

L'actualité médicale de la Dermatite Atopique

4^{ème} Trimestre 2017

Consensus sur la dermatite atopique modérée à sévère

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 Pract 2017;5:1519-1531.

C'est à l'initiative de la firme qui commercialise le dupilumab qu'un groupe d'experts américains s'est réuni pour proposer un consensus sur le traitement de la DA modérée à sévère. La liste de leurs conflits d'intérêt occupe toute la première page de l'article, selon la pratique actuelle dont on connaît l'intérêt et les limites. Ce groupe, constitué de huit dermatologues réputés, de deux allergologues, et d'un représentant d'associations de patients, s'est adjoint la collaboration de dix jeunes médecins à qui est échue la lourde tâche d'analyser la littérature, en l'occurrence 4711 références dont 234 ont été retenues pour ce rapport. Un des buts de ce groupe était de déterminer la place du dupilumab lorsque les traitements locaux ont échoué. **Ces experts considèrent que dans la DA modérée à sévère de l'adulte, le dupilumab doit être proposé en première ligne, avant les immunosuppresseurs dont la tolérance est problématique, et bien sûr les corticoïdes oraux, non indiqués.** Mais au-delà de cette conclusion attendue, la réunion a permis de recueillir, selon la méthode de consensus Delphi, un certain nombre d'opinions intéressantes. **Les experts proposent une définition de la DA, son diagnostic différentiel (les autres eczémas), et insistent sur sa nature systémique. Ils indiquent quels en sont les signes essentiels / importants / associés, dans une sorte de nouvelle classification des critères cliniques.** Ensuite, ils définissent la DA modérée à sévère, en insistant surtout sur la surface atteinte (plus de 10% de la surface corporelle), certaines localisations et l'altération de la qualité de vie. Les spécialistes européens s'étonneront que les scores de gravité (SCORAD et EASI) ne soient pas pris en compte ; ils sont considérés ici comme peu pratiques en clinique. On définit ensuite le concept d'échec du traitement, en précisant qu'il n'y a pas de critère accepté, mais un ensemble de situations. **C'est pour ces échecs des traitements topiques qu'on envisage les traitements systémiques.**



En 2017, le dupilumab a été autorisé par les agences. L'article se termine par la longue liste des autres Biologiques et des petites molécules (médicaments non Biologiques) actuellement en développement, liste qui laisse présager pour l'avenir de nouvelles réunions d'experts. Quant aux recommandations finales, elles sont tout aussi importantes : **il convient de partager les décisions thérapeutiques avec les patients, de discuter avec eux tous les aspects de ces décisions, et de ne pas sous-estimer l'importance de l'éducation thérapeutique, qui inclut évidemment l'information sur les traitements.**

Staphylocoques et DA: la génétique permettra-telle de progresser ?

Clausen ML, Edslev SM, Andersen PS, Clemmensen K, Kroghfelt KA, Agner T.
Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations
Br J Dermatol 2017;177:1394-1400.

Les rapports entre les staphylocoques et la dermatite atopique sont d'une redoutable complexité. On sait qu'une des caractéristiques de la peau atopique est la colonisation staphylococcique, présente chez 70% à 90% des atopiques, contre seulement 10 à 20% de la population non atopique. En outre, **les poussées inflammatoires de DA sont associées avec une perte de la diversité normale du microbiome cutané, au profit d'une augmentation considérable de la présence de staphylocoques, à la fois pathogènes (*S aureus*) et non pathogènes (*S epidermidis*).**

Mais est-ce que c'est la peau atopique qui favorise les staphylococcies, ou les staphylocoques qui provoquent l'inflammation atopique ? Et par ailleurs, quels sont les staphylocoques en cause ?

On sait qu'il existe plusieurs lignées clonales de staphylocoques, de pathogénicités différentes. Par exemple, CC30 (complexe clonal 30) est associé aux endocardites, CC398 aux infections osseuses, CC8 aux sepsis mortels.

La présente étude a été effectuée au Danemark sur 101 patients adultes (âge moyen 37 ans), atteints d'une dermatite atopique. 31 d'entre eux étaient porteurs d'une mutation de la filaggrine, proportion attendue dans le Nord de l'Europe. Les *S aureus* cutanés ont été recherchés sur la peau saine, la peau lésionnelle, et au niveau du gîte nasaire. Ils ont été typés pour la protéine A (*spa*) et une analyse génétique a identifié le complexe clonal. **Le premier résultat important est que la prévalence de la colonisation staphylococcique est beaucoup plus élevée chez les patients mutés-filaggrine : 24/31 contre 24/54, p=0,04.** En outre, le plus souvent, un patient donné n'est porteur que d'un seul et même



complexe clonal, sur les trois sites prélevés. Ceci suggère que les caractéristiques de la couche cornée, et notamment son degré d'hydratation qui dépend de son contenu en filaggrine, favorisent ou non l'adhésion des staphylocoques. **La gravité de la DA, évaluée par le SCORAD, est corrélée à la fois avec les mutations de la filaggrine et la colonisation staphylococcique.**

L'analyse bactériologique a mis en évidence une grande diversité, en identifiant 51 types *spa* et 18 types clonaux. Le type CC1 est significativement plus fréquent ($p=0,003$) chez les patients FLG mutés que chez les patients FLG normaux. A l'opposé, le CC30 est moins prévalent dans la DA que chez les sujets sains. Par ailleurs, dans cette étude il n'a pas été trouvé de corrélation entre le type CC et le SCORAD.

On voit donc que **la génétique humaine et la génétique bactérienne sont toutes deux importantes pour expliquer les interactions entre staphylocoques et peau atopique.** Ceci devrait déboucher sur une nouvelle compréhension de ces interactions complexes, et aussi sur de nouvelles conceptions thérapeutiques. Actuellement, les traitements anti-staphylococciques ont des indications limitées et leur utilisation au long cours fait craindre l'apparition de résistances. Des approches ciblées sur les clones pathogènes pourraient avoir plus de succès.

Evaluation des émoullients par la méthodologie Cochrane

Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Arents BWM.

Emollients and moisturizers for eczema: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol* 2017;177:1256-1271.

Commençons par rendre hommage au Pr. Archibald Cochrane (1909-1988), épidémiologiste écossais qui est à l'origine des principes de l'evidence-based medicine (médecine fondée sur des preuves) et d'une certaine rigueur dans l'évaluation des traitements. Des groupes de « collaboration Cochrane » appliquant ces principes existent maintenant dans de nombreux pays et pour de nombreuses disciplines. Un de ces groupes a étudié la littérature concernant l'efficacité des topiques hydratants (ou émoullients) dans la dermatite atopique. On sait que l'utilisation d'émoullients est recommandée par tous les experts, que les patients les apprécient, qu'ils sont peu coûteux et très bien tolérés. Pour juger de leur efficacité, cette revue systématique a pris en compte 77 publications portant au total sur 6603 patients. Il s'agissait, selon les exigences de la méthodologie Cochrane, uniquement d'essais comparatifs randomisés : hydratant versus pas d'hydratant, hydratant versus excipient, ou versus placebo, études comparatives concernant des hydratants à l'urée, ou à la glycérine, ou à l'avoine,



comparaisons d'hydratants entre eux, comparaisons entre hydratants et anti-inflammatoires (dermo-corticoïdes), associations d'hydratants et de dermocorticoïdes comparées à un dermo-corticoïde seul. Pour chaque étude, les risques de biais ont été analysés.

La conclusion la plus importante est que l'utilisation d'émollients, par rapport à leur non-utilisation, améliore le SCORAD de 2,42 en moyenne.

Il s'agit donc d'une amélioration nette, mais qui n'atteint pas le seuil de la différence cliniquement significative, qui est de 8,7. **L'utilisation d'émollients diminue l'utilisation de dermo-corticoïdes (en moyenne, de 9,3g en 6 à 8 semaines)** ; les actifs cités plus haut sont plus efficaces que leurs excipients seuls ; **l'association d'émollients aux dermocorticoïdes améliore leur efficacité et diminue la fréquence des poussées.** Cet espacement des poussées inflammatoires constitue probablement la meilleure justification de leur utilisation. Cette étude ne permet pas de d'établir la supériorité d'un hydratant par rapport aux autres, faute de comparaisons directes.

L'intelligence artificielle fait le diagnostic de dermatite atopique

Gustafson E, Pacheco J, Wehbe F, Silverberg J, Thompson W.

A Machine Learning Algorithm for Identifying Atopic Dermatitis in Adults from Electronic Health Records. IEEE Int Conf Healthc Inform 2017;2017:83-90.

Le terme d'intelligence artificielle est utilisé ici pour désigner un de ses principaux domaines, les algorithmes d'apprentissage profond dont les performances révolutionnent la reconnaissance faciale, les perspectives d'amélioration de la vision, et, pour citer une application en dermatologie, le diagnostic des dermatoses en général, incluant les tumeurs cutanées.

Les algorithmes d'apprentissage profond savent aussi, par exemple, rechercher des propos suspects dans des millions de conversations téléphoniques ou électroniques. **Les auteurs de cette étude (Université NorthWestern, Chicago) ont mis au point un algorithme capable de poser le diagnostic de dermatite atopique en examinant les dossiers médicaux électroniques (information codée par les médecins) et prenant en compte, ce qui est l'originalité de cette étude, les notes prises au cours de consultations (information en langage naturel).**



Le but est de parvenir à une sorte de « phénotypage électronique », utile par exemple pour recruter des patients pour de vastes études génomiques. Des études utilisant le langage naturel pour développer des algorithmes phénotypiques ont déjà été effectuées concernant la polyarthrite rhumatoïde, les troubles bipolaires, ou les anévrysmes cérébraux. L'application à la dermatite atopique est logique et intéressante parce qu'ici aussi le diagnostic ne repose pas sur un marqueur biologique précis, mais sur un ensemble de critères qui sont toujours matière à discussion.

Un groupe de 562 patients atopiques connus a été utilisé comme « gold standard » et la présence de leurs critères diagnostiques vérifiée (critères de Hanifin et Rajka et du UK Working Party). Nombre de leurs caractéristiques (cliniques, biologiques, thérapeutiques), ont été enregistrées. Pour développer l'algorithme, on a ensuite enregistré les notes prises au cours des consultations jugées pertinentes, ce qui a permis de créer une sorte de dictionnaire de 437 concepts, en tenant compte des synonymes (prurit, grattage, démangeaisons, ... par exemple.) et même de certaines fautes d'orthographe. Critères et concepts ont été groupés en 56 fonctions narratives.

A partir de ces données, la technique de régression logistique selon la méthode dite «lasso» a permis de mettre au point l'algorithme de prédiction de la DA et de le tester sur les dossiers de patients enregistrés selon des codes diagnostiques compatibles avec la DA.

Les résultats montrent une très bonne valeur prédictive positive (84%), et surtout une très bonne sensibilité (75%), bien supérieure à celle obtenue par les algorithmes n'utilisant pas le langage naturel.

Cette nouvelle façon de diagnostiquer la DA sur les dossiers électroniques, qui groupent les données de millions de patients, devrait faciliter les études épidémiologiques et génétiques à grande échelle. En outre, à tous les niveaux, cette technologie fera l'objet d'améliorations continues.

La peau sensible de la dermatite atopique

Yatagai T, Shimauchi T, Yamaguchi H, et al.

Sensitive skin is highly frequent in extrinsic atopic dermatitis and correlates with disease severity markers but not necessarily with skin barrier impairment.

J Dermatol Sci 2017, publié en ligne le 2 Novembre

Bien qu'actuellement on ait tendance à définir la peau sensible à partir de données d'interrogatoires, les auteurs de cette étude ont préféré le *stinging test* à l'acide lactique, qu'ils ont appliqué à la



concentration de 1%, soit inférieure à celle le plus souvent utilisée. Ils ont ainsi étudié 42 adultes japonais atopiques et 10 sujets non atopiques. **Avec ce test, ils trouvent que seulement 10% des sujets non atopiques (soit une personne) ont la peau sensible, contre 54,8% des sujets atopiques. Plus intéressant, parmi les sujets atopiques, 65,6% des atopiques extrinsèques (avec IgE élevées) ont la peau sensible contre 20% des atopiques intrinsèques (avec IgE normales).**

Parmi les sensations induites par l'application d'acide lactique, les auteurs ont évalué séparément la douleur, la sensation de brûlure, les démangeaisons et les fourmillements (*crawly feelings*, qui correspondent à des sensations d'insecte rampant ou de fourmillement, mais pas précisément aux picotements habituellement associés à l'acide lactique). Ils ont recherché des corrélations entre chacune de ces sensations et les paramètres cliniques et biologiques de la DA.

Globalement, les scores de peau sensible sont corrélés avec la sévérité de la DA. Fourmillements et douleurs sont associés à l'intensité générale du prurit, alors que curieusement les démangeaisons ne le sont pas. Ils sont également corrélés avec le taux d'IgE. **Par contre, les sensations de la peau sensible ne sont pas corrélées avec les mutations de la filaggrine, ni avec le niveau des pertes insensibles, qui mesure la fonction barrière et a été effectué au même endroit que le *stinging test*.**

Les auteurs insistent sur l'importance ces sensations de fourmillement qui leur semblent particulières à la peau sensible, alors que douleur et démangeaisons sont moins spécifiques. L'étude de la pathogénie neurologique des fourmillements pourrait permettre de mieux comprendre la pathogénie de la peau sensible.

Education thérapeutique : à la recherche des preuves

Barbarot S

Education thérapeutique du patient dans la dermatite atopique : où en est-on ?

Ann Dermatol Venereol 2017 ; 144 :645-648.

Pendant très longtemps, les affirmations médicales reposaient sur des impressions, des opinions subjectives. Depuis une quarantaine d'années, on estime qu'il est souhaitable que la médecine soit basée sur des preuves. C'est ce qu'on appelle, en anglais, l'« evidence-based medicine ». Ainsi, il ne suffit pas de dire que tel médicament est efficace, il faut le prouver. L'instrument principal de ces preuves est l'essai contrôlé randomisé.

Des patients aux caractéristiques semblables sont répartis au hasard (random) en deux groupes. Un des groupes prend le médicament en question, l'autre groupe prend un placebo (ou un autre



traitement) et ni les médecins ni les patients ne savent ce qu'ils prennent. Ainsi, s'il y a une différence, on peut être certain qu'elle est due au médicament. Comme on l'a vu plus haut à propos des émoullients, les experts regroupés dans les collaborations Cochrane examinent rigoureusement la littérature à la recherche des preuves d'efficacité des médicaments, ou des interventions médicales en général. Ils effectuent des revues systématiques des essais contrôlés randomisés publiés, et lorsque c'est possible en proposent une méta-analyse (groupant des essais semblables).

Cette rigueur méthodologique est notamment nécessaire pour que les autorités de santé autorisent la commercialisation d'un médicament, et acceptent de le rembourser.

Les experts de la Collaboration Cochrane ont voulu savoir s'il existait des preuves d'efficacité des interventions d'éducation thérapeutique (ET) dans la dermatite atopique.

On voit tout de suite que ce n'est pas facile. En effet, la méthode relativement simple de randomisation dans la prise d'un médicament est autrement plus complexe quand il s'agit d'une intervention d'ET, à la fois psychologique et pédagogique.

La sélection des patients, le type de personnel intervenant, les modalités des interventions, individuelles ou collectives, uniques ou multiples, leur durée, tout ceci varie en fonction des caractéristiques personnelles des patients, des options des équipes et du contexte culturel. Ainsi, ayant examiné 10 essais contrôlés d'ET, les auteurs de la revue Cochrane concluent qu'il est probable que les interventions d'ET améliorent le niveau de sévérité de la maladie et la qualité de vie, mais que le niveau de preuve de cette affirmation est faible.

De fait, les interventions d'ET publiées sont difficiles à évaluer : les modalités de recrutement varient, on ne peut guère garantir la méthodologie en aveugle, les critères d'évaluation sont hétérogènes, les traitements associés ne sont pas toujours standardisés. Les interventions d'ET elles-mêmes, mises au point empiriquement, sont hétérogènes, avec comme extrêmes la consultation médicale ou infirmière unique de 15 min et une série de 12 sessions de 2 heures, au contenu très riche.

Tirant les conclusions de ces études, S. Barbarot pense qu'il est raisonnable de considérer que tous les patients atteints de DA ont besoin d'ET au sens large, mais que leurs besoins sont variables.

Un programme lourd, mobilisant une équipe hospitalière multidisciplinaire (médecins, infirmiers, psychologues, ...) sur le mode de l'Ecole de l'Atopie ou des Ateliers de l'Atopie, est probablement nécessaire pour certains patients ou familles ayant des difficultés particulières de gestion de la maladie. Pour les autres, une intervention plus simple, par exemple par une infirmière spécialisée, complétée par des conseils téléphoniques ou une aide via Internet, serait à la fois plus adaptée, plus faisable et moins coûteuse. Mais évidemment, diront les adeptes de l'evidence-based medicine, cela reste à prouver.



Un essai positif de probiotiques

Navarro-López V, Ramírez-Boscá A, Ramón-Vidal D et al.

Effect of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains on SCORAD Index and Use of Topical Steroids in Young Patients With Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial.

JAMA Dermatol 2018, publié en ligne le 8 Novembre 2017.

Le rôle du microbiote intestinal dans l'établissement et l'évolution de la dermatite atopique est encore mal connu. Plusieurs études ont montré l'intérêt d'un apport de probiotiques chez la mère en fin de grossesse et pendant les premiers mois de la vie du nouveau-né.

Que ce soit à ce moment ou plus tard chez les enfants atopiques, l'intérêt de ces probiotiques n'est actuellement pas clairement établi. Cet essai clinique effectué en Espagne apporte des arguments importants aux partisans des probiotiques. 50 enfants de 4 à 17 ans, présentant une dermatite atopique d'intensité modérée (SCORAD moyen autour de 30) ont été répartis en deux groupes. Tous avaient un traitement standard et suivaient un régime alimentaire équilibré. Les enfants de l'un des groupes ont pris, tous les jours pendant trois mois, un comprimé contenant un mélange de trois probiotiques sélectionnés pour leurs propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, et leur effet sur le microbiote intestinal. Il s'agissait de *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus casei*/. A titre de contrôle, les enfants de l'autre groupe prenaient un comprimé placebo, et l'essai était mené en double aveugle. **L'efficacité a été jugée sur deux critères principaux : l'évolution du SCORAD et le nombre de jours où des dermocorticoïdes ont été nécessaires du fait d'une poussée d'eczéma.**

Dans le groupe probiotiques, 96% des enfants ont été améliorés, le SCORAD moyen passant après trois mois en dessous de 10 ; la réduction est de 83%, et l'amélioration observée est cliniquement significative. Dans le groupe placebo, seulement 46% des enfants ont été améliorés, et le SCORAD moyen est resté autour de 25 (amélioration de 24%). Notons que seuls les composants objectifs du SCORAD (étendue et sévérité) diffèrent nettement entre les groupes. Pour le prurit et les troubles du sommeil, les deux groupes évoluent de façon favorable mais comparable (77% et 53% d'amélioration). Ceci est peut-être dû à l'importance de l'effet placebo, classique en matière de DA, ou à la différence dans l'utilisation des dermocorticoïdes. L'évaluation statistique indique une diminution de l'ordre de 23% de l'utilisation des corticoïdes dans le groupe probiotiques par rapport au groupe placebo. Sur le plan biologique, il n'a pas été noté de différence dans les taux d'IgE, d'éosinophiles, d'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13. Avec évidemment les réserves habituelles et la prudence nécessaire dans la généralisation



des résultats, **cet essai suggère donc que des probiotiques pourraient constituer une aide appréciable dans le traitement de la DA.**

Absence de surrisque cardiovasculaire

Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, Parker L, Li WQ.

Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project.

Br J Dermatol 2017;177:1043-1051

Des études effectuées sur la population des USA ont suggéré que les patients atteints d'une dermatite atopique pourraient avoir un risque d'accident cardio-vasculaire supérieur à celui de la population générale. Ces études avaient été entreprises en prenant modèle sur le psoriasis, dermatose qui a un lien avec la pathologie métabolique et vasculaire. Comme ce lien pourrait signifier que l'inflammation cutanée est liée à l'inflammation de l'athérosclérose, il était logique de s'intéresser à l'atopie. En fait, d'autres études effectuées en Europe ont donné des résultats négatifs, et cette question reste donc en suspens. C'est ce qui a incité des auteurs canadiens à utiliser les données de santé d'une vaste cohorte d'adultes canadiens. Sur 259 119 participants, 21 379, soit 8,4%, ont déclaré avoir déjà eu de l'eczéma, dans l'enfance (le plus souvent) ou à l'âge adulte. Certes, il s'agit de données d'interrogatoires et le terme d'eczéma est vague, mais on peut considérer qu'il s'agit d'une bonne approche de la prévalence de la DA. Les auteurs ont ensuite étudié la fréquence de l'hypertension artérielle, du diabète de type 2, des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux, en comparant les patients atopiques et les autres. D'importantes précautions ont été prises pour assurer la validité statistique des données. **La conclusion est très nette : il n'y a aucun surrisque cardiovasculaire chez les atopiques, pour aucune des situations pathologiques étudiées. La seule comorbidité retrouvée pour la dermatite atopique est l'asthme**, présent dans 24% des cas, ce qui était attendu. Les maladies vasculaires sont plutôt moins fréquentes chez les atopiques (odds ratios entre 0,78 et 0,87). La conclusion de cette étude et d'une analyse critique de la littérature est donc **qu'il est extrêmement improbable que la dermatite atopique soit associée à un surrisque cardiovasculaire.** Cette conclusion rassurante peut être diffusée, notamment auprès des patients qui auraient été inquiétés à tort. En matière de risque métabolique et vasculaire, comme en d'autres matières, les atopiques sont des gens comme les autres.

