

## L'Année thérapeutique

# Quoi de neuf dans les dermatoses allergiques ?



**O. BAYROU,**  
Hôpital Tenon, PARIS.

### ■ Dermatite atopique

#### 1. Facteurs favorisants et facteurs protecteurs

##### >>> Le sevrage précoce prévient la dermatite atopique

Des études récentes ont montré qu'une diversification trop tardive des aliments solides pouvait augmenter le risque de dermatite atopique [1]. Une grande étude italienne cas-témoins appariés portant sur 451 enfants atteints de dermatite atopique (DA) et 451 contrôles va dans ce sens en montrant un effet protecteur du sevrage. Le sevrage était défini comme l'introduction des aliments solides au 4<sup>e</sup> et au 5<sup>e</sup> mois de vie. Les enfants sevrés au 4<sup>e</sup> mois avaient un risque diminué de DA (OR [Odds ratio]: 0,41; IC [intervalle de confiance] 95 % : 0,20-0,87) en comparaison de ceux recevant un allaitement maternel exclusif. Les enfants sevrés au 5<sup>e</sup> mois avaient un risque également diminué (OR : 0,39; IC 95 % : 0,18-0,83). Cet effet protecteur était observé avec ou sans antécédents familiaux d'atopie. Les Odds ratios pour l'introduction d'un

grand nombre d'aliments solides différents aux 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> mois étaient respectivement de 0,30 (IC 95 % : 0,11-0,81) et 0,44 (IC 95 % : 0,21-0,91).

Selon les auteurs, l'hypothèse hygiénique selon laquelle les infections protègent des allergies en empêchant l'apparition d'une immunité Th2 pourrait expliquer l'augmentation du risque de DA constatée chez les enfants nourris exclusivement au sein. Le lait maternel contient de nombreux facteurs anti-infectieux qui protègent des infections. Les résultats de l'étude montrent que la diversification alimentaire précoce, dans les 4 à 5 premiers mois de vie, apporte une grande diversité allergénique durant cette période critique et permet une maturation immunitaire digestive et une tolérance orale. Cela est en accord avec une étude antérieure qui avait montré que la diversification alimentaire pendant la 1<sup>re</sup> année de vie augmentait l'expression du transcrit de *Forkhead box protein 3*, un marqueur des lymphocytes T régulateurs FoxP3 + qui inhibent le *switch* IgE.

##### >>> Dureté et chlore de l'eau du robinet

Des études anglaises, espagnoles et japonaises avaient déjà montré le lien entre eau dure (riche en carbonate de calcium) et DA. Mais aucune étude n'avait encore observé cette association chez le très jeune enfant. Une équipe anglaise a étudié, chez 1 303 enfants de moins de 3 mois, la teneur en chlore et en carbonate de calcium de leur eau du robinet, la présence d'une DA, la présence de mutations du gène de la filaggrine et la perte insensible en eau [2]. L'Odds ratio pour la DA était de 1,87 en cas de calcium élevé et chlore bas, 1,46 en cas de calcium bas et chlore élevé et 1,61 en cas de

calcium et chlore élevés. Le risque de DA au 3<sup>e</sup> mois de vie était donc augmenté en cas d'eau dure. La présence d'une mutation de la filaggrine augmentait encore ce risque mais de manière non significative. L'exposition au chlore augmentait le risque de DA de 46 % mais de façon non significative.

Le carbonate de calcium pourrait directement affecter l'intégrité de l'épiderme en favorisant la xérose et l'inflammation. De plus, l'alcalinité pourrait jouer un rôle délétère supplémentaire. Plus l'eau du robinet est chargée en carbonate de calcium, plus elle est alcaline et plus son pH augmente. L'augmentation du pH du *Stratum corneum* augmente l'activité protéasique qui entraîne la désagrégation des cornéodesmosomes et diminue la synthèse des lipides lamellaires. Tous ces facteurs contribuent à l'altération de la fonction barrière de l'épiderme. Cette hypothèse est renforcée par les résultats montrant que l'association entre eau dure et augmentation de la perte insensible en eau est plus importante chez les enfants qui ont une mutation du gène de la filaggrine. Une autre hypothèse pathogénique reposerait sur les changements induits par les eaux dures sur le microbiome cutané.

Du chlore est systématiquement ajouté à l'eau du robinet. Des études antérieures avaient déjà montré une corrélation entre la teneur en chlore de l'eau du robinet et la prévalence de la DA chez les enfants de 6 à 11 ans. Le fait que des eaux riches en chlore et pauvres en calcium augmentent le risque de DA pourrait expliquer l'absence d'efficacité des adoucisseurs d'eau dans la diminution de la DA au cours de la *Softened Water Eczema Trial study*. Les adoucisseurs d'eau dans cette étude étaient constitués d'une résine

## I L'Année thérapeutique

polystyrène synthétique qui enlève les ions calcium et magnésium de l'eau du robinet pour les remplacer par des ions sodium. Ces échangeurs d'ions n'avaient que peu d'effet pour retirer les chlorures. Pour les retirer complètement, il aurait été nécessaire d'utiliser des filtres à base de charbon.

### >>> Baisse de l'activité physique et sportive

Au moins trois raisons peuvent expliquer que les patients atteints de DA ont moins d'activité physique. Premièrement, la chaleur et la transpiration sont des facteurs aggravants classiques de DA. Deuxièmement, la présence d'eczéma sur les mains et les pieds peut limiter l'activité physique. Enfin, la fatigue, les troubles du sommeil et la dépression peuvent engendrer un ralentissement physique. Il avait été déjà mis en évidence que les patients atteints de DA avaient moins d'activité physique intense ou soutenue, mais il s'agissait de données venant de l'interrogatoire et non de données objectives.

Une équipe américaine a évalué objectivement l'activité physique de ces patients grâce à un actigraphie, dispositif placé sur la hanche droite et enregistrant les mouvements [3]. Celui-ci était laissé 7 jours puis retiré avant le coucher et avant les activités aquatiques. Un total de 3 252 adultes de 18 à 85 ans, dont 344 atopiques, ont été inclus dans l'étude. La DA était associée à une moindre "activité physique moyenne" ainsi qu'à une moindre "activité physique moyenne à forte". En revanche, elle n'était pas associée à une activité physique sédentaire ou faible. L'analyse des résultats avait montré qu'il manquait des données dans certains groupes de population : il s'agissait avant tout des femmes, des Noirs, des sujets de faible niveau scolaire et des patients ayant un indice de masse corporelle > 35 ou < 18. Même en excluant ces groupes de population, l'association avec une baisse moyenne de l'activité physique était toujours présente. La

diminution de l'activité physique pourrait être une raison supplémentaire de l'augmentation du risque des accidents cardiovasculaires chez les patients souffrant de DA.

### >>> Tabagisme

Une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées à partir de 86 enquêtes observationnelles publiées dans la littérature concernant l'association DA et tabac [4]. Au total 12,9 % (1,2 %-50 %) des fumeurs actifs, 15,3 % (0,9 %-56,8 %) des fumeurs passifs au domicile et 15,4 % (2,3 %-34 %) des enfants dont la mère avait fumé pendant la grossesse ont été diagnostiqués DA ancienne ou actuelle.

La DA était associée à un tabagisme actif (OR : 1,87 ; IC 95 % : 1,32-2,63). Cette association était constatée chez l'adulte (OR : 1,30 ; IC 95 % : 1,06-1,59) et chez l'enfant (OR : 2,19 ; IC 95 % : 1,34-3,57). Elle était observée sur tous les continents : Amérique du Nord (OR : 1,66 ; IC 95 % : 1,42-1,93), Asie (OR : 1,74 ; IC 95 % : 1,05-2,88), Afrique (OR : 8,41 ; IC 95 % : 3,66-19,32), Europe (OR : 1,91 ; IC 95 % : 1,16-3,13).

La DA était associée à un tabagisme passif au domicile (OR : 1,18). Cette association était plus importante chez l'adulte (OR : 3,62) que chez l'enfant (OR : 1,15).

De façon surprenante, la DA n'était pas associée au tabagisme maternel durant la grossesse (OR : 1,06 ; IC 95 % : 0,80-1,40). Seules les études asiatiques montraient une association positive (OR : 1,59 ; IC 95 % : 1,28-2,03). L'absence de prise en compte de facteurs confondants tels que l'ethnie, l'éducation ou le niveau socio-culturel pourrait peut-être expliquer cette absence d'association.

Les raisons de l'association tabagisme et DA ne sont pas encore parfaitement élucidées. Toutefois, il a été montré que le tabac a de nombreux impacts immunologiques et altère la barrière épidermique.

## 2. Facteurs néonataux

### >>> Adiposité néonatale

Une équipe irlandaise a mené une enquête prospective pendant 12 mois sur 1 537 enfants afin d'identifier les facteurs néonataux de risque d'apparition d'une DA [5]. Deux facteurs de risque ont été identifiés : l'atopie maternelle (OR : 2,99 ; IC 99 % : 1,35-6,59 ; p = 0,0004) et la masse grasse (évaluée par pléthysmographie par déplacement d'air) du 80<sup>e</sup> percentile ou plus au jour 2 (OR : 2,31 ; IC 99 % : 1,02-2,25 ; p = 0,009). Les autres facteurs étudiés n'augmentaient pas le risque de DA : niveau socio-culturel, tabagisme, indice de masse corporelle, mode d'accouchement, alimentation de l'enfant, diversification alimentaire, animaux domestiques, vitamine D chez la mère pendant la grossesse et à la naissance.

### >>> Facteurs de risque néonataux danois

Une étude rétrospective menée sur 85 743 enfants danois ayant eu une DA dans les 5 premières années de leur vie a montré le facteur légèrement favorisant de l'ictère néonatal (IRR [*Incidence rate ratios*] : 1,13 ; IC 95 % : 1,06-1,21) [6]. Cette augmentation pourrait être liée à l'effet inhibiteur de la bilirubine non conjuguée sur l'IL2 qui favorise l'immunité Th1. L'ictère favoriserait ainsi, par effet de balance, la voie Th2 (allergique). En revanche, les traitements par lumière bleue n'avaient aucune incidence sur la DA. La naissance avant terme (28-36 semaines) diminuait le risque de DA (IRR : 0,77 ; IC 95 % : 0,71-0,83). Les naissances post-terme (> 40 semaines) présentaient au contraire une augmentation du risque (IRR : 1,16 ; IC 95 % : 1,07-1,26). Les enfants de bas poids de naissance (> 2 499 g) avaient une augmentation significative du risque de DA (IRR : 0,68 ; IC 95 % : 0,61-0,75). Ces résultats vont dans le même sens que l'étude précédente. Les enfants nés en automne et en hiver avaient plus de risques de souffrir d'une DA. Les enfants nés au printemps

avaient le risque le plus faible. Les températures froides, la faible humidité de l'air et la diminution de l'exposition UV peuvent expliquer cette prédominance pendant les saisons froides. Il a été montré de plus que les enfants nés en automne avaient plutôt un profil Th2 avec une augmentation de l'IL13 et des éosinophiles.

### >>> DA, obésité, leptine et adiponectine

De nombreuses études ont montré un lien clinique entre obésité et DA. Une explication physiopathologique serait la perte de tolérance immunitaire induite par les adipokines. Une équipe coréenne a étudié les corrélations entre la sévérité de la DA, l'indice de masse corporelle et les adipokines à partir de 64 patients âgés de 1 à 46 ans. Il existait une corrélation positive entre IMC et SCORAD (*Scoring atopic dermatitis*) et entre IMC et IgE totales. Il existait une corrélation négative entre IgE totales et adiponectine. IMC et leptine avaient une corrélation positive. IMC et adiponectine avaient une corrélation inverse. Les taux d'adiponectine étaient plus élevés dans les DA extrinsèques que dans les DA intrinsèques [7].

Le tissu adipeux des obèses génère des facteurs inflammatoires systémiques : cytokines, chémokines et adipokines. Parmi les adipokines, la leptine a une action pro-inflammatoire touchant à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Elle favorise la survie des lymphocytes T. Elle stimule les cytokines pro-inflammatoires : TNF $\alpha$ , interféron  $\gamma$ , interleukines 2, 6 et 12. L'adiponectine a, au contraire, des effets anti-inflammatoires. Elle est diminuée dans l'obésité et dans la DA. Dans l'asthme associé à l'obésité, l'hyperréactivité bronchique induite par des taux élevés de leptine et des taux bas d'adiponectine est considérée comme l'un des mécanismes étiologiques importants.

### >>> Détresse maternelle prénatale

La détresse maternelle prénatale est connue pour augmenter les maladies

allergiques, notamment l'asthme. Afin d'évaluer son impact sur l'apparition de la DA, une équipe coréenne a évalué le niveau de détresse par des questionnaires mesurant la dépression et l'anxiété chez des femmes enceintes à 36 semaines de gestation [8]. La DA était évaluée à 6 mois, 1, 2, 3 et 4 ans. Dans le but d'explorer la responsabilité du stress, des stéroïdes et des radicaux libres oxygène, étaient dosés dans le placenta la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (enzyme convertissant le cortisol actif en une forme inactive) et le glutathion, et à l'âge de 1 an les IgE totales. La détresse maternelle prénatale augmentait le risque de DA d'un facteur de 1,31 en cas de dépression et d'un facteur de 1,41 en cas d'anxiété. La détresse maternelle prénatale diminuait le glutathion placentaire, surtout chez ceux qui développaient ultérieurement une DA, réduisait la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 et augmentait les IgE totales à 1 an.

Ainsi, les fœtus des mères en détresse prénatale sont chroniquement exposés *in utero* aux corticoïdes et au stress oxydatif. Les taux bas placentaires de 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 exposent le fœtus à des taux excessifs de cortisol. Les taux bas de glutathion exposent le fœtus au stress oxydatif. De plus, les taux élevés de glucocorticoïdes activent la production de radicaux libres en inhibant l'utilisation du glucose. Le stress oxydatif est encore accru en raison de l'inhibition de nombreuses enzymes anti-oxydantes. Les enfants de mères non stressées ont au contraire des taux plus élevés de 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2. Les relations entre hypercortisolémie, augmentation du stress oxydatif et apparition d'une DA sont peu claires : effet de l'hypercortisolémie sur le système immunitaire ? altérations kératinocytaires induites par le stress oxydatif ?

### >>> Dépression du *post-partum*

La dépression du *post-partum* est une des complications les plus fréquentes

du *post-partum*. Elle survient dans 13 à 19 % des cas. Les 6 premiers mois après l'accouchement constituent une période à haut risque pour la dépression. Les mères déprimées témoignent de moins d'affection et sont moins réactives aux sollicitations de leur enfant. Leurs nourrissons passent plus de temps à se plaindre et à pleurer. Ils présentent plus de comportements de stress que leurs congénères nés de mères non déprimées. Le stress des 6 premiers mois de vie est associé à une fréquence plus élevée d'asthme, une augmentation du TNF $\alpha$ , une baisse d'interféron  $\gamma$  et une augmentation de la réponse proliférative aux acariens. Ces enfants pourront présenter ultérieurement un risque plus élevé de dépression et un retard des acquisitions mentales.

Jusque-là, les effets sur l'asthme étaient bien documentés mais les données concernant l'influence sur la DA étaient insuffisantes. Une équipe taïwanaise a analysé l'impact de la dépression du *post-partum* sur l'apparition d'une DA sur 24 400 paires mère-enfant. La prévalence de la DA était de 10,5 %. La dépression du *post-partum* augmentait le risque de DA (aOR : 1,42 ; IC 95 % : 1,21-1,66) [9].

## 3. Pollution

### >>> Particules d'échappement diesel et *Aryl hydrocarbon receptor*

Les particules d'échappement du diesel représentent une part importante de la pollution aérienne. Elles sont constituées d'hydrocarbures polycycliques aromatiques tels que le DMBA (7,12-dimethylbenzanthracène). L'*Aryl hydrocarbon receptor* (AhR) est un récepteur cytoplasmique se liant à de nombreux produits chimiques de bas poids moléculaire : dioxines, benzopyrènes, photoproduits du tryptophane et des bioproduits dérivés de *Malassezia*. Après la liaison avec son ligand, l'AhR cytoplasmique est transloqué dans le noyau et régule l'expression de nom-

## I L'Année thérapeutique

breux gènes, notamment *CYP1A1*. La protéine produite *CYP1A1* induit la production de radicaux libres, des altérations de l'ADN et des cytokines inflammatoires. C'est l'activation persistante de ce récepteur par la dioxine qui induit la chloracné.

Une équipe japonaise a montré sur un modèle murin que l'activation de l'AhR des kératinocytes par l'application percutanée de particules de diesel ou DMBA induit le gène de l'artémimine et l'apparition de lésions cutanées analogues à une DA. L'artémimine est un facteur neurotrophique. Elle favorise la prolifération des fibres nerveuses et augmente l'expression de TRPV1 (récepteur à la capsaïcine) et de TRPA1 (récepteur wasabi) dans les nerfs périphériques cutanés. L'artémimine semble être responsable de l'allokinésie *via* TRPV1. L'allokinésie est un phénomène sensitif constaté dans la DA se traduisant par un prurit après une stimulation mécanique qui, chez un sujet sain, aurait été responsable d'une sensation non prurigineuse. Ainsi, un lien entre particules de diesel et DA est établi : le DMBA est résistant à la dégradation *in vivo* et induit l'activation persistante de l'AhR avec pour conséquence la production d'artémimine. C'est la preuve, pour les auteurs japonais, que le prurit source de lésions chroniques de grattage suffit à entraîner une DA dans ce modèle murin. Tout en reconnaissant qu'il reste à démontrer que l'axe AhR-artémimine joue réellement un rôle cliniquement aggravant dans les DA humaines, ils suggèrent que l'action sur l'AhR pourrait être une voie thérapeutique intéressante pour soulager le prurit de la DA [10, 11].

À l'opposé de l'action favorisant le prurit et aggravant la DA, l'activation de l'AhR pourrait au contraire être bénéfique pour la DA en favorisant l'intégrité de la barrière épidermique. L'absence d'AhR ou son absence d'activation par un régime dépourvu de végétaux chez la souris se traduit par une baisse de la cohésion kératinocytaire et une diminution des gènes de la barrière épidermique.

L'adjonction d'un ligand de l'AhR, l'indole-3-carbinol, permet de restaurer chez la souris la barrière épidermique. Le produit est toutefois toxique s'il est consommé à long terme. Il faudra donc, avant d'en faire une arme thérapeutique, trouver la dose minimale efficace [12].

### >>> Formaldéhyde aéroporté et anomalie de la barrière

Le formaldéhyde est produit par la combustion du fuel des transports et par les matériaux de construction et de consommation. L'exposition au formaldéhyde peut résulter d'une inhalation, d'une ingestion ou d'un contact. Des études épidémiologiques avaient montré le rôle aggravant de l'exposition au formaldéhyde dans la DA, mais aucune publication n'avait encore établi de lien direct. Dans ce but, une équipe coréenne a exposé à du formaldéhyde aéroporté à basse concentration pendant 2 heures la peau de l'avant-bras de 41 patients atteints de DA et 34 contrôles. La perte insensible en eau et le pH ont été mesurés avant et après. L'exposition au formaldéhyde a augmenté la perte insensible en eau dans les deux groupes mais de façon plus importante en cas de DA que chez les sujets contrôles. Aucun érythème ou prurit n'a été constaté. Le pH a augmenté significativement dans le groupe DA exposé. Ainsi, l'exposition au formaldéhyde pendant 2 heures a clairement altéré la barrière épidermique mais a été insuffisante pour déclencher une réponse clinique [13].

Le mécanisme de cette altération épidermique reste obscur. Une exposition à basse concentration de formaldéhyde de cellules bronchiques entraîne une apoptose et une diminution des résistances électriques. À haute concentration, l'exposition entraîne une mort cellulaire. Les applications dermiques de formaldéhyde chez la souris augmentent la production d'IL4, d'IL13, d'interféron  $\gamma$ , de *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) et de neurotrophine-3. Aucune étude humaine n'a encore été

réalisée pour expliquer une altération de la barrière épidermique aussi rapide en 2 heures.

### >>> Polluants intérieurs

Le formaldéhyde, les composés organiques volatiles et les composants aromatiques sont les principaux polluants des habitations [14]. Ils sont émis par les meubles récents, le papier peint, le contreplaqué et les revêtements de sol en polychlorure de vinyle. Il a été montré que la principale source de formaldéhyde et de composés organiques volatiles provient des papiers peints plutôt que des meubles ou du sol car la surface émettrice des murs est 3 à 4 fois plus grande que le sol. C'est pourquoi une équipe coréenne a comparé l'impact de la pose de deux qualités de papier peint, l'un écologique (dépourvu de PVC) et l'autre en PVC, sur 31 patients atteints de DA. La teneur en composés organiques volatiles et en formaldéhyde était similaire pour les deux papiers peints. Une plus grande diminution du SCORAD à la 2<sup>e</sup> et à la 8<sup>e</sup> semaine était pourtant observée dans le groupe papier peint écologique. Le SCORAD était positivement et significativement corrélé avec les composés organiques volatiles totaux, le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, le xylène et le 2-éthyl-1-hexanol ainsi qu'avec le formaldéhyde. Le pourcentage des composés organiques volatiles naturels émis par la forêt (appelés phytoncides : composés excrétés dans l'air par les arbres et les forêts) étaient corrélés négativement et significativement avec le SCORAD.

## 4. Comorbidités

### >>> Pathologie cardiovasculaire

Comme cela a été rapporté pour le psoriasis, il existe une association entre DA, maladie cardiovasculaire chez l'adulte et chez l'enfant. Une méta-analyse basée sur 30 études montre un risque plus élevé de surpoids ou d'obésité chez les adultes et les enfants atteints de DA en Amérique du

Nord et en Asie, mais pas en Europe. Les adolescents américains atteints de DA ont plus souvent un surpoids ou une obésité que les sujets contrôles [15].

Les enfants atteints de DA ont une tension artérielle systolique (OR : 2,94 ; IC 95 % : 1,04-8,36) et diastolique (OR : 3,68 ; IC 95 % : 1,19-11,37) significativement plus élevée. Cette augmentation est indépendante de l'obésité. Les adultes atteints de DA ont significativement plus d'hypertension artérielle (HTA), de diabète de type 2, d'hypercholestérolémie même après contrôle de l'IMC et des maladies allergiques associées. Le risque cardiovasculaire est encore augmenté par la fatigue et les troubles du sommeil.

La mauvaise hygiène de vie peut de plus augmenter le risque cardiovasculaire. Chez l'adulte, le risque est plus élevé d'un tabagisme important, actuel ou ayant commencé dès le plus jeune âge, et d'une activité physique intense modeste. Les enfants atteints de DA sévère ont moins d'activité physique intense, participent moins aux sports, sont plus souvent devant la télévision et jouent plus souvent à des jeux vidéo.

Les adultes atteints de DA ont plus souvent une insuffisance coronarienne, un infarctus du myocarde, une insuffisance cardiaque congestive, une angine de poitrine, un accident vasculaire cérébral ou une maladie vasculaire périphérique.

### >>> Cancer

Il existe une faible, mais significative, augmentation du risque de lymphome au cours de la DA (risque relatif [RR] : 1,43 ; IC 95 % : 1,12-1,81), mais pas dans les cas contrôles (OR : 1,18 ; IC 95 % : 0,94-1,47). La sévérité de la DA était un facteur de risque significatif. Bien que certaines études montrent une association avec des lymphomes T cutanés, une absence de diagnostic de lymphome T cutané pris au départ pour une DA pourrait faire surestimer cette association. Les rai-

sons de cette augmentation sont encore peu claires. L'inflammation chronique pourrait favoriser la carcinogénèse. La réponse Th2 inappropriée pourrait empêcher l'immunité antitumorale Th1. Les immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine) pourraient également augmenter le risque. Une grande étude cas-contrôle sur 300 000 patients atteints de DA n'a pas trouvé d'association entre l'utilisation topique des inhibiteurs de la calcineurine et la DA. Une récente conférence de consensus a conclu que les inhibiteurs topiques de la calcineurine étaient efficaces et sûrs, même chez les enfants à partir de 3 mois. Il était considéré que le "warning" sur la carcinogénicité et les restrictions d'utilisation avant l'âge de 2 ans n'étaient plus justifiés.

Une méta-analyse a montré une association inverse entre leucémie aiguë lymphoblastique et DA et aucune association entre leucémie aiguë myéloïde et DA. Aucune association n'a été trouvée avec les cancers de la vessie. Il existait une absence d'association ou une association inverse avec les cancers du pancréas, du système nerveux central et de la peau.

### >>> Affections neuropsychiatriques

Les maladies psychiatriques associées à la DA sont nombreuses : dépression, anxiété, idées suicidaires, troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et autisme. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore complètement précisés, mais ils sont au moins partiellement favorisés par les effets dévastateurs de la DA sur la qualité de vie, le prurit insupportable et les troubles du sommeil. La dépression, l'anxiété et l'autisme pourraient être favorisés par les cytokines Th2, qui peuvent théoriquement traverser la barrière hémato-encéphalique et moduler les comportements et les émotions.

### >>> Maladies auto-immunes

Une étude de cohorte portant sur 655 815 patients du *German National*

*Health Insurance* a montré une augmentation du risque de polyarthrite rhumatoïde (RR : 1,72 ; IC 95 % : 1,25-2,37), de maladie de Crohn (RR : 1,34 ; IC 95 % : 1,11-1,61), de rectocolite hémorragique (RR : 1,25 ; IC 95 % : 1,03-1,53) mais une diminution du risque du diabète de type 1 (RR : 0,72 ; IC 95 % : 0,53-0,998). Les réponses immunitaires Th1 et Th17 sont impliquées dans l'auto-immunité et jouent un grand rôle dans la chronicité des MICI (maladies chroniques inflammatoires de l'intestin) et de la polyarthrite rhumatoïde. Elles sont également la marque de la phase de transition vers la chronicité de la DA. Une autoréactivité est présente chez environ 1/3 des patients atteints de DA, surtout dans les formes sévères et persistantes. C'est dans ces formes sévères que l'association avec la polyarthrite rhumatoïde ou les MICI était la plus marquée. Les auteurs font l'hypothèse que l'augmentation de l'immunité Th1/Th17 et l'hypersécrétion des cytokines pro-inflammatoires constatées au cours des DA sévères sont responsables de l'apparition de ces maladies auto-immunes [16].

À partir de 8 112 cas trouvés dans les registres de santé, une équipe danoise a également rapporté des associations avec de nombreuses maladies auto-immunes : pelade (aOR : 26,31 ; IC 95 % : 14,48-47,80), vitiligo (aOR : 17,98 ; IC 95 % : 7,70-42,01), urticaire chronique (aOR : 9,92 ; IC 95 % : 6,43-15,32), maladie cœliaque (aOR : 5,19 ; IC 95 % : 2,93-9,20), glomérulonéphrite chronique (aOR : 4,17 ; IC 95 % : 2,16-8,07), syndrome de Gougerot-Sjögren (aOR : 3,74 ; IC 95 % : 2,41-5,82), lupus systémique (aOR : 2,65 ; IC 95 % : 1,63-4,31), spondylarthrite ankylosante (aOR : 2,33 ; IC 95 % : 1,42-3,83), maladie de Crohn (aOR : 2,09 ; IC 95 % : 1,52-2,85), rectocolite hémorragique (aOR : 1,64 ; IC 95 % : 1,31-2,05) et polyarthrite rhumatoïde (aOR : 1,61 ; IC 95 % : 1,29-2,01). Le tabagisme augmentait le risque de maladies auto-immunes (OR : 1,37 ; IC 95 % : 1,13-1,66) [17].

## I L'Année thérapeutique

### 5. Traitement

#### >>> Appliquer l'émollient avant ou après le dermocorticoïde ?

L'ordre d'application du dermocorticoïde et de l'émollient était jusqu'à maintenant une question non résolue. Certains experts soutenaient que les émollissants devaient être appliqués après le dermocorticoïde car, s'ils étaient appliqués avant, ils risquaient d'empêcher l'absorption du dermocorticoïde. D'autres soutenaient au contraire que si l'émollient était appliqué après le dermocorticoïde, il risquait de le diluer ou de l'étaler. La question est résolue : l'ordre n'a pas d'importance [18]. À partir d'une étude randomisée portant sur 46 enfants atteints d'une DA modérée à sévère de 4 mois à 5 ans, il a été démontré que les applications de dermocorticoïde puis des émollissants à 15 minutes d'intervalle ou des émollissants suivis des dermocorticoïdes avaient la même efficacité pour réduire le score EASI (*Eczema area and severity index*), la surface atteinte ou le prurit.

### 6. Biothérapies

#### >>> Dupilumab

Le dupilumab [19, 20] est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur de l'interleukine 4. Il inhibe les cytokines Th2, IL4 et IL13. Deux études viennent confirmer la bonne efficacité du dupilumab dans la DA. Les doses de 200 mg toutes les 2 semaines, 300 mg toutes les 2 semaines et 300 mg par semaine étaient supérieures au placebo pour le prurit, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie. Les doses de 300 mg toutes les semaines et toutes les 2 semaines étaient les plus efficaces.

#### >>> Omalizumab

L'omalizumab [21] est un anticorps monoclonal humanisé se fixant sur les IgE sériques. L'AMM est accordée pour l'asthme modéré à sévère et l'urticaire chronique. L'omalizumab a été utilisé en

dehors de ses indications officielles dans la DA. Afin d'apprécier sa réelle utilité dans cette indication, une méta-analyse a été réalisée à partir des publications exploitables : 2 études randomisées et 13 séries d'au moins 3 cas. La majorité des patients (60,5 %) avaient une DA sévère. Les IgE totales étaient inférieures à 700 UI/mL dans 25 % des cas et supérieures à 5 000 UI/mL dans 43,4 %. Les doses utilisées étaient de 600 mg ou plus par mois dans 66,7 % des cas. Une excellente réponse clinique a été observée dans 43 % des cas, un résultat satisfaisant dans 27,2 % des cas et une absence de réponse ou une détérioration dans 30,1 % des cas. L'âge, le sexe, l'état clinique de base, des antécédents d'asthme et des doses de 600 mg ou plus n'étaient pas associés à un meilleur résultat.

La meilleure réponse clinique était observée chez les patients dont les IgE étaient inférieures à 700 UI/mL. Les 3/4 des patients avaient des IgE supérieures à 700 UI/mL. L'adaptation de la dose en fonction des IgE totales aurait peut-être permis de meilleurs résultats. Une étude a montré que l'omalizumab était toujours inefficace chez les porteurs de mutations de la filaggrine, mais efficace chez les patients non porteurs de mutations de la filaggrine mais ayant des taux élevés de glycérophospholipides. Ainsi, les patients souffrant d'une anomalie primitive de la barrière épidermique ne semblent pas être une bonne indication de l'omalizumab.

#### >>> Ustékinumab

L'ustékinumab [22] bloque les cytokines IL12 et IL23 en ciblant leur sous-unité commune p40. Il inhibe ainsi respectivement les réponses Th1 et Th17/Th22. Il est très utilisé dans le psoriasis avec un très bon contrôle de l'inflammation. Il a été utilisé dans certains cas avec succès dans le traitement de la DA, mais jusque-là aucune étude contrôlée n'avait été réalisée. Une équipe new-yorkaise a entrepris une étude de phase II en double aveugle contre placebo chez 33 patients atteints de DA modérée à sévère.

Les doses utilisées étaient les mêmes que pour le psoriasis : 45 mg si poids < 100 kg et 90 mg si poids > 100 kg. Les patients recevaient une injection d'ustékinumab ou du placebo aux semaines 0, 4 et 16 puis *cross-over* avec l'autre produit aux semaines 16, 20 et 32. Une diminution de 50 % du SCORAD était obtenue pour le groupe ustékinumab aux semaines 12, 16 et 20, mais la différence n'était pas significative. Toutefois, l'analyse du transcriptome montrait dans le groupe ustékinumab une rapide et profonde modulation des gènes *Th1*, *Th17* et *Th22* mais aussi des gènes *Th2* dès la 4<sup>e</sup> semaine.

#### >>> Rituximab

Le rituximab [23] est un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B CD20+. On pourrait le considérer comme un choix thérapeutique logique dans les DA extrinsèques où les IgE totales sont élevées et sont corrélées à la sévérité de la maladie. Quelques publications avaient montré l'efficacité du rituximab dans la DA. Ces bons résultats n'ont pas été retrouvés par une équipe londonienne sur 3 patients. Cela souligne la nécessité de ne pas se contenter de résultats ponctuels à partir de résultats ponctuels isolés, mais de réaliser des études contrôlées en double aveugle pour évaluer ce type de biothérapie.

#### >>> Tofacitinib topique : inhibiteur des Janus kinases

Le système JAK-STAT se compose de trois composants principaux (chacun étant doublé) : un récepteur qui pénètre dans la membrane cellulaire, une Janus kinase (JAK) qui est liée au récepteur et le *Signal transducer and activator of transcription* (STAT) qui porte le signal dans le noyau et l'ADN. Après la liaison de la cytokine au récepteur, JAK phosphoryle le récepteur. Celui-ci attire les protéines STAT, qui sont également phosphorylées. Celles-ci se lient les unes aux autres pour former un dimère. Le dimère se déplace dans le noyau, se lie à l'ADN et provoque la transcription des gènes.

La voie JAK-STAT est utilisée par de nombreuses cytokines pour la transduction du signal. Le tofacitinib est une petite molécule inhibant préférentiellement le signal des récepteurs hétérodimériques associés aux JAK1 et JAK3. Cette inhibition bloque le signal de nombreuses cytokines : IL2, IL4, IL7, IL9, IL13, IL15 et IL21. La DA est souvent considérée comme une maladie inflammatoire Th2. Or, la voie JAK-STAT est essentielle pour la différenciation Th2, notamment dans la signalisation de l'IL4. Un autre mode d'action serait lié à l'inhibition de JAK1/JAK2 qui pourrait bloquer le signal de l'IL31 et réduire le prurit déclenché par cette cytokine.

Le tofacitinib topique à 2 % [24, 25] a été utilisé dans une étude en double aveugle contre placebo de phase IIa dans le traitement de DA minimales à modérées. Il permettait une réduction de 81,7 % du score EASI contre 29,9 % dans le groupe placebo. Le prurit était rapidement réduit, peut-être en raison de l'inhibition de l'IL31.

### >>> Inhibiteurs de la PDE4

La phosphodiesterase 4 (PDE4) [26] est une enzyme clé dans la régulation de la production des cytokines inflammatoires en raison de son action sur la dégradation de l'AMPc. La diminution de l'AMPc peut expliquer l'hyperréactivité inflammatoire de la DA. L'activité de la PDE4 est augmentée dans les cellules circulantes inflammatoires chez les patients atteints de DA. L'inhibition de la PDE4 dans les monocytes *in vitro* a permis une réduction de la libération des cytokines pro-inflammatoires.

#### ● Crisaborole

Le crisaborole [27] est un nouvel inhibiteur de la PDE4, dont le faible poids moléculaire permet une pénétration épidermique plus facile. Le crisaborole a une action anti-inflammatoire en inhibant la PDE4, empêchant ainsi la dégradation de l'AMPc et la cascade de réaction inflammatoire subséquente. Une pommade à 2 %

de crisaborole a été évaluée dans une étude de phase III contrôlée en double aveugle chez des patients de plus de 2 ans atteints de DA. Le produit a été appliqué matin et soir pendant 28 jours. Il a permis d'améliorer la sévérité dès le 8<sup>e</sup> jour et d'obtenir une réduction des signes et symptômes. Le fait le plus notable était un soulagement précoce et persistant du prurit. L'effet sur le prurit pourrait être lié à l'effet anti-inflammatoire mais aussi à son action sur les fibres nerveuses : la PDE4 régule directement le prurit grâce à la réduction des neurones cutanés et de l'activité des ganglions nerveux de la racine dorsale. Les effets secondaires étaient rares : peu de troubles digestifs (2,7 % contre 2,4 % pour le placebo), peu de brûlures ou de douleurs (4,4 %) et pas d'atrophie.

#### ● Aprémilast

L'aprémilast [28] est un inhibiteur de PDE4 indiqué *per os* dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère et dans le rhumatisme psoriasique. Il a fait l'objet d'un essai de phase II dans la DA de l'adulte. Il a été utilisé avec succès chez un enfant de 8 ans atteint d'une DA sévère. Il s'agissait d'un enfant afro-américain ayant une DA, un asthme associé et une augmentation très importante des IgE (11,769 UI/mL). La dermatose résistait aux dermocorticoïdes, au tacrolimus topique, aux corticoïdes *per os* (prednisone 20 mg), aux immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil) et à l'omalizumab (300 mg toutes les 2 semaines pendant 5 mois). Devant ces échecs répétés, il a reçu hors AMM 30 mg d'aprémilast (la moitié de la dose de l'adulte). Ce traitement a permis un soulagement rapide et persistant du prurit dès la 2<sup>e</sup> semaine, une repousse des cheveux et une régression de l'inflammation et des excoriations.

### BIBLIOGRAPHIE

1. TURATI F, BERTUCCIO P, GALEONE C *et al*; HYGIENE Study Group. Early weaning is beneficial to prevent atopic der-

matitis occurrence in young children. *Allergy*, 2016;71:878-888.

2. PERKIN MR, CRAVEN J, LOGAN K *et al*; Enquiring About Tolerance Study Team. Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:509-516.
3. SILVERBERG JI, SONG J, PINTO D *et al*. Atopic Dermatitis Is Associated with Less Physical Activity in US Adults. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1714-1716.
4. KANTOR R, KIM A, THYSSEN JP *et al*. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1119-1125.
5. O'DONOVAN SM, O'B HOURIHANE J, MURRAY DM *et al*. Neonatal adiposity increases the risk of atopic dermatitis during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:108-117.
6. EGEBERG A, ANDERSEN YM, GISLASON G *et al*. Neonatal risk factors of atopic dermatitis in Denmark - Results from a nationwide register-based study. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016;27:368-374.
7. HAN B, WU WH, BAE JM *et al*. Serum leptin and adiponectin levels in atopic dermatitis (AD) and their relation to disease severity. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:629-631.
8. CHANG HY, SUH DI, YANG SI *et al*. Prenatal maternal distress affects atopic dermatitis in offspring mediated by oxidative stress. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:468-475.
9. WANG JJ, WEN HJ, CHIANG TL *et al*. Maternal psychologic problems increased the risk of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016;27:169-176.
10. KABASHIMA K, OTSUKA A, NOMURA T. Linking air pollution to atopic dermatitis. *Nat Immunol*, 2016;18:5-6.
11. HIDAKA T, OGAWA E, KOBAYASHI EH *et al*. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol*, 2017;18:64-73.
12. HAAS K, WEIGHARDT H, DEENEN R *et al*. Aryl Hydrocarbon Receptor in Keratinocytes Is Essential for Murine Skin Barrier Integrity. *J Invest Dermatol*, 2016;136:2260-2269.
13. KIM J, HAN Y, AHN JH *et al*. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2016;175:357-363.

## I L'Année thérapeutique

14. KIM J, KIM H, LIM D *et al.* Effects of Indoor Air Pollutants on Atopic Dermatitis. *Int J Environ Res Public Health*, 2016;13: pii: E1220.
15. BRUNNER PM, SILVERBERG JI, GUTTMAN-YASSKY E *et al*; Councilors of the International Eczema Council. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol*, 2017;137:18-25.
16. ANDERSEN YM, EGEBERG A, GISLASON GH *et al.* Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:274-280.
17. SCHMITT J, SCHWARZ K, BAURECHT H *et al.* Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:130-136.
18. NG SY, BEGUM S, CHONG SY. Does Order of Application of Emollient and Topical Corticosteroids Make a Difference in the Severity of Atopic Eczema in Children? *Pediatr Dermatol*, 2016;33:160-164.
19. SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al*; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
20. SIMPSON EL, GADKARI A, WORM M *et al.* Dupilumab therapy provides clinically meaningful improvement in patient-reported outcomes (PROs): A phase IIb, randomized, placebo-controlled, clinical trial in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:506-515.
21. WANG HH, LI YC, HUANG YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1719-1722.
22. KHATTI S, BRUNNER PM, GARCET S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2017;26:28-35.
23. McDONALD BS, JONES J, RUSTIN M. Rituximab as a treatment for severe atopic eczema: failure to improve in three consecutive patients. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:45-47.
24. DAMSKY W, KING BA. STATing the obvious: it's time for new treatments in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2016;175:861-862.
25. BISSONNETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al.* Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
26. HANIFIN JM. Commentary: New drugs for atopic dermatitis may provide clues to basic mechanisms of itch and inflammation. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:504-505.
27. PALLER AS, TOM WL, LEBWOHL MG *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:494-503.e4
28. SAPORITO RC, COHEN DJ. Apremilast Use for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. *Case Rep Dermatol*, 2016;8:179-84.

---

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