

Dermatite atopique

Les conceptions physiopathologiques récentes laissent entrevoir de nouveaux traitements

Y. de PROST

RÉSUMÉ

La physiopathologie précise de la dermatite atopique reste méconnue. Cependant, ces dernières années ont été marquées par des progrès concernant essentiellement les mécanismes immunologiques. La découverte de récepteurs aux IgE sur la membrane de la cellule de Langerhans a permis de relier les mécanismes de type I et de type IV au cours de la dermatite atopique qui semble donc relever d'un mécanisme d'hypersensibilité immédiate et d'un mécanisme d'hypersensibilité retardée. Ceci a eu pour conséquence l'essai de nouvelles thérapeutiques qui ont été toutes essayées en premier au cours des formes sévères et chez l'adulte. La ciclosporine par voie orale a une action relativement rapide sur les formes sévères de dermatite atopique très nettement marquée sur le prurit mais également sur les autres critères lésionnels. Cette action est malheureusement uniquement suspensive avec une récurrence de la dermatite atopique dans la majorité des cas au cours de la diminution ou après l'arrêt du traitement par la ciclosporine. La photochimiothérapie agit vraisemblablement également par une action immunologique car on sait qu'elle diminue le nombre des cellules CD 4 et des cellules de Langerhans dans le derme. Son action sur les formes sévères de dermatite atopique a été prouvée et il semble que les UVA ou l'association UVA et UVB soit supérieure à l'utilisation des UVB seuls. Les hormones thymiques entraînent des résultats très décevants. L'interféron gamma a été essayé dans une étude multicentrique américaine récente et semble améliorer des dermatites atopiques sévères. Cependant, l'absence de rigueur dans les critères d'efficacité de cette étude ne permet pas d'affirmer une éventuelle action.

SUMMARY

Atopic dermatitis recent pathophysiological concepts suggest possible new treatments. – The precise pathophysiology of atopic dermatitis remains poorly understood. However, recent years have been marked by advances essentially concerning immunological mechanisms. The discovery of IgE receptors on the membrane of the Langerhans cell has revealed a link between type I and type IV mechanisms in atopic dermatitis which would thus appear to involve an immediate hypersensitivity mechanism and a delayed hypersensitivity mechanism. This has led to the evaluation of new treatments, all tried first in severe forms and in the adult. Oral ciclosporin has a relatively rapid action on severe forms of atopic dermatitis, this being very marked concerning pruritus but also other lesional criteria. This action is unfortunately only suspensive, with recurrence of atopic dermatitis in the majority of cases when the dose of ciclosporin is reduced or the drug stopped. Photochemotherapy probably also acts via an immunological action since it is known to decrease the number of CD 4 cells and Langerhans cells in the dermis. Its action on severe forms of atopic dermatitis has been proven and it would appear that UVA or the combination of UVA and UVB are superior to the use of UVB only. Results with thymus hormone are very disappointing. Gamma interferon has been evaluated in a recent American multicentre trial and appears to improve cases of severe atopic dermatitis. However, the lack of strictness in the efficacy criteria of this trial is such that a possible action cannot be definitely confirmed.

Service de Dermatologie, Hôpital Necker Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 PARIS CEDEX 15

Tirés à part : Dr Y. de Prost, adresse ci-dessus.

Communication présentée à la 19^e Journée Parisienne d'Immunologie Allergologie Infantile, 16 novembre 1991.

PROST Y. de. – Dermatite atopique. Les conceptions physiopathologiques récentes laissent entrevoir de nouveaux traitements. *Rev. fr. Allergol.*, 1992, 32 (1), 27-29.

« Ah ! la volonté bizarre, malsaine, tournoyante de la démangeaison !

... Les draps teintés de rouge, fripés, humides, je me levais, faisais quelques pas dans la chambre, prisonnier de ma peau, je tournais comme les détenus de la prison d'Arles dans le tableau de Van Gogh. »

Jean Didier Wolfromm
(Diane Lanster)

Cette plainte illustre bien la difficulté de vivre des patients enfants ou adultes, porteurs d'une dermatite atopique. Nous n'en comprenons pas encore très bien les mécanismes. Certaines notions sont cependant connues depuis longtemps :

- la création de la lésion d'eczéma et du prurit provoqués par l'histamine et d'autres médiateurs, sécrétés essentiellement par les mastocytes et les polynucléaires éosinophiles ;

- la notion de terrain atopique avec antécédents familiaux et présence d'une augmentation des IgE dans 70 à 80 p. cent des cas ;

- le rôle de l'environnement, notamment des pneumallergènes, acariens, allergènes alimentaires, ..., susceptibles de déclencher une réaction inflammatoire particulière sur un terrain hyper-réactif, celui de l'atopie.

Tout le problème est de rassembler ces différentes hypothèses et de préciser les mécanismes qui interviennent entre le contact de l'allergène avec l'organisme et le déclenchement de l'eczéma. Je ne reviendrai pas sur les anciennes théories faisant intervenir le blocage Béta 2 adrénergique, la diminution de l'AMP cyclique et l'augmentation de la phosphodiesterase, car je voudrais insister sur les notions plus récentes, qui font intervenir des mécanismes de type 1 et de type 4 de la classification de Gell et Coombs.

Il a été récemment démontré que l'infiltrat lymphocytaire présent dans le derme superficiel au cours des lésions évolutives de la dermatite atopique est constitué essentiellement par des lymphocytes T « helper », et Ishizaka et al ont démontré que ces lymphocytes T pouvaient moduler la réponse aux IgE [1, 2]. La plupart de ces lymphocytes T expriment l'HLA-DR. Ils sont de sous classe 2, sécrétant de l'interleukine 4, qui favorise la synthèse des IgE et la croissance des mastocytes. La deuxième cellule qui est retrouvée avec une fréquence plus importante que normalement dans le derme superficiel est la cellule CD1+, c'est-à-dire avant tout les cellules de Langerhans [2]. Ces récepteurs sont surtout présents en peau lésée chez les patients qui ont des IgE supérieures à 300 UI/ml. Ils sont vraisemblablement soumis à une régulation par des lymphokines, (dont l'interleukine 4) et d'autres cytokines d'origine épidermique [4].

On peut donc proposer un schéma très simplifié selon lequel l'antigène, par exemple un pneumallergène, pénètre la peau de l'atopique, plus perméable, car lésée. L'information antigénique est alors transportée dans le derme superficiel par la cellule de Langerhans jusqu'aux lymphocytes T « helper ». Ces lymphocytes T helper vont agir sur la régulation des IgE, notamment par l'intermédiaire de leur action sur des lymphocytes B, et ces nombreux IgE vont agir sur les mastocytes entraînant la libération de l'histamine et de différents médiateurs qui créent la lésion d'eczéma.

Ce schéma a pu être vérifié par plusieurs équipes dont celle de Tanaka et al. [5]. Cette équipe a, en effet, pu démontrer que des patch-tests cutanés effectués avec des antigènes acariens induisent une réaction typique d'eczéma chez des patients présentant une dermatite atopique. Ils ont également retrouvé la présence de ces antigènes sur la surface des cellules de Langerhans dans l'épiderme et dans le derme. Ainsi un pneumallergène peut induire une réaction cutanée par passage à travers une couche cornée, anormalement perméable au cours de l'atopie.

La découverte de ces nouveaux mécanismes physiopathologiques a pour conséquence l'essai de nouveaux traitements comme la ciclosporine, donnée par voie générale à faible dose (4 à 5 mg/kg/j), dans des formes très sévères, avec un bénéfice thérapeutique certain mais une reprise des lésions dès l'arrêt du traitement [6]. La toxicité par voie systémique de la ciclosporine limite son utilisation et nous a incité à étudier l'action éventuelle de cet immunosuppresseur par voie locale au cours de lésions symétriques et stables de dermatite atopique. Nous avons pu mettre en évidence la supériorité d'une préparation locale à base de 10 p. cent de ciclosporine par rapport à son placebo [7]. Cependant, la faible pénétration de la ciclosporine avec cette préparation nécessite d'autres études avec d'autres concentrations et de meilleurs excipients.

D'autres essais thérapeutiques s'inspirent de ces mécanismes immunologiques. Le traitement par la thymostimuline a été rapporté par Harper et par Hanifin. Les études comparatives contre placebo montrent un bénéfice faible, sans modification des paramètres biologiques [8]. La photochimiothérapie corporelle avec des UVA entraîne une

diminution du nombre des cellules de Langerhans et une immuno-suppression. Elle a une action bénéfique au cours de dermatites atopiques sévères, comme l'ont montré récemment Atherton et coll. [9]. Une étude multicentrique américaine récente vient de montrer l'efficacité clinique d'injections sous-cutanées d'interféron Gamma, mais avec un effet purement suspensif et donc une reprise de la dermatite atopique à l'arrêt du traitement [10]. Une équipe chinoise vient de publier ses résultats de traitement de six cas de dermatite atopique sévère par de l'interleukine 2 [11]. L'amélioration clinique semble nette sous traitement avec une diminution de l'infiltration par les CD4 en immunohistologie mais avec une reprise après

arrêt du traitement et surtout les effets secondaires sévères de l'interleukine 2.

On peut espérer que, dans un avenir relativement proche, d'autres traitements immunosuppresseurs puissent être utilisés au cours de la dermatite atopique, soit par voie générale dans les formes très sévères, soit par voie locale au cours de formes modérées chroniques. La meilleure compréhension de la physiopathologie de la dermatite atopique est également utile pour mieux répondre aux questions de nos patients car, comme le dit très bien un célèbre dermatologue américain Walter Shelley : « Patients know more than you think, and think more than you know ».

RÉFÉRENCES

1. Ishizaka K., Sandberg K. – Formation of IgE binding factors by human T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1981, 126, 1662-96.
2. Lever R., Turbitt M., Sanderson A., Mac Kie R. – Immunophenotyping of the cutaneous infiltrate and of the mononuclear cells in the peripheral blood in patients with atopic dermatitis. *J. Invest. Derm.*, 1987, 89, 4-7.
3. Bruynzeel-Koomen C., Wan Wichen D.F., Toonstra J. et al. – The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch. Derm. Res.*, 1986, 278, 199-205.
4. Bieber T., Dannenberg B., Prinz J., et al. – Occurrence of IgE bearing epidermal Langerhans cells in atopic eczema : a study of the time course of the lesions and with regard to the IgE serum level. *J. Invest. Derm.*, 1989, 92, 251-9.
5. Tanaka Y., Tanaka M., Anan S., Yoshida H. – Immunohistochemical studies on dust mite antigen in positive reaction site of patch test. *Acta. Derm. Vener.*, 1989, Suppl. 14, 93-6.
6. Van Joost T., Stolz E., Muele F. Efficacy of low dose ciclosporin in severe atopic disease. *Arch. Derm.*, 1987, 123, 166-7.
7. De Prost Y., Bodemer C., Teillac D. – Randomized double blind placebo controlled trial of local ciclosporin in atopic dermatitis. *Acta. Derm. Vener.*, 1989, Suppl. 14, 136-8.
8. Harper J. White I.R., Staughton R., Hobbs J. Thymostimulin therapy for atopic eczema. *Brit. J. Derm.*, 1989, 119, 14.
9. Atherton D.J., Carabott F., Glover M.T., Hawk J.L.M. – The role of psoralen chemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescence. *Brit. J. Derm.*, 1988, 118, 791-5.
10. Boguniewicz M., Jaffe M.S., Izu A. – Recombinant gamma interferon in treatment of patients with atopic dermatitis and elevated IgE levels. *Am. J. Med.*, 1990, 88, 365-369.
11. Kue-Hsiung Hsieh, Chen Cheng Chou, Shiu-Feng Huang – Interleukin 2 therapy in severe atopic dermatitis. *J. Clin. Immunol.*, 1991, 11, 22-28.

