

Dermatite atopique pédiatrique complexe : focus sur les thérapies systémiques

D'après la communication du Pr Carsten Flohr, Londres
Compte rendu rédigé par le Dr Rémi Maghia, France

De nouvelles thérapeutiques ciblées apparaissent dans la dermatite atopique (DA) : lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab, némolizumab, omalizumab, inhibiteurs de JAK sélectifs.

Mais les traitements systémiques conventionnels resteront, pour une partie de notre pratique, en première ligne pour les DA sévères de l'adulte et de l'enfant : azathioprine, ciclosporine (homologation depuis plus de 16 ans), méthotrexate, mycophénolate mofétil.

Il y a peu d'études en pédiatrie, surtout des séries de cas et des études cas-témoins. Dans les études, les données des patients pédiatriques ne sont souvent pas rapportées séparément.

La DA sévère est une maladie complexe, où interviennent des facteurs tels que : les infections cutanées, les allergies alimentaires, l'asthme et le rhume des foins, les perturbations du sommeil, l'anxiété et la dépression. Il existe un cercle vicieux prurit-grattage-inflammation cutanée.

Traiter la DA sévère nécessite souvent une approche multidisciplinaire, un travail d'équipe : dermatopédiatre, allergologue pédiatrique, psychologue clinicien, pneumopédiatre, équipe de recherche clinique, programme d'éducation thérapeutique des patients.

Le dupilumab est homologué pour le traitement de la DA **modérée à sévère** chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus candidats à une thérapie systémique. Ainsi que pour les enfants de 6 à 11 ans atteints de DA **sévère** qui sont candidats pour une thérapie systémique.

La conjonctivite associée au dupilumab

Elle est présente dans plus de 30% des cas dans les cohortes de vraie vie. Elle se manifeste par des sensations de corps étranger, brûlures, prurit. Une hyperhémie du limbe est présente. Cet effet secondaire n'est pas observé dans les essais sur l'asthme et la polyposse nasale.

Sa physiopathologie n'est pas encore claire. Le blocage simultané des voies de signalisation IL-4 et IL-13 pourrait entraîner une augmentation de l'activité des ligands impliqués dans la kératoconjonctivite atopique. Autre hypothèse : le demodex pourrait proliférer dans un environnement de cytokines oculaires réduites.

Cet effet secondaire est observé aussi dans les essais avec le lebrikizumab, mais pas avec le tralokinumab, ce qui tend à montrer qu'il n'est pas lié au blocage spécifique de l'IL-13.

Nous manquons d'essais face –face dans la DA pédiatrique sévère :

Tels que : traitement conventionnel vs conventionnel, conventionnel vs nouveau traitement, nouveaux traitements entre eux.

L'essai TREAT, mené dans le Royaume-Uni, concerne les enfants de 2 à 16 ans, méthotrexate vs ciclosporine A. L'étude est à présent complétée et sera publiée en 2022.

L'orateur dirige une NMA (network méta-analyse) en voie de publication dans le BMJ (1), visant à faire la revue systématique des traitements immunomodulateurs systémiques dans la DA. Les données combinent enfants et adultes, car dans la majorité des études les données pédiatriques ne sont pas reportées séparément. Les résultats de cette NMA ne sont pas encore publiés, aussi sans rentrer dans les détails, on peut dire pour la différence en terme

d'EASI vs le dupilumab, font mieux : l'abrocitinib 200mg 1x/jour, et l'upadacitinib 15 et 30 mg 1x/jour. Ces 2 médicaments sont homologués à partir de 12 ans.

Pour ce qui est de l'abrocitinib, l'orateur a participé à une étude chez l'adolescent (12-17 ans) en combinaison avec traitement topique dans la DA modérée à sévère, publiée dans le JAMA Dermatology en 2021. 287 adolescents ont été randomisés soit abrocitinib 200mg, soit abrocitinib 100 mg soit placebo, tous avec dermocorticoïdes. Dans les 2 groupes abrocitinib, environ 70% des patients ont atteint une réponse EASI 75, contre 40% dans le groupe placebo, ce qui est similaire aux résultats chez l'adulte.

Carsten Flohr dirige également le registre A-STAR (UK-Irish Atopic Eczema Systemic Therapy Register), dont le but est d'obtenir des données en vraie vie au long cours concernant l'efficacité et la tolérance des traitements systémiques de la DA, nouveaux et conventionnels.

Messages clés

- Le méthotrexate (0.4mg/kg/semaine) : souvent le traitement systémique de première ligne de l'orateur (hors AMM).
- La ciclosporine (4-5mg/kg/jour) en vue d'une action plus rapide (seul traitement conventionnel ayant l'AMM).
- Les JAK-inhibiteurs (abrocitinib et upadacitinib) sont prometteurs, même chez les patients en échec du dupilumab.
 - Principaux effets secondaires potentiels : nausées, céphalées, acné et infections à herpès simplex et herpès zoster.
 - Alerte sur le Tofacitinib (dans l'indication Polyarthrite rhumatoïde) : infections graves, évènements thromboemboliques et infarctus du myocarde (NEJM 2022).
- Utilité des registres de traitement pour évaluer efficacité et tolérance au long cours.
- Nécessité de plus d'essais en face-face.

(1) Network meta-analysis Drucker A, et al. Flohr C. *JAMA Dermatology* 2022 in press – www.eczematherapies.com

La dermatite atopique (DA) derrière le prurit

D'après la communication du Pr Laurent Misery, Brest, France

Compte rendu rédigé par le Dr Rémi Maghia, France

Le fardeau humain du prurit chronique dans les dermatoses inflammatoires est élevé. Ceci a été montré dans une étude européenne (JAAD 20218) ayant colligé 1552 patients avec différentes dermatoses prurigineuses (psoriasis 32%, DA 29%). Le prurit peut être ressenti avec des fréquences très élevées comme pénible, horrible, terrible, réfractaire, rendant agressif.

Le prurit est un défi

C'est le symptôme principal de la DA, sur les lésions et en dehors des lésions. Il est chronique et a un impact conséquent sur le sommeil, la cognition, l'apparence, le bien-être psychologique, la QDV, la vie sexuelle.

Le prurit est mal compris jusqu'à maintenant et les traitements sont décevants.

Les facteurs d'exacerbation du prurit sont nombreux : la chaleur, les vêtements (laine), l'insomnie, l'anxiété, la dépression, le cercle vicieux du grattage, la transpiration, l'inflammation, la sécheresse cutanée, la période nocturne.

Les prurirécepteurs

Ce sont des récepteurs spécifiques du prurit au niveau des terminaisons nerveuses de la peau (épidermiques et sous épidermiques). De nombreux récepteurs sont exprimés. A noter que le récepteur H1 à l'histamine en fait partie, alors qu'elle est assez peu impliquée dans le prurit de la DA. Via des médiateurs tels que des cytokines, des enzymes (protéases) ou des neuromédiateurs, ces récepteurs interagissent avec de nombreuses cellules (macrophages, kératinocytes, mastocytes, cellules T).

Dans la DA il existe de nombreux médiateurs pruritogènes : citons entre autres : kallikréine, tryptase, bradykinine, sérotonine, endothéline-1, IL-3, TSLP, Substance P, PAF, Artémicine, IL-2, GRP, CGRP...

Le rôle du TSLP

Le TSLP est une cytokine produite par les kératinocytes dans l'épiderme, qui via les cellules dendritiques augmente la production par les cellules T de cytokines pro inflammatoires (voie Th2) telles que l'I-4. Le TSLP n'a pas d'action sur les voies Th1 ni Th17.

Sous l'effet de stimuli divers (orties, parasites, mastocytes), les protéases entraînent la production de PAR2 au sein des kératinocytes, entraînant le relargage de Ca²⁺. Il en résulte une libération de TSLP qui active les récepteurs TSLP-R au niveau des terminaisons des fibres afférentes C avec une dépolarisation de membrane. Un influx nerveux gagne la moelle épinière puis le cerveau, avec déclenchement du prurit.

Le rôle de l'IL-31

Les cellules Th2 sont la source de production d'IL-31, qui va entraîner une altération de la barrière cutanée, une action sur les éosinophiles, macrophages, basophiles et mastocytes

dermiques. Il va en résulter une inflammation dermique, une élongation nerveuse (augmentation de croissance neuronale et de densité des terminaisons nerveuses) et le prurit.

Le rôle de l'IL-4 et de l'IL-13

L'IL-4 et l'IL-13 activent directement les neurones sensitifs. L'IL-4 augmente la réponse neuronale à différents pruritogènes. JAK1 est impliqué.

La sensibilisation au prurit

En cas de prurit chronique, la stimulation périphérique épidermique *via* les prurirécepteurs entraîne une activation du système nerveux central. La chronicité de la stimulation du système nerveux périphérique et central finit par conduire à la sensibilisation au prurit, avec des phénomènes tels que l'alloknésie (perception comme prurigineuses de sensations qui ne le sont pas habituellement) et l'hyperknésie (sensation exacerbée de prurit dans une zone topographique adjacente à celle grattée).

Altération de la barrière cutanée et prurit

L'altération de la barrière entraîne un contact plus étroit entre les terminaisons nerveuses et le milieu extérieur.

Sous l'effet de l'altération de la barrière ou de l'inflammation, les cellules cutanées et immunes peuvent relarguer des médiateurs qui peuvent activer les prurirécepteurs sur les terminaisons nerveuses des fibres C.

Les cibles pour améliorer le prurit sont nombreuses

- NGF : pegcantranib
- TRPV1 : capsaïcine
- TRPM8 : menthol, menthoxypropanediol
- IL-4, IL-13 : dupilumab, lebrikizumab
- IL-31 : némolizumab
- IL-33
- NK1 : aprépitant, serlopitant, tradipitant
- PDE4 : aprémilast, crisaborole, difamilast, lotamilast
- CB1/CB2 ; cannabinoïdes
- KOR : difélikéfaline, nalbuphine, nalfurafine
- MOR : naloxone, naltrexone
- JAK : baracitinib, delgocitinib, tofacitinib, upadacitinib

Une prise de position sur la prise en charge du prurit et de la douleur dans la DA est parue dans le JEADV 2021

- 1ère étape, souvent suffisante : traitement de la DA, émoullients, éducation thérapeutique, support psychologique.
- Si persistance du prurit : ciclosporine, dupilumab, némolizumab, gabapentinoïdes, anti dépresseurs, anti-JAK, anti-PDE4, k-opioïdes, anti-NK1.
- Si persistance de la douleur : analgésiques communs, gabapentinoïdes, anti dépresseurs, anti-JAK, anti-PDE4, μ -opioïdes.

Messages-clés

- Le prurit est la préoccupation majeure des patients avec une DA, ainsi que de leur famille.
- La recherche sur le prurit (en particulier dans la DA) fournit de nombreuses cibles thérapeutiques.

Les émoullients sont utiles à la fois pour lutter contre la sécheresse et pour le soulagement du prurit.

Rôle des soins cutanés dans la prise en charge de l'atopie et impact sur la barrière cutanée

D'après la communication du Dr Sandy Skotnicki, Université de Toronto, Canada
Compte rendu rédigé par le Dr Rémi Maghia, France

La barrière cutanée

Elle limite la perte trans-épidermique en eau (TEWL), empêche la dessiccation, protège des agressions externes.

Elle est composée d'un réseau dense d'agrégats de filaments de kératine intra cellulaire, du film hydrolipidique, du ciment lipidique intercellulaire, des *tight junctions*.

Dans la dermatite atopique (DA) il y a une déficience des protéines de la barrière, une déficience en lipides, un pH de surface modifié, une dysbiose bactérienne cutanée, une altération de la réponse immune.

Les conséquences en sont : une pénétration facilitée des allergènes dans la peau, la réduction du NMF, une augmentation du TEWL, entraînant l'inflammation cutanée.

Importance des émoullients dans la thérapeutique

Les émoullients sont inclus dans les recommandations européennes : ils doivent être utilisés en quantité adéquate, avec une bonne fréquence, et avec une teneur en lipide plus importante en hiver. Dans la DA modérée à sévère cela permet une épargne cortisonique, mais il est nécessaire en premier lieu d'obtenir une rémission par les topiques dermocorticoïdes ou inhibiteurs de calcineurine. Ceci est valable dans les recommandations européennes pour les adultes et les enfants. De même dans les recommandations US, avec le conseil d'appliquer ces émoullients peu après le bain.

Les émoullients doivent être utilisés quotidiennement. Les quantités doivent être appropriées et elles sont importantes :

TABLE 1 Suggested weekly quantity of topical therapies

Moisturizer	Basic management (grams per week)
Child	150-200
Adolescent or Adult	500
Ointment	Twice daily acute therapy (grams per week)
Child	125-250
Adolescent or Adult	260-330
Cream	Twice daily acute therapy (grams per week)
Child	140-275
Adolescent or Adult	290-330

D'après *Fleischer et al. Atopic dermatitis: skin care and topical therapies. Semin Cutan Med Surg. 36: 104-110.*

Dans la DA on observe fréquemment un défaut de compliance : 2 patients sur 3 ne sont pas compliants avec leur traitement topique, et 1 patient sur 2 utilise une quantité d'émollients inférieure à la quantité recommandée.

Quels ingrédients dans ces émollients ?

Les ingrédients d'utilité sont par exemple : céramides, cholestérol, phytosphingosine (constituant naturel des céramides), acides gras essentiels, avoine colloïdal.

Lesquels choisir ?

Il faut combiner : efficacité, tolérance, absence de sensations de brûlures ou de picotements, et confort d'utilisation pour assurer la compliance et des résultats à long terme.

L'exemple d'Atoderm Intensive Baume* de Bioderma*

Le Complexe Lipigenium* comprend une phytosphingosine pure, des lipides biomimétiques, qui contribuent à la restauration de la barrière notamment lipidique.

L'énoxolone apporte une action anti inflammatoire et anti prurigineuse et réduit l'expression du TSLP au sein de l'épiderme atopique.

Le PEA (PalmitoylEthanolAmide) topique présente une action anti prurigineuse.

Une étude en double aveugle randomisée contre placebo chez 130 sujets atteints de DA modérée âgés de 6 mois à 15 ans, a comparé un traitement avec dermocorticoïdes ou tacrolimus topique, associé soit au Baume Atoderm Intensive* soit à un émollient faisant office de placebo pendant 6 mois.

Sans rentrer dans les détails de l'étude, les différences étaient constamment significatives en faveur du Baume Atoderm Intensive* vs placebo, que ce soit pour la diminution du SCORAD constatée par les médecins, ou constatée par les patients, et en terme d'amélioration de la QDV. 76% des patients traités avec le Baume n'ont pas présenté de rechute à 6 mois, et ont eu 20 jours de plus sans rechute vs ceux sous placebo. 94% des patients ont eu une diminution de l'urgence à se gratter et 88% ont eu un arrêt durable du prurit.

Messages clés

- Les produits de soins cutanés sont utiles pour la protection et le renforcement de la barrière cutanée dans la DA.
- La thérapie topique doit être adaptée aux besoins spécifiques de chaque patient.
- Ces produits doivent être bien tolérés et plaisants à utiliser dans le but de promouvoir la compliance des patients.