

MISES AU POINT INTERACTIVES

Dermatite atopique en 2012 : “in and out”



→ F. BORALEVI
Service de Dermatologie, CHU,
BORDEAUX.

“In and Out”, retour sur l’affrontement physiopathologique

Depuis Coca et Cooke en 1923 et l’élaboration du concept d’atopie, puis de la notion de dermatite atopique (DA) avec Wise et Sulzberger (1933), les immunologistes ont gouverné les débats tout au long du siècle dernier, amenant à considérer la DA comme une conséquence des troubles immunologiques (hypothèse dedans-dehors). Les définitions de la maladie faisaient alors état d’une “manifestation cutanée de l’atopie, caractérisée par l’existence de manifestations d’hypersensibilité médiée par des IgE et des lymphocytes T spécifiques en réponse à des antigènes (entendre atopènes) de l’environnement, en relation avec une prédisposition génétique”.

Plus récemment en 2004, Donald Leung considérait la DA comme une “maladie inflammatoire chronique de la peau due à une hypersensibilité à des facteurs environnementaux qui sont inoffensifs chez l’individu non atopique”. Néanmoins, aucune étude ne parvenait à convaincre que la prédisposition génétique à la DA, pourtant indiscutablement établie par les données épidémiologiques, était liée à un polymorphisme de gènes impactant directement l’immunité. Les quelques publications qui avaient identifié qu’un polymorphisme de gènes codant pour des cytokines ou des récepteurs de cytokines (IL-4, IL-13, IL-4R...) pouvait être associé à la DA ne retrouvaient qu’une faible association statistique. Comme souvent lorsqu’on ne trouve pas de résultats suffisamment convaincants, les auteurs concluaient par l’hypothèse d’un caractère “pluri-

factoriel” de cette prédisposition immunologique.

La théorie hygiéniste a renforcé cette idée avec cette fois quelques solides arguments avant tout épidémiologiques [1]. Il a en effet été montré que la DA était plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, plus fréquente également chez les enfants des villes en comparaison à ceux de la campagne, plus fréquente encore dans les milieux socioéconomiques plus aisés par rapport aux plus modestes, ou à l’inverse moins fréquente si l’enfant côtoie un chien à la maison ou si la concentration en endotoxines est élevée dans son matelas. Dans le même sens, une étude plus récente s’est intéressée à la prévalence de la DA dans deux régions d’Equateur, l’une recevant un traitement prophylactique systématique de l’onchocercose (ivermectine orale) et l’autre ne recevant aucun traitement [2]. La prévalence de la DA et des sensibilisations aux aéroallergènes était plus de deux fois supérieure dans le groupe traité contre les parasites, attestant une fois de plus que l’amélioration de l’hygiène coïncide avec l’émergence de l’atopie. L’hypothèse sous-jacente est que le contact précoce avec divers agents infectieux (bactériens et parasitaires) stimulerait l’immunité innée et polariserait les réponses sur un mode TH1 (anti-infectieux) et non TH2 (atopique). Ces éléments sont à nuancer car toutes les bactéries ne semblent pas se comporter de la même façon et certaines telles que *Staphylococcus aureus* pourraient bien participer à la polarisation TH2 chez les atopiques. Les nouvelles méthodes d’étude du microbiome cutané devraient rapidement nous en apprendre plus à ce sujet.

Les découvertes scientifiques dans le domaine de la barrière cutanée ont marqué ce début du XXI^e siècle en permettant de modifier, voire de révolutionner, notre conception de la dermatite atopique. Les théories qui se sont affrontées dernièrement, d’une part l’hypothèse dite dedans-dehors (*inside-outside hypothesis*) et d’autre part dehors-dedans (*outside-inside hypothesis*), aidées par les données les plus récentes sur la barrière cutanée, ont permis de construire une nouvelle lecture de la maladie. Les conséquences dépassent le cadre purement physiopathologique et touchent la prise en charge pratique des patients (sur les plans de la clinique, de l’éducation et de la stratégie thérapeutique).

MISES AU POINT INTERACTIVES

Barrière épidermique et DA

La barrière épidermique, véritable “raison d’être” de l’épiderme pour reprendre l’expression de Sandilands *et al.* (*Nat Genet*, 2007) protège le soi des influences extérieures. Toute modification de son intégrité pourrait favoriser la pénétration percutanée d’allergènes et de constituants microbiens et déséquilibrer les mécanismes de tolérance à l’égard du non-soi et aller ainsi dans le sens de l’atopie.

Les mécanismes d’altérations de la barrière cutanée sont multiples :

1. Anomalies constitutives de la filaggrine

Le gène de la filaggrine est inséré au sein du complexe épidermique de différenciation sur le chromosome 1q21, la protéine du même nom exerce un rôle déterminant dans la fonction barrière de l’épiderme en agrégeant les filaments de kératine (filaggrine est la contraction de *filament aggregating protein*).

La filaggrine est d’abord produite sous forme de profilaggrine qui constitue une part essentielle des granules de kératohyaline, puis va être maturée en filaggrine associée aux kératines avant d’être



FIG. 2 : Hyperlinéarité palmaire chez un enfant atteint de dermatite atopique, témoignant d’une probable mutation du gène de la filaggrine.

dégradée en urée, acide urocanique et autres facteurs hydratants naturels de la peau (*fig. 1*). Il est maintenant bien établi que la présence d’une mutation du gène de la filaggrine expose à l’ichtyose vulgaire et favorise la survenue d’une DA avec un risque relatif proche de 7. D’autres corrélations sont également bien documentées : asthme (associé à la DA), prédisposition à l’eczéma *herpeticum*, association à une polyallergie, plus récemment eczéma de contact en particulier au nickel.

En pratique clinique, la mise en évidence d’une hyperlinéarité palmoplantaire est un moyen simple et non coûteux d’envisager la présence d’une mutation de filaggrine (*fig. 2*) [3].

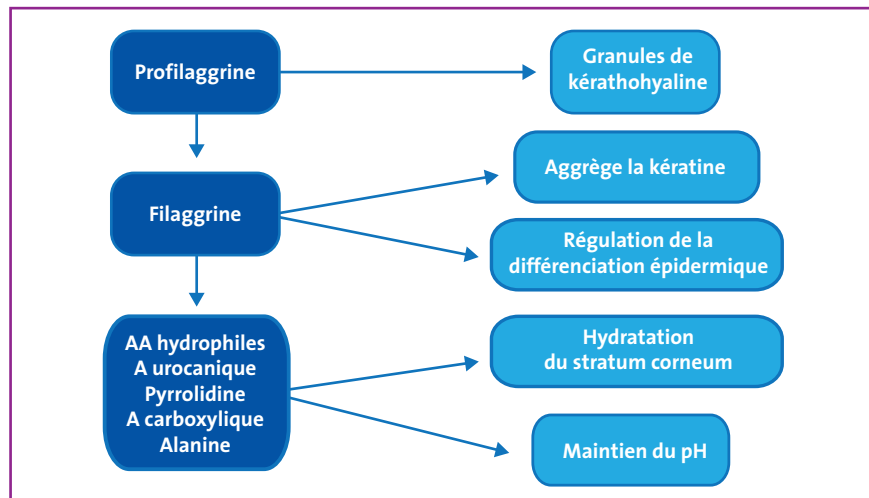


FIG. 1 : Rôle de la filaggrine dans l’épiderme.

2. Anomalies des jonctions serrées (*tight junction*)

L’altération de la cohésion cellulaire interkératinocytaire perturbe également la perméabilité épidermique et pourrait aussi favoriser la DA. Un travail collaboratif récent a mis en évidence une nette diminution des protéines claudin-1 et claudin-23, constituants des jonctions serrées chez les patients ayant une DA [4]. Comme on le rencontre pour la filaggrine, ces anomalies d’expression de ces protéines peuvent être génétiquement déterminées (mutations du gène Claudin-1) mais aussi apparaître secondairement, et être dans ce cas favorisées par un environnement cytokinique TH2.

3. Déséquilibre de la balance protéases/inhibiteurs de protéases

Une augmentation de la perméabilité de la peau peut également être favorisée par une activité protéasique excessive dans la partie superficielle de l’épiderme, conduisant à la rupture de l’homéostasie qui gouverne la desquamation physiologique. Deux mécanismes peuvent être à l’origine de cette situation : soit un excès de l’activité des sérine-protéases épidermiques (kalikréine 5 et 7, en particulier sous l’influence d’une augmentation du pH), soit une diminution de l’activité inhibitrice des inhibiteurs de protéases tels que LEKTI. L’absence de cette protéine, due à une mutation homozygote du gène SPINK5 conduit à la maladie de Netherton, ichtyose sévère syndromique qui associe des troubles majeurs de la desquamation, des troubles phanériens (trichorrexis invaginata ou cheveu “bambou”) et une DA avec polysensibilisation. Un polymorphisme du gène SPINK5, avec des anomalies présentes à l’état homozygote, a été associé inconstamment à la DA.

4. Autres causes d’altération de la barrière

Plusieurs autres mécanismes ont pu être mis en évidence :

- l'altération de la matrice extracellulaire de l'épiderme liée à un défaut de production de céramides et d'autres lipides épidermiques, montrée depuis longtemps;
- l'activité protéolytique de certains agents communs de notre environnement tels que les acariens ou certaines souches staphylococciques;
- enfin, l'inhibition de l'expression de la filaggrine dans l'épiderme sous l'influence d'un environnement inflammatoire schématiquement de type TH2.

Immunité de barrière

La notion de barrière épidermique est désormais étendue non seulement à la barrière physique que représentent les kératinocytes et la matrice extracellulaire (le fameux mur de brique), mais également aux fonctions immunitaires de l'épiderme (immunité innée et adaptative). Natalija Novak a illustré cela par la notion de triple barrière : barrière physique, immunité innée (qualifiée d'immunité de barrière) et immunité adaptative pour caractériser la fonction barrière de l'épiderme [5].

Citons ici seulement le rôle déterminant des peptides antimicrobiens (PAM), acteurs majeurs de l'immunité de barrière. Il s'agit de séquences peptidiques répétées, produites par les kératinocytes, ayant une affinité pour les phospholipides chargés négativement et présents à la surface de nombreux microorganismes. Ils participent à la destruction de ces microorganismes et ont un rôle chimiotactique pour d'autres effecteurs de l'immunité. Les principaux PAM sont les β défensines et les cathélicidines. Dans la DA, un effondrement de la capacité à produire ces PAM a été bien documenté. En outre, il a été montré que l'incapacité à produire des β défensines telles que HBD-3 (*human beta-defensin* de type 3) était associée à la colonisation par *Staphylococcus aureus*, et que l'incapacité à produire la cathélicidine

LL-37 favorisait les infections herpétiques (*eczema herpeticum*).

Dans la pratique : comprendre et traiter

Les éléments de physiopathologie abordés ci-dessus doivent nous aider dans la pratique. Ils peuvent aider à comprendre la maladie que l'on cherche à traiter et guider les choix thérapeutiques présents et futurs; ils peuvent également être schématisés pour communiquer avec le patient.

>>> Lors d'une poussée, un facteur déclenchant (principalement au contact de la peau) traverse la barrière cutanée et stimule des acteurs de l'immunité cutanée tels que les cellules présentatrices d'antigènes qui activent à leur tour les lymphocytes résidents responsables de la production cytokinique connue et de l'inflammation TH2/TH22. Le but du traitement doit être alors de neutraliser l'inflammation (dermocorticoïdes voire tacrolimus local) puis de renforcer la barrière (émollients).

>>> Entre deux poussées, l'altération de barrière persiste, tout comme la xérose, et l'on peut mettre en évidence une colonisation staphylococcique en surface ainsi qu'une inflammation infraclinique. Le but du traitement sera alors avant tout d'hydrater et de protéger la barrière, mais aussi de maintenir une pression anti-inflammatoire (dermocorticoïdes ou tacrolimus local en application bihebdomadaire au long cours), surtout si les rechutes sont fréquentes.

>>> Déclenchement de la maladie : à la lumière des données présentées ici sur la barrière, et tenant compte de l'immaturité de l'immunité chez le nourrisson avant l'âge de 6 mois, on peut faire l'hypothèse suivante : la perméabilité constitutive excessive de la barrière épidermique des enfants prédisposés va favoriser l'exposition des

acteurs de l'immunité de barrière à une ou plusieurs sources "allergéniques" de notre environnement, conduisant à une réponse immunitaire immature et inappropriée de type TH2/TH22. Une fois déclenchée, cette réaction inhibe la synthèse de peptides antimicrobiens, l'expression de filaggrine d'autre part et engendre un véritable cercle vicieux.

Placer les anomalies de barrière épidermique à l'origine du déclenchement de la maladie motiverait pour envisager une prise en charge préventive des patients à risque (identifiés par leurs antécédents familiaux) consistant en une protection efficace et précoce de leur barrière. C'est ce qu'une étude pilote récente a montré récemment en appliquant un émollent biquotidiennement à un groupe de nouveau-nés à haut risque de DA, pendant leur premiers mois de vie [6]. La faible puissance de cette première ne permet pas de conclure et de généraliser cette prise en charge. D'autres études de plus grande ampleur sont en cours...

Bibliographie

1. BACH JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2002; 347: 911-920.
2. ENDARA P, VACA, M, CHICO ME *et al*. Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40: 1669-1677.
3. EZZEDINE K, DROITCOURT C, GED C *et al*. Usefulness of a global clinical ichthyosis vulgaris scoring system for predicting common FLG null mutations in an adult caucasian population. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1165-1169.
4. DE BENEDETTO A, RAFAELS NM, MCGIRT LY *et al*. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127: 773-786.
5. NOVAK N. New insights into the mechanism and management of allergic diseases: atopic dermatitis. *Allergy*, 2009; 64: 265-275.
6. SIMPSON EL, BERRY TM, BROWN PA *et al*. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 587-593.

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