



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2017) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Dermatite atopique : nouveautés physiopathologiques-cibles moléculaires ?

Atopic dermatitis: New insights into physiopathology-molecular targets

A.-S. Darrigade^a, J. Seneschal^{a,*,b}

^a Service de dermatologie de l'adulte et de l'enfant, centre de référence national des maladies rares de la peau, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^b Inserm U1035, biothérapies des maladies génétiques, inflammatoires et cancers BMGIC, université of Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

Reçu le 12 février 2018 ; accepté le 15 février 2018

Mots clés : Dermatite atopique ; Physiopathologie ; Thérapie ciblée

Keywords: Atopic dermatitis; Physiopathology; Targeted therapy

La dermatite atopique (DA) est une dermatose chronique inflammatoire, multifactorielle pouvant toucher près de 20 % des enfants et 10 % des adultes dans les pays industrialisés. Elle représente à ce jour un problème majeur de santé publique nécessitant une prise en charge précoce et adaptée [1]. Les traitements actuels restent symptomatiques et ne prennent pas en compte les données récentes concernant la physiopathologie de la DA. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de la maladie permet aujourd'hui d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses pour cette pathologie invalidante avec un fort impact sur la qualité de vie des patients.

La physiopathologie de la DA est complexe faisant intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires conduisant aux signes cliniques de la maladie [2].

La barrière cutanée, jouant un rôle crucial dans l'homéostasie épidermique, est altérée au cours de la DA. Ce défaut se traduit par une sécheresse cutanée secondaire à une perte « transépidermique » d'eau. Cette altération résulte à la fois d'anomalies génétiques de la barrière cutanée et d'interactions de la barrière avec le microbiote cutané et le système immunitaire. Par exemple, la filaggrine, une protéine de structure de l'épiderme, a un rôle majeur dans l'homéostasie épidermique. En 2006, une étude a montré la présence de mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine, responsables d'une altération de la barrière épidermique, augmentant ainsi de façon majeure le risque de développer une DA [3]. Les résultats de

cette étude ont ainsi mis pour la première fois en avant le rôle d'une altération de la barrière cutanée dans les mécanismes conduisant à la DA. Par la suite d'autres éléments ont été montrés altérés dans la DA, comme les jonctions serrées, éléments majeurs pour la cohésion intercellulaire épidermique. Cependant outre les anomalies d'origine génétique responsables d'une rupture de la barrière, l'environnement et la réponse inflammatoire influencent également l'intégrité de la barrière. En effet la DA est associée à une réduction d'expression des peptides antimicrobiens et une anomalie du microbiote cutané, favorisant les infections cutanées chez les patients. De plus cette dysbiose microbienne, avec augmentation de la présence de *Staphylococcus* dorés, est directement responsable d'anomalies de la barrière à travers des activités protéolytiques ou indirectement par l'activation du système immunitaire et la production de cytokines pro-inflammatoires altérant la différenciation kératinocytaire et la production des molécules importantes pour la fonction barrière comme la filaggrine.

En conséquence, ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration d'allergènes à travers la peau, entraînant une réponse inflammatoire, immunitaire, avec un profil de différenciation de type Th2, donc une sensibilisation aux allergènes environnementaux et alimentaires, avec production d'immunoglobulines de type IgE, expliquant le développement chez les individus prédisposés, d'autres symptômes en rapport avec l'atopie comme l'asthme, les allergies alimentaires ou la rhinite allergique.

Le système immunitaire à la fois inné et adaptatif joue un rôle majeur au cours de la DA. De nombreux gènes de susceptibilité à la DA sont associés à des protéines en rapport

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : julien.seneschal@chu-bordeaux.fr (J. Seneschal).

avec les réponses immunitaires. La pénétration des allergènes est responsable d'une réponse inflammatoire innée avec production de nombreux signaux dits « de danger » activant des récepteurs innés comme les « toll-like receptors » retrouvés à la surface des kératinocytes et des cellules dendritiques telles que les cellules de Langerhans. La production de cytokines pro-inflammatoires comme « thymic stromal lymphopoietin » (TSLP), IL-31, IL-33 ou IL-25, entraîne l'activation des cellules dendritiques et l'activation du système immunitaire adapté avec prolifération et différenciation lymphocytaire. La polarisation lymphocytaire au cours de la DA est de type Th2 avec production de cytokines comme l'IL-4, l'IL-13. Au cours des phases chroniques, il a été longtemps suggéré une polarisation uniquement de type Th1 avec production d'IFN- γ . Cependant l'étude de l'expression des gènes au niveau des sites lésionnels de la DA a permis de mettre en évidence d'autres voies de différenciation comme un profil important de type Th22 produisant l'IL-22, et Th9 produisant l'IL-9. En effet, il a ainsi été montré que l'IL-22 est responsable d'une anomalie de la différenciation kératinocytaire et de la barrière cutanée et favorise la colonisation bactérienne par le *Staphylococcus aureus*. L'ensemble de ces mécanismes concourt ainsi à l'apparition des symptômes cutanés de la maladie notamment un prurit féroce, un des symptômes majeurs de la maladie. Il a été notamment montré que les fibres nerveuses responsables du prurit sont altérées au cours de la DA et sont sensibles aux facteurs pro-inflammatoires produits au cours de la DA, comme IL-31 ou TSLP, mais également aux facteurs microbiens [4].

Les développements thérapeutiques actuels les plus avancés visent à bloquer les voies de signalisation inflammatoire. Le dupilumab, anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL-4 commune aux deux cytokines, IL-4 et IL-13, bloque la réponse de type Th2 au cours de la DA. Son efficacité a été évaluée dans deux études multicentriques de phase III chez les patients atteints de DA modérée à sévère. L'objectif principal était l'obtention d'un score Investigator's Global Assessment (IGA) 0 ou 1 et une réduction d'au moins 2 points du score à la semaine 16. Les deux études avaient des résultats similaires soient 38 %/36 % des patients recevant la dose de dupilumab sous-cutané 300 mg tous les 15j ont obtenu ce score à la semaine 16 contre 10 %/8 % dans le groupe placebo. Le dupilumab était associé à une réduction des autres scores notamment du prurit et de la qualité de vie des patients. La tolérance du traitement était correcte avec cependant l'apparition de conjonctivites (10 à 15 % des patients) dont il sera important de préciser la cause [5]. Le dupilumab est actuellement indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique. D'autres molécules sont actuellement en cours de développement comme les agents ciblant directement l'IL-13. Deux molécules le lebrikizumab et le tralokinumab sont actuellement testées et ont obtenu des résultats positifs au cours des études de phase II.

Le tralokinumab est actuellement évalué au cours d'une étude de phase III. D'autres cibles sont également évaluées comme de façon originale le ciblage de l'IL-31, une cytokine dont le rôle semble majeur au cours du prurit. Le nemolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL-31. L'étude de phase I a montré des résultats encourageants sur la réduction du prurit et l'amélioration du sommeil et de la qualité de vie des patients. L'efficacité sur les paramètres cliniques de la DA doit être évaluée prochainement. Par ailleurs une récente étude incluant 67 patients a évalué un anticorps bloquant l'IL-22, le fezakinumab, montrant des résultats positifs. Il semble que les résultats soient d'autant intéressants que la maladie était sévère et associée à des niveaux élevés d'IL-22. D'autres cibles sont également testées dans la DA, notamment le ciblage de la TSLP et le blocage du signal de co-stimulation à la surface des lymphocytes OX40, important pour l'activation et la différenciation lymphocytaire. Par ailleurs un développement majeur est également réalisé avec les petites molécules soit sous forme topique soit par voie orale. Plusieurs molécules ciblant la voie Janus kinase (JAK) sont actuellement étudiées : le baricitinib (anti-JAK1/2), le tofacitinib (anti-JAK1/3) et l'upadacitinib (anti-JAK1) avec des résultats à confirmer qui semblent très prometteurs. Enfin de nombreuses innovations pour améliorer la barrière cutanée mais également le prurit par de petites molécules sont en cours [6].

Ainsi l'amélioration majeure des connaissances de la DA permet le développement de thérapies plus ciblées pour une meilleure prise en charge des patients.

Déclaration de liens d'intérêts

Julien Seneschal est consultant pour les laboratoires SANOFI-GENZYME.

Anne-Sophie Darrigade déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387(10023):1109–22.
- [2] Otsuka A, Nomura T, Rerkinmitr P, Seidel JA, Honda T, Kabashima K. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev* 2017;278(1):246–62.
- [3] Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38(4):441–6.
- [4] Czarnecki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(6):1723–34.
- [5] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335–48.
- [6] Nygaard U, Deleuran M, Vestergaard C. Emerging treatment options in atopic dermatitis: topical therapies. *Dermatology (Basel)* 2017;233(5):333–43.