs pour le *mercapto mix*, le mercaptobenzothiazole et le *thiuram mix*, allergènes contenus dans les chaussures.



Fig. 16 : Lésions rebelles des pieds et chevilles sous dupilumab : *patch tests* positifs aux *mercapto mix*, mercaptobenzothiazole et *thiuram mix*.

On ne dispose pas de données pour l'instant pour les anti-JAK (fig. 16).

## BIBLIOGRAPHIE

1. OOSTERHAVEN JAF, UTER W, ABERER W *et al.* European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2019;80:263-272.
2. WEE JS, WHITE JML, McFADDEN JP *et al.* Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis*, 2010;62:165-169.
3. RAFFI J, SURESH R, BOTTO N *et al.* The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:132-138.

# URIAGE

EAU THERMALE

NOUVEAU



SOIN SOS

SÈCHESSES SÈVÈRES

## Xémose

POUR UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DES  
**PEAUX À TENDANCE ATOPIQUE**  
ET AUTRES XÉROSES

**EFFICACITÉ CLINIQUE**  
SUR PEAUX À TENDANCE ATOPIQUE

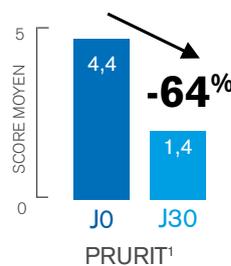


ÉRYTHÈME<sup>1</sup>

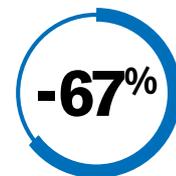


LÉSIONS  
DE GRATTAGE<sup>1</sup>

**DIMINUE INSTANTANÉMENT LE PRURIT**



PRURIT<sup>1</sup>



DURÉE ESTIMÉE  
DES DÉMANGEAISONS<sup>2</sup>

**LE COEUR DE FORMULE XÉMOSE**



+ BEURRE DE KARITÉ

+ HUILE D'ILLIPÉ

<sup>1</sup>Apaise en moins de 60 sec: étude clinique sous contrôle dermatologique, 27 sujets présentant une peau sèche et du prurit, auto-évaluation après application unique de Xémose Brume SOS.

Étude Clinique 39 Sujets (29 adultes et 10 enfants) après application quotidienne de Xémose Brume SOS pendant 30 jours : 1. évaluation par le médecin dermatologue ou pédiatre 2. auto-évaluation par l'utilisateur ou par les parents



## ResoConnex UNE APPLICATION de partage de cas collaborative

### FACILE D'UTILISATION

- 1 Télécharger ResoConnex  
via *App Store* ou *Google Play*
- 2 Créer votre compte en quelques secondes  
identifiant et mot de passe
- 3 Se connecter une fois votre compte validé  
un mail de confirmation vous sera adressé



### NAVIGUER SUR L'APPLICATION

- Gérer votre profil
- Poster un cas avec ou sans photo
- Commenter un cas
- Utiliser la messagerie privée  
*sécurisée pour communiquer sur un cas avec vos confrères*

### NOUVEAUTÉS

- Disponible sur tablette
- Rester informé chaque mois de l'actualité thérapeutique et environnementale grâce à la fonctionnalité **ACTUS**



### SÉCURISÉE

Les données personnelles et les données de santé sont protégées et la loi européenne, RGPD (règlement général sur la protection des données) du 25 mai 2018 vient renforcer la protection des droits des personnes. ResoConnex vous permet d'échanger dans le respect de ces nouvelles normes.

#### Ce renforcement est essentiellement basé sur :

- Une conformité basée sur la transparence et la responsabilisation
- Les responsabilités partagées et précises



### GRATUITE

RESO promeut la formation accessible à tous les dermatologues et professionnels de santé dans un esprit confraternel et convivial pour améliorer la prise en charge des patients et le parcours de soins.