Approche pour l'évaluation et la gestion des patients adultes atteints de dermatite atopique : un document consensuel.

Section 1 : Physiopathologie de la dermatite atopique et implications pour la thérapie systémique

Journal of Cutaneous Medicine and Surgery
2018, vol. 22(1S) 6S–9S
© Le(s) auteur(s) 2018
Directives sur la réutilisation :
sagepub.com/journals-permissions
DOI : 10.1177/1203475418803626
journals.sagepub.com/home/jcms

Mark G. Kirchhof, Ian Landells, Chuck W. Lynde, Melinda J. Gooderham et Chih-ho Hong

Résumé

La DA est une maladie inflammatoire chronique de la peau à périodes récidivantes et rémittentes qui se déclare généralement tôt au cours de la vie. La physiopathologie de la DA comprend les facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux contribuant à l'inflammation chronique. L'évolution rapide de la compréhension de la pathogenèse de la DA a mené à l'élaboration de plusieurs options de traitement pour la DA chez les adultes, notamment les produits topiques, la photothérapie et les thérapies systémiques. Dans la présente, nous fournissons un résumé concis de la physiopathologie de la DA en mettant l'accent sur les implications pour la thérapie systémique.

Mots clés

dermatite atopique, physiopathologie, thérapie systémique

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique de la peau à périodes récidivantes et rémittentes caractérisée par l'érythème, l'œdème, la xérose, l'érosion/l'excoriation de la peau, le suintement et la formation de croûte, la lichénification et le prurit, qui sont caractéristiques de la maladie. Les caractéristiques cliniques particulières peuvent varier selon l'âge des patients et la chronicité des lésions.[1,2] L'American Academy of Dermatology a publié des critères diagnostiques pour la DA ainsi qu'une liste des caractéristiques cliniques à prendre en considération pour l'évaluation et le diagnostic.[1,3] De façon générale, elles comprennent celles décrites ci-dessus et peuvent aussi inclure la précocité de la déclaration de la maladie, ainsi que les antécédents personnels ou familiaux de maladies atopiques.

La maladie survient habituellement tôt dans la vie, 60 % des cas se déclarant avant un an et 90 % avant cinq ans.[4] La prévalence de la DA chez la population adulte varie selon les régions, mais est estimée à un maximum de 10,2 %.[5] Bien que la plupart des cas de DA chez les enfants se guérissent, ce n'est pas le cas pour une importante proportion d'entre eux. En fait, les premiers symptômes peuvent se présenter à l'âge adulte chez un faible pourcentage de patients.[1]

La DA chez les adultes peut se présenter différemment que chez les enfants et peut nécessiter des stratégies de traitement différentes, en partie parce que les patients ont tendance a avoir une peau plus épaisse et lichénifiée.[6] Les zones les plus couramment touchées par la DA chez les adultes sont les surfaces de flexion des bras et des jambes, la nuque et les mains. La DA peut être gravement problématiques chez les patients adultes, en particulier lorsque des parties du corps exposées sont touchées, comme les mains et le visage, et entraînent d'importantes répercussions sur la qualité de vie en général.[6]

La physiopathologie de la DA est complexe et comprend les facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux contribuant à l'inflammation chronique. Une représentation simplifiée de la physiopathologie de la DA est illustrée dans la figure 1. Le paradigme actuel suggère que la perturbation de la fonction de barrière cutanée contribue à une augmentation de la pénétration des allergènes et de la colonisation microbienne, résultant en une réaction immunitaire principalement caractérisée par une voie inflammatoire de type 2.[7] La voie inflammatoire de type 2 est à la base de la pathogenèse de beaucoup de troubles fibreux et allergiques et est caractérisée par la production de cytokines comme l'interleukine (IL)–4, IL-5 et IL-13.[8] Ces cytokines peuvent être produites par

Affiliations/remerciements : Cet article fait partie d'une série publiée comme supplément commandité par Sanofi Genzyme. Tous les autres affiliations, déclarations de possibles conflits d'intérêts et remerciements des auteurs figurent dans l'introduction de cette publication (Gooderham JG, Hong C, Albrecht L et al. Approche pour l'évaluation et la gestion des patients adultes atteints de dermatite atopique : un document consensuel *J Cutan Med Surg.* 2018;22(supple 1):3-4.).

Auteur correspondant :
Mark G. Kirchhof, Division of Dermatology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital Civic Site, Parkdale Clinic, 737 Parkdale Avenue, Ottawa, ON K1Y 4M9, Canada.
Courriel : kirchhof.mark@gmail.com

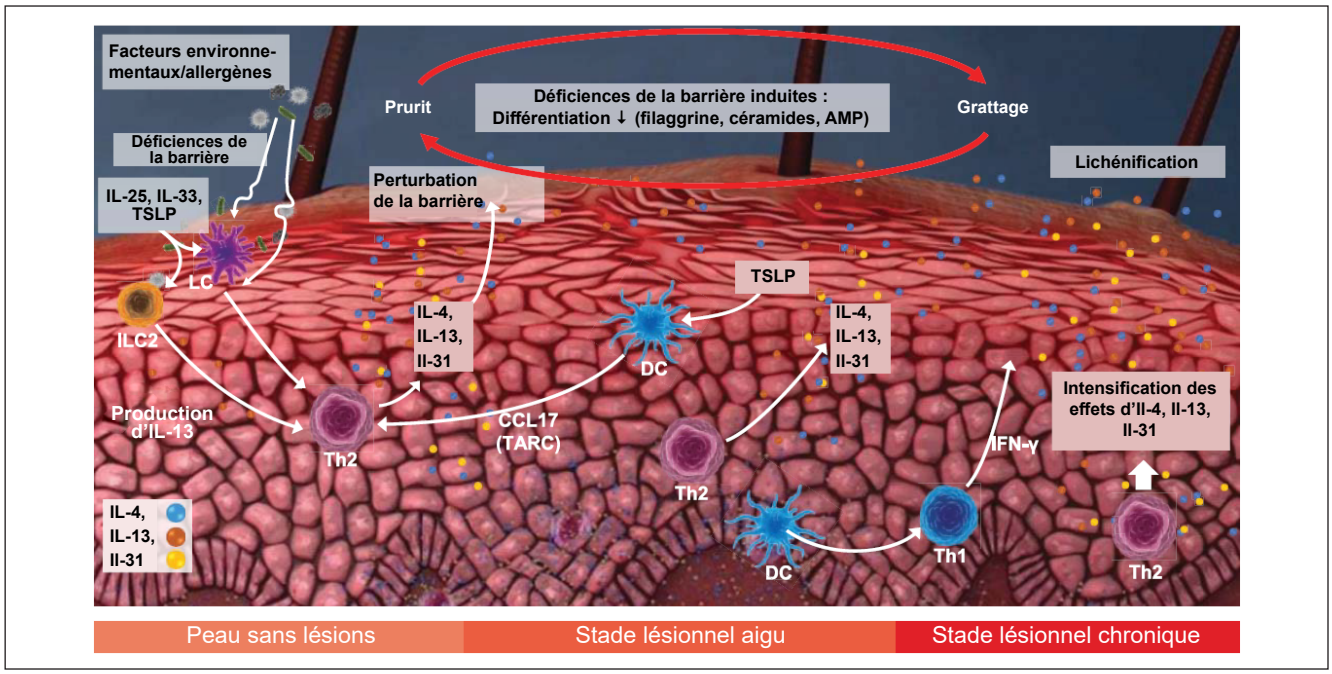

Figure 1. Physiopathologie de la dermatite atopique. (A) Peau sans lésions dont les défaillances sous-jacentes de la barrière sont susceptibles de déclencher une activation immunitaire en réponse à des facteurs/allergènes environnementaux. L'activation immunitaire des cellules immunitaires innées résidentes entraîne une inflammation de type 2, dominée par les cytokines inflammatoires IL-4, IL-13 et IL-31. (B) L'inflammation de type 2 perturbe la fonction de barrière, favorise l'aggravation de l'inflammation et accroît le prurit, ce qui entraîne des lésions cutanées aiguës. (C) La maladie chronique est caractérisée par l'intensification de l'effet des cytokines de type 2 (Th2), de même que par l'inflammation des Th1, ce qui entraîne la lichénification de la peau. AMP, peptides antimicrobiens; CCL17, ligand de type chimiokine 17; CD, cellule dendritique; IFN, interféron; IL, interleukine; ILC2, cellule lymphoïde innée; LC, cellule de Langerhans; TARC, thymus et chimiokine à activation régulée; Th, lymphocyte T auxiliaire; TSLP, lymphopoïétine stromale thymique.

les cellules des systèmes immunitaires innés ou acquis, comme les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) et les lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2), respectivement.[9]

Les mutations du gène de la filaggrine (FLG) entraînant la perturbation de la fonction de barrière comptent parmi les facteurs de risque les plus importants de la formation de la DA.[7,10] Nous savons que la filaggrine est diminuée chez les patients adultes atteints de DA, sans tenir compte du statut mutationnel de la FLG, ce qui souligne l'importance de la barrière de la peau dans le développement de la maladie.[7] Il est important de noter que des signes de perturbation de la fonction de barrière sont observés même sur une peau dénuée de lésion chez les patients souffrant de DA, ce qui souligne la nature systémique de la maladie.[11] Par conséquent, une intervention précoce dès la naissance pour maintenir la fonction de barrière de la peau ou la réparer au moyen de l'application quotidienne d'émollients peut servir à protéger contre le développement de la DA chez les individus présentant un risque élevé.[12,13]

La perturbation de la fonction de barrière peut résulter en une pénétration accrue des allergènes, une colonisation microbienne et une perturbation métabolique de la peau, ayant pour conséquence la stimulation du système immunitaire principalement caractérisée par une inflammation de type 2.[14-17] Les cytokines de type 2 pour lesquelles on remarque une augmentation dans la DA comprennent IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, ainsi que la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP).[7,18,19] Ces cytokines sont en hausse chez les patients atteints de DA dont la peau présente des lésions, ce qui suggère que la réaction de type 2 joue un rôle central dans la pathogenèse de la maladie.[20]

L'inflammation de type 2 entraîne une diminution des protéines importantes au maintien des fonctions normales de barrière de la peau, dont la filaggrine.[7] L'activation immunitaire de type 2 est aussi associée à une activation accrue des mastocytes, à la production d'IgE et à l'éosinophilie, qui peuvent prédisposer les patients aux réactions allergiques.[21,22] L'inflammation de type 2 peut également contribuer aux altérations du microbiome de la peau, ainsi qu'au prurit.[7,21-23] Oetjen et al.[24] ont récemment démontré que le prurit chronique est dépendant des signaux neuronaux IL-4Rα, ce qui suggère que l'IL-4 et l'IL-13 jouent un rôle central dans le développement de la maladie.

Le prurit, les altérations du microbiome et les éléments déclencheurs environnementaux contribuent à l'inflammation chronique et à la perturbation de la fonction de barrière dans la DA. Chez les patients atteints de DA, la peau présente une innervation accrue et une diminution des seuils d'activation des nerfs sensitifs, ce qui favorise le prurit.[25-27] Les patients atteints de DA présentent aussi une diminution de la production de peptides antimicrobiens (AMP), résultant en une colonisation microbienne et en des taux d'infection cutanée accrus, en particulier par le *Staphylococcus aureus*.[7,28-30] Les poussées de la maladie peuvent être associées à la fois à la hausse de la colonisation du *S. aureus* et à la baisse de la diversité microbienne dans le microbiome de la peau.[29,30] Enfin, la peau des patients atteints de DA est plus vulnérable à la sensibilisation aux irritants et aux allergènes environnementaux.[31-33] La fumée de cigarette et les polluants sont associés au développement de la maladie.[32] Les températures sèches et les douches chaudes entraînant une perte insensible d'eau, caractéristique de la DA, sont

aussi connues pour exacerber la maladie.[34-36]

L'importance d'autres voies immunitaires a aussi été démontrée dans la pathogenèse de la DA. Cela comprend les voies inflammatoires induites par le Th22 et le Th17, ainsi que la voie du Th1 dans la maladie chronique.[7,37-40] Toutefois, leur contribution au développement de la DA est moins bien comprise et semble moins centrale que la voie de type 2, étant donné que les données probantes actuelles démontrent la faible efficacité des médicaments potentiels ciblant les voies du Th22, du Th17 et du Th1.[41,42]

La relation complexe entre la perturbation de la fonction de barrière de la peau, la pénétration des allergènes et des microbes, ainsi que la dérèglement immunitaire a plusieurs implications pour la prévention et le traitement de la maladie, étant donné que les thérapies ciblées peuvent toucher plus d'un élément de la maladie. Par conséquent, l'objectif de toutes les thérapies est de réduire l'inflammation cutanée et le prurit, ainsi que de restaurer la fonction de barrière de la peau.

Il existe plusieurs options de traitement de la DA chez les adultes, notamment les thérapies topiques, la photothérapie et les thérapies systémiques. Plusieurs groupes ont publié des lignes directrices ou des algorithmes de traitement détaillés afin d'aider les fournisseurs de soins de santé à établir le diagnostic, l'évaluation et le traitement de la DA, en se concentrant principalement sur la maladie modérée à grave.[43-48] Les critères de sélection pour les candidats à une thérapie systémique chez les adultes sont assez similaires pour l'ensemble des lignes directrices et des algorithmes, qui, de façon générale, définissent les candidats comme des patients atteints de DA modérée à grave chez qui la thérapie topique a échoué et chez qui la photothérapie ne fonctionne pas ou ne convient pas.[45,46,48] Avec les récents progrès dans notre compréhension de la physiopathologie complexe de la DA, l'élaboration de thérapies ciblées est devenue une réalité et ouvre la voie à de meilleurs résultats cliniques pour les patients atteints de DA.

Financement

Le(s) auteur(s) ont divulgué le reçu du soutien financier suivant pour la recherche, la paternité ou la publication de cet article : Les auteurs ont reçu un financement de Sanofi Genzyme pour assister à une réunion d'examen sommaire. L'aide à la rédaction et à la recherche a été fournie par Tracy Chew et financée par Sanofi Genzyme.

Références

1. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2):338-351.
2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016; 387(10023):1109-1122.
3. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, et al. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(6):1088-1095.
4. Kay J, Gawkrodger D, Mortimer M, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994; 30(1):35-39.
5. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Invest Dermatol.* 2013; 132(5):1132-1138.
6. Elias PM, Schmuth M. Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9(5):437-446.
7. Brunner PM, Leung D, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(1):34-41.
8. Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(5):271-282.
9. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science.* 2015; 348(6237):aaa6566.
10. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006; 38(4):441-446.
11. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995; 75(6):429-433.
12. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4):818-823.
13. Horimukai K, Morita K, Narita M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4):824-830.e6.
14. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(6):1538-1546.e6.
15. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percu- taneous allergen priming. *Nat Genet.* 2009; 41(5):602-608.
16. Jeong S, Kim H, Youm J-K, et al. Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(8): 1930-1939.
17. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4):792-799.
18. Oyoshi MK, Larson RP, Ziegler SF, Geha RS. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a TH2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(5):976-984.e1-5.
19. Onoue A, Kabashima K, Kobayashi M, Mori T, Tokura Y. Induction of eosinophil- and Th2-attracting epidermal chemokines and cutaneous late-phase reaction in tape-stripped skin. *Exp Dermatology.* 2009;18(12): 1036-1043.
20. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and associated treatments in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(1):45-57.
21. Werfel T, Allam J-P, Biedermann T, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(2):336-349.
22. Hönzke S, Wallmeyer L, Ostrowski A, et al. Influence of Th2 cytokines on the cornified envelope, tight junction proteins, and β-defensins in filaggrin-deficient skin equivalents. *J Invest Dermatol.* 2016; 136(3):631-639.

23. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2):411-417.
24. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cellule.* 2017; 171(1):217-228.e13.
25. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the itch out? Clin *Rev Allergy Immunol*. 2015; 51(3):263-292.
26. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cellule.* 2013; 155(2):285-295.
27. Tominaga M, Ozawa S, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Intraepidermal nerve fibers increase in dry skin of acetone-treated mice. *J Dermatol Sci.* 2007; 48(2):103-111.
28. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicro- bial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Medicine.* 2002; 347(15):1151-1160.
29. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017; 9(378): pii: eaah4680.
30. Kong H, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22(5): 850-859.
31. Kabashima K, Otsuka A, Nomura T. Linking air pollution to atopic dermatitis. *Nat Immunol.* 2017; 18(1):5-6.
32. Kim K. Influences of environmental chemicals on atopic dermatitis. *Toxicol Res.* 2015; 31(2):89-96.
33. Kim J, Han Y, Ahn JH, et al. Airborne formaldehyde causes skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2016; 175(2):357-363.
34. Sato J, Denda M, Chang S, Elias PM, Feingold KR. Abrupt decreases in environmental humidity induce abnormalities in permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2002; 119(4):900-904.
35. Goad N, Gawkrodger DJ. Ambient humidity and the skin: the impact of air humidity in healthy and diseased states. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30(8):1285-1294.
36. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of com- bination bathing and moisturizing regimens on skin hydra- tion in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26(3): 273-278.
37. Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)+ TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA+ TH22/TC22 cell subsets. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4):941-951.e3.
38. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activa- tion compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132(2):361-370.
39. Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, Duncan LM, Nazarian RM. Immunologic overlap of helper T-cell subtypes 17 and 22 in erythrodermic psoriasis and atopic dermatitis. *JAMA Dermatol.* 1970; 151(7):753-760.
40. Kerschenlohr K, Decard S, Przybilla B, Wollenberg A. Atopy patch test reactions show a rapid influx of inflammatory dendritic epidermal cells in patients with extrinsic atopic dermatitis and patients with intrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(4):869-874.
41. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol.* 2017; 177(2):419-427.
42. Khattri 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(1):28-35.
43. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(8):1045-1060.
44. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26(9):1176-1193.
45. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77(4):623-633.
46. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, et al. Expert perspectives on management of moderate-to-severe atopic dermatitis: a multidisciplinary consensus addressing current and emerging therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 5(6):1519-1531.
47. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(2):295-299.e1-27.
48. Lynde CW, Bourcier M, Gooderham M, et al. A treatment algorithm for moderate to severe atopic dermatitis in adults. *J Cutan Med Surg.* 2018; 22(1):78-83.

Bien que tous les efforts aient été déployés pour assurer que le contenu de cette publication soit conforme aux faits, par la présente et dans le cadre permis par la loi applicable, l'éditeur et les auteurs se dégagent de toute responsabilité pour tout dommage découlant du contenu publié dans cet Article, y compris, sans restriction, de toute erreur, omission ou inexactitude dans la version originale ou la traduction, ou des conséquences pouvant en dériver. Rien dans cet avis ne doit exclure leur responsabilité dans les cas où elle ne peut l'être en vertu de la loi. Les renseignements sur les produits approuvés doivent être consultés avant la prescription.
© SAGE, 2018

While every effort has been made to ensure that the contents of this publication are factually correct, neither the authors nor the publisher accepts, and they hereby expressly exclude to the fullest extent permissible under applicable law, any and all liability arising from the contents published in this Article, including, without limitation, from any errors, omissions, inaccuracies in original or following translation, or for any consequences arising therefrom. Nothing in this notice shall exclude liability which may not be excluded by law. Approved product information should be reviewed before prescribing.
© SAGE, 2018