

## LA COMPOSANTE IMMUNO-ALLERGIQUE DANS DERMATITE ATOPIQUE - Nouveautés 2008

### Anomalies génétiques de l'épiderme -----

Question : La dermatite atopique (DA) est toujours l'objet de nombreuses recherches et continue de susciter des controverses. Récemment, on a beaucoup insisté sur l'importance des anomalies génétiques portant sur la filaggrine, une protéine impliquée dans la constitution du stratum corneum. Comment concevez-vous l'importance de ces anomalies, et leur lien avec l'inflammation immunologique ?

Réponse : La dermatite atopique est une maladie dermatologique. Les travaux récents montrant que les patients ont des anomalies génétiques de la barrière cutanée confirment des données déjà anciennes qui avaient été obtenues en analysant la perte insensible en eau cutanée. Ces travaux montraient clairement que l'épiderme des patients atteints de dermatite atopique était altéré, ce qui aboutissait à une pénétration facilitée des molécules en contact avec la peau. C'est la pénétration de ces molécules (molécules protéiques mais aussi chimiques) qui induit l'inflammation à l'origine des lésions de dermatite atopique.

Les lésions d'eczéma de la dermatite atopique sont des lésions d'hypersensibilité retardée qui sont dues à l'activation dans la peau des lymphocytes T spécifiques d'allergènes protéiques. Cette immunisation et cette réponse effectrice peuvent se faire en raison de la pénétration accrue des allergènes de l'environnement.

Ainsi, il existe un lien direct entre l'anomalie de la barrière cutanée, la pénétration des allergènes et l'induction d'une réponse immunitaire puis des lésions d'eczéma.

### Anomalies génétiques de l'immunité -----

Q : Outre les anomalies génétiques portant sur la filaggrine, on a aussi mis en évidence des anomalies des gènes codant pour des molécules de l'immunité, comme certaines cytokines. Ont-elles la même importance ?

R : De très nombreuses anomalies génétiques ont été mises en évidence dans la dermatite atopique et concourent avec les anomalies génétiques de la barrière cutanée, à la définition du terrain « atopique ». A ce jour, il est difficile d'établir une hiérarchie entre l'importance des différentes anomalies génétiques constatées et de définir leur importance respective dans la constitution du terrain atopique et le développement de la dermatite.

### Hypothèse hygiéniste et DA -----

Q : les facteurs d'environnement ont aussi été très discutés, notamment dans le cadre de l'hypothèse hygiéniste. Que faut-il en penser actuellement, à la fois sur le plan théorique et sur le plan pratique des conseils à donner aux patients et aux parents ?

R : La théorie hygiéniste a deux volets :

1. elle considère que l'absence d'infection chronique fréquente dans les pays développés explique le détournement de la réponse immunitaire vis-à-vis d'antigènes a priori « inoffensifs » et contre lesquels une tolérance devrait s'exercer. Ce sont les auto-antigènes ou antigènes du soi et les molécules de l'environnement (allergènes).
2. le deuxième aspect est de considérer que l'hygiène trop fréquente de la peau et des muqueuses aboutit à une fragilisation de ces épithéliums du revêtement qui favorise la pénétration des molécules avec lesquelles ils sont en contact.

Les deux volets jouent très certainement un rôle dans l'augmentation de la prévalence de la dermatite atopique dans les pays développés.

Le principal conseil que nous pouvons donner aux parents est de ne pas augmenter l'anomalie de la barrière cutanée en utilisant des lavages cutanés trop fréquents ou avec des produits mal adaptés qui vont décaper le film hydrolipidique de surface cutanée et ainsi majorer la pénétration des molécules en contact avec la peau.

Ainsi, nous pouvons recommander aux patients et aux parents de patient d'utiliser des détergents doux pendant la douche ou le bain et immédiatement après le lavage de recouvrir l'ensemble du tégument d'un

émollient qui va venir renforcer la fonction barrière, jouer le rôle de film hydrolipidique de surface et ainsi limiter la pénétration des molécules en contact avec la peau.

### **Lymphocytes T pro-inflammatoires (LT effecteurs) et LT anti-inflammatoires (T régulateurs) -----**

**Q :** plusieurs sous-populations de lymphocytes T interviennent dans le déclenchement de la dermatite atopique. Comment conçoit-on actuellement ces interventions ?

**R :** Les lymphocytes T sont responsables des lésions d'eczéma de la dermatite atopique. Il y a plusieurs populations de lymphocytes T. Les lymphocytes T effecteurs pro-inflammatoires vont infiltrer la peau, vont s'activer par présentation des allergènes pénétrants la couche cornée. Ils vont détruire les cellules leur présentant des allergènes et produire des cytokines qui vont recruter de nouvelles cellules dont les éosinophiles qui jouent un rôle important dans la mise en place et la chronicité des lésions d'eczéma. Ces lymphocytes T effecteurs sont sous le contrôle de lymphocytes T régulateurs à activité anti-inflammatoire qui vont limiter la sensibilisation et réguler la lésion d'eczéma. Ainsi en cas d'excellente activité régulatrice, les lésions d'eczéma seront modérées. Par contre, en cas de déficit fonctionnel ou quantitatif important, les lésions d'eczéma peuvent être généralisées et permanentes. Nous ne connaissons que très mal les différents types de lymphocytes effecteurs et régulateurs. Depuis une vingtaine d'années, il était classiquement admis que les lymphocytes T CD4 Th2 (producteurs des cytokines IL-4 et IL-5) étaient responsables des lésions. Les travaux expérimentaux récents suggèrent que c'est plutôt la population des LT CD8 + cytotoxiques (producteurs d'IFN ) qui sont capables de générer l'inflammation de l'eczéma. Les lymphocytes T régulateurs sont compris dans la population des lymphocytes T CD4+ et sont régulateurs par contact direct avec les cellules effectrices qu'ils vont détruire ou par la production de cytokines immuno-suppressives comme IL 10 et TGF .

### **Dermatite atopique extrinsèque (allergique) et intrinsèque (auto-immune) -----**

**Q :** certains auteurs considèrent qu'il faudrait séparer la dermatite atopique en deux groupes, selon qu'il y a ou non des anomalies immunologiques de type atopique (hyper IgE, tests intradermiques ou épicutanés). Ils parlent de DA intrinsèque, de dermatite atopiforme ? Quelle est votre position à ce sujet ? Y a-t-il une seule, ou plusieurs dermatites atopiques ?

**R :** Il y a plusieurs dermatites atopiques. La dermatite atopique extrinsèque correspond à la dermatite atopique allergique et le mot dermatite atopique allergique est ainsi un pléonasme. La nouvelle nomenclature internationale allergologique conseille d'appeler cette dermatite atopique extrinsèque « eczéma atopique ». C'est la forme dont nous parlons depuis le début de cet entretien et qui correspond à une immunisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement. Les principaux de ces allergènes sont la poussière de maison et les pneumallergènes (pollens, poils d'animaux, etc..)

A l'opposée, la dermatite atopique intrinsèque (que la nouvelle nomenclature suggère d'appeler « eczéma ») correspondrait en fait une maladie auto-immune avec des patients qui se sont immunisés vis-à-vis de protéines cutanées probablement épidermiques. Un certain nombre d'auto-anticorps sont en effet détectés chez ces patients. Les travaux en cours devront caractériser les lymphocytes T spécifiques de ces auto-antigènes. Il est certain qu'il est important de faire la différence entre les deux pathologies car s'il existe une possibilité d'envisager un jour une immunothérapie spécifique des eczémas atopiques, il sera vain d'essayer de desensibiliser à différents allergènes des patients qui n'ont aucune réponse immunitaire vis-à-vis d'eux.

### **Traitement local émollissant et anti-inflammatoire. Place respective -----**

**Q :** Concernant le traitement, comment situez-vous la place des émollissants qui améliorent la barrière, par rapport aux anti-inflammatoires qui agissent sur la composante inflammatoire de la DA ?

**R :** La dermatite atopique a deux volets : 1) une anomalie de la barrière ; 2) une inflammation  
Le traitement de la dermatite atopique doit donc s'adresser à ces deux volets.

Les émoullients sont le traitement de fond par excellence de la dermatite atopique puisqu'ils jouent sur la composante physiopathologique la plus importante à l'origine des poussées, c'est-à-dire l'anomalie de la barrière cutanée. Leur utilisation doit être quotidienne ou bi-quotidienne et doit intéresser l'ensemble du tégument et pas seulement les lésions cutanées.

A l'opposée, les anti-inflammatoires seront appliqués sur la peau « par-dessus » l'émoullient uniquement sur les zones inflammatoires dans le but de faire disparaître les lésions. Ainsi, on recommandera au patient d'appliquer son émoullient tous les jours très rapidement après le bain ou la douche sur une peau encore humide pour faciliter l'étalement. Nous insistons auprès des patients pour que ce geste soit aussi systématique que celui du brossage des dents. Nous leur demandons d'appliquer ensuite rapidement l'anti-inflammatoire sur les lésions d'eczéma si elles existent. Ainsi, ils ne mettront le traitement dermo-corticoïde ou immuno-modulateur topique que « là où il faut et quand il le faut ».

### **Traitement immunobiologique de la DA ? -----**

Q : Des maladies inflammatoires comme le psoriasis bénéficient actuellement de thérapeutiques immunologiques ciblées, les biothérapies. Y a-t-il des recherches de ce type pour la dermatite atopique, et pensez-vous que des biothérapies pourraient être efficaces ?

R : Il est très surprenant de constater les différences de possibilité thérapeutique du psoriasis et de la DA alors que la composante inflammatoire des deux maladies est très proche. Nous avons montré que le méthotrexate est efficace dans la DA. De la même façon il est logique que certains traitements immunobiologiques ciblés (les biothérapies) soient efficaces dans la dermatite atopique. Plusieurs travaux montrent que le fait de bloquer le recrutement des leucocytes dans la peau en utilisant l'efalizumab diminue très nettement l'intensité des lésions. D'autres traitements qui sont actuellement dans l'arsenal thérapeutique de pathologies inflammatoires et auto-immunes devraient être bientôt appliqués à la dermatite atopique et il est surprenant en effet qu'il y ait un retard dans l'utilisation des biothérapies dans cette pathologie. La principale limitation actuelle à l'utilisation des biothérapies est la méconnaissance que la majorité de dermatologue a de la physiopathologie précise de la dermatite atopique par rapport à d'autres maladies comme le psoriasis.

### **Quand réaliser un bilan allergologique dans la DA ? -----**

Q : Quand faut-il réaliser des tests allergologiques, pricks, IDR, patchs, chez les patients atteints de dermatite atopique

R : Le bilan allergologique de la dermatite atopique ne se pose qu'en cas d'échec d'un traitement local bien conduit comme il est décrit ci-dessus. Lorsque nous voyons les patients, nous leur expliquons la maladie afin qu'ils comprennent bien l'importance du traitement local émoullient et anti-inflammatoire. Nous leur expliquons aussi que nous n'avons aucun moyen de les guérir mais seulement de les améliorer et que le but du traitement n'est pas un blanchiment complet des lésions mais de permettre une vie sociale et professionnelle normale. Nous fixons un but d'amélioration d'au moins 75 % des lésions. Nous revoyons le patient un mois après la mise en route du traitement local et, si le but est atteint c'est-à-dire si l'amélioration est suffisante, nous continuons le traitement local. Ceci est le cas de 90 % des patients que nous voyons en consultation hospitalière. Les 10 % des patients restants, c'est-à-dire ceux qui ne se sont pas améliorés suffisamment avec un traitement local bien conduit, auront un bilan poussé immuno-allergologique vis à vis des pneumallergènes, des trophallergènes afin de déterminer si une intervention ciblée (régime, éviction, fourniture d'une housse anti-acarien et traitement acaricide, immunothérapie spécifique) est justifiée. A ce point de la discussion, il est important de noter que la dermatite atopique ne doit pas être considérée comme une allergie alimentaire malgré tout ce que l'on peut lire dans la presse. L'allergie alimentaire existe dans la dermatite atopique mais cela est loin de représenter la majorité des cas que nous voyons en dermatologie.

## Références -----

Giannetti A, Girolomoni G. Skin diseases with high public health impact. Atopic dermatitis. **Eur J Dermatol.** 2007 Nov-Dec;17(6):566.

Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Jordan J, Bieber T, Novak N. Facing psoriasis and atopic dermatitis: are there more similarities or more differences? **Eur J Dermatol.** 2008 Mar-Apr;18(2):172-80.

Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, Rodet K, Benetière J, Schmitt AM, Aries MF, Rozières A and Nicolas JF. CD8+ T cells initiate atopic dermatitis lesions. **J Immunol,** 2007, 178:5571-5577.

Goujon C, Berard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, Saad N, Nicolas JF. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. **Eur J Dermatol.** 2006, 16:155-8.

Hennino A, Bérard F, Nicolas JF. La dermatite atopique, In « Dermatologie et infections sexuellement transmissibles » Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle, 5<sup>e</sup> édition, Masson, 2008 in press

Hennino A, Cornu C, Rozières A, Augéy F, Villard-Truc F, Payot F, Lachaux A, Nicolas JF, Horvat B. Influence of measles vaccination on the progression of atopic dermatitis in infants. **Pediatr Allergy Immunol,** 2007;18:385-90.

Hennino A, Berard F, Nicolas JF. [Atopic dermatitis is not an allergic disease.] **Presse Med.** 2005 Jan;34:78-80.

Henino A, Marty JP, Nicolas JF. Pénétration des allergènes protéiques par voie cutanée. **Rev Fr Allergol Clin Immunol,** 2005, 45:50-53.

Hennino A, Vocanson M, Rozières A, Nosbaum A, Gunera-Saad N, Goujon C, Bérard F, Nicolas JF. La Dermatite Atopique, un eczéma de contact aux allergènes protéiques ? in " In « Progrès en dermatologie-allergologie », Pequet C et Pons-Guiraud A, Editeurs, John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2006.

Nicolas JF, Rozières A, Castelain M. Pathogénie de la dermatite atopique. **Ann Dermatol Vénérolog** 2005, 132 :1516-24.

Taieb A. When and how to perform allergy tests in children and adults with atopic dermatitis. **Eur J Dermatol.** 2007 Jul-Aug;17(4):263-6. Epub 2007 Jun 1. Review. No abstract available.

Harper EG, Simpson EL, Takiguchi RH, Boyd MD, Kurtz SE, Bakke AC, Blauvelt A. Efalizumab therapy for atopic dermatitis causes marked increases in circulating effector memory CD4+ T cells that express cutaneous lymphocyte antigen. **J Invest Dermatol.** 2008 May;128(5):1173-81.