



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Physiopathologie de la dermatite atopique et des autres maladies atopiques : une approche globale est-elle possible ?

Pathophysiology of atopic dermatitis and other atopic diseases: is a global approach possible?

C. Braun^{a,b,*}, M. Vocanson^a, J. F. Nicolas^{a,c},
A. Nosbaum^{a,c}

^aCIRI – Centre international de recherche en infectiologie (International Center for Infectiology Research), INSERM U1111, CNRS UMR 5308, 21, avenue Tony-Garnier, 69007 Lyon, France

^bHospices civils de Lyon, Hôpital Femme-Mère-Enfant, service de pneumologie et allergologie pédiatriques, Bron, France

^cHospices civils de Lyon, Centre hospitalier Lyon-Sud, service d'allergologie et immunologie clinique, Pierre-Bénite, France

MOTS CLÉS

Atopie ;
Dermatite atopique ;
Inflammation
de type 2 ;
Médecine
personnalisée

Résumé

L'atopie est la prédisposition à développer une réponse inflammatoire exagérée contre les molécules de l'environnement impliquant une inflammation de type 2, caractérisée par la production d'interleukines (IL)-4, IL-5 et IL-13. Elle se manifeste par la survenue de pathologies atopiques : dermatite atopique, allergie alimentaire, asthme atopique et rhinite et conjonctivite allergiques.

Alors que la classique succession des maladies atopiques dans le temps, appelée « marche atopique », est remise en cause, l'inflammation de type 2 reste une caractéristique commune à ces pathologies, principalement responsable du phénotype atopique. L'inflammation de type 2 peut être d'origine innée, donc non spécifique (éosinophiles, mastocytes, cellules dendritiques, *Innate Lymphoid Cells* [ILC]), ou adaptative, donc spécifique d'antigènes (production des cytokines par les lymphocytes T). Les interleukines IL-4, IL-5 et IL-13 sont donc produites par de nombreuses cellules, en premier lieu desquelles les ILC et les lymphocytes T. L'efficacité des thérapeutiques ciblant les cytokines de type 2 souligne la prépondérance de celles-ci dans les maladies atopiques. Cependant, leur efficacité parfois partielle met en lumière l'existence d'autres acteurs physiopathologiques importants : l'altération des barrières épithéliales, la réponse

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : camille.braun@inserm.fr (C. Braun).

KEYWORDS

Atopy;
Atopic dermatitis;
Type-2 inflammation;
Personalized medicine

allergique immunoglobuline E (IgE)-médiée, l'inflammation de type 17. La notion d'endotypes traduit cette diversité.

Ainsi, une approche globale des pathologies atopiques ciblant l'inflammation de type 2 est fondamentale, mais insuffisante. Une approche par endotype est nécessaire dans une perspective de médecine personnalisée de l'atopie.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Atopy is defined by the propensity to develop an exaggerated type-2 inflammatory response to environmental molecules. Clinically, atopy is diagnosed when atopic disease occurs: atopic dermatitis, food allergy, atopic asthma and allergic rhinitis and conjunctivitis.

Whereas the classical "atopic march" is increasingly challenged through epidemiological studies, type-2 cellular inflammation is a characteristic shared by the atopic diseases. This inflammation can be innate (non-specific: eosinophils, mast cells, dendritic cells, innate lymphoid cells [ILC]), or adaptive (antigen-specific, involving T cells). Interleukins (IL-)4, 5 and 13 are major actors of type-2 inflammation and are mainly produced by ILC and T cells. The efficacy of treatments targeting these type-2 cytokines highlight the importance of type-2 inflammation in atopic diseases. However, several patients do not respond to type-2 targeting treatments, highlighting the presence of other actors in pathophysiology of atopic diseases: alteration of epithelial barrier, IgE-mediated allergic responses, type-17 inflammation. Thus, the term "endotype" can illustrate this diversity in pathophysiology.

Finally, a global approach of atopic diseases, as type-2 inflammatory diseases, is fundamental, but not sufficient. An approach by endotype is advisable, in a personalized medicine perspective.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le terme « atopie » est apparu en 1923 pour désigner un terrain héréditaire prédisposant à des réactions d'hyper-sensibilité, cliniquement un rhume des foins (rhinite allergique) ou un asthme, associées à des réactions cutanées immédiates (urticaire) [1]. Cette description initiale a depuis été largement discutée et modifiée [2]. Aujourd'hui, la définition couramment retenue est une prédisposition génétique à développer une inflammation de type 2 en réponse à l'exposition à des molécules de l'environnement. Cette inflammation est responsable du développement de maladies inflammatoires touchant les organes en contact direct avec l'environnement. Ces maladies sont regroupées sous le terme « pathologies atopiques » : dermatite atopique (DA), allergie alimentaire (AA), asthme atopique, rhinite et conjonctivite allergiques (RCA) [3,4].

De l'étude épidémiologique de l'atopie a découlé le terme « marche atopique », correspondant à la succession chronologique des pathologies atopiques [5]. Elle a été élaborée par l'observation des pics de fréquence successifs de ces maladies et d'un risque majoré de maladies atopiques en cas de DA. Ainsi, un enfant suivant une marche atopique commencera par une DA puis une AA dans la petite enfance, auxquelles se succéderont un asthme atopique dans la grande enfance et l'adolescence, puis une RCA à l'âge adulte.

Cependant, de plus en plus d'éléments remettent en cause le concept de marche atopique : sa chronologie n'est pas toujours respectée (des AA surviennent avant l'apparition de la DA) et toutes les pathologies atopiques ne s'expriment pas chez un même patient. Ainsi, moins de 10 % des enfants suivraient une trajectoire classique de marche atopique [6]. Finalement, le terme « phénotype atopique » serait à favoriser : il se définit en pratique clinique par la survenue, chez un individu, d'au moins une pathologie atopique, généralement dans un contexte d'atopie familiale [5].

Les maladies atopiques ont en commun une réponse inflammatoire cellulaire de type 2. Cette inflammation fait participer, à des degrés divers, les cellules de l'immunité innée (cellules épithéliales, éosinophiles, mastocytes, *Innate Lymphoid Cells* [ILC]) et de l'immunité adaptative (lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ et lymphocytes B producteurs d'IgE), ainsi que des cytokines caractéristiques (*Thymic Stromal Lymphopoietin* [TSLP], IL-4, 5, 13, 25, 33 principalement) [7]. Ces marqueurs moléculaires et cellulaires sont trouvés dans toutes les pathologies atopiques, dans les tissus concernés (peau pour la DA, muqueuse nasale pour les RCA, etc.) et au niveau systémique. Toutefois, les maladies atopiques ne peuvent s'expliquer uniquement par ce type d'inflammation. La DA, dont la physiopathologie a été très largement étudiée, en est un exemple intéressant. Dans cette revue, nous réalisons un état des lieux des connaissances sur la physiopathologie de l'atopie, vue sous l'angle de la

DA, et nous interrogeons sur la possibilité d'une approche globale qui permettrait de réunir l'ensemble des pathologies atopiques en une unique entité pathologique.

Dermatite atopique

Dermatite atopique, la plus précoce des pathologies atopiques

La DA, ou eczéma atopique, est la dermatose inflammatoire la plus fréquente en France, touchant 10 % des enfants et 4 % des adultes [8]. Cliniquement, elle correspond à un eczéma récurrent sur une peau sèche chronique [4]. Débutant dans plus de 60 % des cas chez l'enfant de moins de 1 an [4], la DA a longtemps été considérée comme la porte d'entrée dans la marche atopique [9]. Elle est en tout cas un facteur de risque important de survenue d'autres pathologies atopiques. On estime qu'un enfant atteint de DA à l'âge de 1 an a un risque trois fois plus important de développer un asthme atopique et trois fois plus important de développer une rhinite dans les 5 années suivantes, en comparaison à un enfant sans DA [10]. Par ailleurs, près de deux tiers des enfants atteints de DA ont une sensibilisation IgE à un aliment [11] ; la prévalence des réelles AA (confirmées par une réaction de type immédiate à un aliment, dans la vie quotidienne ou au cours d'un test de provocation orale) est en revanche difficile à évaluer, les évaluations allergologiques n'étant pas forcément réalisées en totalité dans ces populations suspectées à haut risque [12].

Inflammation de type 2 dans la dermatite atopique

La DA est une pathologie cutanée complexe dont la physiopathologie, bien que de mieux en mieux connue, pose encore de nombreuses questions. Elle est multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Ces facteurs participent à l'apparition des deux caractéristiques majeures de la DA : l'altération de la barrière cutanée, qui se traduit cliniquement par la xérose (sécheresse cutanée) chronique, et l'inflammation cutanée cellulaire de type 2 [13,14], responsable des poussées d'eczéma [4]. Cette inflammation a un rôle prépondérant dans la DA : elle induit les lésions cutanées, alimente l'altération de la barrière cutanée, participe au prurit et favorise la colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), dont le rôle dans la DA est de mieux en mieux décrit [14,15].

Parmi les cytokines de type 2, l'IL-4 et l'IL-13, dont les acides ribonucléiques (ARN) messagers sont massivement trouvés dans les lésions de DA, sont des éléments clés de la physiopathologie de la DA [16]. Ces cytokines ont une action synergique sur leur récepteur commun, composé des sous-unités IL-4R α et IL-13R α 1 [17]. Elles participent à l'altération de la barrière cutanée en inhibant la production de filaggrine et d'autres protéines de structure épidermique par les kératinocytes [18,19] et au prurit cutané [20]. Elles ont également un rôle dans le recrutement cutané d'éosinophiles

et la production de cytokines pro-inflammatoires comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α [16]. Leur rôle prépondérant dans la DA est souligné par l'efficacité du dupilumab, un anticorps monoclonal bloquant l'IL-4R α , dans le traitement de la DA [21]. Le dupilumab réduit l'inflammation et le prurit, restaure la production des protéines de structure de l'épiderme et réduit la colonisation par *S. aureus* [22,23].

D'autres cytokines, l'IL-25, l'IL-33 et le TSLP, sont cruciales dans l'induction de l'inflammation de la DA [24]. Elles sont produites notamment par les kératinocytes, et l'altération de la barrière cutanée promeut la production d'IL-25 [24]. Surtout, ces cytokines activent les ILC2, cellules de l'immunité innée identifiées comme des productrices majeures des cytokines de type 2 dans la DA [25]. Les ILC2 pourraient être des actrices importantes dans la DA, au moins au même titre que les lymphocytes T. D'autres cellules de l'immunité innée et également associées à l'inflammation de type 2 infiltrent la peau de DA. Leurs rôles exacts restent à déterminer : éosinophiles, basophiles et mastocytes [26]. Enfin, les cellules dendritiques, dont le rôle majeur est la présentation antigénique aux lymphocytes T, font le lien entre immunité innée et immunité adaptative spécifique d'antigènes, en induisant une immunisation T de type 2 [27]. Elles produisent également des cytokines pro-inflammatoires, participant à la constitution de l'eczéma [27].

Sur le versant adaptatif (donc spécifique d'antigènes) de la DA, les lymphocytes T (lymphocytes T *Helper* CD4⁺ et lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques) infiltrent la peau de DA, produisent de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 et participent à l'eczéma [13,28]. Ils persistent lors de la résolution de l'eczéma sous forme de lymphocytes T résidents mémoires (LTrm) [28]. Dans leur fonction anti-infectieuse, les LTrm renforcent la barrière immunitaire contre les antigènes environnementaux [29,30]. Cependant, ils sont mis en cause dans des pathologies auto-immunes ou auto-inflammatoires, telles que le psoriasis ou le vitiligo [31], mais surtout dans l'eczéma allergique de contact, où ils sont responsables de l'aggravation de l'inflammation cutanée lors d'expositions répétées à l'allergène [30]. Dans la peau de DA, la persistance de LTrm, qui sont spécifiques d'antigènes [32], suggère une part allergique à cet eczéma. Il a ainsi été montré que l'immunothérapie spécifique (ou désensibilisation) aux allergènes d'acariens améliore les symptômes d'eczéma chez les patients DA sensibilisés à ces protéines [33]. Cependant, on ignore l'importance relative des parts adaptative et innée dans la physiopathologie de la DA : certains patients n'ont pas de réponse adaptative spécifique d'antigènes de l'environnement (sensibilisation) mise en évidence [34], et l'immunothérapie spécifique aux acariens améliore mais ne guérit pas la DA chez les patients sensibilisés [33]. Ces éléments signifient que les lymphocytes T, notamment les LTrm, ont un rôle dans la DA mais la part allergique due à ces LTrm est probablement mineure.

Ainsi, l'inflammation de type 2 est une caractéristique majeure de la DA. L'immunité innée, non spécifique d'antigènes, serait le fer de lance de l'inflammation de DA, par l'action propre des cellules et des cytokines innées. L'immunité adaptative, spécifique d'antigènes, pourrait prendre part à l'inflammation cutanée dans certains cas. D'autres anomalies sont cependant trouvées dans la DA et participent à l'inflammation cutanée.

Autres caractéristiques biologiques de la dermatite atopique

Une caractéristique majeure de la DA est l'altération de la barrière cutanée. En situation normale, l'épiderme, composé en grande majorité de kératinocytes liés entre eux par des protéines de structure épidermique (filaggrine, lorcrine, desmoglécine, etc.), joue un rôle de barrière à l'interface avec l'environnement : barrière physique contre les rayonnements ultraviolets et les variations de température, barrière chimique contre les agressions moléculaires de l'environnement, barrière immunitaire contre les pathogènes comme *S. aureus* [35]. Il joue également un rôle dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme, en régulant les pertes insensibles en eau (PIE) et en limitant les variations de la température corporelle [35].

L'épiderme de DA se caractérise par une altération de la fonction barrière de l'épiderme, principalement du fait d'un déficit en protéines de structure [36,37], constitutionnel (mutation sur le gène de la filaggrine [*FLG*]) ou acquis (gratage, production de protéases staphylococciques, effet des IL-4 et IL-13) [18,38]. Ceci se traduit par une augmentation de la PIE, responsable d'une sécheresse cutanée, et favorise la pénétration des protéines environnementales dans le tissu cutané [39]. Bien que l'altération de la barrière cutanée à la naissance soit un facteur de risque de DA à l'âge de 1 an [40], cette anomalie n'est ni nécessaire ni suffisante pour induire une DA. En effet, chez l'adulte atteint de DA, la sensibilisation percutanée à un allergène fort induit une inflammation cutanée similaire en présence et en l'absence de mutation du gène *FLG* [41], et 60 % des personnes porteuses de mutations du gène *FLG* n'auront jamais de DA [42].

Par ailleurs, la réponse inflammatoire de la DA, largement décrite comme une inflammation de type 2, est en fait une inflammation mixte, arborant des caractéristiques de réponses de types 17 et 22, et de type 1 dans les formes chroniques de DA [43]. Des modèles murins ont montré que l'IL-17A favorise la production d'IL-4, l'apparition de lésions cutanées inflammatoires en réponse à l'exposition à un haptène [44], et participe au remodelage cutané caractéristique de la DA chronique (hyperplasie de l'épiderme, papules) [45,46]. De même, l'IL-22 participe à la polarisation de l'immunité vers le type 2 [47]. L'interféron- γ (IFN γ), une cytokine de type 1, est trouvé dans la peau DA à la phase chronique de la maladie [43]. Son rôle dans la DA est mal connu. Finalement, l'expression différentielle d'IL-17A, IL-22 ou IFN γ a permis de décrire des endotypes de DA [36,48], responsables de phénotypes divers pouvant répondre spécifiquement à un ciblage cytokinique. Par exemple, l'IL-17A est surexprimée dans la peau des patients asiatiques atteints de DA, qui présentent des lésions ressemblant au psoriasis [49] ; des molécules anti-IL-17 comme le sécukinumab sont spécifiquement efficaces sur ce phénotype [50]. La multiplication des traitements ciblant des voies de l'inflammation permettra d'adapter la prise en charge de la DA à ces endotypes, dans l'optique d'une médecine de précision [48].

Enfin, une dernière caractéristique de la DA peut être évoquée : la colonisation cutanée par *S. aureus* [51]. Selon les études, 70 à 100 % des patients ont une colonisation par *S. aureus* de leurs lésions aiguës [52-54]. La présence de *S. aureus* est d'ailleurs corrélée à la sévérité de la

maladie [55]. La peau de la DA est un environnement favorable à l'émergence de *S. aureus*, du fait des modifications de surface des kératinocytes [56], de l'acidité [57], de la production accrue de ligands de *S. aureus* [58] ou encore de l'inhibition de la production de peptides antimicrobiens par l'IL-4 et l'IL-13 [59]. On ignore encore aujourd'hui le rôle de la colonisation par *S. aureus* dans la physiopathologie de la DA. De nombreux mécanismes bactériens par lesquels *S. aureus* pourrait participer à l'altération de la barrière cutanée et à l'inflammation cutanée (de type 2, mais surtout de type 17) ont été décrits, principalement dans des modèles murins [51]. Ainsi, certains font l'hypothèse que *S. aureus* pourrait agir comme un allergène, comme le font les acariens [60]. Quoi qu'il en soit, la colonisation par *S. aureus* pourrait définir un nouveau phénotype/endotype de la DA [55].

Ainsi, bien que l'inflammation de type 2 prédomine dans la DA, la classant de fait dans les maladies atopiques, de nombreux éléments suggèrent une physiopathologie complexe, faisant intervenir une déficience de la barrière cutanée, une inflammation polymorphe et une colonisation cutanée par *S. aureus*. Au sein de la physiopathologie de la DA, l'inflammation de type 2, caractéristique majeure de l'atopie, n'explique qu'une partie seulement de la physiopathologie de la DA. C'est également le cas dans les autres pathologies atopiques.

Une approche globale de la physiopathologie de l'atopie est-elle possible ?

Physiopathologie des autres pathologies atopiques

Les maladies atopiques ont une physiopathologie que l'on peut rapprocher de celle de la DA. Il convient cependant de définir précisément quelles sont les pathologies atopiques.

Définition des pathologies atopiques

Les pathologies atopiques sont des maladies affectant les épithéliums à l'interface avec l'environnement, impliquant une inflammation de type 2.

Le tube digestif est le lieu d'apparition des AA. Les différentes régions du tube digestif peuvent être atteintes : la cavité orale avec les syndromes oraux, l'œsophage avec l'œsophagite à éosinophiles (ŒE), jusqu'au rectum et l'anus avec la proctocolite allergique. On distingue les AA IgE-médiées et les AA non-IgE-médiées. Dans les AA IgE-médiées, les symptômes sont dus exclusivement à la dégranulation des mastocytes digestifs, par la fixation d'un allergène sur ses IgE spécifiques à la surface de ces cellules [61], tandis que les AA non-IgE-médiées impliquent d'autres mécanismes physiopathologiques, dont une inflammation cellulaire de type 2 [62,63].

L'asthme touche l'épithélium bronchique. Cette pathologie est divisée en différents endotypes de manière bien plus

précise que la DA [64]. On distingue ainsi l'asthme atopique à proprement parler, associé à une inflammation de type 2, et l'asthme non atopique, dont la physiopathologie fait intervenir les polynucléaires neutrophiles, l'IL-17A, etc. [65]. Au sein de l'asthme atopique, des sous-endotypes ont été décrits, conditionnant la prescription des thérapies ciblées, permettant de relier les symptômes à des cytokines spécifiques [65]. Nous nous intéresserons donc exclusivement, dans ce chapitre, à l'asthme atopique.

Les rhinites touchent l'épithélium nasopharyngé et des endotypes ont également été décrits pour les caractériser. On distingue globalement les rhinites allergiques, qui présentent des caractéristiques d'inflammation de type 2, et les autres formes de rhinites (rhinites chroniques avec ou sans polypes, correspondant probablement à une infection chronique, rhinite vasomotrice ou idiopathique, etc.) [66]. Dans ce chapitre, nous considérerons uniquement la rhinite allergique, de laquelle nous rapprocherons la conjonctivite allergique, atteignant l'épithélium conjonctival. Ces deux pathologies sont généralement associées et présentent les mêmes traits physiopathologiques.

Une physiopathologie dominée par l'inflammation de type 2

L'inflammation de type 2 caractérise fortement les maladies atopiques. On y trouve une production épithéliale de cytokines de l'immunité innée (TSLP, IL-25 et IL-33) [24], une infiltration tissulaire et une activation de cellules de l'immunité innée (éosinophiles, mastocytes, ILC2, cellules dendritiques) [67,68], une infiltration de lymphocytes T de type 2 [69] et une production tissulaire massive d'IL-4 et d'IL-13 [62,70,71]. D'autres marqueurs ont un rôle plus important à jouer dans ces pathologies que dans la DA, comme l'IL-5 et les éosinophiles dans l'CEE [62] ou certaines formes d'asthme atopique [72,73] ou les mastocytes dans la RCA [74].

Les pathologies atopiques sont également associées à des anomalies de barrière muqueuse [75-77]. Dans l'CEE, des anomalies constitutionnelles sont soupçonnées, mais des anomalies acquises (reflux gastro-œsophagien par exemple) jouent aussi un rôle dans la maladie [62]. Ces anomalies comprennent une diminution de production de peptides antimicrobiens et des protéines de jonction cellulaire, une augmentation de l'activité des protéases tissulaires [77] et une perte de la différenciation des cellules épithéliales [62]. Dans les pathologies atopiques respiratoires, des anomalies similaires des épithéliums bronchiques et nasosinusiennes sont décrites, en lien avec des agressions environnementales, des mutations génétiques ou encore les effets de l'IL-4 et de l'IL-13 qui, comme dans la DA, inhiberaient la production de certaines protéines de structure épithéliale [65].

Enfin, la part allergique, correspondant aux symptômes liés à la réponse de type 2 spécifique d'antigènes, peut prendre une importance plus grande dans certaines pathologies atopiques. C'est le cas de l'CEE, dans laquelle l'identification d'un aliment responsable (le plus souvent le lait de vache, l'œuf, le blé et le soja) et son éviction amèneraient une guérison des lésions d'œsophagite dans plus de la moitié des cas [78]. Dans l'asthme atopique, l'efficacité de l'omalizumab, un anticorps monoclonal

anti-IgE, utilisé dans le traitement de l'asthme atopique sévère, souligne la participation des IgE à sa physiopathologie [79], alors que l'omalizumab est inefficace dans la DA. Enfin, l'immunothérapie spécifique d'allergène donne des résultats prometteurs dans l'asthme atopique [80]. Omalizumab et immunothérapie spécifique d'allergène ont aussi une efficacité certaine dans la RCA [81].

Ainsi, toutes les maladies atopiques se développent dans un environnement inflammatoire de type 2, associant des réponses innées et adaptatives, probablement favorisé par l'altération des barrières muqueuses ou cutanées. L'identification des différents endotypes sous-tendant les différents phénotypes de la DA est cruciale, afin de proposer de futurs traitements plus ciblés.

Cibler la physiopathologie de l'atopie pour traiter les pathologies atopiques

Si la DA est considérée comme la porte d'entrée dans l'atopie, c'est notamment parce que certaines études suggèrent que les pathologies atopiques sont favorisées par une sensibilisation percutanée aux allergènes environnementaux [82]. Ainsi, l'utilisation de produits dermo-cosmétiques contenant de l'huile d'arachide est associée à un risque accru d'allergie à l'arachide [83]. Le fait d'être porteur d'une mutation du gène de la filaggrine est un facteur de risque de DA certes, mais aussi d'AA ou d'asthme atopique [84]. Dans des modèles de souris, l'application topique répétée de protéines d'œuf induit un eczéma et une hyperréactivité bronchique à l'œuf présentant des caractéristiques de l'asthme atopique [85].

Il se pose alors la question de savoir si la prise en charge précoce de la DA, voire de l'altération de la barrière cutanée avant même la survenue de la DA, peut modifier le phénotype atopique des patients. Les études apportent des données contradictoires concernant l'efficacité de l'application d'émollients en prévention primaire de la DA : leur utilisation dans les premières semaines de vie pourrait diminuer le risque d'apparition d'une DA entre 6 et 12 mois [86-88] ou n'avoir aucun effet [89]. En revanche, le traitement précoce par émollients tendrait à réduire le risque de sensibilisation vis-à-vis des aliments [87], mais les études réalisées jusque-là n'étaient pas établies pour répondre à cette question, qui nécessite un suivi de plusieurs années. Des études sont en cours pour définir si un traitement précoce par émollient réduit le risque d'AA [90]. Enfin, une étude a évalué l'impact du traitement de la DA par un anti-inflammatoire local, le pimécrolimus, sur la survenue ultérieure d'un asthme et n'a pas trouvé d'efficacité du traitement en prévention secondaire de l'asthme. Toutefois, les patients n'étaient pas randomisés sur la sévérité de la DA et ceux traités par pimécrolimus avaient une DA plus sévère [91].

Les traitements de la DA ont en revanche une efficacité multifocale lorsque plusieurs pathologies atopiques coexistent. C'est principalement le cas du dupilumab, efficace dans la DA et dans l'asthme atopique [92]. Néanmoins, plus de 20 % de patients ont une réponse insuffisante sous dupilumab associé au traitement anti-inflammatoire local [93] et il n'existe aujourd'hui pas de preuve que le traitement de la DA préviendrait la survenue d'autres pathologies atopiques.

Conclusion : une approche globale de la physiopathologie de l'atopie est-elle possible ?

La physiopathologie de la DA, comme des autres pathologies atopiques, se caractérise par une inflammation innée et adaptative de type 2 majoritaire, et une altération des barrières cutanées et épithéliales. En cela, on peut adhérer à une approche globale réunissant la physiopathologie de l'ensemble des maladies atopiques. Néanmoins, cette approche apparaît actuellement incomplète car, plus qu'une liste de facteurs immunologiques, ces maladies sont la résultante d'un équilibre entre ces différents facteurs.

L'étude physiopathologique et clinique de l'atopie doit désormais se porter sur l'identification précise des endotypes responsables des différents phénotypes, prenant en compte la balance entre les différents marqueurs d'inflammation (inflammation innée/adaptative, type 2/type 17/type 22/type 1, dysbiose cutanée/digestive, etc.). On peut alors imaginer des trajectoires différentes en fonction des endotypes, et non plus une trajectoire unique de l'atopie comme le proposait le concept de marche atopique. Le regroupement d'endotypes de DA, d'AA, d'asthme atopique et de RCA permettrait de proposer des traitements spécifiques efficaces sur l'ensemble des pathologies partageant le même endotype, selon le concept de médecine personnalisée.

Déclaration de liens d'intérêts

Au cours des 5 dernières années, C. Braun a perçu des honoraires ou des financements de travaux de recherche de la part des laboratoires Pfizer, et pour la rédaction d'articles scientifiques par le laboratoire Sanofi Genzyme.

Au cours des 5 dernières années, A. Nosbaum a perçu des honoraires ou financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts, de la part des Laboratoires Sanofi-Regeneron, Pfizer, Eli Lilly, Incyte, AbbVie, Leo Pharma, Pierre Fabre, Galderma, Janssen-Cilag.

M. Vocanson et J.N. Nicolas déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du numéro supplément *La maladie atopique, de l'inflammation de type Th2 à la prise en charge* réalisé avec le soutien institutionnel de Sanofi Genzyme.

Références

- [1] Coca AF, Cooke RA. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *J Immunol* 1923;8:163-82.
- [2] Bellanti JA, Settipane RA. The atopic disorders and atopy... "strange diseases" now better defined! *Allergy Asthma Proc* 2017;38:241-2.
- [3] Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global

- use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-6.
- [4] Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer* 2018;4:1.
- [5] Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:46-55.
- [6] Belgrave DCM, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, Buchan I, et al. Developmental Profiles of Eczema, Wheeze, and Rhinitis: Two Population-Based Birth Cohort Studies. *PLoS Med* 2014;11:e1001748.
- [7] Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci Immunol* 2018;3:eaat1604.
- [8] Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 2018;73:1284-93.
- [9] Braun C, Nosbaum A. Histoire naturelle de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venerol* 2019;146:12S58-66.
- [10] von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatol* 2012;12:11.
- [11] de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, Nasipitz C, Simons FER, Wahn U, et al. The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries. *Allergy* 2009;64:295-303.
- [12] Kwon J, Kim J, Cho S, Noh G, Lee SS. Characterization of food allergies in patients with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7:115-21.
- [13] Hennino A, Vocanson M, Toussaint Y, Rodet K, Benetiere J, Schmitt AM, et al. Skin-Infiltrating CD8+ T Cells Initiate Atopic Dermatitis Lesions. *J Immunol* 2007;178:5571-7.
- [14] Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol* 2011;2:110.
- [15] Brauweiler AM, Goleva E, Leung DYM. Th2 cytokines increase Staphylococcus aureus alpha toxin induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol* 2014;134:2114-21.
- [16] Bitton A, Avlas S, Reichman H, Itan M, Karo-Atar D, Azouz NP, et al. A key role for IL-13 signaling via the type 2 IL-4 receptor in experimental atopic dermatitis. *Sci Immunol* 2020;5: eaaw2938.
- [17] Andrews AL, Holloway JW, Holgate ST, Davies DE. IL-4 Receptor α Is an Important Modulator of IL-4 and IL-13 Receptor Binding: Implications for the Development of Therapeutic Targets. *J Immunol* 2006;176:7456-61.
- [18] Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:R7-12.
- [19] Sehra S, Yao Y, Howell MD, Nguyen ET, Kansas GS, Leung DYM, et al. IL-4 regulates skin homeostasis and the predisposition towards allergic skin inflammation. *J Immunol Baltim Md* 1950 2010;184:3186-90.
- [20] Reich A, Szczęch J, Samotij D. Biologics for Itch: IL-4/IL-13, IL-31, IL-17, and IL-23 Antagonists. *Curr Dermatol Rep* 2017;6:263-72.
- [21] Gooderham MJ, Hong HCH, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:S28-36.
- [22] Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:155-72.
- [23] Callewaert C, Nakatsuji T, Knight R, Kosciulek T, Vrbanc A, Kotol P, et al. IL-4Ra Blockade by Dupilumab Decreases Staphylococcus aureus Colonization and Increases Microbial Diversity in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2020;140:191-202.e7.

- [24] Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25 and TSLP) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:98-103.
- [25] Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33 – driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013;210:2939-50.
- [26] Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;41:298-310.
- [27] Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:879-86.
- [28] Brunner PM, Emerson RO, Tipton C, Garcet S, Khattri S, Coats I, et al. Nonlesional atopic dermatitis skin shares similar T-cell clones with lesional tissues. *Allergy* 2017;72:2017-25.
- [29] Watanabe R, Gehad A, Yang C, Campbell L, Teague JE, Schlapbach C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med* 2015;7:279ra39.
- [30] Gamradt P, Laoubi L, Nosbaum A, Mutez V, Lenief V, Grande S, et al. Inhibitory checkpoint receptors control CD8+ resident memory T cells to prevent skin allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:2147-2157.e9.
- [31] Cheuk S, Schlums H, Gallais S  r  al I, Martini E, Chiang SC, Marquardt N, et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity* 2017;46:287-300.
- [32] Werfel T, Morita A, Grewe M, Renz H, Wahn U, Krutmann J, et al. Allergen specificity of skin-infiltrating T cells is not restricted to a type-2 cytokine pattern in chronic skin lesions of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996;107:871-6.
- [33] Werfel T, Breuer K, Ru  ff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5.
- [34] Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2010;58:1-7.
- [35] Quaresma JAS. Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev* 2019;32:e00034-18.
- [36] Czarnecki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1-11.
- [37] Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:792-9.
- [38] Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol* 2016;42:1-8.
- [39] Kim BE, Leung DYM. Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:207-15.
- [40] Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WHI, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months pre-dates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:930-935.e1.
- [41] Newell L, Polak ME, Perera J, Owen C, Boyd P, Pickard C, et al. Sensitization via healthy skin programs Th2 responses in individuals with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2013;133:2372-80.
- [42] Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
- [43] Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1344-54.
- [44] Nakajima S, Kitoh A, Egawa G, Natsuaki Y, Nakamizo S, Moniaga CS, et al. IL-17A as an Inducer for Th2 Immune Responses in Murine Atopic Dermatitis Models. *J Invest Dermatol* 2014;134:2122-30.
- [45] Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Selvakumar TA, McPherson T, Taylor S, et al. IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol* 2012;21:104-10.
- [46] Simon D, Aeberhard C, Erdemoglu Y, Simon HU. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy* 2014;69:125-31.
- [47] Lou H, Lu J, Choi EB, Oh MH, Jeong M, Barmettler S, et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway. *J Immunol* 2017;198:2543-55.
- [48] Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:309-15.
- [49] Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, Strong C de G, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1254-64.
- [50] Suárez-Fariñas M, Dhirga N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, Strong C de G, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:361-70.
- [51] Braun C, Vocanson M, Lina G, Nicolas JF, Nosbaum A. Rôle de la dysbiose cutanée dans la dermatite atopique. *Rev Fr Allergol* 2020;60:78-82.
- [52] Guzik TJ, Bzowska M, Kaspruwicz A, Czerniawska-Mysik G, W  jcik K, Szmyd D, et al. Persistent skin colonization with *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: relationship to clinical and immunological parameters. *Clin Exp Allergy* 2005;35:448-55.
- [53] Park HY, Kim CR, Huh IS, Jung MY, Seo EY, Park JH, et al. *Staphylococcus aureus* Colonization in Acute and Chronic Skin Lesions of Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2013;25:410-6.
- [54] Tott   JEE, Feltz WT van der, Hennekam M, Belkum A van, Zuuren EJ van, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175:687-95.
- [55] Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, Rafaels N, David G, Hanifin J, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol* 2018;138:2224-33.
- [56] Riethmuller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1573-80.e2.
- [57] Tauber M, Balica S, Hsu CY, Jean-Decoster C, Lauze C, Redoules D, et al. *Staphylococcus aureus* density on lesional and nonlesional skin is strongly associated with disease severity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1272-4.e3.
- [58] Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-74.
- [59] Kezic S, O'Regan GM, Yau N, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy* 2011;66:934-40.

- [60] Nordengrün M, Michalik S, Völker U, Bröker BM, Gómez-Gascón L. The quest for bacterial allergens. *Int J Med Microbiol* 2018;308:738-50.
- [61] Anvari S, Miller J, Yeh CY, Davis CM. IgE-Mediated Food Allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:244-60.
- [62] O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:333-45.
- [63] Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. Non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:56.
- [64] Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med* 2017;4.
- [65] Muraro A, Lemanske RF, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis – PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1347-58.
- [66] Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70:474-94.
- [67] Licona-Limón P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013;14:536-42.
- [68] McKenzie ANJ. Type-2 Innate Lymphoid Cells in Asthma and Allergy. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:S263-70.
- [69] Ling MF, Luster AD. Allergen-Specific CD4+ T Cells in Human Asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:S25-30.
- [70] Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine* 2015;75:68-78.
- [71] Doucet-Ladevèze R, Holvoet S, Raymond F, Foata F, Hershey GKK, Sherrill JD, et al. Transcriptomic Analysis Links Eosinophilic Esophagitis and Atopic Dermatitis. *Front Pediatr* 2019;7:467.
- [72] Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe Eosinophilic Asthma. *J Clin Med* 2019;8:1375.
- [73] Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol* 2019;10:1514.
- [74] Komi DEA, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy* 2018;73:528-39.
- [75] Fukuoka A, Yoshimoto T. Barrier dysfunction in the nasal allergy. *Allergol Int* 2018;67:18-23.
- [76] Clausen ML, Agner T, Thomsen SF. Skin Barrier Dysfunction and the Atopic March. *Curr Treat Options Allergy* 2015;2:218-27.
- [77] Simon D, Page B, Vogel M, Bussmann C, Blanchard C, Straumann A, et al. Evidence of an abnormal epithelial barrier in active, untreated and corticosteroid-treated eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2018;73:239-47.
- [78] Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, Hunter H, Venter C, Spergel JM. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:269-84.
- [79] Tabatabaian F, Ledford DK. Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history. *J Asthma Allergy* 2018;11:53-61.
- [80] Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017;7:25.
- [81] Tsubouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the Treatment of Inadequately Controlled Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:332-40.e1.
- [82] Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:145-51.
- [83] Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
- [84] Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors Associated with the Development of Peanut Allergy in Childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- [85] Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
- [86] Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:818-23.
- [87] Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. *Br J Dermatol* 2018;178:e19-21.
- [88] Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:824-30.e6.
- [89] Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet* 2020;395:962-72.
- [90] Lowe A, Su J, Tang M, Lodge CJ, Matheson M, Allen KJ, et al. PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open* 2019;9:e024594.
- [91] Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Spergel JM, Dakovic R, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol* 2016;33:388-98.
- [92] Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2018;28:139-50.
- [93] Blauvelt A, Bruin-Weller M de, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.