

# Dermatite atopique

## 1- Epidémiologie et physiopathologie

**Delphine Staumont-Sallé**

Service de Dermatologie - CHRU de Lille

Université Lille 2

# **Dermatite atopique**

## **Epidémiologie**

# Prévalence de la DA

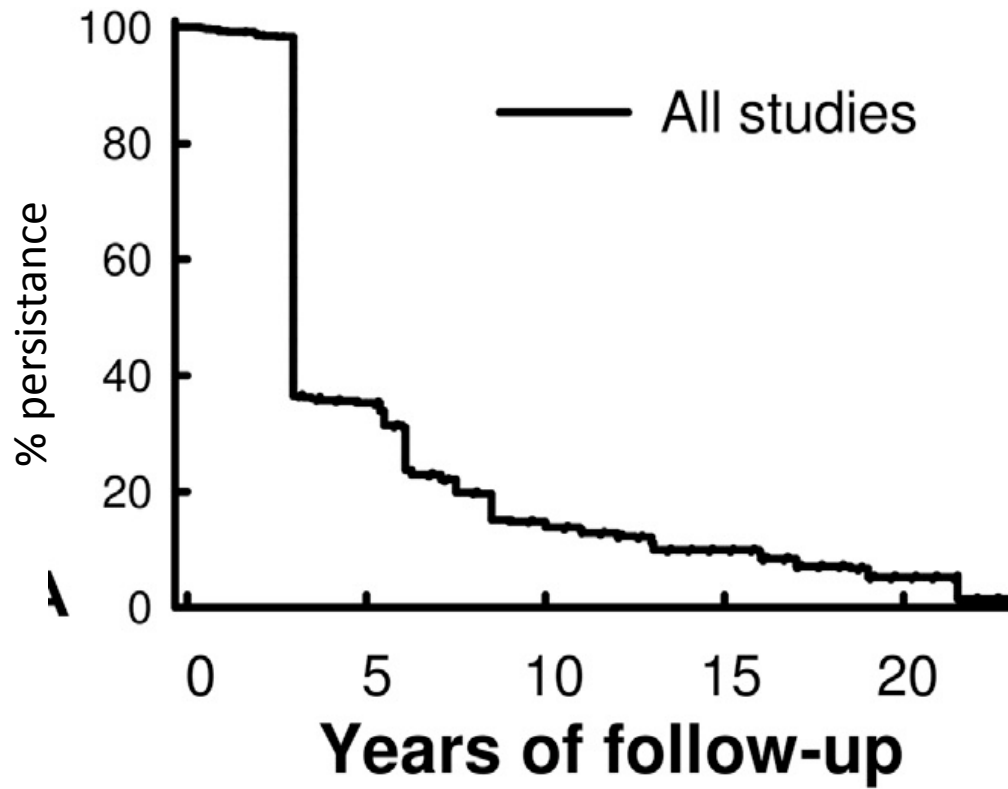


**10 à 20 %**

**2 à 10 % (4% en France)**

Silverberg et al, JACI 2013 (US)

# Histoire naturelle de la DA



- Début avant 1 an dans 1/3 des cas, avant 2 ans dans 1/3 des cas, sinon plus tard (début à l'âge adulte rare mais possible)
- La majorité des DA disparaissent entre 7 et 11 ans
- 20% des DA de l'enfant persistent après 8 ans
- 5 % des DA de l'enfant persistent après 20 ans
- Facteurs de risque de persistance :
  - âge d'apparition tardif (> 2 ans)
  - sévérité de la DA

# Facteurs génétiques prédisposant à la DA

## ❑ Caractère héréditaire de la DA

Études familiales (Dold *et al*, *Arch Dis Child*. 1992)

R X2 si 1 parent atteint

R X3 si 2 parents atteints

Études de jumeaux (Larsen *et al*, *J Am Acad Dermatol* 1986)

Concordance = 77% si monozygotes

Concordance = 15% si hétérozygotes



## ❑ Modèle génétique complexe

Mode de transmission non mendélien

→ DA = maladie polygénique

**32 loci de susceptibilité identifiés**

# Facteurs environnementaux prédisposant à la DA

**Facteurs influençant l'incidence dès le tout début de la vie (in utero) :**

■ **Facteurs protecteurs :**

- grossesse au contact de nombreux animaux
- vie à la campagne plutôt qu'en ville
- hypothèse hygiéniste
- climat sec et ensoleillé



■ **Facteurs prédisposants :**

- vie en milieu urbain
- exposition aux antibiotiques après la naissance



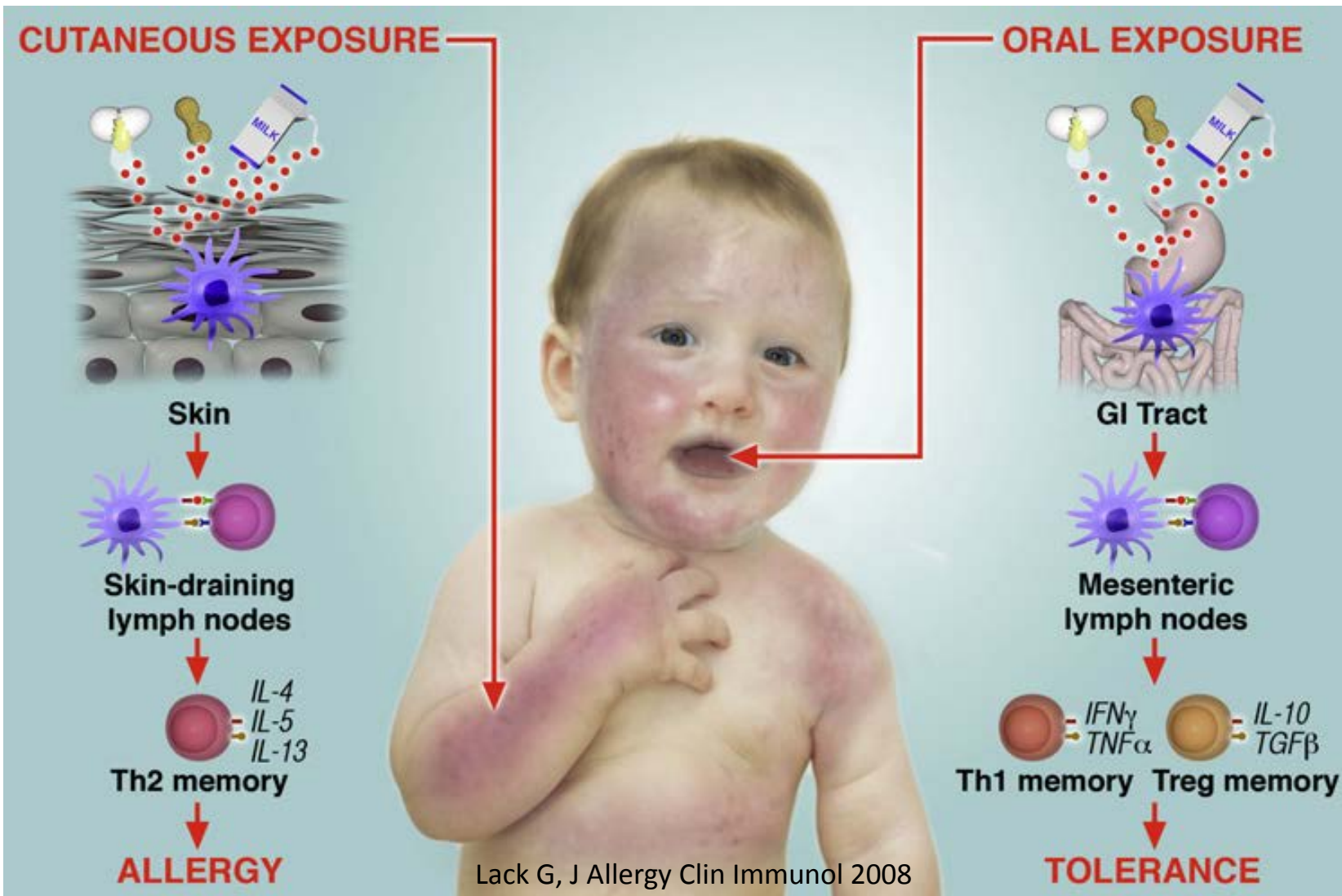
# Association à d'autres manifestations atopiques

Marche atopique : plusieurs scénarios possibles



# La DA fait le lit de l'atopie

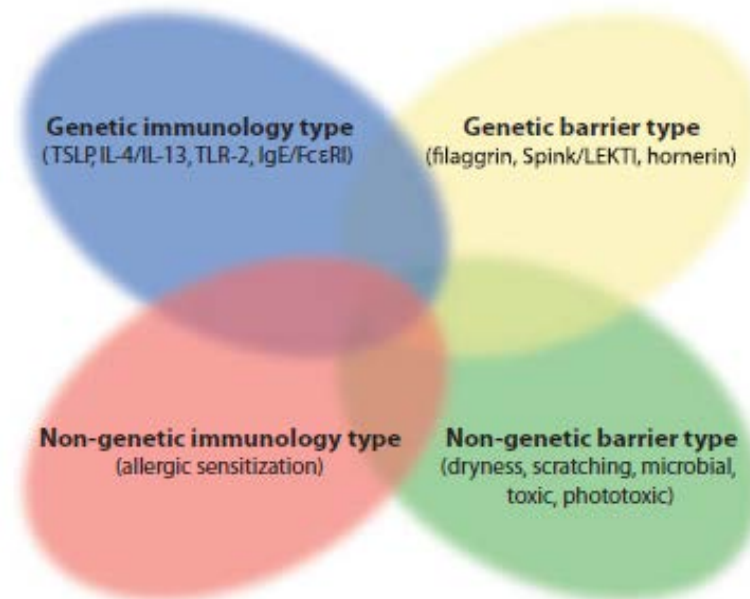
La peau lésée est une voie de sensibilisation vis-à-vis des allergènes respiratoires et alimentaires





# Hétérogénéité des eczémas dits « atopiques »

- Il existe des eczémas sans atopie (pas d'IgE, pas de manifestations atopiques associées)  
→ **ancienne dichotomie DA extrinsèque (présence d'IgE) et DA intrinsèque (pas d'IgE)**
- En réalité, il existe plus que 2 endophénotypes différents de DA  
→ **en fonction de la physiopathologie**

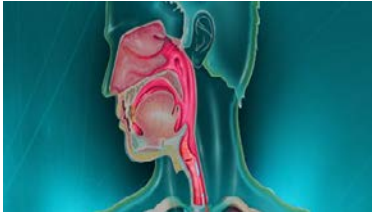


# **Dermatite atopique**

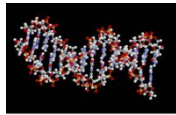
## **Physiopathologie**

# Une maladie complexe

**ATOPIE**



Facteurs génétiques

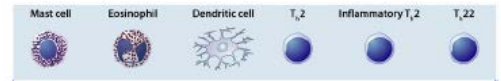
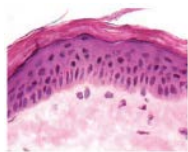


Facteurs environnementaux



Altération de la barrière cutanée

Dysrégulation de la réponse immunitaire

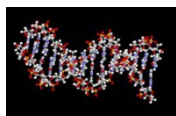


# Une maladie complexe

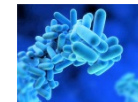
**ATOPIE**



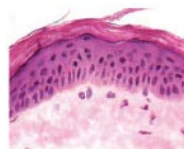
**Facteurs génétiques**



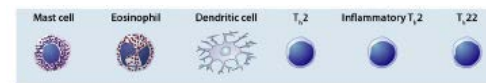
**Facteurs environnementaux**



**Altération de la barrière cutanée**



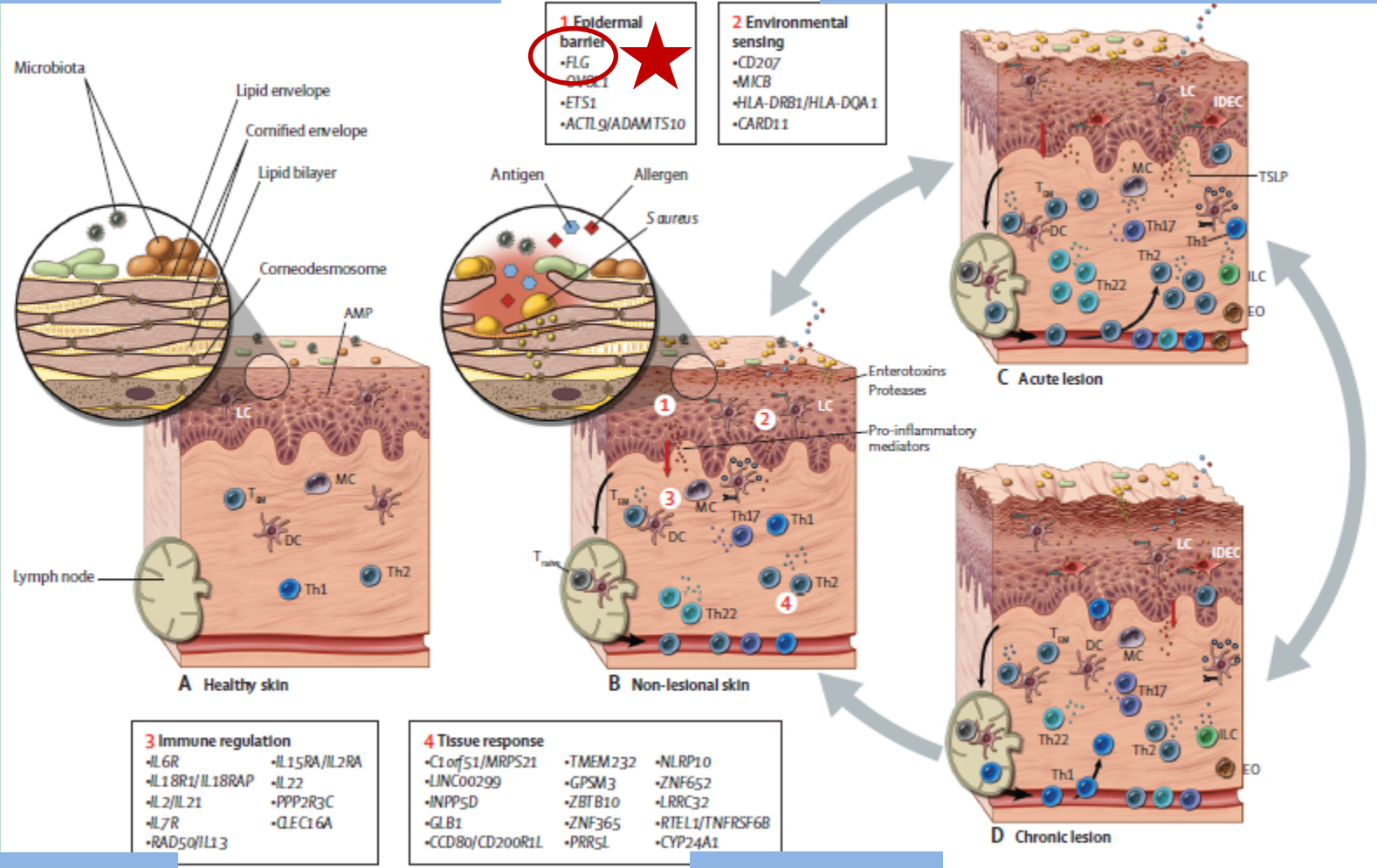
**Dysrégulation de la réponse immunitaire**



# DA = 32 loci de susceptibilité

## Barrière épidermique

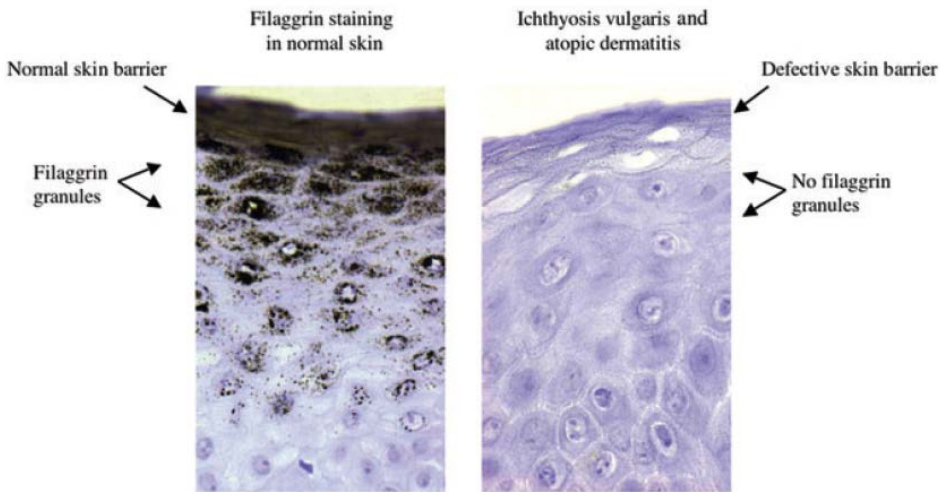
## Sensibilité à l'environnement



Réponse  
immune

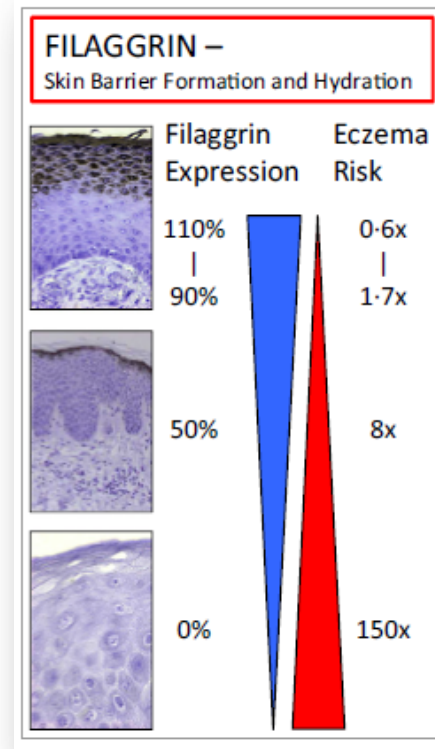
Réponse  
tissulaire

# Mutations de la filaggrine et DA



**Figure 1. Homozygous *FLG* mutations lead to complete loss of filaggrin expression in skin.** Immunostaining with filaggrin repeat domain mAb 15C10 (Novocastra, Newcastle upon Tyne, United Kingdom) shows the abundant keratohyalin granules present in normal epidermis (left). In contrast, the granular layer is absent in an individual homozygous for a loss-of-function mutation in the filaggrin gene (right). This teenage individual is affected by ichthyosis vulgaris and also has had moderate to severe atopic dermatitis since infancy.

Irvine & McLean *J Invest Dermatol* 2006  
Palmer *et al*, *Nature Genetics* 2006

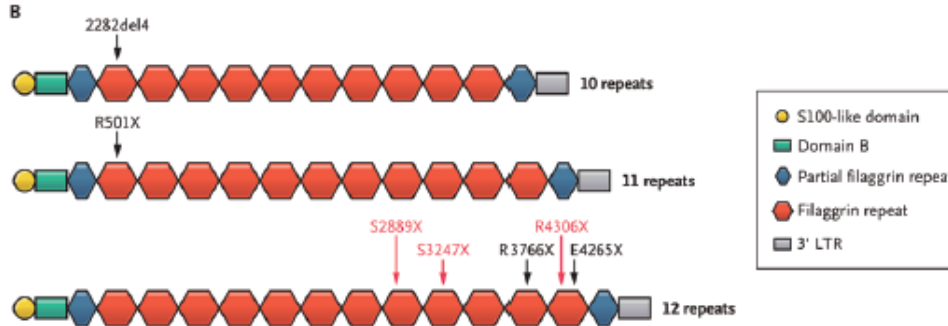
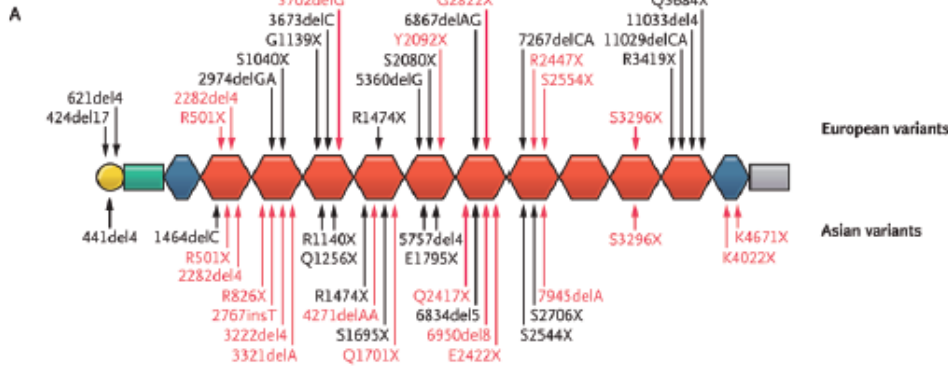


McLean, *Br J Dermatol* 2016

- 10% des individus en Europe ont une mutation invalidante de la FLG et une ichtyose vulgaire modérée, avec un risque X3 de DA (Irvine *et al*, *NEJM* 2011)
- La majorité des patients DA n'ont pas de mutation FLG et > 60% des porteurs de mutation ne développent pas de DA (Irvine *et al*, *NEJM* 2011)
- 10 à 50 % des enfants avec DA ont au moins une mutation du gène FLG
- Mutations de la FLG possibles chez des sujets sans DA (ichtyose vulgaire mais aussi sujets sains)

**→ Mutation FLG = Ni nécessaire ni suffisant pour induire une DA**

# Mutations de la filaggrine et DA



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases

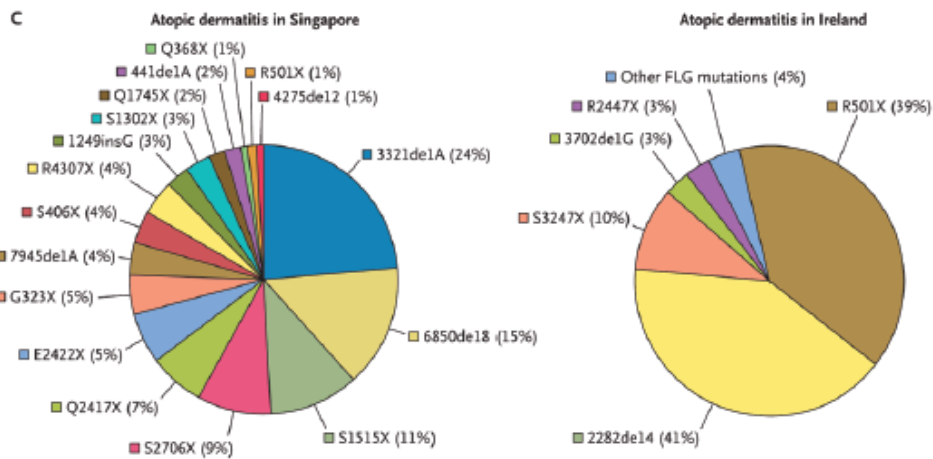
Alan D. Irvine, M.D., W.H. Irwin McLean, Ph.D., D.Sc., and Donald Y.M. Leung, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2011;365:1315-27.

- Mutations invalidantes (*null mutations*) les plus fréquentes en Europe : **R501X** et **2282del4**

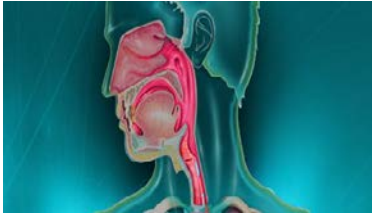
- **Intérêt en pratique ?**

Pas en routine  
 Marqueur de sévérité  
 Marqueur de réponse aux ttt ?  
 Luukkonen TM *et al*, *Acta Derm Venereol*. 2016

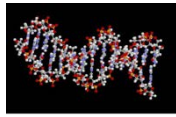


# Une maladie complexe

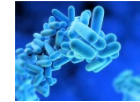
**ATOPIE**



Facteurs génétiques



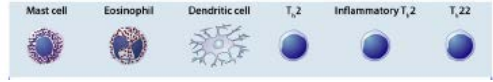
Facteurs environnementaux



Altération de la barrière cutanée



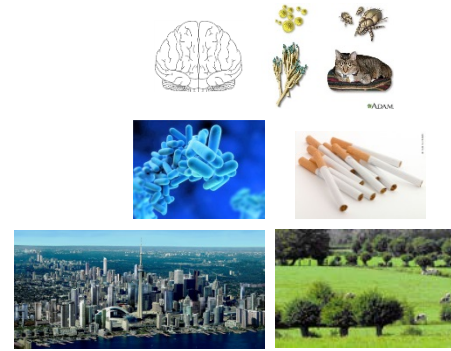
Dysrégulation de la réponse immunitaire





# Influence de l'environnement

Pression environnementale  
 (EXPOSOME)



Facteurs neuro-psy  
 Climat, lieu de vie  
 Alimentation  
 Allergènes  
 Infections, ATB  
 Irritants

Epigénétique



Sur un fond génétique prédisposant



Mutations  
 Génétiques  
 (cf FLG)



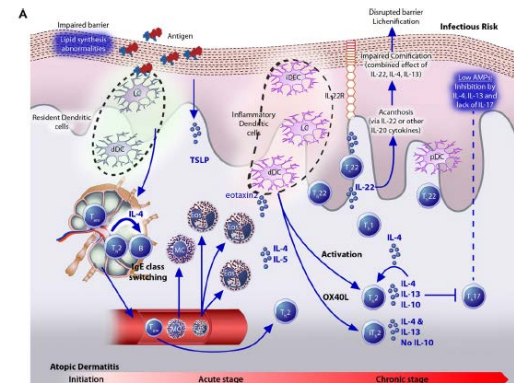
Anomalies de la barrière cutanée

+

Dysrégulation de la réponse immunitaire



**PHENOTYPE**



# Initiation de la maladie = altérations de la barrière cutanée

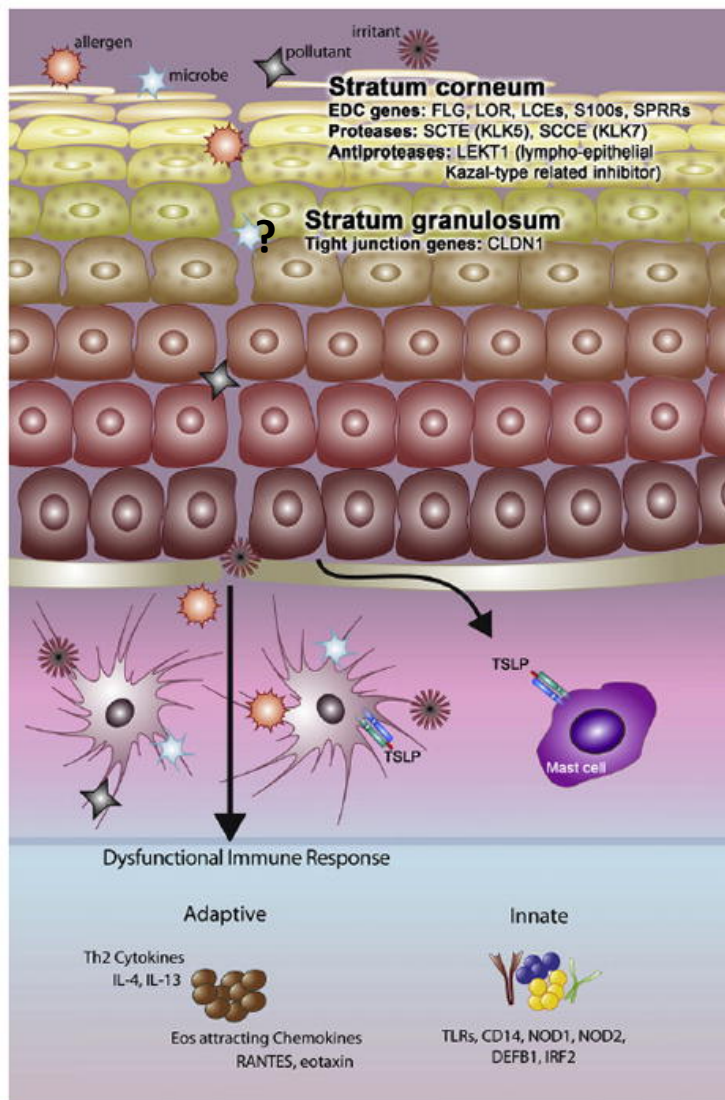
**OUTSIDE**

Anomalies de la barrière



Réponse inflammatoire

**INSIDE**



**OUTSIDE**

Anomalies de la barrière



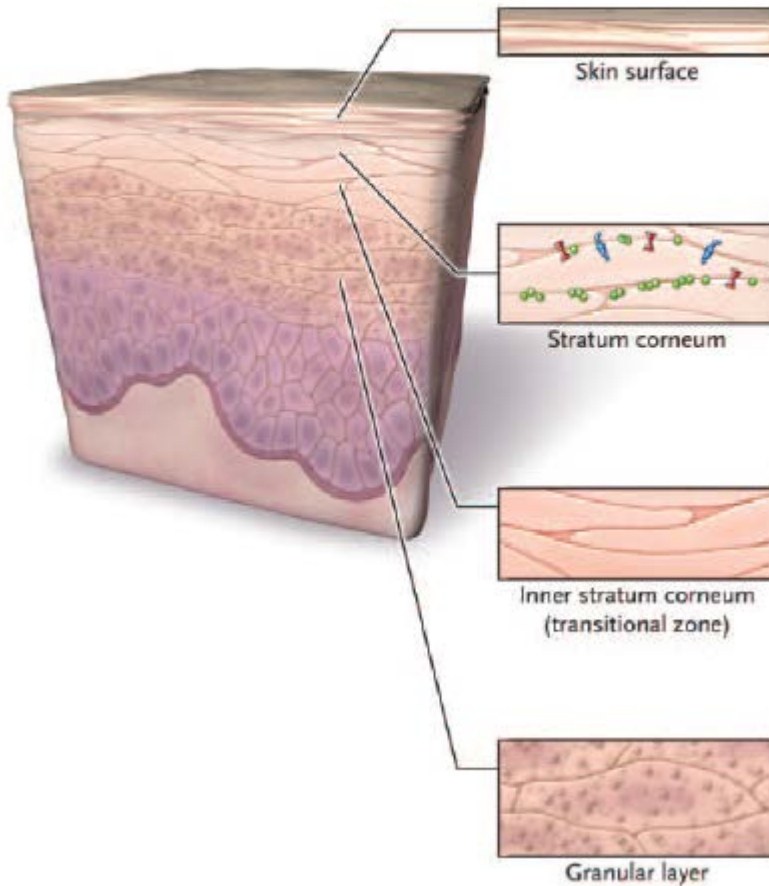
Réponse inflammatoire

**INSIDE**

# Barrière cutanée

## EPIDERME :

- Barrière physicochimique
- Barrière microbienne
- Barrière immunologique



THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

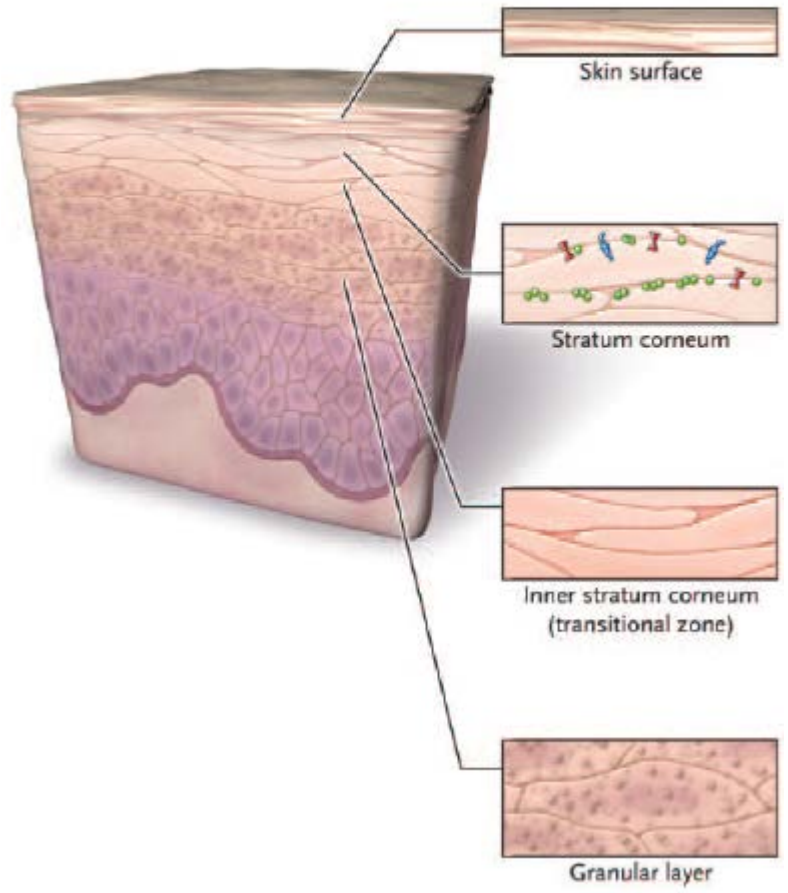
MECHANISMS OF DISEASE

Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases

Alan D. Irvine, M.D., W.H. Irwin McLean, Ph.D., D.Sc.,  
and Donald Y.M. Leung, M.D., Ph.D.

Irvine *et al*, *NEJM* 2011

# Altérations de la barrière cutanée



- Barrière physicochimique

- Barrière microbienne

- Barrière immunologique

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

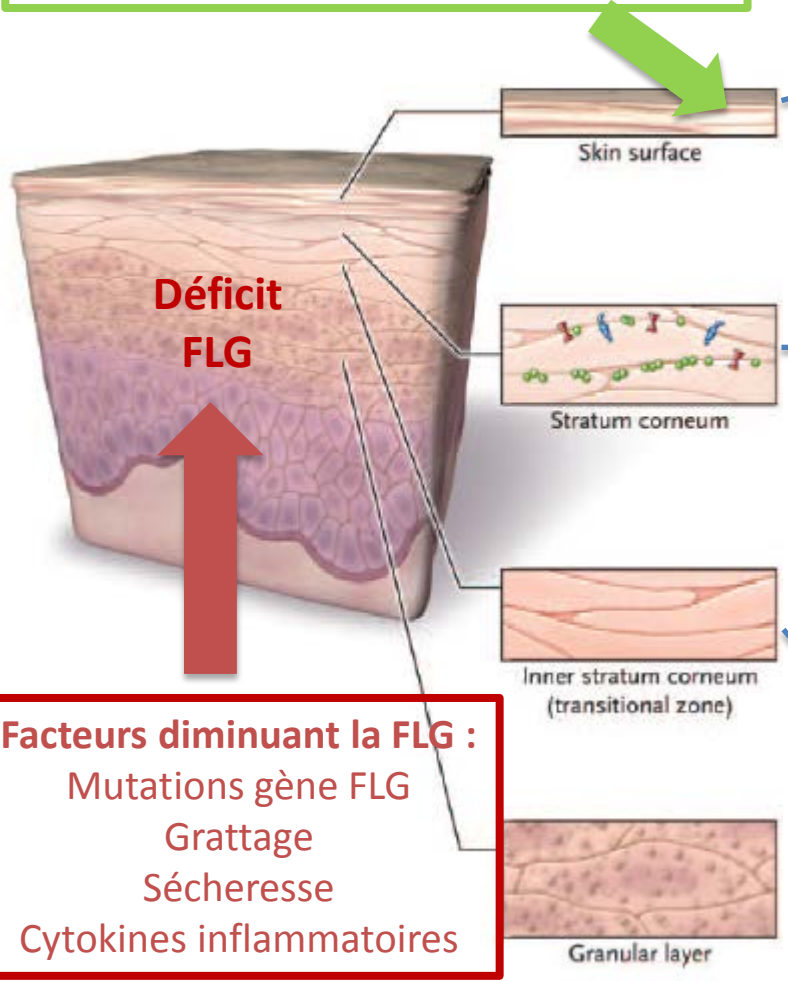
MECHANISMS OF DISEASE

Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases

Alan D. Irvine, M.D., W.H. Irwin McLean, Ph.D., D.Sc., and Donald Y.M. Leung, M.D., Ph.D.

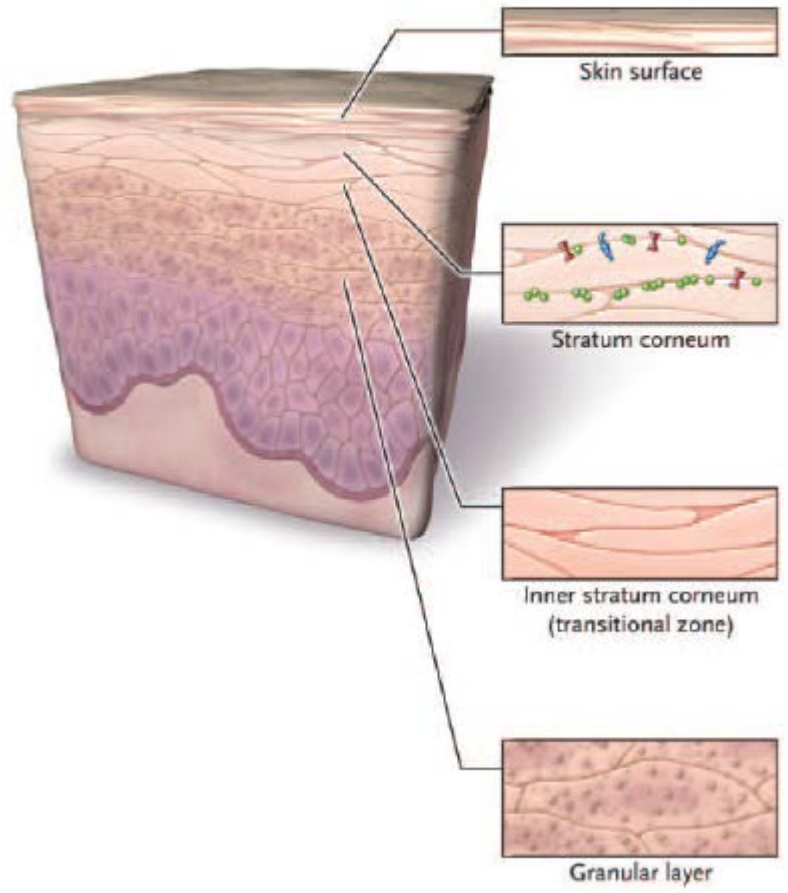
# Altérations de la barrière physicochimique

**Autres facteurs altérant la barrière :**  
 Autres mutations génétiques que FLG  
 Autres facteurs environnementaux  
 (irritants, protéases exogènes, grattage)



- ↑ pH
  - ↑ activité de protéases
  - ↓ hydratation (Natural Moisturizing Factor)
  - ↑ perte insensible en eau
  - Anomalies lipidiques
  - ↓ céramides
  - Anomalies de la maturation des corps lamellaires
  - Anomalies de la cohésion des cornéocytes
  - Anomalies d'agrégation des filaments de kératine
- Colonisation par *S aureus*  
 → Inflammation  
 → Xérose  
 → Altération Fonction Barrière  
 → Exposition Allergènes Irritants

# Altérations de la barrière cutanée



- Barrière physicochimique

- Barrière microbienne

- Barrière immunologique

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases

Alan D. Irvine, M.D., W.H. Irwin McLean, Ph.D., D.Sc., and Donald Y.M. Leung, M.D., Ph.D.

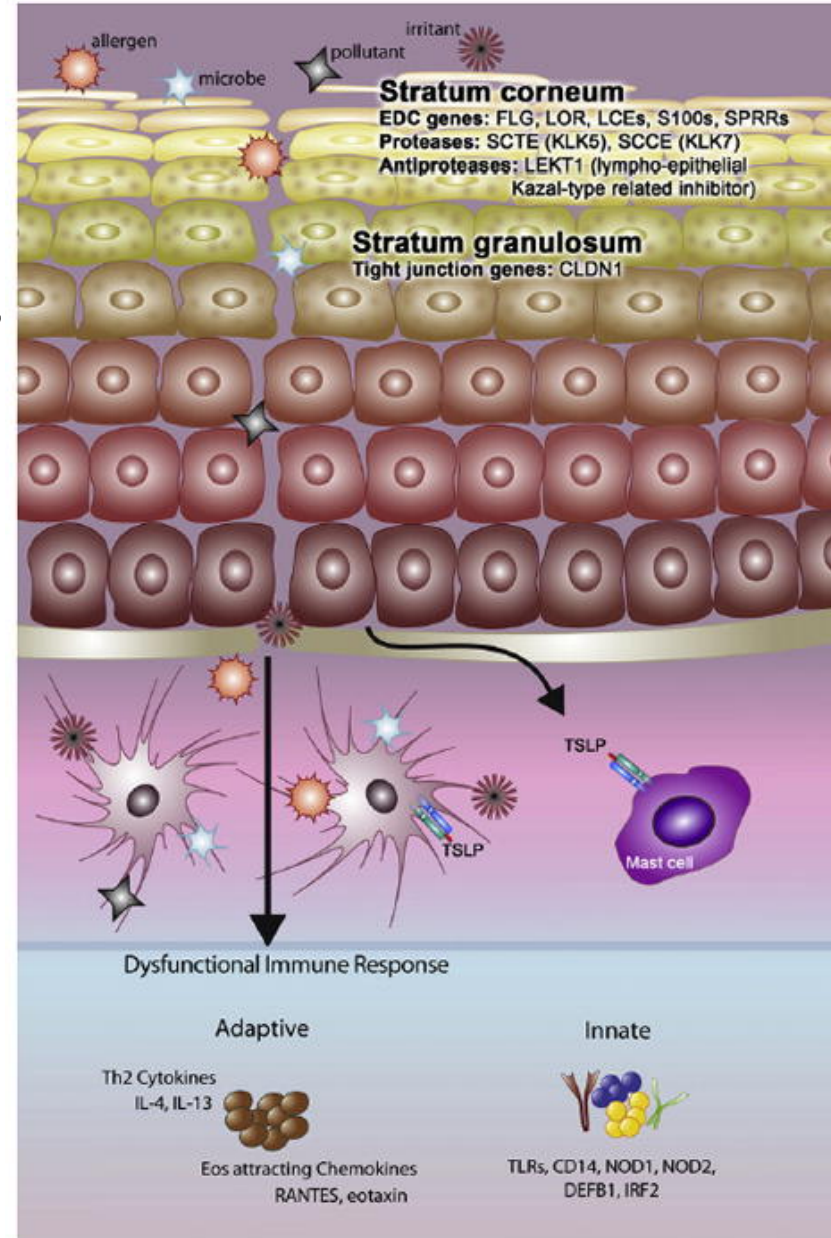
# Altérations de la barrière microbienne

- Altérations de la fonction barrière
- Déficit en peptides anti-microbiens (défensines, cathelicidines, dermcidines)

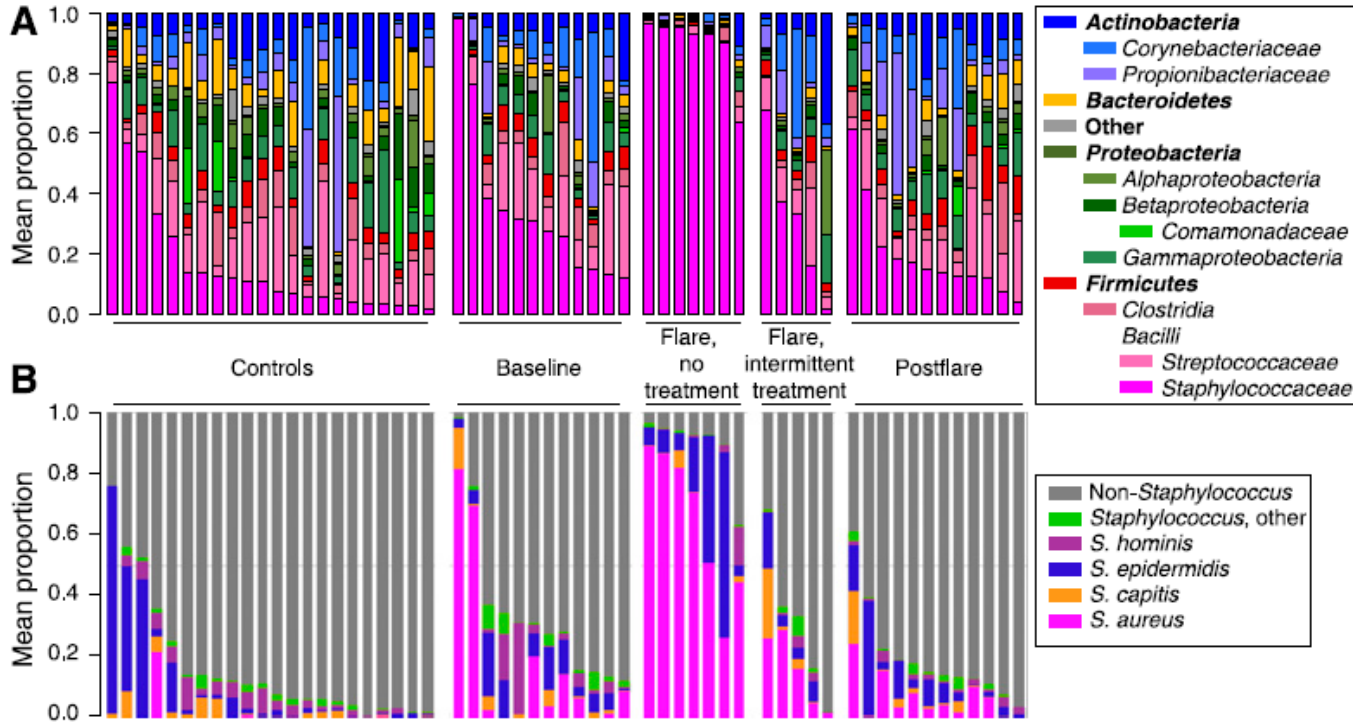
⇒ Colonisation par *Staph aureus*



⇒ Infection par HSV



# Altérations du microbiome cutané



Si poussées de DA :

Perte de diversité  
 du microbiome cutané  
 Avec ↑ Staph aureus

PATHOGENE  
 PRO-INFLAMMATOIRE

↓ Staph epidermidis

REGULATEUR  
 ANTI-INFLAMMATOIRE

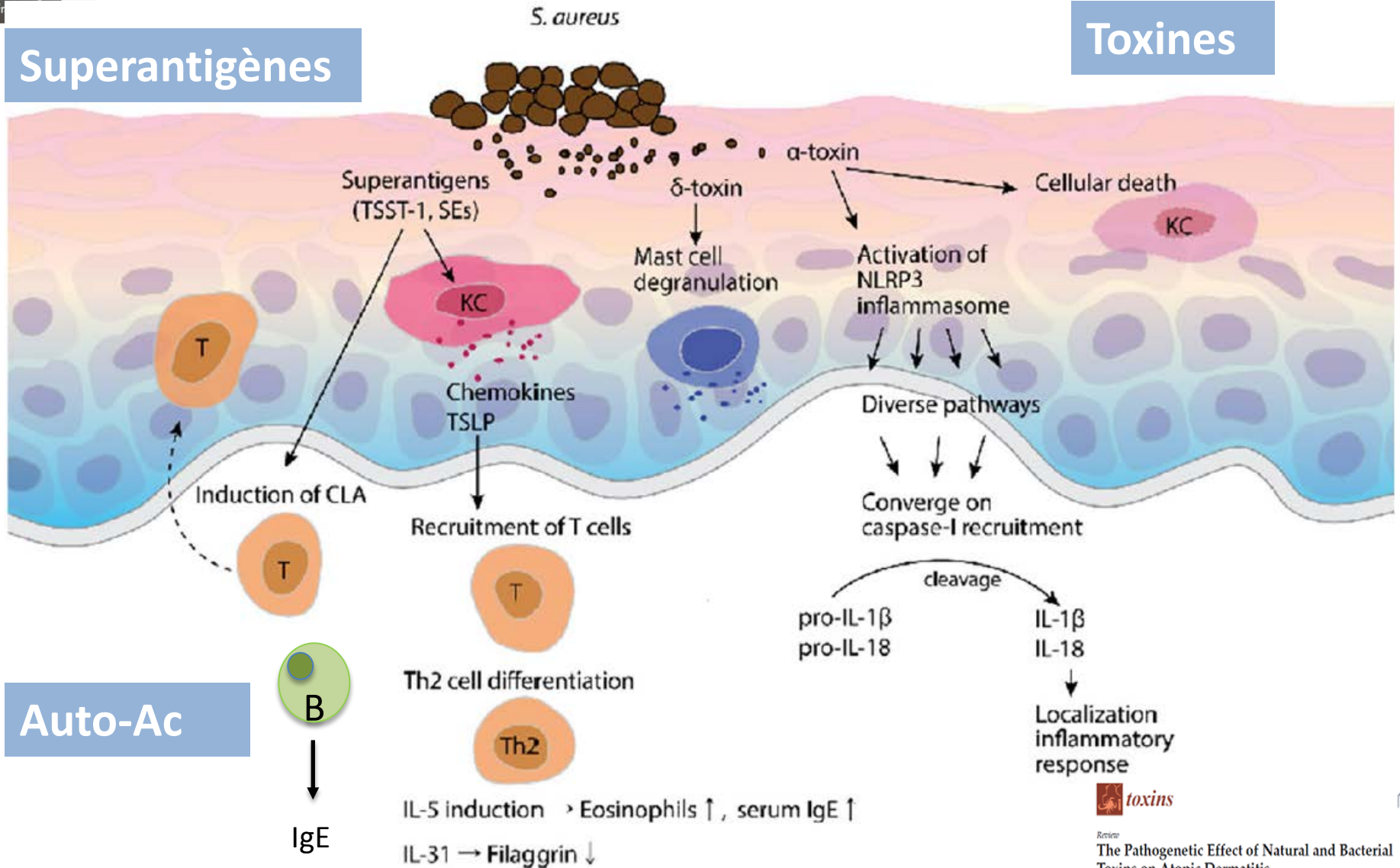
**Figure 3.** Bacterial taxonomic classifications in the AD skin microbiome. (A) Mean relative abundance of the 14 major phyla-order in the antecubital (Ac) and popliteal creases (Pc) for controls and AD disease states: baseline, flare (no-treatment [trt] and intermittent-trt), and postflare (Supplemental Table S13 for order of subjects). (B) Mean relative abundances for Ac and Pc of species-level classifications of staphylococcal species. Order of subjects follows A.



# Rôle pro-inflammatoire de *S aureus*

Superantigènes

Toxines

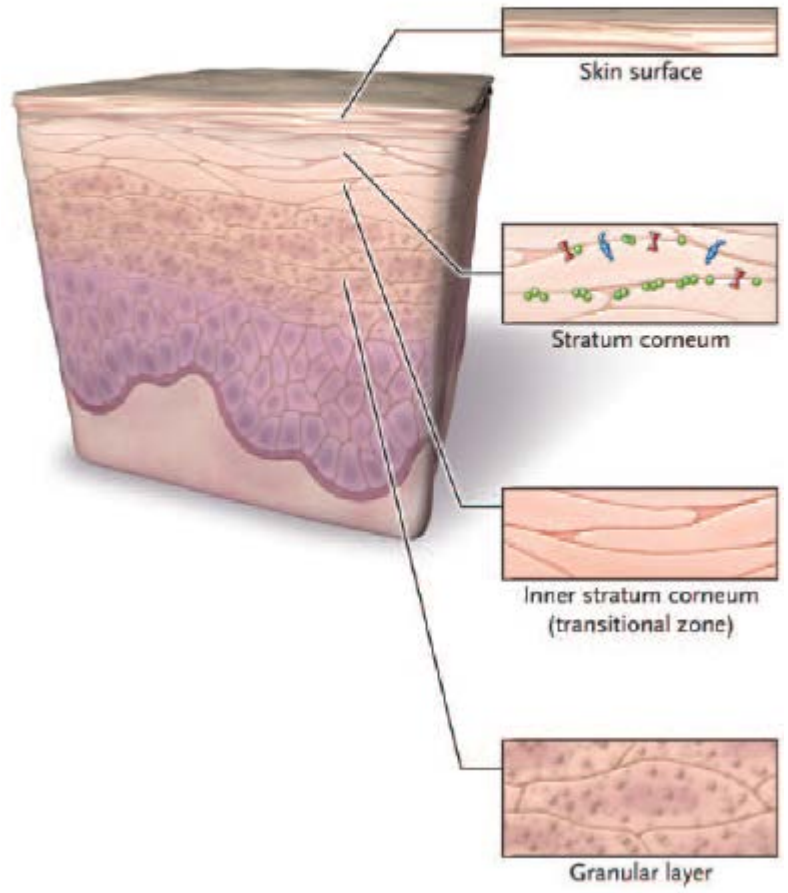


Review  
 The Pathogenetic Effect of Natural and Bacterial Toxins on Atopic Dermatitis

Kyung-Duck Park <sup>1</sup>, Sok Cheon Pak <sup>2</sup> and Kwan-Kyu Park <sup>3,\*</sup>

Park et al, *Toxins* 2016

# Altérations de la barrière cutanée



- Barrière physicochimique
- Barrière microbienne
- Barrière immunologique

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

MECHANISMS OF DISEASE

Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases

Alan D. Irvine, M.D., W.H. Irwin McLean, Ph.D., D.Sc., and Donald Y.M. Leung, M.D., Ph.D.

# Rôle pro-inflammatoire des kératinocytes

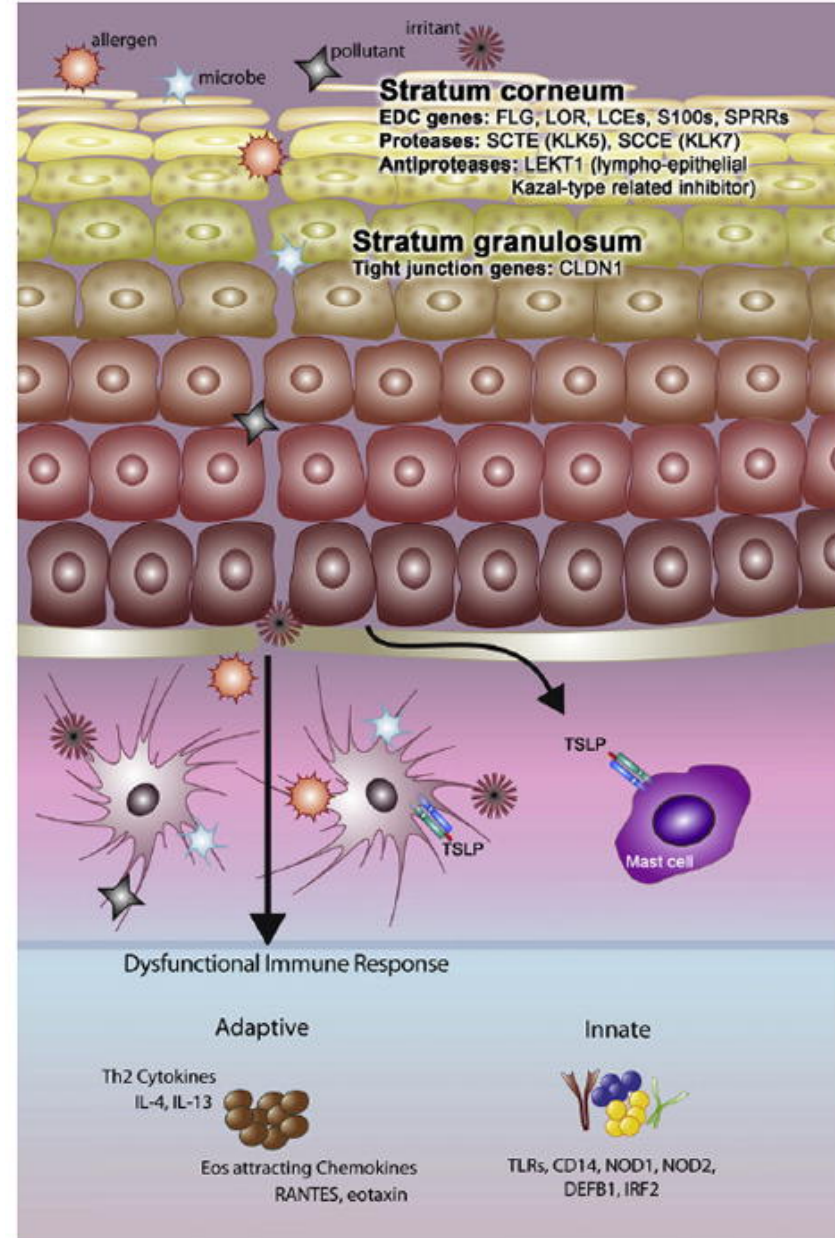
Production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires

**TSLP**

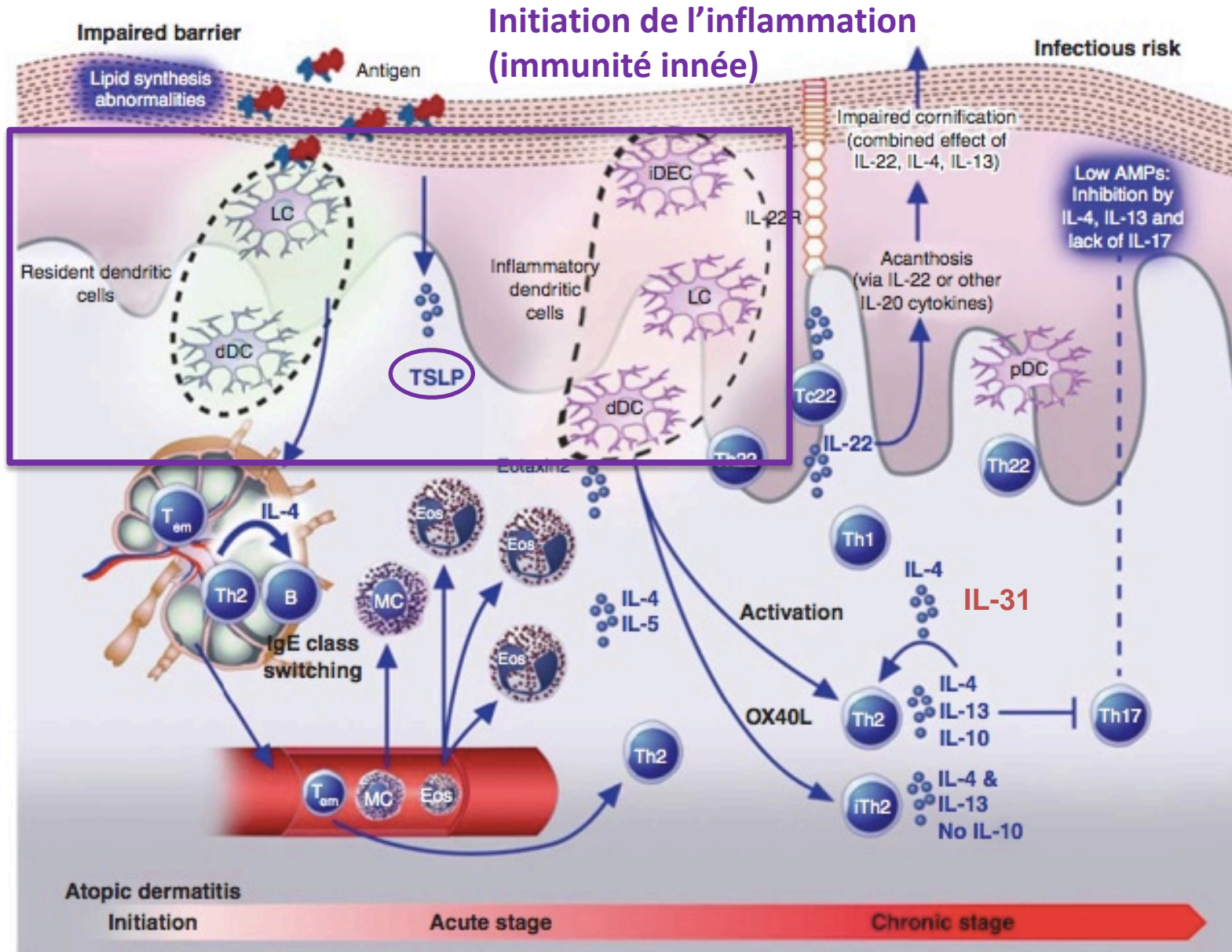
(Thymic Stromal Lymphopoietin)



Induction de la réponse inflammatoire

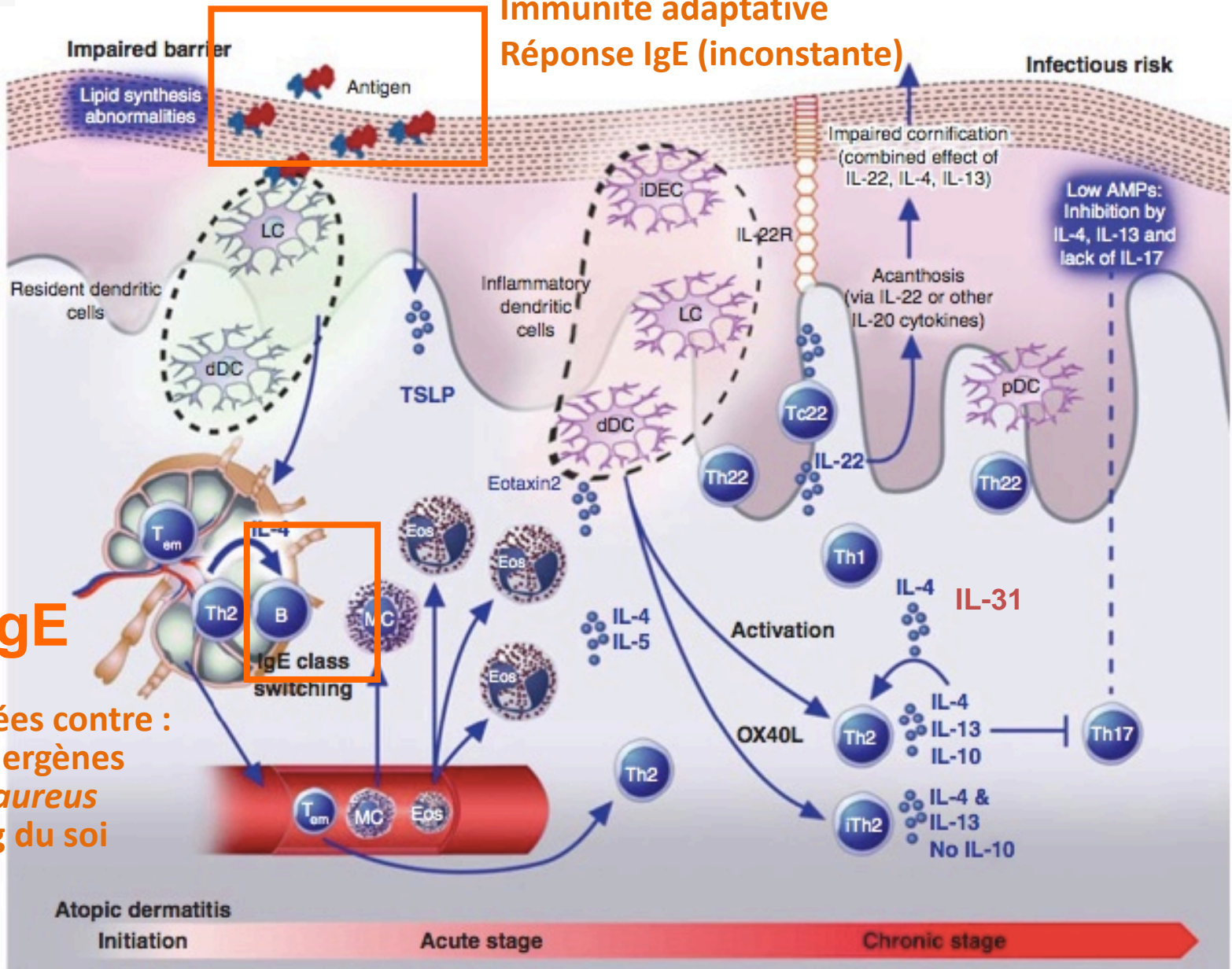


# Dysrégulation de la réponse immune



# Dysrégulation de la réponse immunitaire

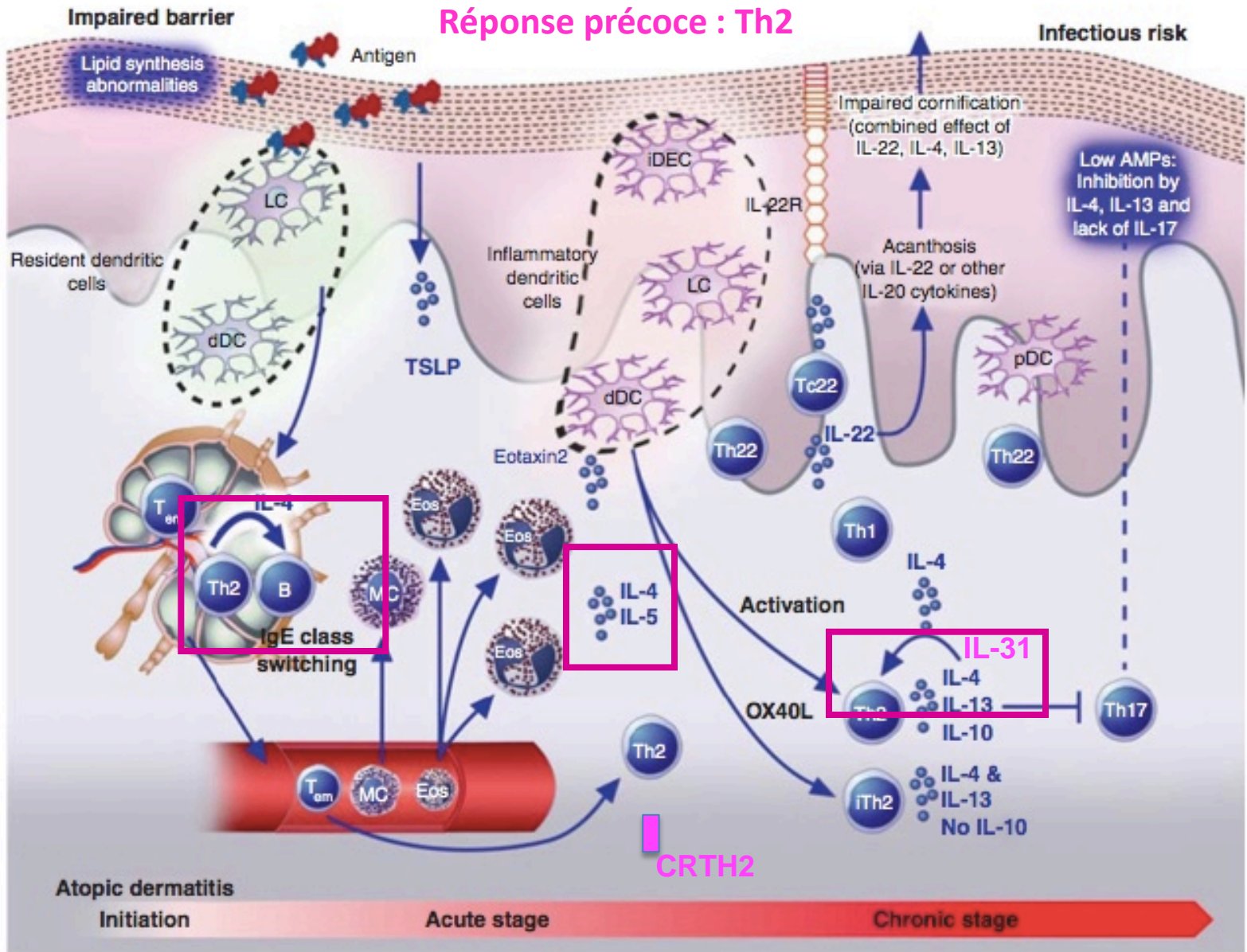
**Immunité adaptative**  
**Réponse IgE (inconstante)**



**IgE**

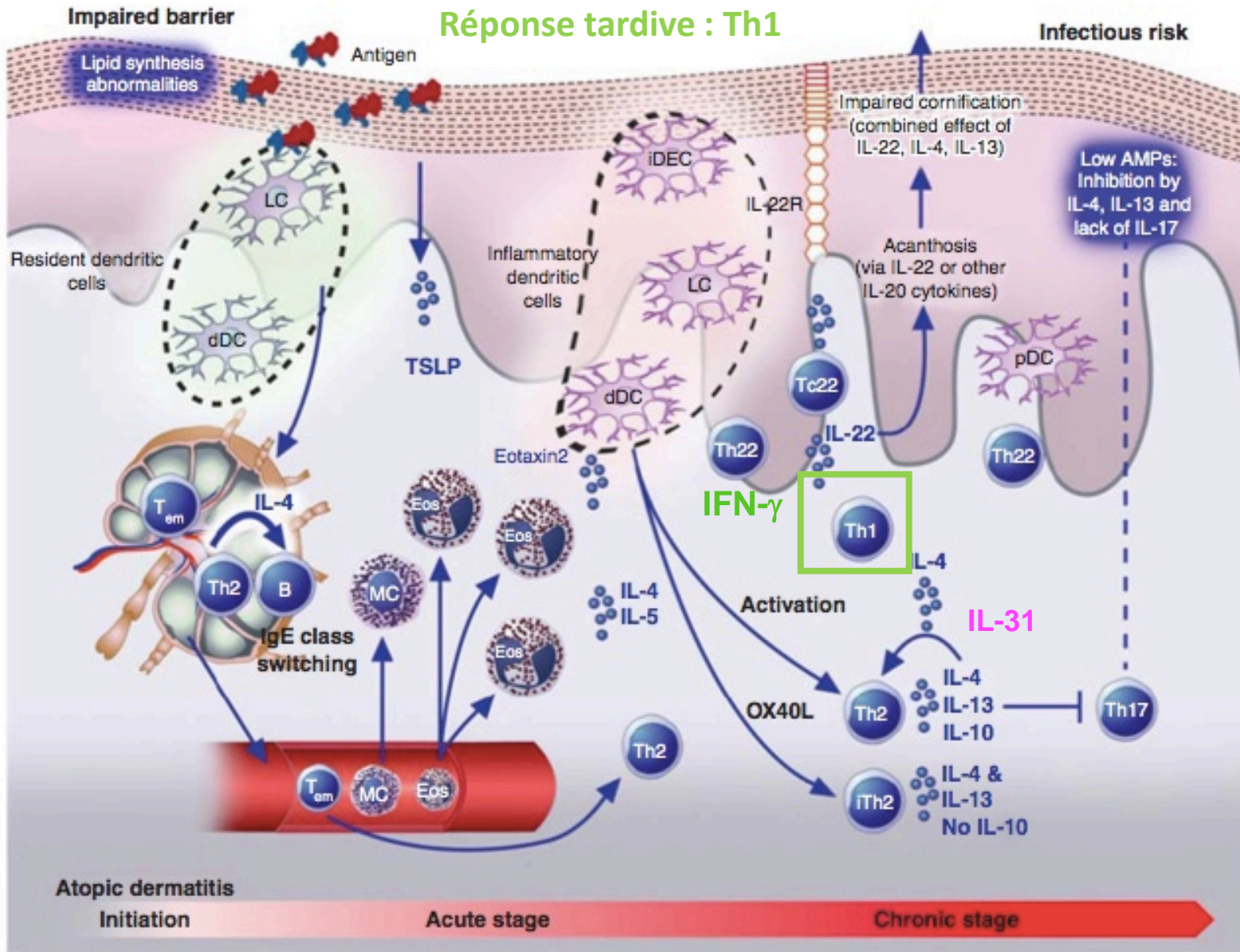
- Dirigées contre :**
- allergènes
  - *S aureus*
  - Ag du soi

# Dysrégulation de la réponse immune



Th2

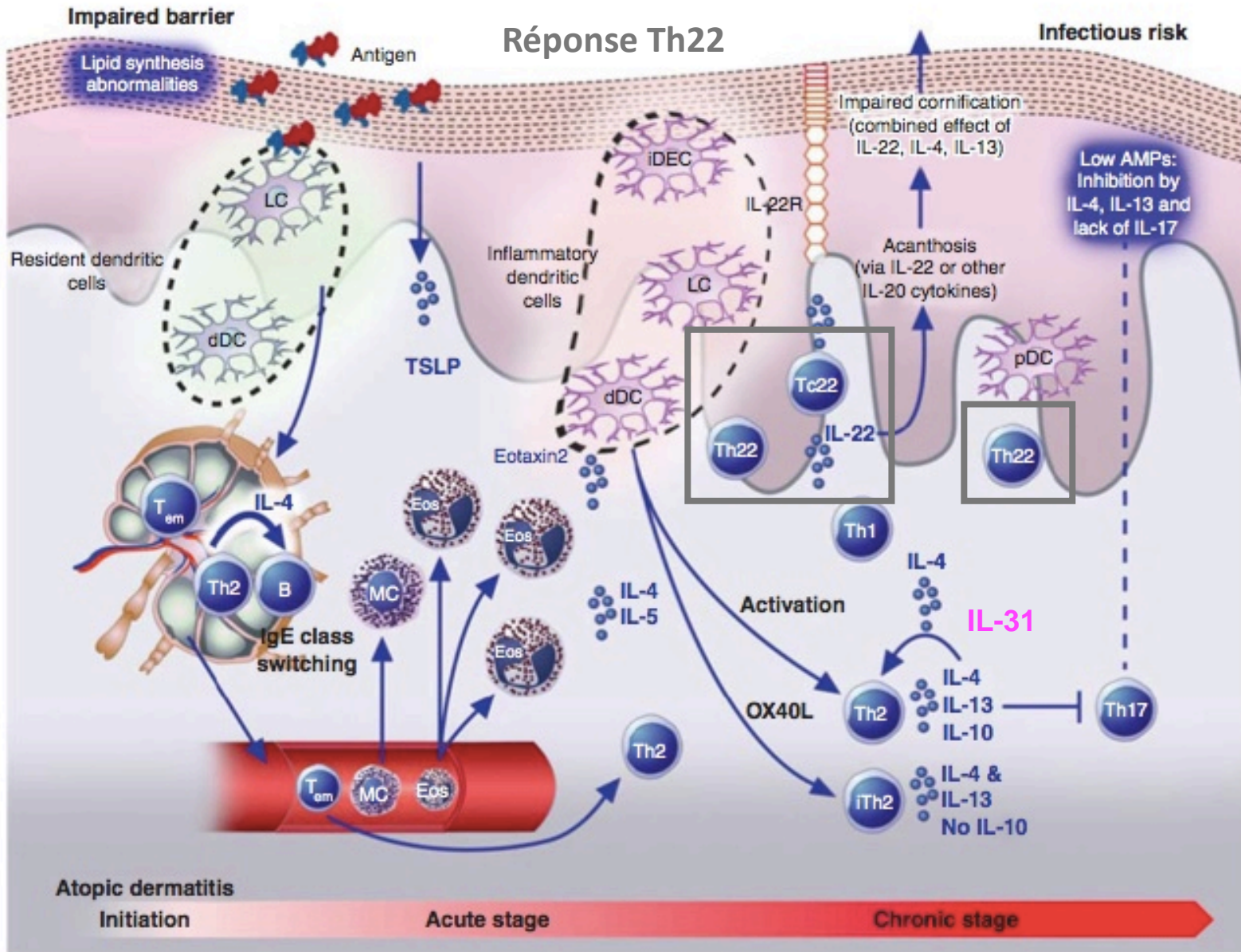
# Dysrégulation de la réponse immune



**Th2**

**Th1**

# Dysrégulation de la réponse immune





# Les cytokines TH2 et Th22 entretiennent les altérations de la barrière cutanée

