

MISES AU POINT INTERACTIVES

# Physiopathologie de la dermatite atopique et perspectives thérapeutiques systémiques



→ S. BARBAROT  
Service de Dermatologie,  
CHU de NANTES.

innée et adaptative. La concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes est de 77 % vs 15 % chez les jumeaux dizygotes [1] et environ 70 % des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [2].

## Une anomalie innée de la barrière cutanée

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme dont le rôle est crucial dans le maintien de l'épiderme, barrière indispensable à la thermorégulation et à la protection vis-à-vis des microorganismes

pathogènes et des allergènes. Depuis 2006, des données solides ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par trois le risque de développer une DA [3]. Ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui déclenche une réponse Th2 et parfois une sensibilisation médiée par les IgE à certains aliments et allergènes environnementaux. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA, car elles n'existent que chez 1/3 des

La physiopathologie de la dermatite atopique (DA) fait intervenir plusieurs mécanismes dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée impliquant l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs environnementaux incomplètement connus et des anomalies de diversité des microbiomes digestif et cutané (fig. 1).

## Aspects génétiques

Des études pangénomiques ont permis d'identifier deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme (filaggrine en particulier) et des gènes impliqués dans l'immunité

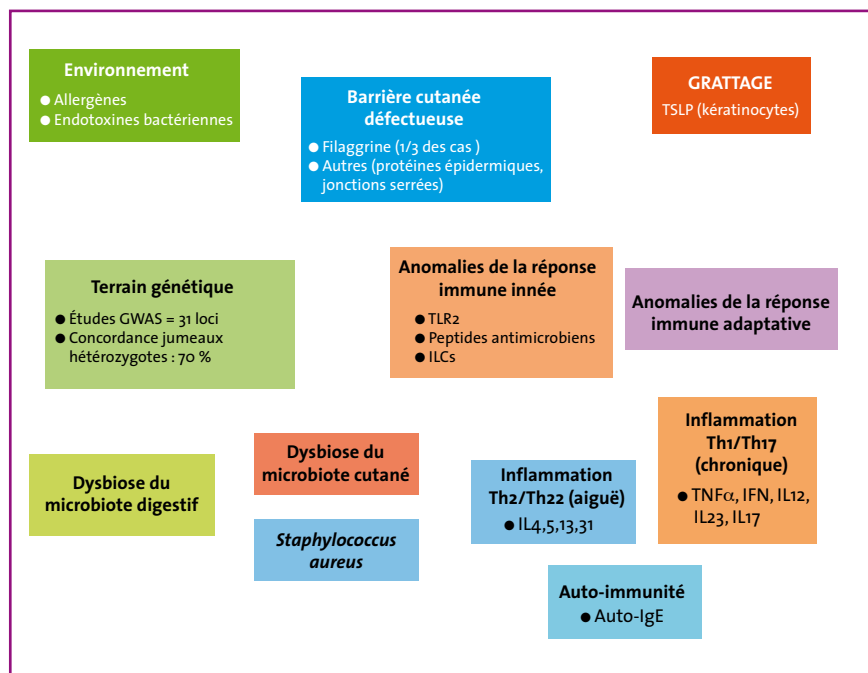


FIG. 1: Acteurs de la physiopathologie de la dermatite atopique.

sujets atteints et sont fréquentes chez les sujets sains (10 %).

### Les mécanismes de la réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

À la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans (cellules dendritiques épidermiques dont la concentration est plus élevée chez le sujet atteint de DA), en partie induite par le contact avec les allergènes, tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'interleukines 4, 5, 9, 13, 31) et Th22 (associé à la production d'interleukine 22) [4]. À la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'interféron  $\gamma$ , de GM-CSF [*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*] et d'interleukine 12) s'associe à la réponse Th2. Le rôle des lymphocytes T régulateurs est actuellement mal connu.

### Auto-immunité

Des autoanticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales sont retrouvés dans le sérum de 25 % des adultes atteints de DA.

Le taux d'autoanticorps semble corrélé à la sévérité de la maladie [5, 6]. Ainsi, la DA pourrait être une maladie à la fois allergique et auto-immune. Toutefois, le rôle exact de cette autoréactivité au cours de la DA reste à explorer car elle pourrait aussi être un simple épiphénomène [7].

### Environnement et dermatite atopique

La prévalence de la DA a doublé, voire triplé, dans les pays industrialisés depuis les 30 dernières années [8]. Une étude chinoise a mis en évidence un gradient

de prévalence de la DA urbain/rural très clair (10,2 % vs 4,6 %) [9]. Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale en milieu rural est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales cutanées.

### Rôle des microbiomes digestif et cutané

#### 1. Rôle de la flore bactérienne digestive

Chez l'homme, la majorité des études montrent qu'il existe des différences entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une maladie atopique et celui des nouveau-nés non à risque (moindre diversité du microbiome digestif chez les nouveau-nés à risque) [10]. Même si la relation de causalité est encore incertaine, cette dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques dans plusieurs études longitudinales, ce qui suggère un rôle causal potentiel.

#### 2. Rôle de la flore bactérienne cutanée

Comme pour le microbiote intestinal, il semble exister des différences entre le microbiome cutané des enfants atopiques et celui des enfants non atopiques. En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie au profit des souches de staphylocoques [11]. Ainsi, les traitements locaux de la DA tendent à favoriser la diversité bactérienne à la surface de la peau plutôt qu'à la réduire.

#### 3. Rôle du staphylocoque doré

La colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente au cours de la DA (90 % vs 5 % des sujets sains). Un déficit de l'immunité innée cutanée semble en partie en cause [12].

Paradoxalement, la corticothérapie locale est un moyen efficace de réduire la colonisation cutanée par le staphylocoque doré [13]. En revanche, les antiseptiques ou antibiotiques n'ont pas d'intérêt dans la DA en dehors des épisodes de surinfections cliniques [14].

L'ensemble de ces données suggère une nouvelle "théorie de la biodiversité" qui associe prédisposition génétique, biodiversité environnementale, diversité des microbiomes et risque atopique. Ce modèle pourrait être l'évolution de l'ancienne "théorie de l'hygiène" qui postulait à la fin des années 1980 que l'absence d'exposition à des agents infectieux durant la petite enfance favorisait l'apparition d'allergies [15].

### Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'est actuellement approuvée dans la DA. L'omalizumab (anti-IgE) pourrait avoir un intérêt chez un certain sous-groupe de patients [16]. Le mépolizumab (anti-IL5) ne semble pas efficace dans la DA, mais des études supplémentaires sont nécessaires [17]. Le rituximab (anti-CD20), les anti-TNF $\alpha$  et le tocilizumab (anti-IL6) ont montré une efficacité dans des études non contrôlées de faible effectif, mais à court terme pour les anti-TNF et au prix d'effets indésirables sévères pour le tocilizumab [18-20].

La thérapie ciblée la plus avancée actuellement est le dupilumab. Cet anticorps monoclonal humanisé anti-IL4/IL13, dont l'efficacité a été montrée préalablement dans l'asthme, vient de faire la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance dans la DA modérée à sévère dans deux essais de phase III [21].

### Perspectives thérapeutiques

- Deux cytokines indépendantes de la voie de l'histamine semblent jouer un rôle

## MISES AU POINT INTERACTIVES

pivot dans le prurit de la DA : l'interleukine 31 (IL31), qui est une cytokine Th2, et la *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), qui est sécrétée en particulier par les kératinocytes. En effet, il a été montré que le taux d'IL31 est augmenté dans la peau des patients atopiques et que l'IL31 induit un prurit en stimulant les neurones sensitifs qui surexpriment l'IL31RA [22]. De même, la TSLP – qui joue un rôle précoce dans la promotion de l'inflammation cutanée au cours de la DA notamment en stimulant les cellules dendritiques, les lymphocytes Th2, les lymphocytes B et les mastocytes – est aussi inductrice de prurit par une activation des neurones afférents [23]. Ces données ouvrent la perspective de thérapies ciblant spécifiquement le prurit, symptôme le plus invalidant dans la DA (anticorps anti-IL31RA, anticorps anti-TSLP-essais en cours).

- Les inhibiteurs JAK-kinases, comme le tofacitinib, sont en cours d'évaluation dans la DA (phase II en cours) [24].
- Les anti-IL17 sont en cours d'évaluation [25].
- L'ustékinumab a fait l'objet d'un essai randomisé de faible effectif peu prometteur (anti-IL12-IL23) [26].

## Bibliographie

- SCHULTZ LARSEN FV, HOLM NV. Atopic dermatitis in a population based twin series: concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh), 1985;114:159.
- WEN HJ, CHEN PC, CHIANG TL *et al.* Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*, 2009;161:1166-1172.
- 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;38:441-446.
- GITTLER JK, SHEMER A, SUAREZ-FARINAS M *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1344-1354.
- SCHMID-GRENDELMEIER P, FLÜCKIGER S, DISCH R *et al.* IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115:1068-1075.
- MOTHES N, NIGGEMANN B, JENNECK C *et al.* The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:706-709.
- TANG TS, BIEBER T, WILLIAMS HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1209-1215.
- XU F, YAN S, LI F *et al.* Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PLoS One*, 2012;7:e36174.
- GARN H, NEVES JF, BLUMBERG RS *et al.* Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 131:465-478.
- ISMAIL IH, OPPEDISANO F, JOSEPH SJ *et al.* Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012;23:674-681.
- KONG HH, OH J, DEMING C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research*, 2012;22:850-859.
- KUO IH, YOSHIDA T, DE BENEDETTO A *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
- STALDER JF, FLEURY M, SOURISSE M *et al.* Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1994;131:536-540.
- BATH-HEXTALL FJ, BIRNIE AJ, RAVENSCROFT JC *et al.* Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*, 2011;164:228.
- STRACHAN DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989;299:1259-1260.
- HOTZE M, BAURECHT H, RODRÍGUEZ E *et al.* Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*, 2014;69:132-135.
- OLDHOFF JM, DARSOW U, WERFEL T *et al.* Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*, 2005;60:693-696.
- SIMON D, HÖSLI S, KOSTYLINA G *et al.* Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:122-128.
- JACOBI A, ANTONI C, MANGER B *et al.* Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:522-526.
- NAVARINI AA, FRENCH LE, HOFBAUER GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:1128-1130.
- 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. [Epub ahead of print]
- CEVIK BAS F, WANG X, AKIYAMA T *et al.* A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:448-460.
- WILSON SR, THÉ L, BATIA LM *et al.* The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*, 2013;155:285-295.
- LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.
- SIMON D, AEBERHARD C, ERDEMOGLU Y *et al.* Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy*, 2014;69:125-131.
- KHATTRI S, BRUNNER PM, GARCET S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/exd.13112. [Epub ahead of print]

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