

L'actualité médicale de la dermatite atopique

Juillet 2018

Un nouvel essai clinique du dupilumab

de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al.

Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ).

Br J Dermatol 2018;178:1083-1101.

318 adultes présentant une dermatite atopique sévère, avec des SCORAD de départ de 66 en moyenne, ont participé à cet essai clinique randomisé de 16 semaines. Ils ont été recrutés parce qu'ils avaient reçu de la ciclosporine, qui avait été chez eux soit inefficace soit mal tolérée, ou encore, pour un tiers d'entre eux, parce que la ciclosporine était contre-indiquée dans leur cas. Les patients ont été répartis en trois groupes : deux groupes ont reçu du dupilumab : d'abord une dose de charge de 600 mg, puis 300 mg toutes les semaines ou toutes les deux semaines (disons d'emblée que ces deux schémas donnent des résultats équivalents), ou bien un placebo, tout ceci en double insu. Point important, les patients utilisaient également des dermocorticoïdes, de puissance faible ou moyenne. Ainsi, on peut dire que cet essai réunissait les exigences de la recherche clinique (double aveugle, randomisation, ...) et le pragmatisme de la vie réelle, où les patients n'abandonnent guère émoullients et dermocorticoïdes. De très nombreux paramètres ont été analysés dont ceux recommandés par le groupe international de consensus HOME (EASI, POEMS, qualité de vie), ainsi que d'autres, au moins aussi importants (SCORAD, IGA, scores d'anxiété et de dépression, ...). Les résultats sont très clairs et confirment les essais antérieurement publiés du dupilumab. Le critère principal EASI 75, est atteint par 62,6% et 59,1% des patients des groupes dupilumab, contre 29,6% des patients du groupe placebo. La différence est très significative ($p < 0,001$) et il en est de même pour tous les nombreux paramètres analysés, que nous ne détaillons pas ici. La quantité moyenne hebdomadaire de dermocorticoïde utilisée a été de 25,1g dans le groupe placebo et de 15,0g et 17,5g dans les groupes dupilumab. 17,6% des patients du groupe placebo ont dû avoir recours à un traitement « de sauvetage » (dermocorticoïde puissant ou traitement systémique) contre 3,7% et 4,5% des patients des groupes dupilumab. La tolérance a été sans surprise. Le dupilumab induit fréquemment des conjonctivites, légères à modérées et ne compromettant pas la poursuite du traitement ; il existe aussi des réactions aux points d'injection. Par contre, les infections sont moins fréquentes que dans le groupe placebo. On peut donc conclure à l'efficacité du dupilumab chez ces patients atteints d'une DA grave difficile à contrôler, justifiant un traitement systémique.

Efficacité à long terme du nemolizumab

Kabashima K, Furue M, Hanifin JM et al.

Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study.

J Allergy Clin Immunol 2018, publié en ligne le 10 Mai.

Pour beaucoup de chercheurs actuellement, l'approche la plus logique du traitement de la dermatite atopique consiste à neutraliser l'effet des cytokines sécrétées par les lymphocytes activés et responsables de la plupart des manifestations de l'inflammation atopique. Le premier progrès en ce sens est représenté par le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-4, déjà commercialisé aux USA et utilisé dans les centres spécialisés en Europe. L'interleukine IL-31 est une autre cytokine TH2 présente en excès dans la dermatite atopique, qui suscite beaucoup d'intérêt parce qu'elle est directement responsable, entre autres médiateurs, du prurit, symptôme essentiel de la DA.

Un essai clinique publié en 2017 a montré que des injections sous-cutanées de nemolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL-31 améliorent effectivement le prurit, les troubles du sommeil, et aussi les scores globaux d'eczéma, chez les adultes souffrant d'une dermatite atopique grave, dite modérée à sévère, résistant aux traitements topiques. Cet essai clinique, dont nous avons rendu compte dans les Actualités Médicales d'Avril 2017, avait duré douze semaines. Il était important, s'agissant d'une maladie chronique comme l'est la dermatite atopique, de connaître l'efficacité du nemolizumab à plus long terme. C'est ce que rapporte cet article, qui est une prolongation de l'essai publié en 2017, portant au total sur 15 mois (64 semaines).

Au cours de la période d'un an suivant l'essai initial, il n'y avait plus de groupe placebo, l'efficacité du nemolizumab ayant été démontrée, et en outre les patients pouvaient utiliser non seulement des émoullients comme lors de la première partie de l'essai, mais aussi des dermocorticoïdes de faible puissance, dont la consommation a été soigneusement mesurée.

Les injections de nemolizumab ont donc été poursuivies, toutes les 4 semaines ou 8 semaines, à diverses posologies (0,1 à 2 mg/kg) de façon à déterminer le schéma le plus efficace. Globalement, cette poursuite du nemolizumab a entraîné un maintien ou plus souvent une accentuation des améliorations obtenues initialement. Pour ce qui concerne les scores de prurit, les pourcentages d'amélioration après 15 mois de traitement vont de 73% à 79% selon les groupes. Les améliorations du score EASI sont du même ordre, les améliorations du SCORAD un peu plus faibles, entre 56% et 66%, avec aussi une nette amélioration par rapport aux résultats à 3 mois. Globalement, à 64 semaines, environ les deux tiers des patients atteignent EASI 75 et une amélioration du prurit de 75%.

La consommation de dermocorticoïdes a été d'autant plus faible que les doses de nemolizumab étaient élevées, ce qui est une autre façon, indirecte, d'établir l'intérêt de ce Biologique.

Il n'y a pas eu de problème particulier de tolérance. Les deux effets secondaires notés avec une relative fréquence sont des rhinopharyngites (27%) et des exacerbations d'eczéma (25%) considérées comme des effets secondaires dans cet essai.

On conclut donc à l'intérêt du nemolizumab pour des dermatites atopiques graves, et on peut penser que le développement se poursuivra dans plusieurs directions : des patients plus jeunes, et peut-être aussi des prurits chroniques en dehors de la DA, autre indication logique de ce Biologique.

Interactions neuro-immunologiques

Oetjen LK, Kim BS.

Interactions of the immune and sensory nervous systems in atopy.

FEBS J 2018, publié en ligne le 10 Avril.

Toutes les maladies atopiques comportent des stimulations sensorielles excessives aboutissant à des réflexes et comportements pathologiques. C'est le cas du grattage dans la dermatite atopique, de la toux et de la bronchoconstriction dans l'asthme, des éternuements dans les rhinites, et de manifestations digestives. Ce sont les conséquences les plus pénibles de l'hypersensibilité atopique, et l'indice le plus clair de l'importance des interactions neuro-immunologiques à l'œuvre. Il s'agit bien d'interactions, car les cytokines de l'immunité TH2 stimulent directement les neurones sensoriels périphériques, initiant la signalisation aboutissant au prurit et au grattage dans la dermatite atopique ; et dans l'autre sens les neuromédiateurs, dont le plus connu est la substance P, ont de puissants effets inflammatoires en activant directement des cellules immunologiques (mastocytes, éosinophiles, cellules T). Il serait juste d'ajouter à ces deux systèmes les barrières épithéliales : l'épiderme atopique sécrète des cytokines comme la TSLP et l'IL-33, qui stimulent directement les cellules de l'immunité TH2 et les neurones. L'étymologie d'«interleukine» signifie qu'il s'agit de molécules assurant la communication entre plusieurs globules blancs. On voit, avec toutes les recherches récentes, que les interleukines assurent en fait la communication entre de nombreux types cellulaires, appartenant au système immunologique, au système neurologique, et aux barrières épithéliales. Ainsi, les anticorps bloquant spécifiquement une interleukine de l'atopie, comme le dupilumab, anti-IL-4 R et le nemolizumab, anti-IL-31 R, dont il a été question plus haut, ainsi que les inhibiteurs des JAK kinases qui inhibent la transmission de la signalisation cytokinique, sont à la fois anti-inflammatoires et «anti-neurogènes», et comme dans la parabole célèbre de l'œuf et de la poule, il est actuellement impossible de dissocier ces deux effets. La complexité de la pathogénie de l'atopie trouve là une nouvelle illustration.

L'efficacité du traitement émollient

Tiplica GS, Boralevi F, Konno P et al.

The regular use of an emollient improves symptoms of atopic dermatitis in children: a randomized controlled study.

J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:1180-1187.

Comme vous êtes un lecteur fidèle des Actualités Médicales du site de la Fondation Dermatite Atopique, vous vous rappelez certainement l'analyse, publiée en Avril 2017, d'un essai clinique établissant l'intérêt du traitement émollient pour la prévention des poussées de dermatite atopique chez les enfants. Les auteurs de cet essai randomisé international analysent ici l'effet du traitement émollient sur les signes de DA. Une telle étude est nécessaire ; en effet, toutes les conférences de consensus et toutes les recommandations internationales préconisent l'utilisation quotidienne d'un émollient comme soin de base de toutes les formes de dermatite atopique, mais on dispose de peu de données sur l'efficacité de ce traitement.

335 enfants atopiques âgés de 2 à 6 ans ont été recrutés au décours d'une poussée efficacement traitée par un dermocorticoïde de faible puissance. A ce moment, leur SCORAD était entre 3,5 et 14,7 et le principe de l'essai était d'évaluer l'intérêt d'un traitement émollient d'entretien. Les enfants ont été répartis au hasard en trois groupes : deux utilisaient un émollient (deux formules différentes ont été testées, appliquées deux ou trois fois par jour), le troisième n'utilisait pas d'émollient ; l'essai a duré douze semaines. Les scores d'eczéma (SCORAD, IGA, POEM) ont été évalués toutes les quatre semaines. Au cours de ces trois mois d'évolution sans dermocorticoïde, les scores d'eczéma ont diminué dans les deux groupes traités par émollient, mais pas dans le groupe non traité. Avec l'émollient le plus efficace (à base de glycérine et de paraffine liquide), la diminution du SCORAD est en moyenne de 5,48 points. La xérose est également améliorée par le traitement émollient. On observe aussi un effet favorable sur le prurit et les troubles du sommeil. Les auto-évaluations par les patients, utilisant notamment le PO-SCORAD et le score POEM, montrent la même évolution, significativement plus favorable dans les groupes traités par excipients. A la fin des douze semaines du traitement, 29,8% des patients non traités étaient en rémission complète, contre 59,5% et 44,3% dans les groupes traités par excipient.

Ainsi, chez les enfants présentant une dermatite atopique modérée, sans nécessité de traitement dermocorticoïde, le traitement émollient seul possède une efficacité qui diminue l'intensité et les symptômes de l'eczéma et prolonge le maintien en rémission.

Que pensent les adolescents atopiques ?

Kosse RC, Bouvy ML, Daanen M, de vries TW, Koster ES

Adolescents' perspectives on atopic dermatitis treatment – Experiences preferences, and Beliefs. JAMA Dermatol 2018;154:824-827.

On s'est beaucoup intéressé aux nourrissons et aux jeunes enfants atopiques, à leurs parents, aux adultes atopiques, mais pas beaucoup aux adolescents. Il est pourtant bien établi, notamment depuis des études sur l'acné, que le vécu d'une maladie de peau chronique à l'âge délicat de l'adolescence comporte des caractéristiques particulières, dont les médecins doivent tenir compte dans leur relation avec les patients.

Les auteurs ont constitué des « focus groups », réunions de discussions, avec 15 adolescents atopiques, sélectionnés sur le fait qu'ils utilisaient des dermocorticoïdes. Tous les propos ont été enregistrés et analysés, selon les principes de l'analyse qualitative. Tout d'abord, les adolescents se sont exprimés sur l'impact de la DA sur leur vie quotidienne. Cet impact semble modéré, la maladie n'engendre pas de sentiments d'exclusion ni de stigmatisation. L'aggravation après une douche ou un exercice physique sont les gênes le plus souvent exprimées. Concernant le traitement, les adolescents en sont généralement satisfaits. Certes, ils préféreraient une efficacité plus rapide et plus durable, mais étant probablement atteints d'eczéma depuis plusieurs années, ils ont mis au point leur propre routine, en général éloignée des conseils médicaux. La moitié applique un dermocorticoïde tous les jours, parce que sinon c'est moins efficace. Certains ont remarqué l'amincissement de la peau, mais sans pour autant interrompre le traitement. Les émoullissants ne sont pas, en général, utilisés aussi souvent que les dermocorticoïdes. La plupart des adolescents ont peu de contact avec leur médecin, et comme ils ont reçu des indications discordantes, si certains continuent de consulter, beaucoup se débrouillent seuls et ne semblent pas trop s'en plaindre. Bien entendu, ils aimeraient plus d'informations, et ont fait quelques propositions de nature à améliorer leur traitement. Cette étude originale a les qualités, sans jeu de mots, et les défauts, des études qualitatives. Elle renseigne sur les perceptions et les discours des patients, mais ne dit rien sur la gravité de la maladie, son évolution, les quantités de médicament consommées et les réels avantages et inconvénients de ce qui semble presque ressembler à un auto-traitement.

Thérapie par le rire

Kim S, Kim SJ, Dukyoo J, Oh H.

The Effects of a Humor Intervention on the Physiological, Physical, and Psychological Responses of School-aged Children With Atopic Dermatitis in South Korea: A Pilot Study.

J Pediatr Nurs 2018;39:e21-e29.

En Corée, 18% des enfants d'âge scolaire souffrent de dermatite atopique, avec de pénibles conséquences physiques et psychologiques, aggravées par une ambiance de compétition scolaire très développée. Les auteurs de cet article sont des professionnels des soins infirmiers, spécialisés et diplômés en thérapie par le rire. Il est en effet démontré, dans divers contextes cliniques, que les interventions humoristiques, les rires, la joie, ont des effets positifs sur les maladies chroniques, qui engendrent le plus souvent tristesse et dépression. Il s'agit ici d'un essai clinique comparatif d'interventions humoristiques, proposées à des enfants atopiques entre 6 et 10 ans environ. Quatre séances de 40 minutes, bien structurées, comprenaient des présentations PowerPoint, des vidéos des chansons, des histoires drôles, des jeux, le tout dans une ambiance positive et joyeuse («hahaha», « I am happy », « I love myself ») adaptée à l'âge des enfants.

Les effets de cette intervention ont été évalués, en comparaison avec un groupe contrôle d'enfants ne bénéficiant pas de ces interventions, sur plusieurs paramètres : sur le plan physiologique les IgA et le cortisol salivaires ; sur le plan physique le score de prurit, et sur le plan psychologique les niveaux de dépression et de stress, évalués par des échelles validées. L'intervention humoristique a entraîné une élévation des IgA salivaires et une diminution des scores de stress. Par contre, il n'y a pas eu d'effet significatif sur le prurit, qui diminue de façon comparable dans les deux groupes. On conclut à un effet positif des interventions humoristiques, à confirmer bien sûr par d'autres études. On pense à l'intérêt des prestations de clowns auprès des enfants hospitalisés, qui s'inscrivent dans la même perspective de faire rire les enfants malades, qui en ont bien besoin.

Première transplantation de microbiome cutané

Myles IA, Earland NJ, Anderson ED et al.

First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. JCI Insight 2018;3(9). pii: 120608.

La dysbiose épidermique qui caractérise la dermatite atopique ne se limite pas aux populations staphylococciques. Une équipe de microbiologistes du NIH a mis en évidence le rôle d'une bactérie commensale, *Roseomonas mucosa*. Sur des modèles souris de DA, des *Roseomonas mucosa* prélevées sur la peau de sujets sains améliorent les anomalies inflammatoires, tandis que des *Roseomonas mucosa* de patients atopiques, au contraire les aggravent. Après avoir vérifié la non-toxicité de ces bactéries, ces auteurs ont donc réalisé un essai thérapeutique ouvert qu'on peut qualifier de préliminaire. Ils ont préparé, dans des conditions pharmaceutiques contrôlées, des suspensions de *Roseomonas mucosa* de sujets sains, qui ont été appliquées pendant six semaines sur des lésions de DA, chez 10 adultes et 5 enfants. Cette transplantation de microbiome a été bien tolérée. Elle a entraîné chez la plupart des patients une amélioration des lésions d'eczéma, du SCORAD local et du prurit, une diminution de la consommation de dermocorticoïdes et une diminution de la charge en staphylocoques dorés. Les auteurs ont étudié les métabolites bactériens de différentes souches de *Roseomonas mucosa*. Celles qui ont été prélevées sur des sujets atopiques produisent des métabolites irritants et inflammatoires, contrairement à celles des sujets sains. Enfin, les molécules présentes dans les nombreux produits appliqués sur la peau comme des produits d'hygiène, des antiseptiques, des émoullients, ont tous des conséquences sur les populations de staphylocoques et de *Roseomonas mucosa*. Les interactions entre l'épiderme atopique, les produits de l'environnement, et le microbiome sont d'une très grande complexité et commencent seulement à être explorées. Pragmatiquement, on retiendra le succès de ces premières transplantations de bactéries commensales en peau atopique, succès qui demande maintenant à être confirmé par des essais contrôlés.

La grande prématurité diminue le risque atopique

Zhu T, Zhao J, Qu Y, Zhang L, Mu D.

Association of very preterm birth with decreased risk of eczema: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1142-1148.

Les évènements de la fin de la vie intra-utérine ont probablement une influence sur le risque de développer ultérieurement une dermatite atopique. Ainsi, il serait logique qu'une naissance prématurée modifie le risque atopique. Il y a eu plusieurs suggestions en ce sens, dont l'étude française EPIPAGE, et cette analyse exhaustive de la littérature disponible confirme que la grande prématurité, définie par la naissance avant la 32^{ème} semaine de gestation, est associée à une diminution significative du risque de dermatite atopique. 18 études ont été prises en compte, menées en Europe aux USA et au Japon, qui satisfont aux critères stricts des recommandations pour les méta-analyses ; ces études comportent au total des données sur plus de 2 millions de naissances. L'analyse montre que le risque de développer ultérieurement une DA est significativement diminué pour les grands prématurés (risque relatif 0,77, $p < 0,01$) ; par contre, il n'est pas significativement diminué pour les prématurés nés entre la 32^{ème} et la 37^{ème} semaine (risque relatif 0,88, $p = 0,05$). La raison de cet effet protecteur de la grande prématurité n'est pas connue et on peut seulement suggérer des hypothèses. La fonction barrière de l'épiderme, très défaillante chez le prématuré, mature plus vite après la naissance qu'in utero ; la maturation du système immunologique général et cutané est aussi probablement différente. La différence entre la nutrition par voie placentaire et la nutrition orale et parentérale post-natale intervient probablement aussi. Enfin il faut savoir par ailleurs que plusieurs études ont montré que la prématurité augmente le risque d'asthme. Comme on voit, beaucoup d'inconnues persistent.