

Mises au point interactives – Allergo. et environnement



D. STAUMONT-SALLÉ
Service de Dermatologie,
CHU LILLE – U1286
Inserm, Institute for
Translational Research in
Inflammation (INFINITE),
Université de Lille ;
Groupe de recherche
sur l'eczéma atopique
(GREAT), Groupe de
recherche en Dermato-
Allergologie (GERDA),
Société française de
Dermatologie (SFD).

Quoi de neuf dans la physiopathologie des eczémas ?

De nouveaux traitements sont enfin disponibles pour la prise en charge de la dermatite atopique (DA) et l'eczéma des mains (ECM). Ces approches innovantes nous font progresser dans la connaissance de la physiopathologie complexe des eczémas.

Quoi de neuf dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA) ?

1. Microbiome cutané

La DA est caractérisée par une dysbiose cutanée, comme de nombreuses autres dermatoses inflammatoires chroniques. Les altérations du microbiote cutané sont d'ailleurs intégrées dans la définition des endotypes de la DA (on parle d'*ecologic dermatotypes*). Le rôle du staphylocoque doré est bien connu dans le déclenchement et la pérennisation de la réaction inflammatoire de type 2 au cours de la DA. Une très belle étude longitudinale d'une grande cohorte d'enfants atteints de DA a démontré qu'il existait une corrélation entre la colonisation de la peau par le staphylocoque doré et le niveau de déficit en filaggrine et donc un lien entre dysbiose et altération de la barrière cutanée. En outre, les patients présentant un profil de colonisation chronique de la peau par le staphylocoque doré ont une DA plus sévère et sont plus à risque de développer des sensibilisations allergéniques [1]. La restauration d'un microbiote cutané normal et diversifié pourrait ainsi à l'avenir faire partie

de l'arsenal thérapeutique dans la DA. Plusieurs équipes ont tenté la réalisation de greffes de bactéries commensales chez des patients atteints de DA, mais les résultats sont encore très préliminaires. Une équipe japonaise a conduit une étude de phase 1 avec un traitement topique par la bactérie commensale *staphylococcus hominis* souche A9 ; une diminution significative du portage en staphylocoque doré a été observée, mais sans impact sur la sévérité de la DA dans cette étude préliminaire [2]. Cette approche originale est à suivre de près.

2. Immunité innée : alarmines et inflammasome

Les alarmines, comme la TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) et les IL (interleukines)-25 et 33 sont des molécules impliquées de manière très précoce dans la réponse inflammatoire caractérisant la DA et l'asthme. La stratégie visant à cibler la TSLP est efficace dans l'asthme mais pas dans la DA. L'IL-33 semblait être une cible intéressante dans la DA, puisque produite de manière précoce lors de la poussée. L'étokimab [3], anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-33, doit encore faire la preuve de son efficacité dans cette pathologie. Quant aux anticorps monoclonaux dirigés contre des protéines de l'inflammasome (IL-1, IL-36 et leurs récepteurs), ils ont démontré leur intérêt dans le psoriasis pustuleux et l'hidradénite suppurée, mais pas dans la DA.

3. Immunité adaptative : voie OX40-OX40 ligand

Le couple immunologique OX40 (présent sur les lymphocytes T) et OX40L

(exprimé par les cellules présentatrices d'antigène) est mis en jeu de manière précoce dans la réponse immune et il est essentiel pour l'expansion, la survie et la fonction (production de cytokines) des lymphocytes de type Th2 mais aussi Th1, Th17 et Th22. Cibler OX40 ou OX40L est donc une piste intéressante pour inhiber précocement et durablement la réponse inflammatoire dans la DA, y compris chez des patients ayant des endotypes pas exclusivement Th2. Le rocatinlimab (anticorps anti-OX40) et l'amlitelimab (anticorps anti-OX40L) [4] ont montré des résultats prometteurs dans le contrôle de la DA dans des essais de phase II. Des études de phase III sont en cours.

4. Voies du prurit

Outre l'interleukine 31 (dont le récepteur est ciblé par une biothérapie, le nemolizumab), de nombreuses voies ont été identifiées dans les mécanismes du prurit lié à la DA. Les pistes les plus prometteuses sur le plan thérapeutique ciblent le récepteur de l'oncostatine M, les récepteurs de l'histamine de type 4 et le récepteur TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*) [5].

5. Épigénétique

L'épigénétique concerne les modifications réversibles de l'activité des gènes, par exemple les gènes impliqués dans la fonction barrière cutanée ou dans la réponse inflammatoire, qui sont induites par l'environnement dans lequel se trouve la cellule et qui ne sont pas liées à une modification de la séquence d'ADN. Ces modifications de l'expression des gènes ont été observées dans la DA, par

des mécanismes de méthylation notamment [6]. Une meilleure connaissance de ces mécanismes et leur prévention pourraient être utiles pour prévenir l'impact de l'environnement sur la sévérité voire le développement de la DA.

Quoi de neuf dans la physiopathologie de l'eczéma chronique des mains (ECM) ?

L'ECM correspond à un cadre nosologique très hétérogène, avec de multiples causes souvent intriquées. Une classification en trois grandes catégories est actuellement utilisée : la dermatite de contact irritative (liée à une dégradation de la barrière cutanée favorisée par l'exposition prolongée à l'eau et/ou à des produits irritants, détergents...); la dermatite de contact allergique (liée à une réaction d'hypersensibilité retardée vis-à-vis de substances chimiques comme les métaux, les caoutchoucs...); et l'eczéma des mains atopique (représentant en réalité plus de 50 % des cas). Cette classification est cependant arbitraire, car il n'est pas toujours facile en pratique de distinguer ces trois formes d'ECM chez un même patient. En outre, ces différentes formes d'ECM répondent sans doute à des mécanismes physiopathologiques différents qui vont justifier le développement de médicaments avec des cibles différentes. Le challenge des années à venir sera de trouver des méthodes non invasives et faciles à utiliser en routine pour caractériser le profil immunologique (voire génétique) de nos patients. Cela pourrait être la place de l'analyse transcriptomique de l'expression de gènes codants pour des cytokines ou leurs récepteurs (impliqués dans la réponse inflammatoire) ou des protéines

de différenciation kératinocytaire (impliquées dans la fonction barrière cutanée) à partir de prélèvements des couches superficielles de la peau par la méthode dite "tape stripping". Cette analyse de l'endotype de l'ECM permettra de mieux classer les différentes formes d'ECM sans *a priori* et de définir le meilleur traitement pour chaque patient dans un souci de médecine personnalisée. Parmi les molécules en voie de développement dans l'ECM, citons le dupilumab, les inhibiteurs de JAK topiques (delgocitinib [7]) ou oraux (gusacitinib [8]) et les inhibiteurs de phosphodiesterase 4 topiques (roflumilast, en cours de développement dans la DA [9]).

Conclusion

Il y a encore des défis à relever pour améliorer la compréhension de la physiopathologie des eczémas, que ce soit pour leur diagnostic, en ce qui concerne l'ECM notamment, ou pour leur traitement. Les nouveaux traitements disponibles dans l'indication DA et bientôt ECM vont nous faire progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces dermatoses. La recherche translationnelle va nous permettre de mieux identifier les différents types d'eczémas, et à l'avenir, nous devons nous approprier ces approches en routine pour traiter avec précision les différents types d'eczéma.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAHAL A, CHANG WC, ALMASRI C *et al.* Temporal relationships between *Staphylococcus aureus* colonization, filaggrin expression, and pediatric atopic dermatitis. *Allergy*, 2023. Online ahead of print.
2. NAKATSUJI T, HATA TR, TONG Y *et al.* Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial. *Nat Med*, 2021;27:700-709.
3. CHEN YL, GUTOWSKA-OWSIK D, HARDMANET CS *et al.* Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci Transl Med*, 2019; 11:eaax2945.
4. WEIDINGER S, BIEBER T, CORK MJ *et al.* Safety and efficacy of amltelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2023; 189:531-539.
5. PARK CW, KIM BJ, LEE YW *et al.* Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: Phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1340-1347.
6. AKHTAR S, ALSAYED RKME, AHMAD F *et al.* Epigenetic control of inflammation in Atopic Dermatitis. *Sem Cell Dev Biol*, 2024;154:199-207.
7. WORM M, THYSSEN JP, SCHLIEMANN S *et al.* The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose response in chronic hand eczema in a 16-week randomized phase IIb trial. *Br J Dermatol*, 2022;187:42-51.
8. JIMENEZ PA, SOFEN HL, BISSONNETTE R *et al.* Oral spleen tyrosine kinase/Janus Kinase inhibitor gusacitinib for the treatment of chronic hand eczema: Results of a randomized phase 2 study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;89:235-242.
9. GOODERHAM MJ, KIRCIK LH, ZIRWAS M *et al.* Patients with atopic dermatitis: randomized, double-blind, phase 2 proof of concept study. *J Drugs Dermatol*, 2023;22:139-147.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Investigatrice et/ou oratrice et/ou consultante pour Amgen, Galderma, Leo Pharma et Sanofi-Regeneron.