

# **QUOI DE NEUF EN ALLERGOLOGIE CUTANEE**

**MCA KOMBATE Koussake  
Dermato-Vénérologue Allergologue  
FSS-UL**

# PLAN DE PRÉSENTATION

**INTRODUCTION**

**QUOI DE NEUF DANS L'URTICAIRE**

**QUOI DE NEUF DANS LA DERMATITE ATOPIQUE**

**QUOI DE NEUF DANS L'ECZÉMA DE CONTACT**

**CONCLUSION**

# INTRODUCTION

- L'allergie est une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques. Elle peut être à médiation humorale ou cellulaire.
- L'allergie cutané regroupe l'ensemble des manifestations cutanées secondaires à des réactions à mécanismes immunologiques.

# INTRODUCTION

## Dermatoses allergiques

- Urticaire / œdème de Quincke
- Dermatite atopique
- Eczéma de contact

**QUOI DE NEUF DANS L'URTICAIRE**

# DEFINITION

Dermatose inflammatoire caractérisée par des lésions papulo-œdémateuses, prurigineuses, migratrices et fugaces.

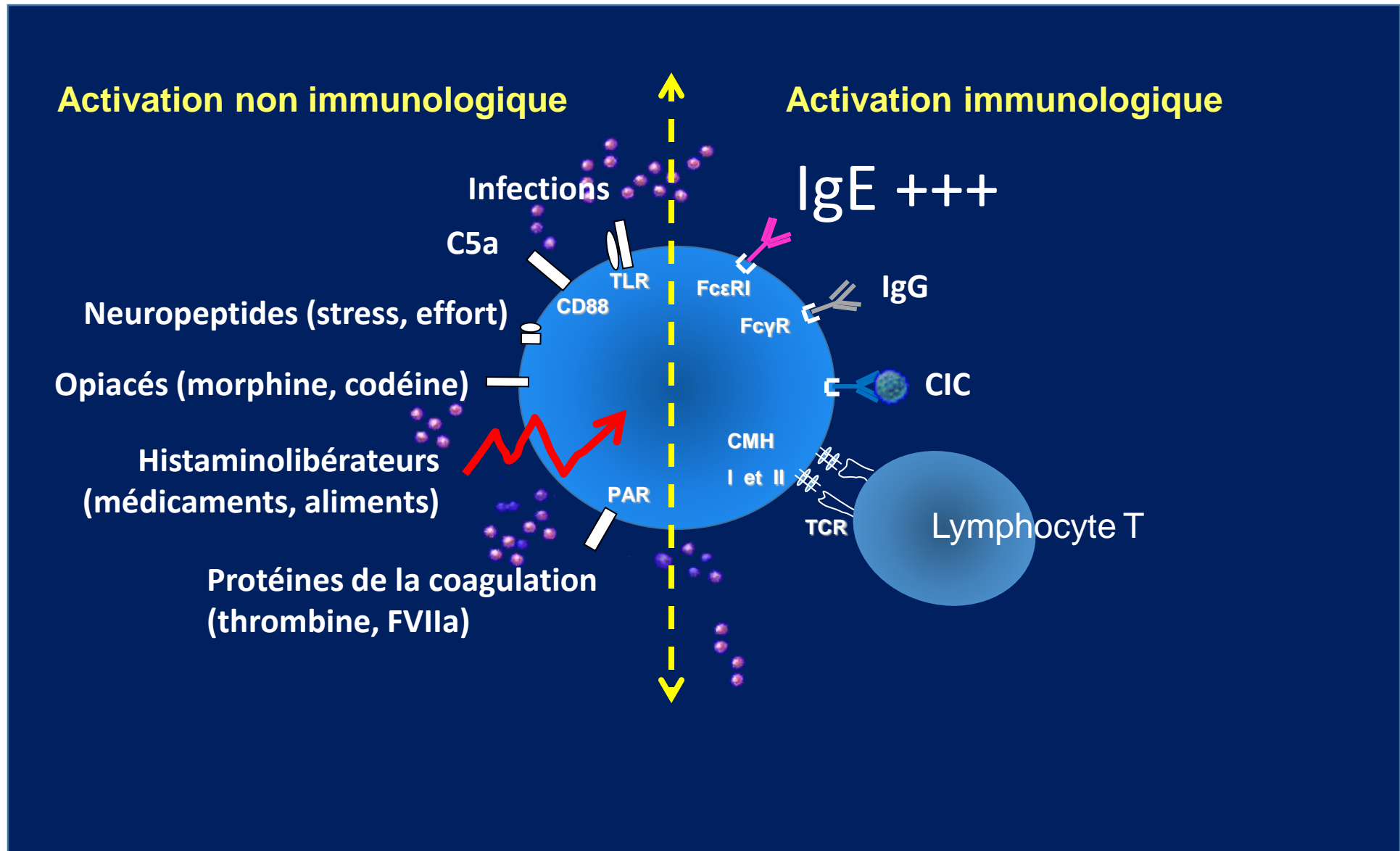
En fonction de la durée d'évolution :

- $\leq$  6 semaines : urticaire aiguë
- $>$  6 semaines : urticaire chronique

# PHYSIOPATHOLOGIE

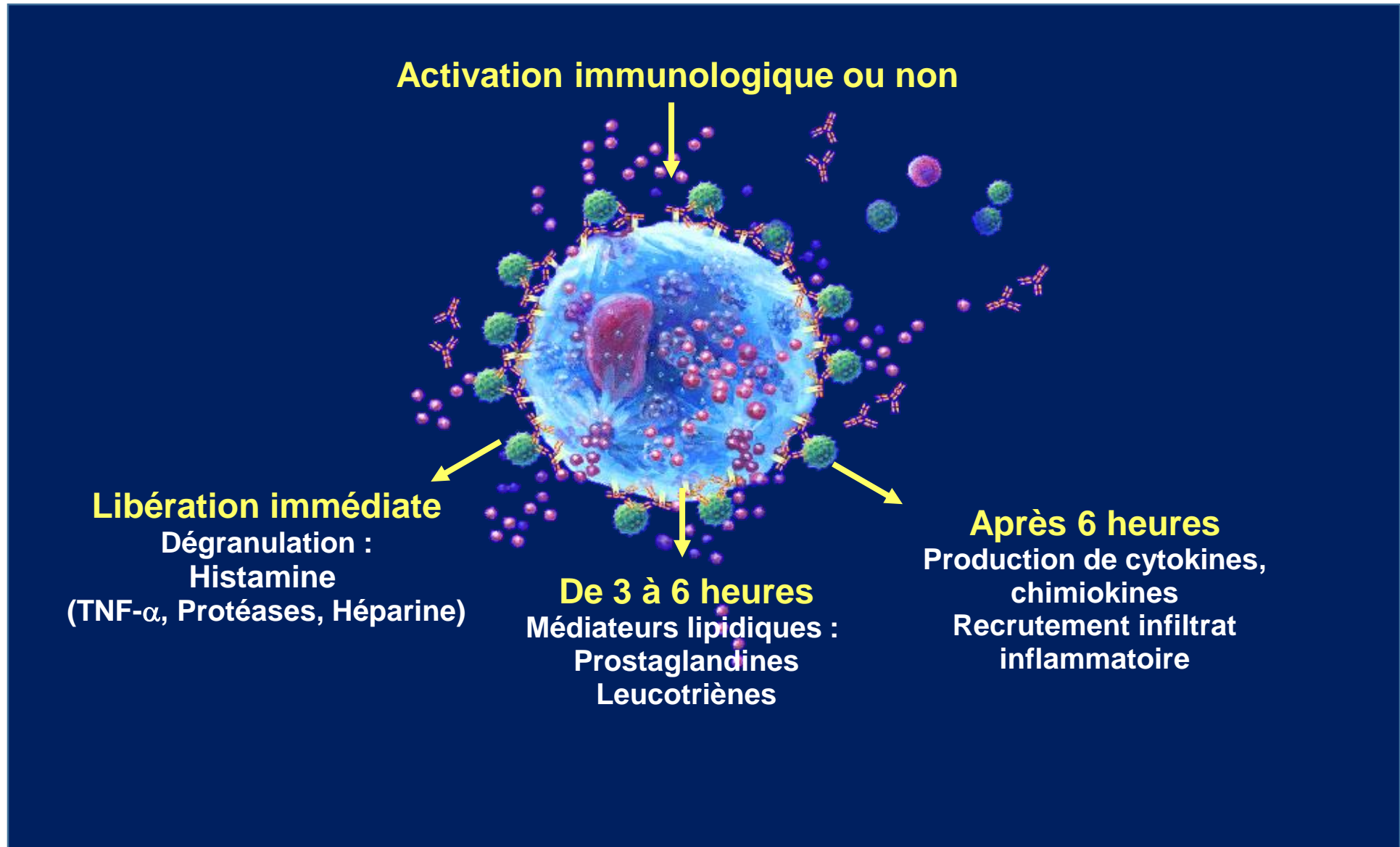
- La lésion correspond à un **œdème** dermique (urticaire superficielle) ou dermo-hypodermique (urticaire profonde:œdème de Quincke).
- Elle est due à une vasodilatation avec augmentation de la perméabilité capillaire consécutive à un afflux de **médiateurs inflammatoires**.
- Le **mastocyte** est la cellule clé de l'urticaire, sa dégranulation peut répondre à des mécanismes immunologiques ou non immunologiques

# Activation mastocytaire





# Conséquences de l'activation mastocytaire



# DIAGNOSTIC POSITIF



# DIAGNOSTIC POSITIF



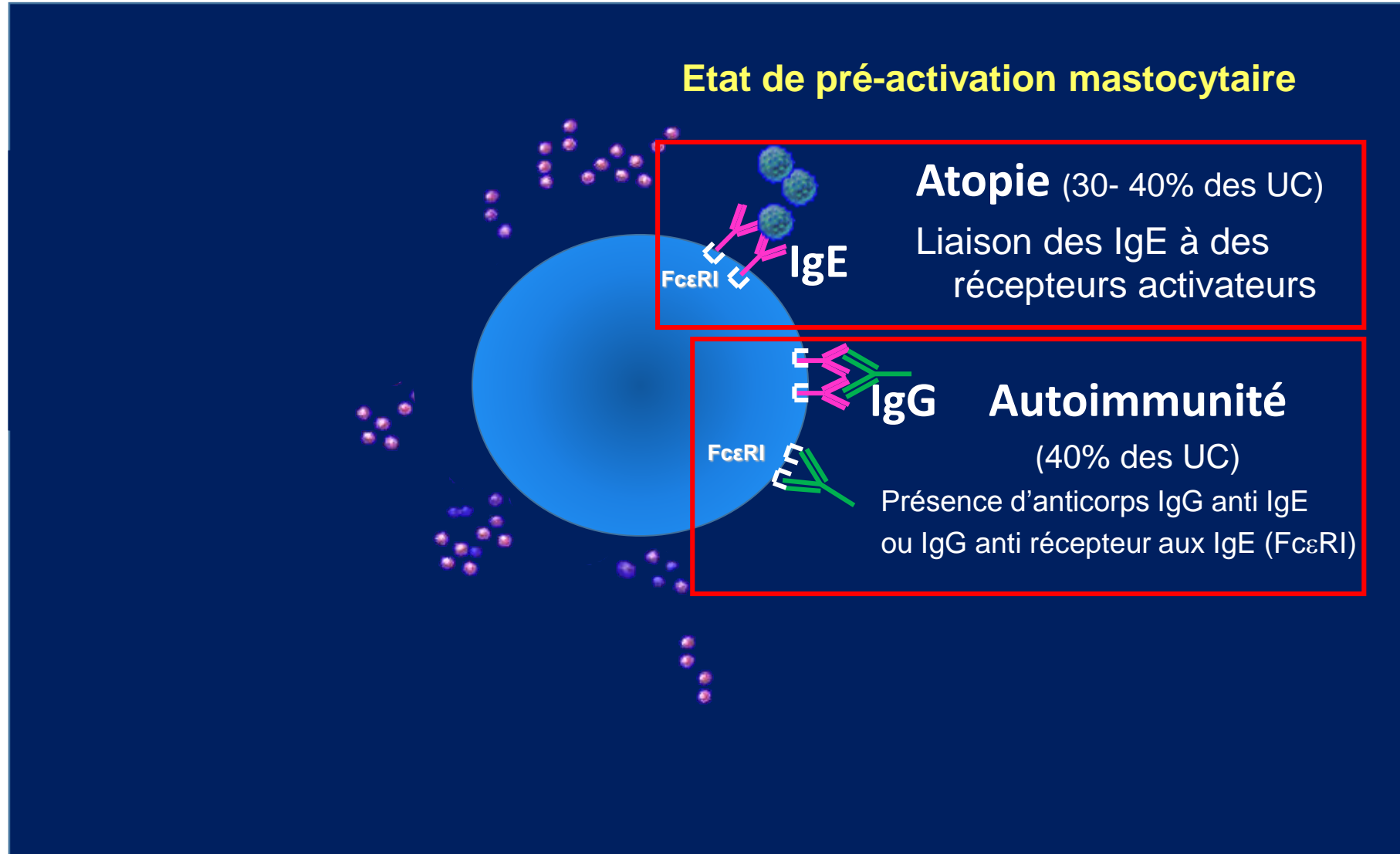
# DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Urticaire aigüe: 75% de causes retrouvées
- Urticaires chroniques: problème
  - 75% de causes non retrouvées : UC idiopathiques
  - 50 % non immunologiques

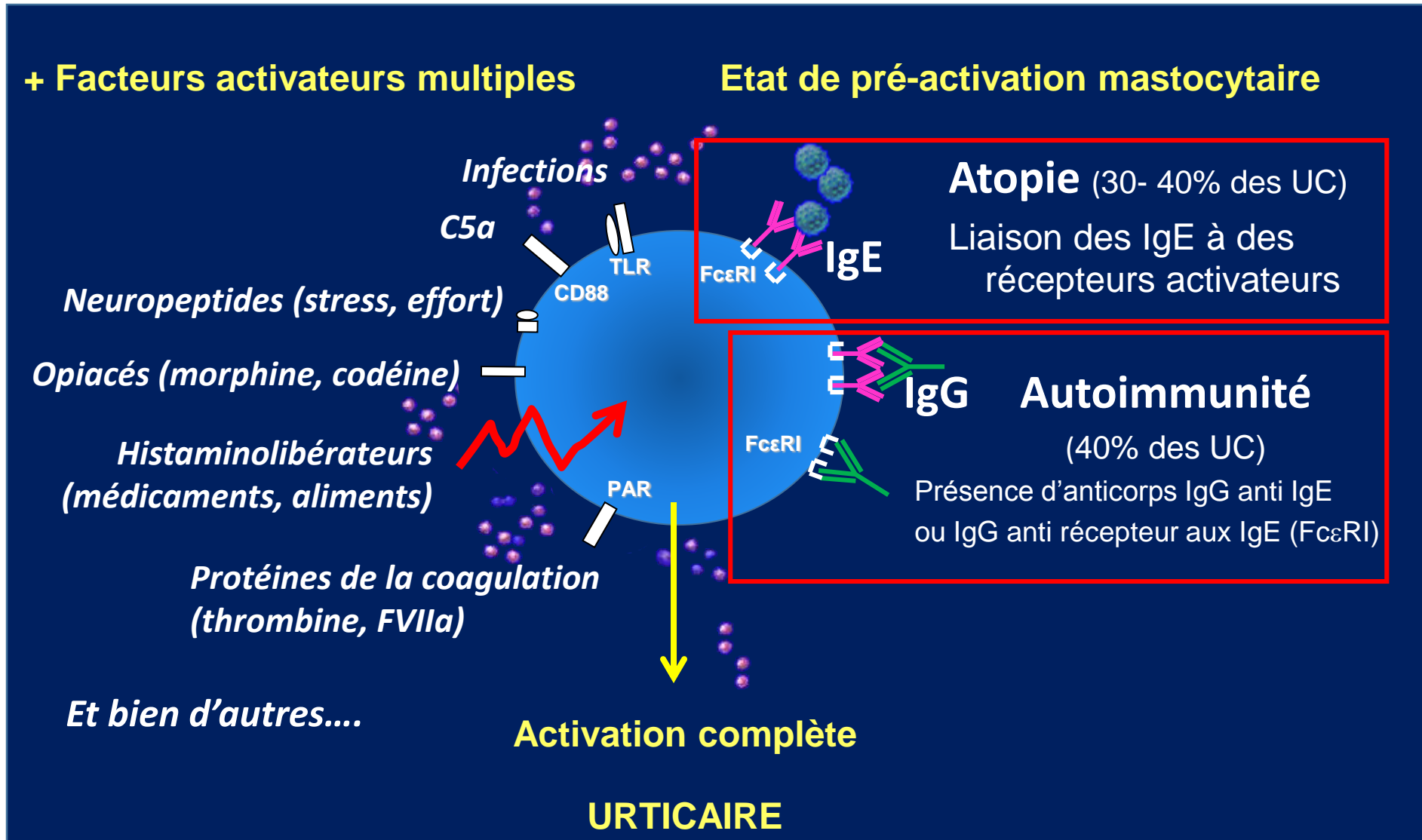
# QUOI DE NEUF DANS L'UC

- Le terme «urticaire chronique idiopathique» est un pléonasme.  
Préférer «**urticaire chronique commune**»
- Concept des **mastocytes fragiles – mastocytes pré-activés**  
explicable par deux états qui constituent les terrains d'urticaire
  - l'atopie
  - l'auto-immunité

# UC : concept du « mastocyte activable »



# UC : concept du « mastocyte activable »



# QUOI DE NEUF DANS L'UC

Un bilan sanguin et allergologique sont-ils nécessaires pour le diagnostic et la prise en charge de l'urticaire, surtout s'il est chronique?

**OUI** : urticaires aiguës (aliments, médicaments, infections...)

urticaires systémiques (urticaires fixes, durée > 24 h, ± symétriques, absence de prurit, présence de signes généraux).

**NON** : dans l'urticaire chronique commune.

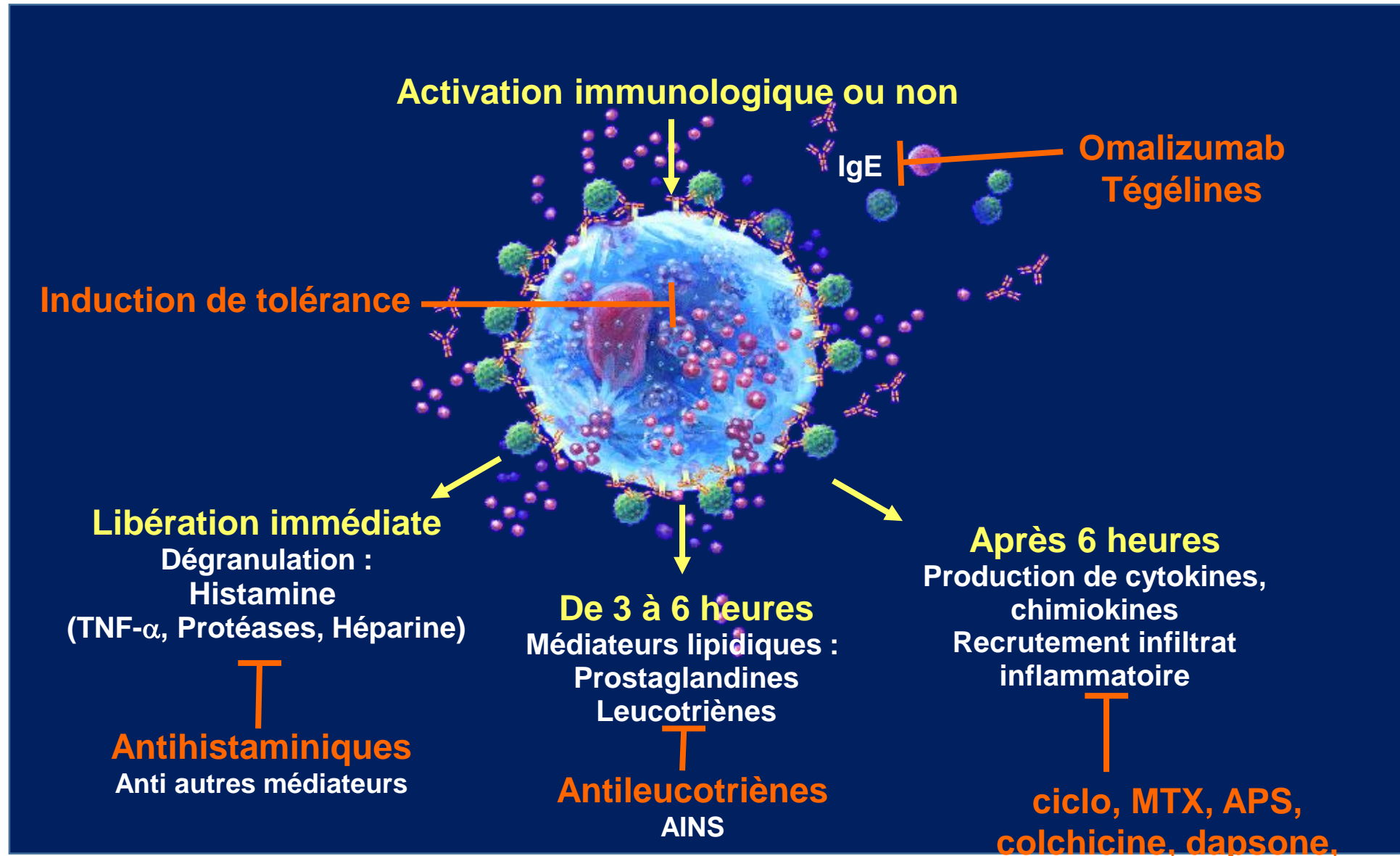


# QUOI DE NEUF DANS L'UC

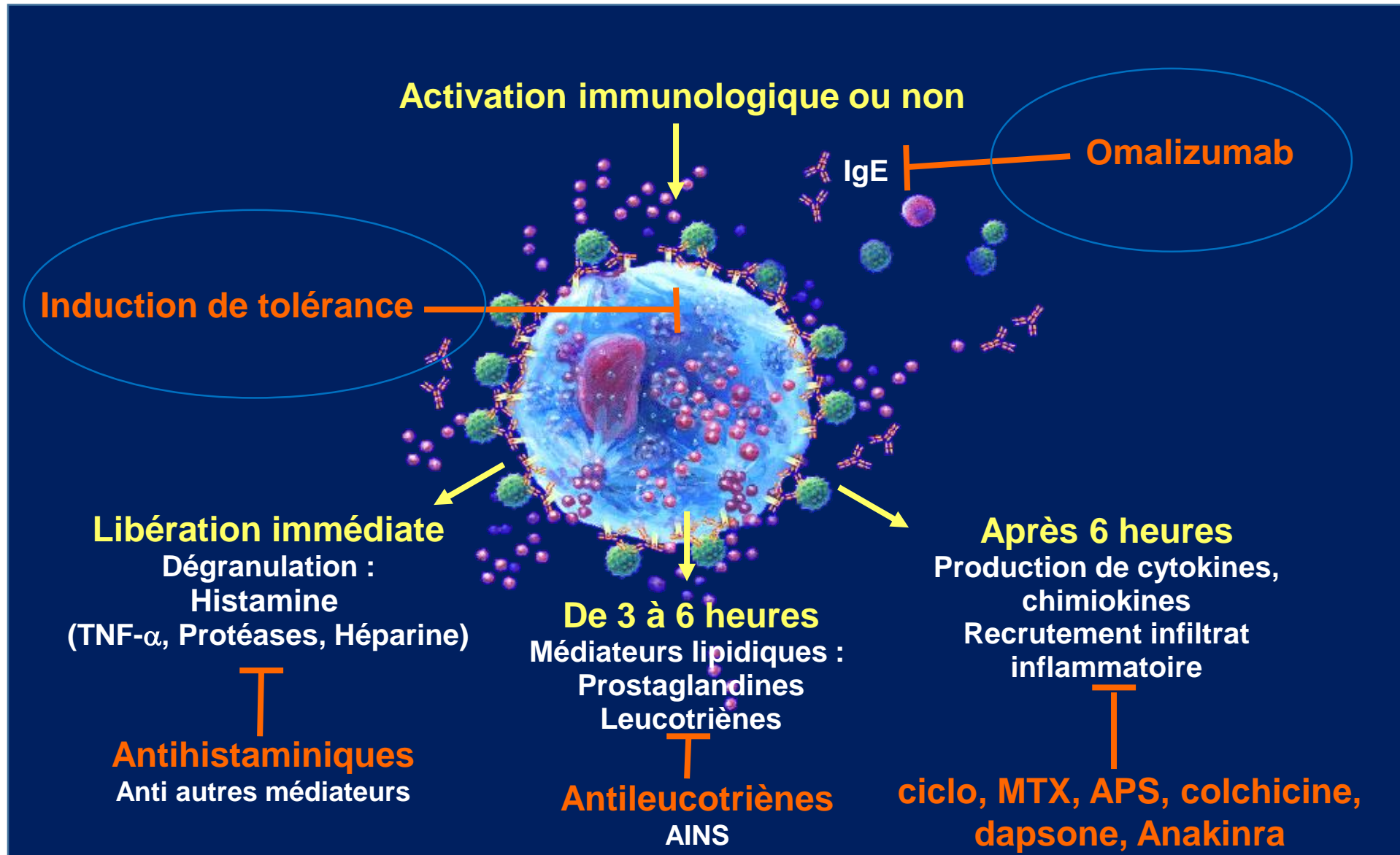
Classiquement:

- Éviter les corticoïdes : risque de cortico-dépendance
- Antihistaminiques H1
- Antileucotriènes: Montélukast (Singular<sup>®</sup>) (1997-1998)

# Les cibles thérapeutiques



# Les cibles thérapeutiques



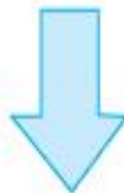
# QUOI DE NEUF DANS L'UC

- L'omalizumab (Xolair®): anticorps monoclonal anti-IgE déjà utilisé depuis plusieurs années dans l'asthme sévère
- Efficace dans les urticaires chroniques résistantes aux antiH1
- Arrêt ou diminution des antiH1
- Bonne tolérance +++
- Rapport bénéfique risque positif

**Attention : on soulage les symptômes mais cela reste une maladie chronique que l'on ne guérit que rarement.**

1<sup>ère</sup> intention

Antihistaminiques H1 de deuxième génération  
à une dose d'un comprimé par jour



Si pas d'amélioration  
après 2 semaines

2<sup>ème</sup> intention

Antihistaminiques H1 de deuxième génération  
à une dose de quatre comprimés par jour



Si pas d'amélioration  
après 1-4 semaines

3<sup>ème</sup> intention

Antileucotriènes (montélukast),  
ciclosporine A, ou omalizumab

David Spoerl, Thomas  
Harr, Jörg D. Seebach.  
Rev Med Suisse 2014;  
volume 10. 18-23

# Que retenir

- ✓ L'UC commune ne nécessite pas d'investigations particulières
- ✓ Les antihistaminiques H1 de deuxième génération constituent le traitement de base de l'UC
- ✓ Éviter les corticoïdes
- ✓ Sur la base des données récentes, l'omalizumab est une option thérapeutique au même niveau que les antileucotriènes ou la ciclosporine A
- ✓ L'omalizumab reste cependant un traitement symptomatique et la modalité du traitement reste un sujet de discussion
- ✓ L'éducation thérapeutique : indispensable

# QUOI DE NEUF DANS LA DERMATITE ATOPIQUE (DA)

# DÉFINITIONS

## **L'atopie**

Est une tendance personnelle ou familiale à produire des anticorps IgE, en réponse à de faibles doses d'allergènes et à développer des symptômes typiques comme l'asthme, la rhino-conjonctivite ou l'eczéma atopique.

## **La dermatite atopique**

Encore appelé eczéma atopique, est une maladie cutanée inflammatoire chronique survenant sur un terrain atopique.



# PHYSIOPATHOLOGIE

- La DA est actuellement considérée comme une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement.
- Véritable puzzle complexe même si sa compréhension progresse très rapidement depuis plusieurs années.
- Plusieurs facteurs interviennent dans la genèse des lésions dans la DA.

# PHYSIOPATHOLOGIE

## 1. Facteurs génétiques

- 50 à 70% des cas de DA : 1 parent au 1<sup>er</sup> degré atopique
- Concordance jumeaux homozygote 72% versus 23% dizygotes
- Mutations du gène codant pour la filaggrine (1/3 des patients)

# PHYSIOPATHOLOGIE

## 2. Les anomalies de la barrière cutanée

- Les altérations de la filaggrine responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par trois le risque de développer une DA.
- La xérose cutanée, un des signes majeurs de la dermatite atopique
- Anomalies des céramides

# PHYSIOPATHOLOGIE

## 3. Les anomalies immunologiques

- La DA est caractérisée par une infiltration de la peau par des lymphocytes T (LT) et des cellules dendritiques (CD) présentatrices d'antigènes.
- La polarisation Th2 et Th22 dans la DA, à l'origine d'une production excessive de cytokines de profil Th2 (interleukines (IL)4, 5, 13 et 31 22).
- Les voies Th1 et Th17 sont également activées dans la physiopathologie de la DA.

# PHYSIOPATHOLOGIE

- L'IL4 et l'IL13 favorisent la synthèse IgE qui vont reconnaître des allergènes de l'environnement et favoriser leur présentation aux LT
- L'IL4 et l'IL13 entretiennent également les altérations de la barrière cutanée en altérant
  - la synthèse de peptides antimicrobiens,
  - la production de lipides
  - l'expression de gènes codant pour des protéines structurales de la barrière cutanée comme la filaggrine.

# PHYSIOPATHOLOGIE

- La production d'IL31 est augmentée par la présence du staphylocoque doré et contribue au prurit en activant des récepteurs exprimés par les fibres nerveuses sensibles cutanées.
- L'IL22 contribue également aux altérations de la barrière cutanée en aggravant le déficit en filaggrine.

# DIAGNOSTIC POSITIF



# DIAGNOSTIC POSITIF





# DIAGNOSTIC POSITIF

## Critères de diagnostic de l'United Kingdom Working Party

**Critère obligatoire:** dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte

**Associé à au moins 3 des critères suivants:**

1. Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion et /ou des joues chez les enfants de moins de dix ans.
2. Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents d'asthme, de dermatite atopique, rhinite allergique chez un parent au premier degré d'un enfant de moins de quatre ans)
3. Antécédents de peau sèche généralisée (xérodermie) au cours de la dernière année.
4. Eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de quatre ans.
5. Début des signes cutanés avant l'âge de deux ans.

# TRAITEMENT

- Antiseptiques
- Antihistaminiques
- Dermocorticoïdes
- Emollients
- Immunosuppresseurs (PROTOPTIC®)???
- Education thérapeutique

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 1. Dermatite atopique et microbiome cutané

- Le microbiome ou microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques (le plus souvent), pathogènes facultatifs ou obligatoires : (bactéries virus parasites fongiques).
- Les deux principaux microbiomes concernent le tube digestif et le revêtement cutané, et dépassent très largement l'hôte en masse génomique totale d'où le terme de « second génome »

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 1. Dermatite atopique et microbiome cutané

- Le microbiome, notamment commensal, est en équilibre avec l'immunité innée qui constitue une première ligne de défense rapide mais peu spécifique contre les agents pathogènes par reconnaissance de "profils" dangereux communs à diverses classes d'agents, liée essentiellement aux macrophages et aux kératinocytes.

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 1. Dermatite atopique et microbiome cutané

- L'immunité adaptative assure, quant à elle, une défense plus lente mais plus efficace car plus spécifique contre les agents pathogènes, liée aux lymphocytes T et B, et fait preuve de mémoire contrairement à l'immunité innée.

**Les interactions entre ces trois éléments sont complexes et en cours de décryptage**

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 2. Biomédicaments ou anticorps monoclonaux

❖ Anticorps monoclonal anti IL4 et IL13 : le **dupilumab** (Dupixent®).

Le dupilumab a fait la preuve de son efficacité dans la DA de l'adulte dans deux études indépendantes multicentriques de phase III (SOLO-1 et SOLO-2) dans lesquels ont été inclus 1 379 patients (671 dans SOLO-1 et 708 dans SOLO-2) présentant une DA modérée à sévère non contrôlée par les traitements topiques .

Permet de soulager 70% des patients

Simpson el, Bieber t, Guttman-Yassky e et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med, 2016;375:2335-2348

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 2. Biomédicaments ou anticorps monoclonaux

- Le **dupilumab** est commercialisé : USA depuis mars 2017
- Il peut être prescrit en France dans le cadre d'une ATU nominative depuis mars 2017, devenue ATU de cohorte depuis fin juillet 2017.
- AMM européenne le 27 septembre 2017,

Simpson el, Bieber t, Guttman-Yassky e et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med, 2016;375:2335-2348

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 2. Biomédicaments ou anticorps monoclonaux

### ❖ Anticorps monoclonaux anti-IL13

Deux Ac monoclonaux ciblant l'IL13 (**lebrikizumab**/TNX650, Roche et **tralokinumab**/CAT354, AstraZeneca/Leo) ont fait la preuve de leur efficacité dans l'asthme sévère.

L'efficacité et la bonne tolérance du **tralokinumab** ont été démontrées dans une étude de phase II dans la DA modérée à sévère de l'adulte résistante aux traitements locaux.

Wollenberg A, Howell MD, GuttmanYassky E et al. A Phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. Poster 4496, AAD Meeting 2017, Orlando, USA, March 3-7,2017



# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## 2. Biomédicaments ou anticorps monoclonaux

### ❖ Anticorps monoclonaux anti-IL31

Deux anticorps sont en cours de développement : un Ac dirigé contre l'IL31, **BMS-981164** (Bristol-Myers-Squibb), et le **nemolizumab** (CIM331, Chugai), qui est un Ac dirigé contre le récepteur de l'IL31.

Les résultats d'une étude de phase II ont été publiés en 2017 pour le **nemolizumab**.

Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. N Engl J Med, 2017;376:826-83

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

## Biomédicaments dans la DA

### ❖ Anticorps monoclonal anti-IL22

Des premiers résultats d'efficacité en phase II dans la DA, en particulier les formes les plus sévères, ont été communiqués avec le **fezakinumab**,

Ac monoclonal anti-IL22 (ILV-094, Université Rockefeller) lors du dernier congrès de l'EADV (septembre 2017).

Thomas B et al. Abstract D3T04.2C. EADV 2017, Geneva, Switzerland, September 13-17, 2017

# QUOI DE NEUF DANS LA DA

- Compte tenu de la prévalence élevée de la DA, de son retentissement important sur la qualité de vie et des difficultés thérapeutiques rencontrées dans les cas les plus sévères, l'arrivée sur le marché des biomédicaments et thérapies ciblées était très attendue dans cette indication.
- Améliorer la qualité de vie de beaucoup de patients.
- Mais leur coût et leur disponibilité vont limiter leur utilisation dans notre contexte.

**QUOI DE NEUF DANS L'ECZEMA DE CONTACT**

# DEFINITION

L'eczéma de contact allergique est une dermatose inflammatoire récidivante due à une sensibilisation à des substances en contact avec le revêtement cutané.

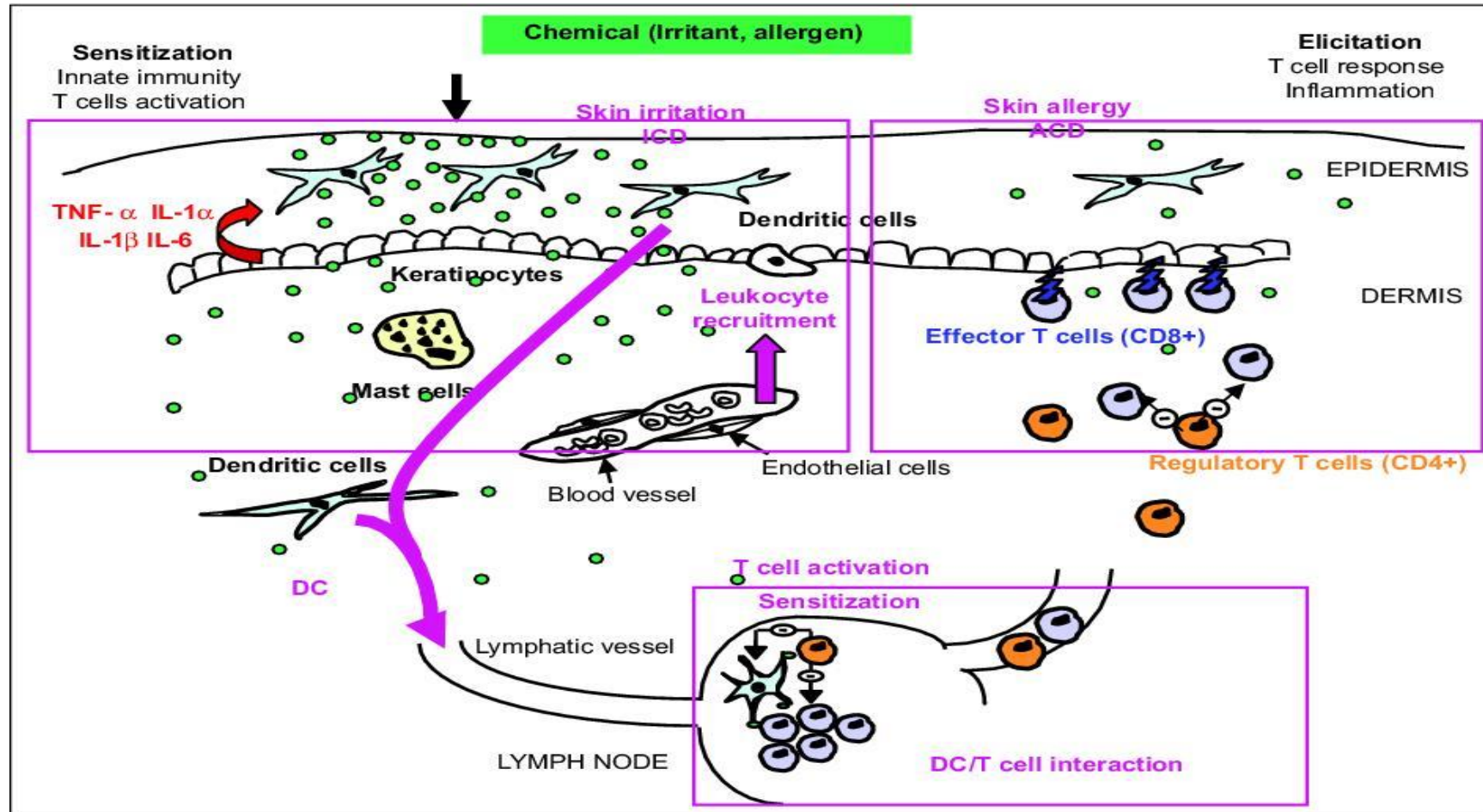
# PHYSIOPATHOLOGIE

C'est une réaction d'hypersensibilité retardée (type IV Gell et Coombs).

L'eczéma de contact évolue en deux phases :

- phase de sensibilisation asymptomatique,
- phase de révélation.

# PHYSIOPATHOLOGIE



# DIAGNOSTIC POSITIF





# DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

- Interrogatoire parfois policier
- Patch-tests cutanés avec les allergènes standardisés ou avec les produits suspects

# TRAITEMENT

- Dermocorticoïdes
- Éviction de l'allergène suspect ou identifié

# CONCLUSION

- La pathologie allergique représente actuellement le premier motif de consultation en dermatologie à Lomé;
- Beaucoup d'avancée en matière de physiopathologie ont permis d'aboutir à de nouvelles thérapeutiques;
- La plus part des nouvelles thérapeutiques sont hors de prix.

# CONCLUSION

- Les dermatoses allergiques sont souvent chroniques et n'engagent pas le pronostic vital du patient.
- Rien ne remplace le médecin devant un patient qui chronique. L'éducation thérapeutique et l'écoute attentive des patients permettent souvent un grand soulagement.

**Ne dit-on pas qu'un patient bien reçu est à moitié guéri?**

# Bibliographie

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
2. David Spoerl, Thomas Harr, Jörg D. Seebach *Rev Med Suisse* 2014; volume 10. 18-23
3. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al. XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-83
4. Thomas B et al. Abstract D3T04.2C. EADV 2017, Geneva, Switzerland, September 13-17, 2017
5. Simpson el, Bieber t, Guttman-Yassky e et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348
6. David Spoerl, Thomas Harr, Jörg D. Seebach. *Rev Med Suisse* 2014; volume 10. 18-23
7. Dereure O. Microbiome cutané et dermatite atopique : un second génome. In *réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie # 237\_Novembre 2014\_Cahier 1*
8. Amsler E , Aractingi S. Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte Urticair, dermatites atopique et de contact. *La revue du praticien* vol. 63 ;2013 : 989-1003.
9. MC Jacobs D Tennstedt JM Lachapelle. Dermatite allergique de contact. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 98-145-A-10
10. M. Raffard, H. Partouche. *Allergologie en pratique* 2-0093. Elsevier Masson. EM/Consulte
11. Wollenberg A, Howell MD, GuttmanYassky E et al. A Phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis. Poster 4496, AAD Meeting 2017, Orlando, USA, March 3-7,2017

MERCI!