



SEMINAIRE PHASE SOCLE - CO-DES MIIC/MIT/ALLERGLOGIE

LES ECZEMAS

Dr Audrey NOSBAUM (MCU-PH)

Service d'Allergologie et Immunologie Clinique, Centre Hospitalier Lyon-Sud
Université Claude Bernard Lyon 1

INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie – CIRI

audrey.nosbaum@chu-lyon.fr



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



5^E JOURNÉE DE
L'ECZÉMA

Samedi 6 Juin 2020 - 13h00-17h00

Objectifs

- Savoir expliquer la physiopathologie des 3 types d'eczéma
- Savoir les diagnostiquer
- Savoir comment les traiter et les prévenir

L'eczéma est un symptôme

Du grec ekzein, bouillonner, bouilliant

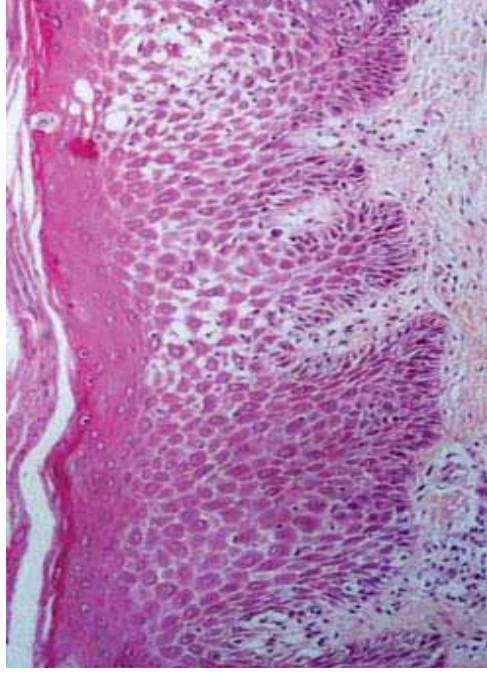
4 phases cliniques



1. Phase érythémateuse
2. Phase vésiculeuse
3. Phase suintante
4. Phase desquamative : guérison sans cicatrice

Le prurit est constant +++

Description histologique



Dans l'épiderme +++

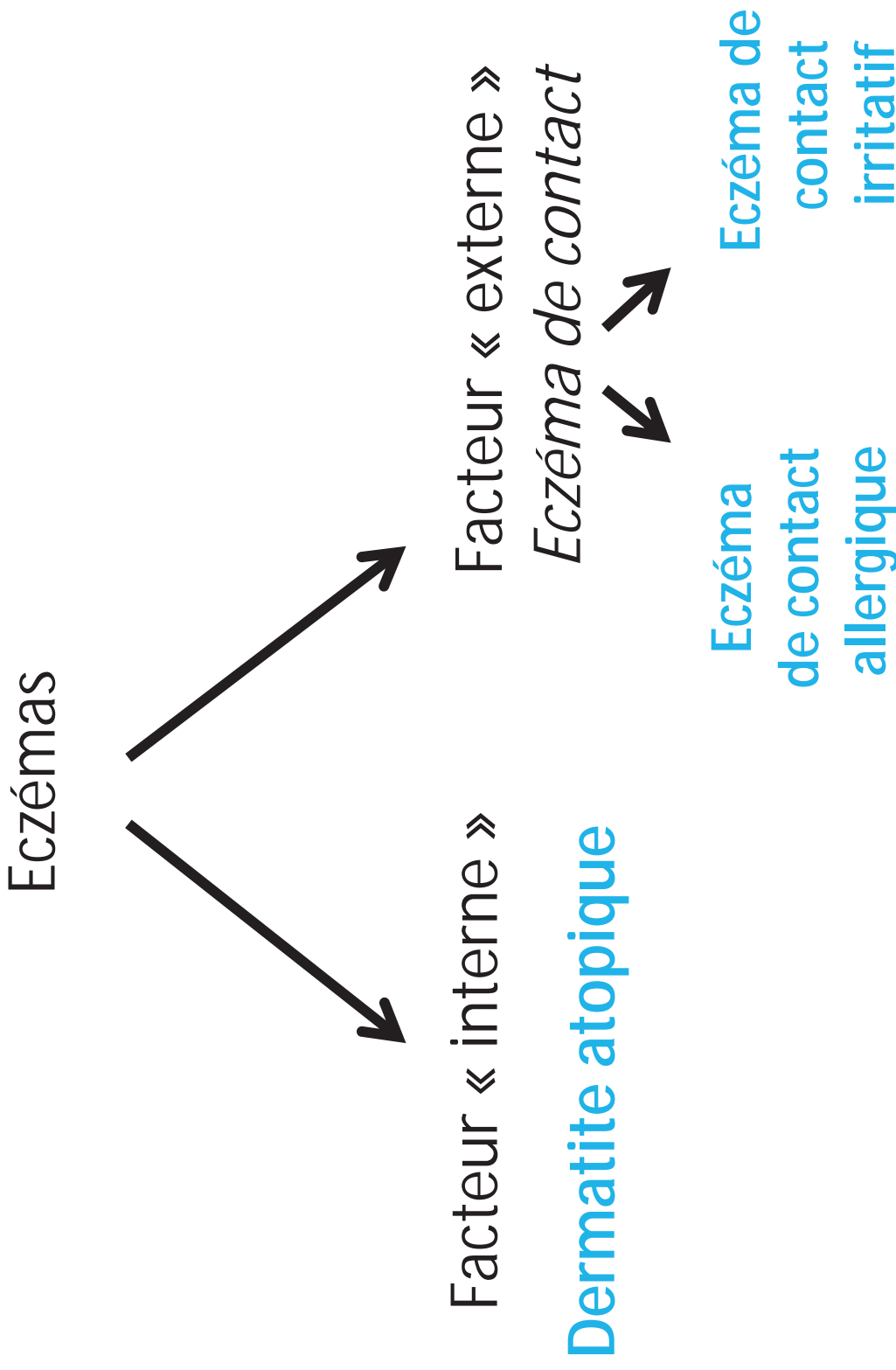
- Spongiose, exocytose, apoptose kératinocytaire

Dans le derme superficiel

- Oedème et infiltrat périvasculaire polymorphe

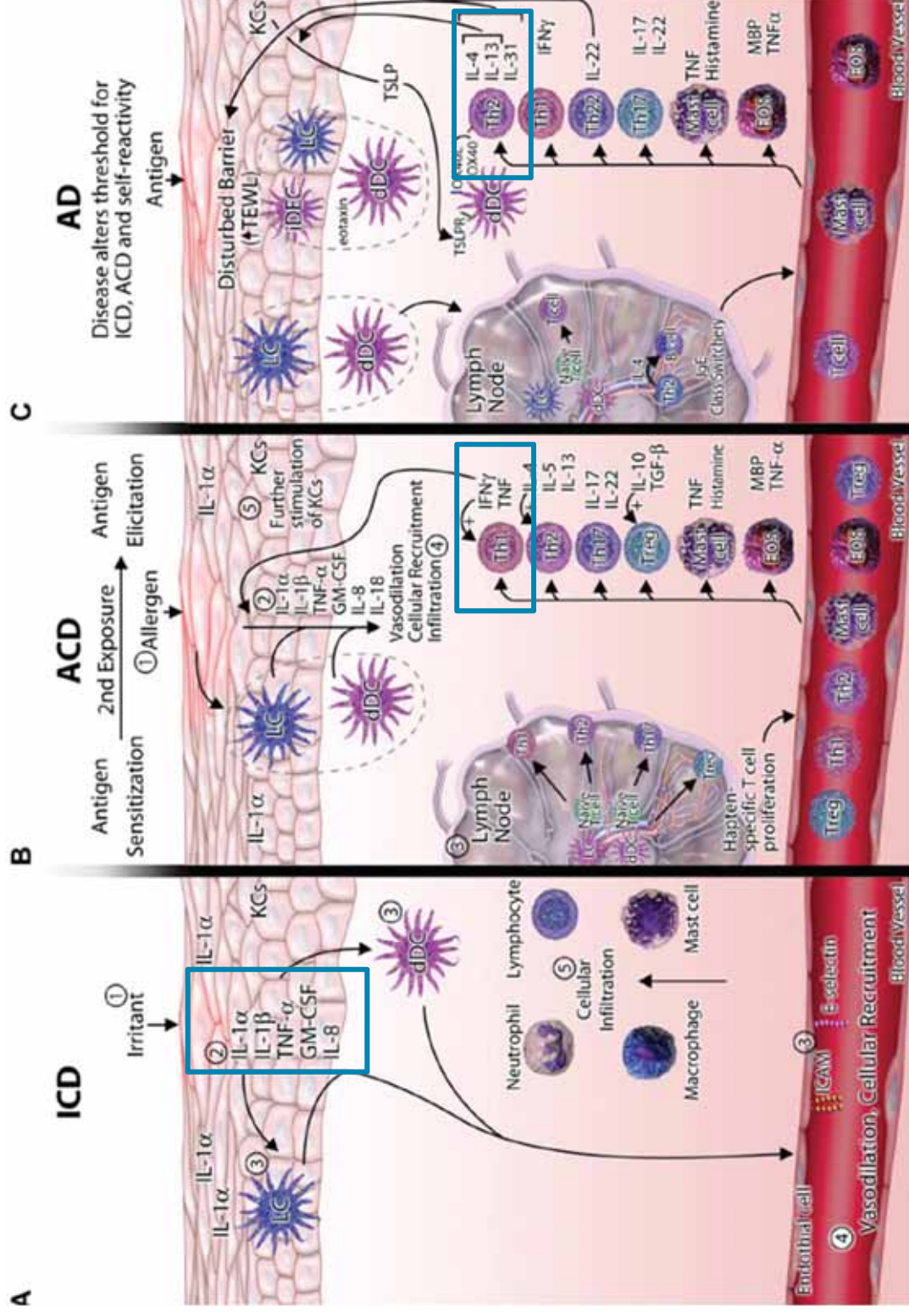
**Plusieurs maladies cutanées
avec une définition anatomoclinique commune**

Les eczémas : 3 principales dermatoses inflammatoires



Les eczemas :

3 principales dermatoses inflammatoires



Inflammation innée

Inflammation type 1

Inflammation type 2

Dermatite atopique (DA)



La dermatite atopique (DA)

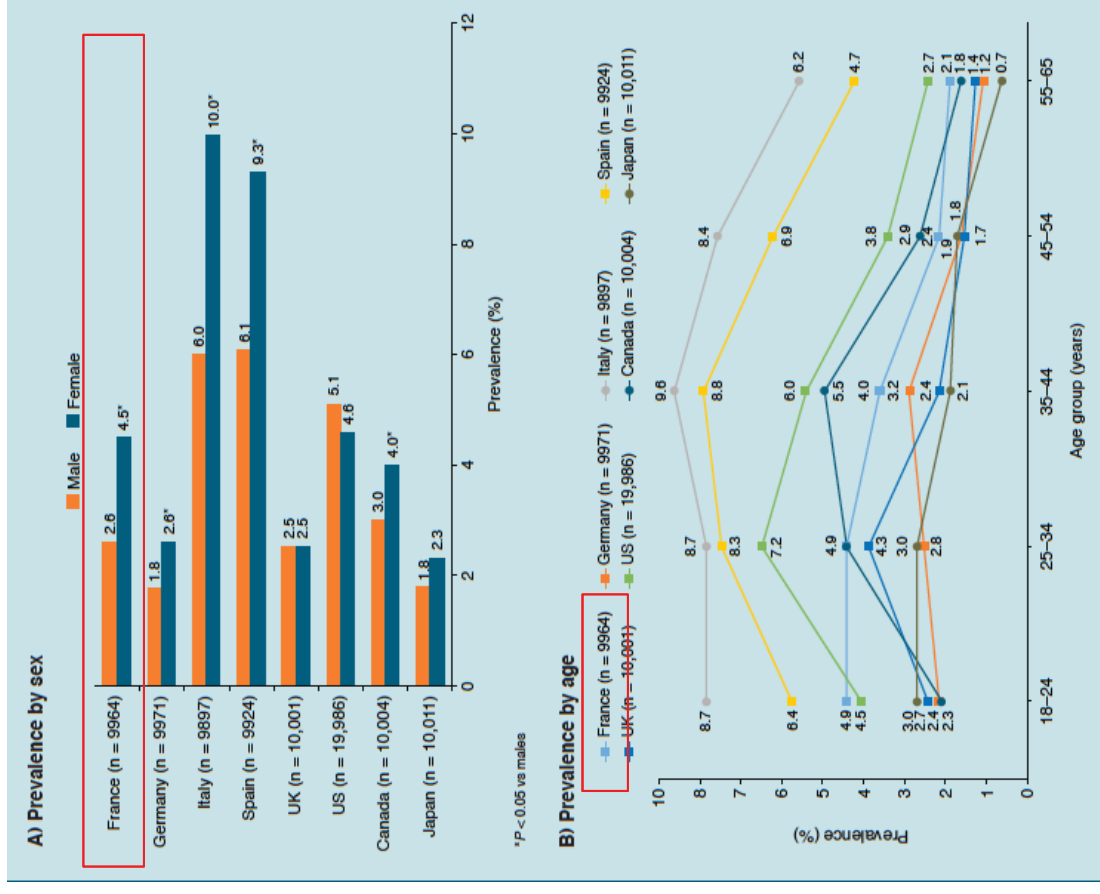
1. Épidémiologie
2. Physiopathologie – La marche atopique
3. Diagnostic
4. Prise en charge thérapeutique
5. Les points importants

Dermatite atopique: points importants

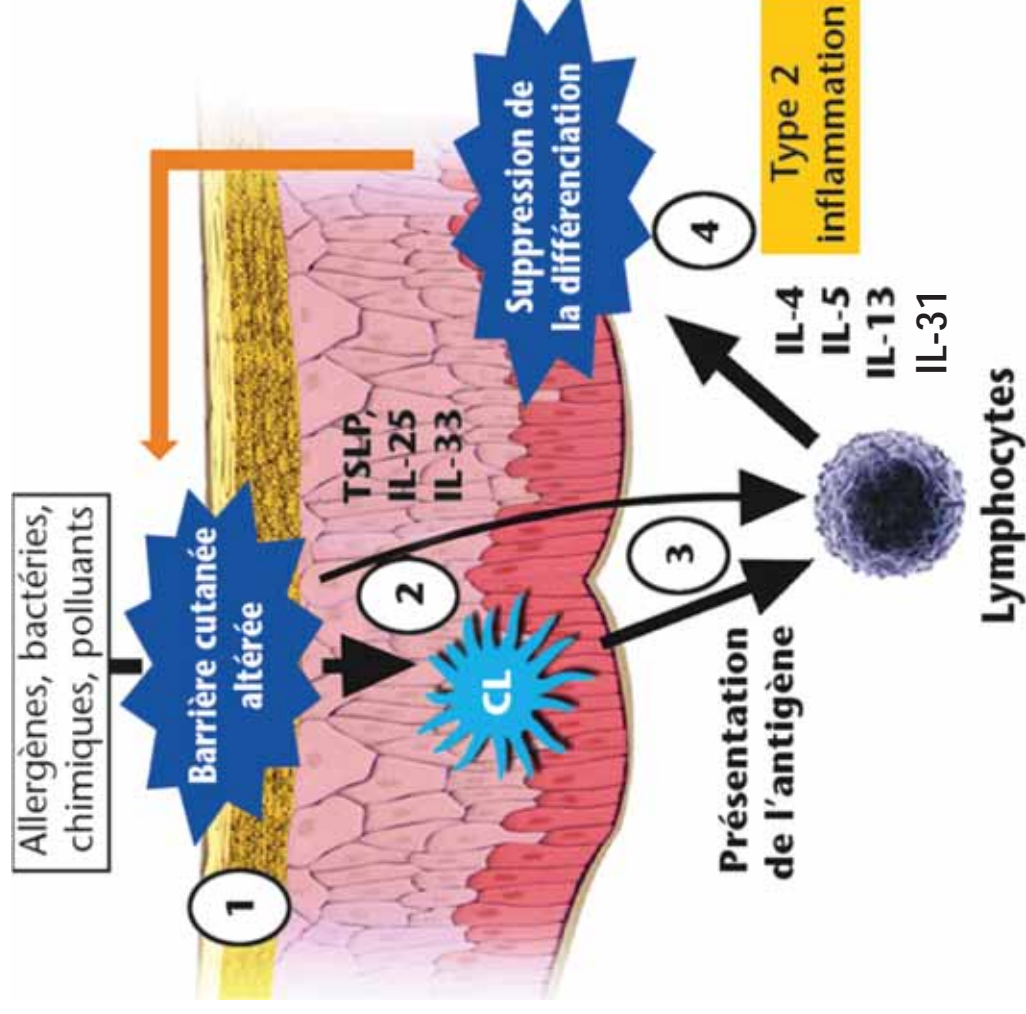
1. **Dermatose inflammatoire chronique fréquente** touchant 10% des enfants et 4% des adultes en France
2. La dermatite atopique n'est pas une maladie allergique. Elle est due à un **défaut de barrière cutanée** favorisant une **inflammation de type 2**
3. Sa prise en charge est **clinique** et c'est **une urgence thérapeutique**
4. Les **émollients** sont la base du traitement, associés aux **dermocorticoïdes**
5. Le dupilumab est la **première biothérapie** dans la DA

1. Epidémiologie de la DA

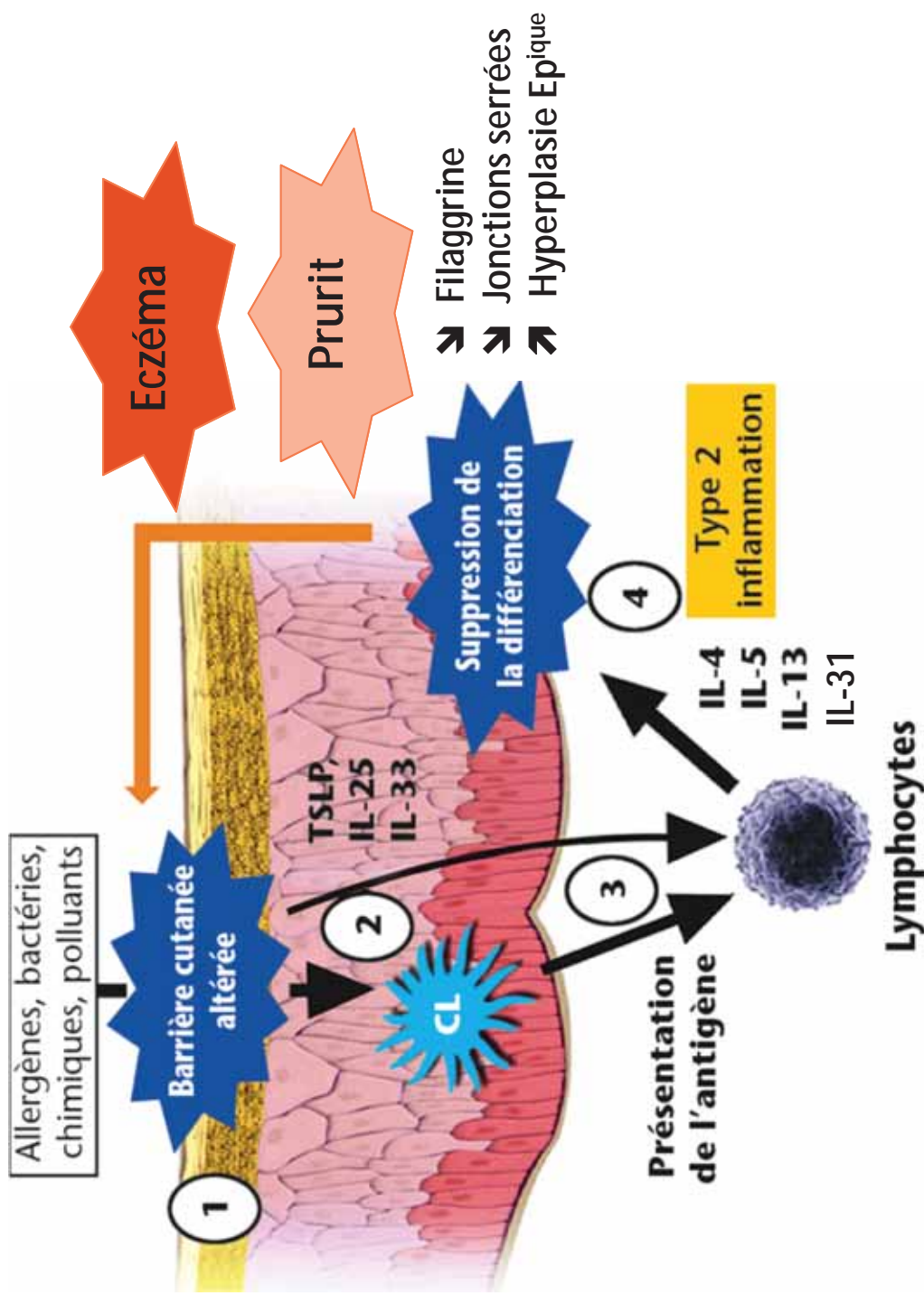
- Enfants : 10,0%
- Adultes: 3,6%-4,6%
 - DA légère: 45%
 - DA modérée: 45%
 - DA sévère: 10%
- Femmes > Hommes
- Décroissance avec l'âge



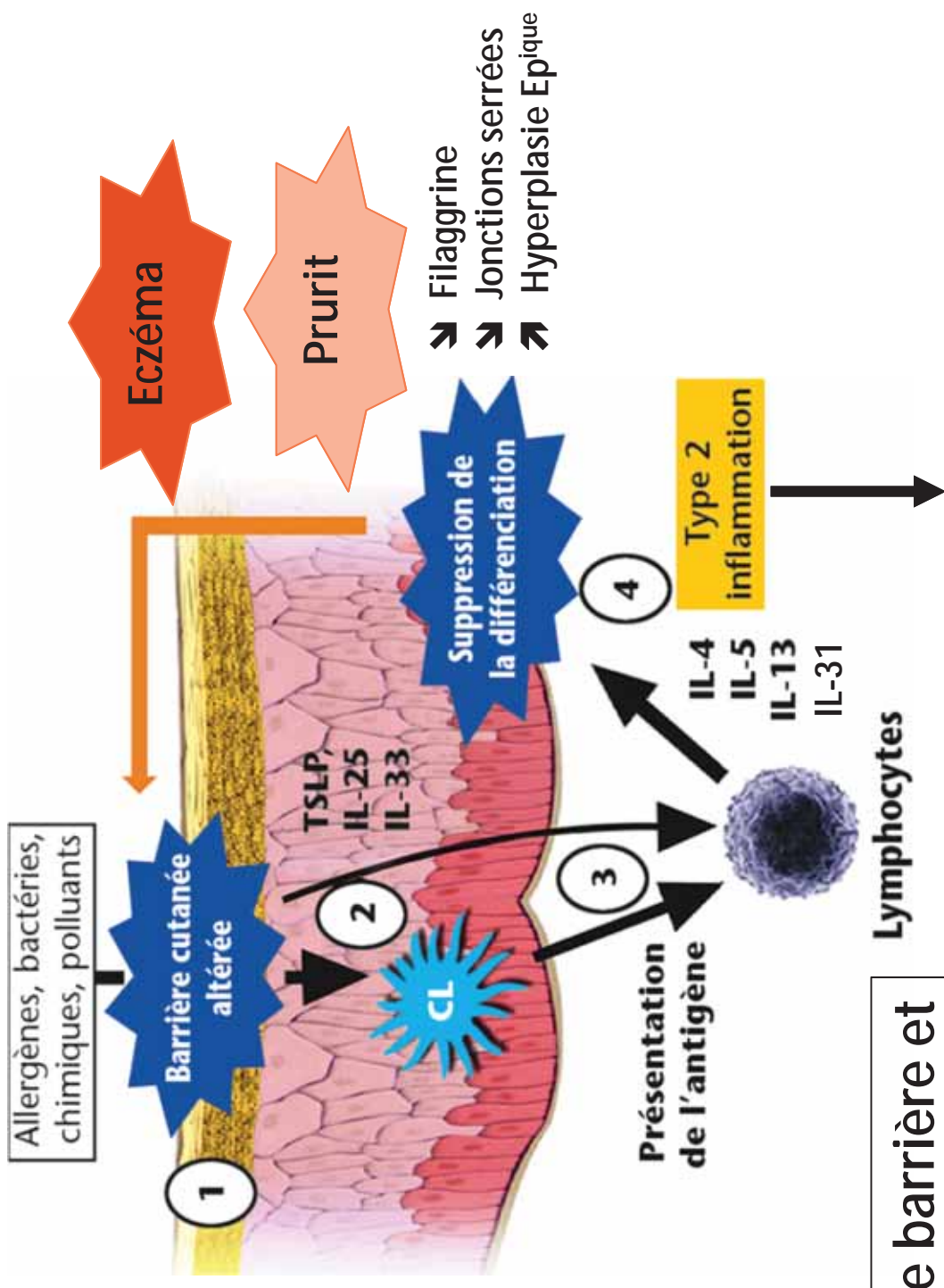
2. Physiopathologie de la DA



2. Physiopathologie de la DA

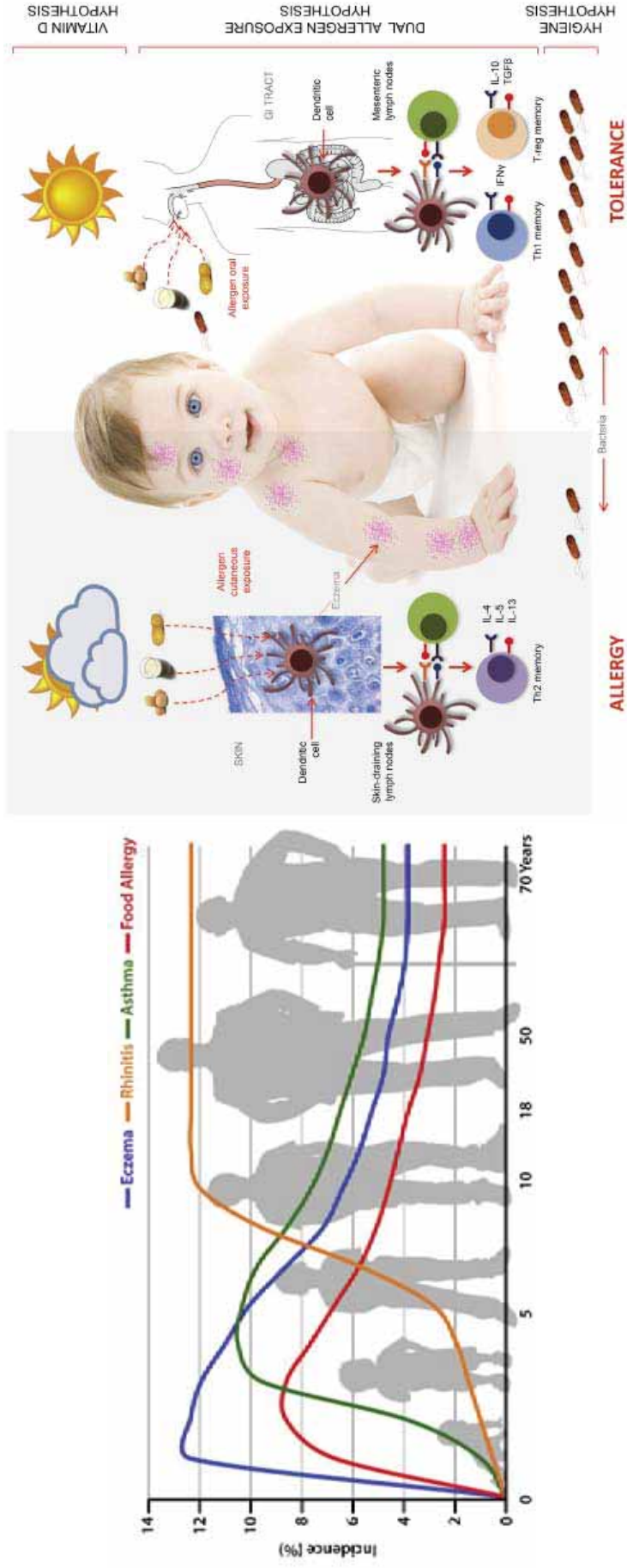


2. Physiopathologie de la DA



→ Anomalie de barrière et inflammation de type 2

La marche atopique



L'altération de la barrière cutanée favorise les sensibilisations alimentaires

Traiter la DA est une urgence thérapeutique



3. Le diagnostic de DA est clinique

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse associée à au moins 3 des critères suivants:

1. Antécédent personnel ou familial d'atopie
2. Début < 2 ans
3. Antécédents de lésions des convexités chez le nourrisson
4. Eczéma des grands plis chez l'enfant
5. Antécédents de peau sèche généralisée (xérose)

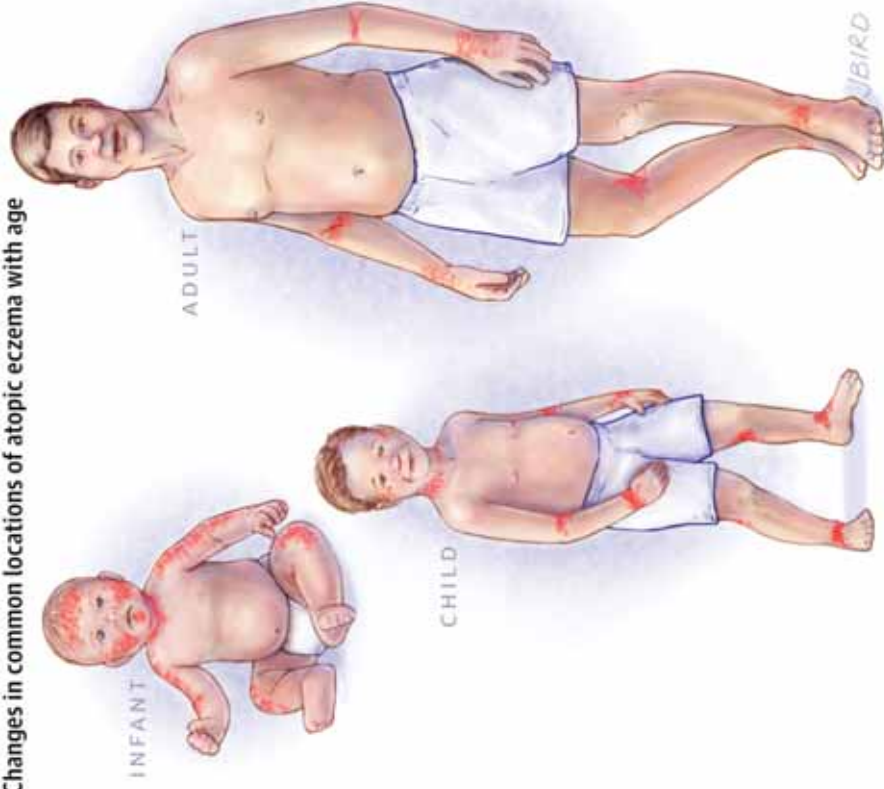
Atopie = asthme, rhinite allergique, DA

Familial = chez un parent au 1^{er} degré

70% des DA de l'enfant disparaissent avant l'âge de 10 ans



Changes in common locations of atopic eczema with age



Diagnosics différentiels de la DA

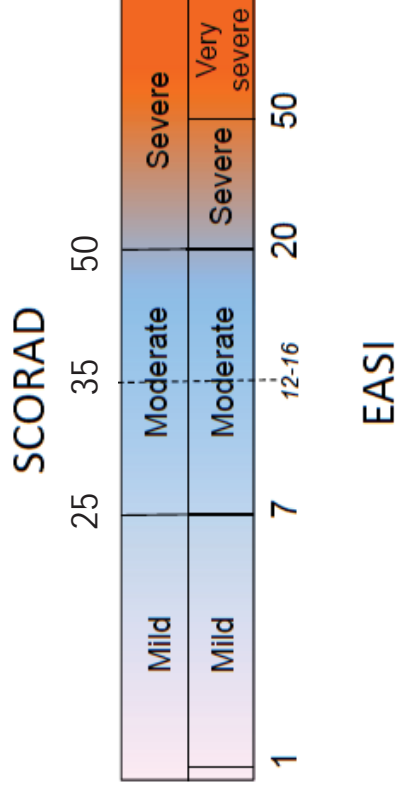
- Le diagnostic de DA est plus facile quand la maladie a débuté dans l'enfance
- **En cas de DA acquise tardivement :**
 - Gale
 - Lymphome cutané T épidermotrope
 - Psoriasis atypique
 - Toxidermie eczématiforme
 - Eczéma de contact (surtout si localisation atypique: mains, pieds...)
- **Devant un eczéma chronique du visage :**
 - Dermite séborrhéique
 - Psoriasis
 - Dermatomyosite
 - Eczéma de contact
- **Très rarement, l'eczéma est une manifestation d'un syndrome plus complexe :**
 - Déficit immunitaire primitif
 - Syndrome de Netherton

Qu'est-ce qu'une DA modérée à sévère?

→ L'évaluation de la sévérité est clinique (scores SCORAD, EASI, DLOI)

Une DA est modérée à sévère si :

- Intensité et/ou étendue importante



- Réfractaire au traitement local bien conduit

La DA sévère isole et stigmatise

4. Prise en charge thérapeutique de la DA



1. Une approche « holistique »

Programme d'accompagnement

2. Des traitements par étapes

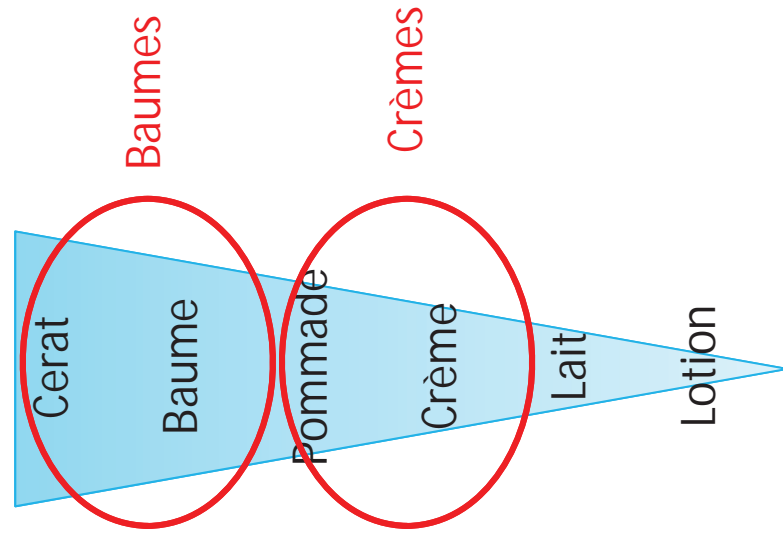
Recommandations 2018 pour la prise en charge de la DA (enfants et adultes)

SEVERE: SCORAD >50 / or persistent eczema	Hospitalization; systemic immunosuppression: cyclosporine A ² , short course of oral glucocorticosteroids ² , dupilumab ^{1,2} , methotrexate ³ , azathioprin ³ , mycophenolate mofetil ³ , PUVA ¹ , alitretinoïn ^{1,3}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ³ , wet wrap therapy, UV therapy (UVB 311 nm, medium dose UVA1), psychosomatic counseling, climate therapy
MILD: SCORAD <25 / or transient eczema	Reactive therapy with topical glucocorticosteroids class II ² or depending on local cofactors: topical calcineurin inhibitors ² , antiseptics incl. silver ² , silver coated textiles ¹
BASELINE: Basic therapy	Educational programmes, emollients, bath oils, avoidance of clinically relevant allergens (encasings, if diagnosed by allergy tests)

Une stratégie en fonction de la sévérité de la maladie évaluée par le SCORAD

Les émoullients : le plus important

- Préciser les doses
 - 30g/jour = 1kg/mois chez l'adulte
- Adapter les galéniques
- Mode d'application:
 - En 5 minutes corps entier
 - La coccinelle blanche
- Vérifier le type de produit de toilette: huiles, syndet




Les dermocorticoïdes

- Dépister la **corticophobie**
 - Demander s'il y a des réticences
 - Pour donner les explications adaptées
- Montrer l'**unité phalangette**+++
 - Avoir un tube de DC sur son bureau
 - Montrer sur soi-même pour démystifier
- Appliquer à la **bonne dose et la bonne force, le temps nécessaire** pour blanchir complètement
- Donner des **informations claires et compréhensibles**
 - Un rituel, un protocole
 - Au mieux un schéma corporel avec le tableau des unités phalangettes

AGE	TÊTE & COU	MEMBRE SUPÉRIEUR & MAIN	MEMBRE INFÉRIEUR & PIED	TRONC (face antérieure)	TRONC (face postérieure) & FESSES
3 à 6 mois	1	1	1,5	1	1,5
1 à 2 ans	1,5	1,5	2	2	3
3 à 5 ans	1,5	2	3	3	3,5
6 à 10 ans	2	2,5	4,5	3,5	5
12 ans	2,5	4	7	5	7
Adultes	2,5	4	8	7	7

<http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr>

Les autres solutions

- Objectiver la corticophobie
 - Score COPITOP
 - Améliorer la compliance
 - **Education thérapeutique**
 - Passer au tacrolimus topique
 - Si rechutes fréquentes: traitement d'entretien (pro-actif)
 - Pour les DC comme le tacrolimus
 - Pour la prévention secondaire d'une maladie chronique
 - **Et toujours persévérer**
 - Lors du suivi: demander au patient son "rituel" de soin pour +/- réajuster
- 
- **Si insuffisant:**
 - Proposer habillages, wet-wrapping
Film Youtube
 - Hospitalisation
 - **Si échec:** traitements systémiques et biothérapies

Dupilumab: Où en est-on en 2019?

Traitement systémique biologique de 2nde intention à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

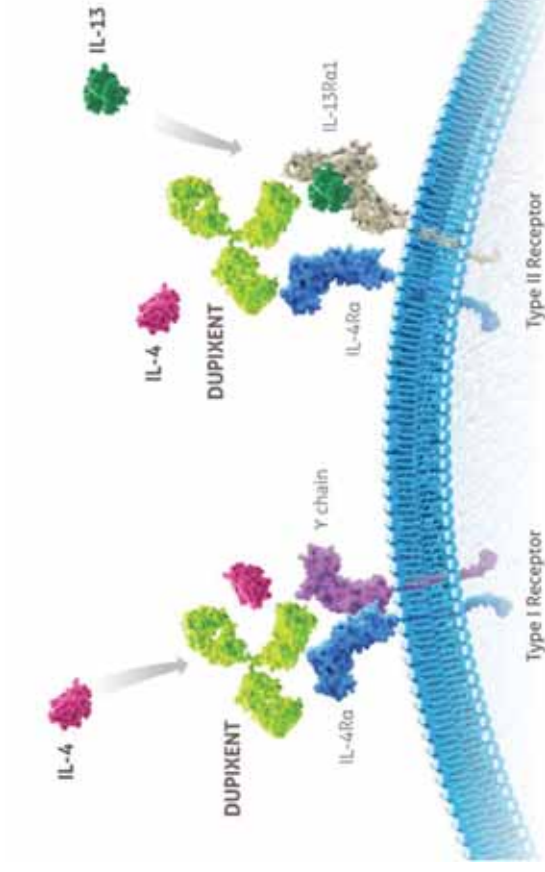
Historique du dupilumab

- **2013**: premières publications USA
- **2014**: déclaré découverte capitale (FDA)
- **2017** : AMM européenne
- **2018**: avis de transparence France
- **2019**: délivrance en pharmacie de ville



Auto-injections sous cutanées tous les 15 jours à domicile - 1450€/mois (prise en charge SS 65%)

- **Depuis mars 2017**: expérience vie réelle en France



Dupilumab

Biothérapie spécifique
Anticorps monoclonal

Anti interleukines (IL) 4 et 13



Efficacité et tolérance du dupilumab en vie réelle

Efficacité du dupilumab: bonne et persistante dans le temps*

- 6 patients DA sur 10 sont améliorés de >50% (sur le score EASI)
- 4 patients DA sur 10 sont améliorés de >75%
- Amélioration significative de la qualité de vie

Tolérance du dupilumab à 6 mois

- 38% de conjonctivites
- 57% hyperéosinophilie (33% déjà présentes avant)
- 10% de réaction au point d'injection

→ Bon profil d'efficacité et tolérance

Facteurs limitant la prescription: prescription hospitalière restreinte du fait de l'impact médico-économique

De très nombreuses perspectives thérapeutiques (>30!)

En crème

Target	Compound
AhR	Tapinarof/benvitimid
PDE4	Crisaborole (Eucrisa)
PDE4	Roflumilast
PDE4	RVT-501
JAK1, JAK3	Tofacitinib
JAK1, JAK2	INCB18424
JAK1, JAK3	LEO 124249/JTE-052
<i>S aureus</i>	R mucosa bacteria
<i>S aureus</i>	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>

Cibles: récepteurs extracellulaires, molécules intracellulaires, bactéries

En comprimé

Target	Compound
CRTH2	OC000459
CRTH2	QAW 039
PDE4	Apremilast (Otezla)
H4R	ZPL389
JAK 1/2	Baricitinib
JAK 1	PF-04965842
JAK 1	Upadacitinib (ABT 494)
NK1R	VLY-686/tradipitant
NK1R	Serlopitant

Cibles: récepteurs intracellulaires

En injection

Target	Compound
TSLP	Tezepelumab
Oral	Anti-Oral
IL-4/IL-13R	Dupilumab (Dupixent)
IL-4	Pitrakinra
IL-13	Tralokinumab
IL-13	Lebrikizumab
IL-5	Mepolizumab
IgE	QGE031/ligelizumab
IL-12/IL-23	Ustekinumab (Stelara)
IL-22	Fezakinumab (intravenous)
IL-17A	Secukinumab (Cosentyx)
IL-31 receptor A	CIM331/nemolizumab
IL-31	BMS-981164

Cibles: récepteurs extracellulaires et cytokines

Des traitements de plus en plus ciblés, pour une médecine de précision

La recherche de biomarqueurs pour des traitements personnalisés est en cours

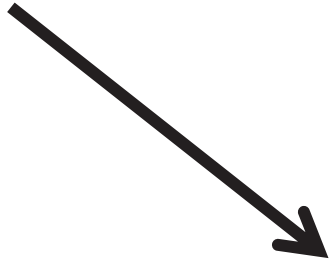
Certains traitements sont ou seront disponibles au CHU Lyon-Sud en essai thérapeutique

6. Dermatite atopique: points importants

1. **Dermatose inflammatoire chronique fréquente** touchant 10% des enfants et 4% des adultes en France
2. La dermatite atopique n'est pas une maladie allergique. Elle est due à une **défaut de barrière cutanée** favorisant une **inflammation de type 2**
3. Sa prise en charge est **clinique** et c'est **une urgence thérapeutique**
4. Les **émollients** sont la base du traitement, associés aux **dermocorticoïdes**
5. Le **dupilumab** est la 1^{ère} biothérapie approuvée dans la DA

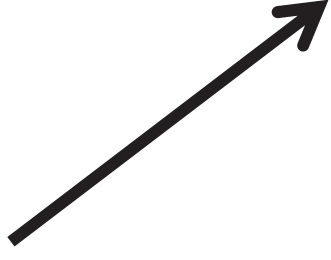
Les eczémas : 3 principales dermatoses inflammatoires

Eczéma



Facteur « interne »

Dermatite atopique



Facteur « externe »

Eczéma de contact



Eczéma de contact allergique

Eczéma de contact irritatif

Les eczémas de contact

1. Epidémiologie
2. Physiopathologie
3. Diagnostic
4. Prise en charge thérapeutique
5. Les points importants



Eczémas de contact: les points importants

- Eczéma de contact : **une inflammation cutanée due aux chimiques environnementaux** ayant des
 - Propriétés adjuvantes: activation immunité innée
 - Propriétés immunogènes: activation immunité adaptative
- Tous les eczémas de contact **ne sont pas allergiques**, ils sont surtout irritatifs
- **L'irritation fait le lit de l'allergie**
 - Prévention des dermatites irritatives de contact +++

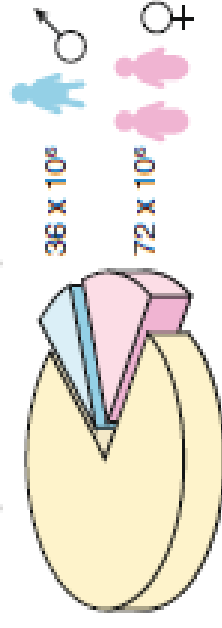
1. Epidémiologie des eczémas de contact

EU-population: ~ 500 Million



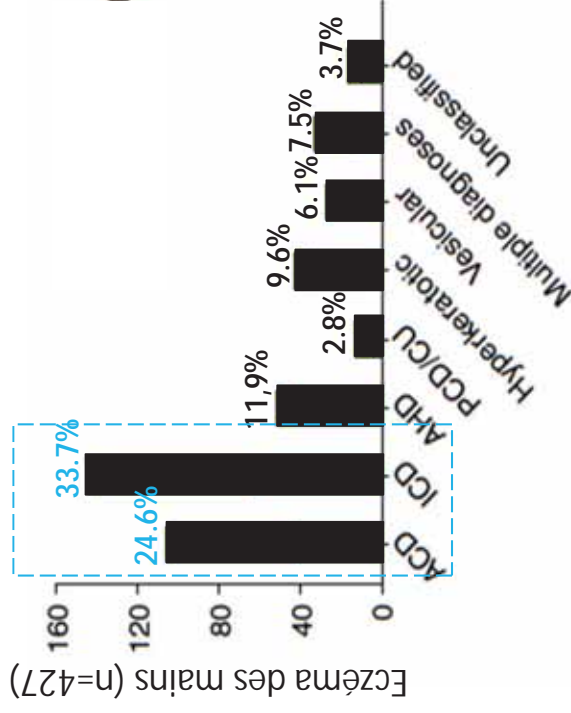
- Prévalence : 15-20% en Europe
 - Femmes > Hommes
- Première maladie professionnelle
 - Coiffeurs, infirmières, BTP...
- Incidence de 0,5 à 1,9/00
- Si eczéma des mains:
 - Cout: 9000€ / an / patient
 - Problème de santé publique

Suffering from contact allergies:



2. Physiopathologie des eczemas de contact (EC)

- Réactions inflammatoires en réponse à la pénétration cutanée de molécules chimiques appelées haptènes



Tous les eczemas de contact ne sont pas allergiques (ACD)

La majorité des eczemas de contact est d'origine irritative (ICD)

- **Haptènes** : faible poids moléculaire
 - Propriétés adjuvantes: délivrent des signaux de danger
 - Active l'immunité innée
 - Propriétés électrophiles: liaison aux protéines du soi
 - Création d'un nouveau motif reconnaissable par l'immunité adaptative (LT)

Réaction d'hypersensibilité retardée-type IV

Survient après réexposition à l'allergène dans les 12-48h

2. Physiopathologie des eczémats de contact (EC)

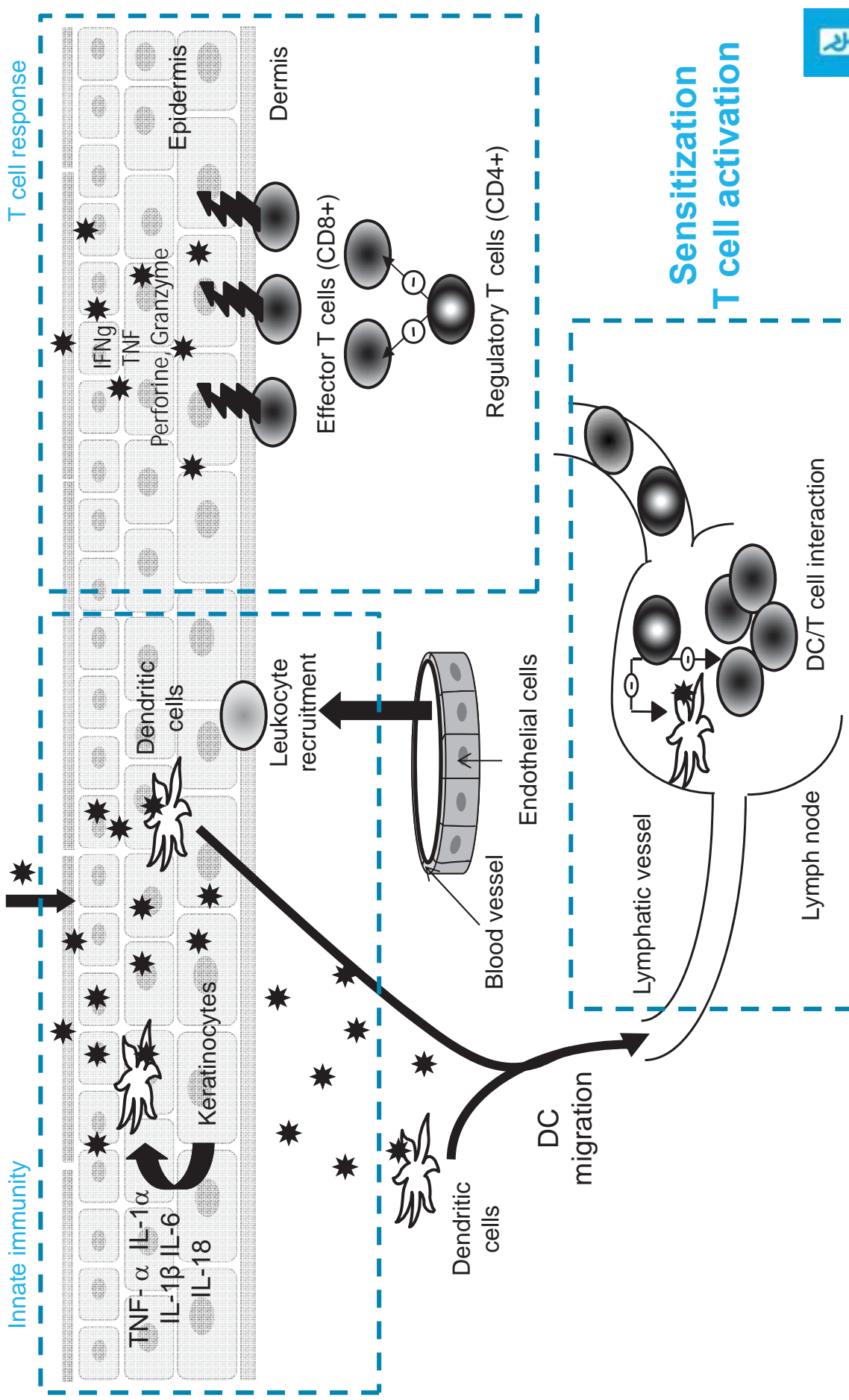
Principaux chimiques en cause

Eczéma de contact allergique	Eczéma de contact irritatif
■ Nickel	■ Détergents
■ Chrome, cobalt	■ Acides
■ Parfums	■ Huiles
■ Colorants	
■ Conservateurs, émulsifiants	■ Autres facteurs non spécifiques: eau, froid
■ Additifs industriels (caoutchouc, colles, résines, huiles...)	
■ Médicaments (corticoïdes, AINS...)	

2. Physiopathologie des eczemas de contact (EC)

Skin irritation
ICD

Skin allergy
ACD



L'eczéma de contact irritatif fait le lit de l'eczéma de contact allergique



Maçon de 48 ans,
eczéma de contact irritatif depuis des années,
aggravation depuis 3 mois
→ Eczéma allergique au chrome

3. Le diagnostic de l'eczéma de contact est clinique

- **Eczémas aigus**
 - Intensité variable
 - Dépend de la concentration du chimique et de la durée d'exposition



- **Eczémas chroniques**
 - En cas de persistance de l'exposition

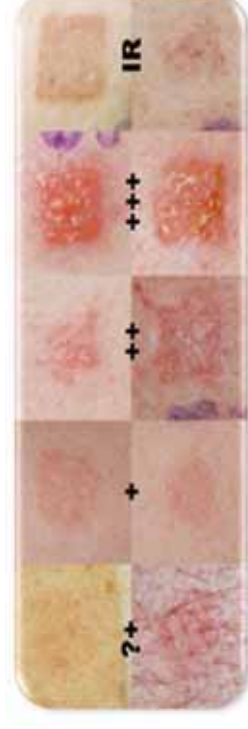
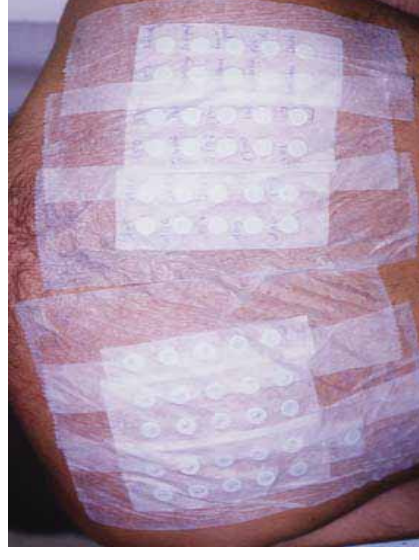


*Il est souvent difficile de différencier cliniquement
eczéma de contact irritatif d'allergique*

3. Diagnostic étiologique: allergie ou irritation?

- **L'interrogatoire est fondamental**
- **Patch tests (pose 48h)**

- Topographie initiale
- Circonstances déclenchantes: profession, loisirs, cosmétiques, environnement...
- Chronologie: délai entre contact et lésion, amélioration lors des congés...
- Produits topiques appliqués: traitements locaux, produits cosmétiques...

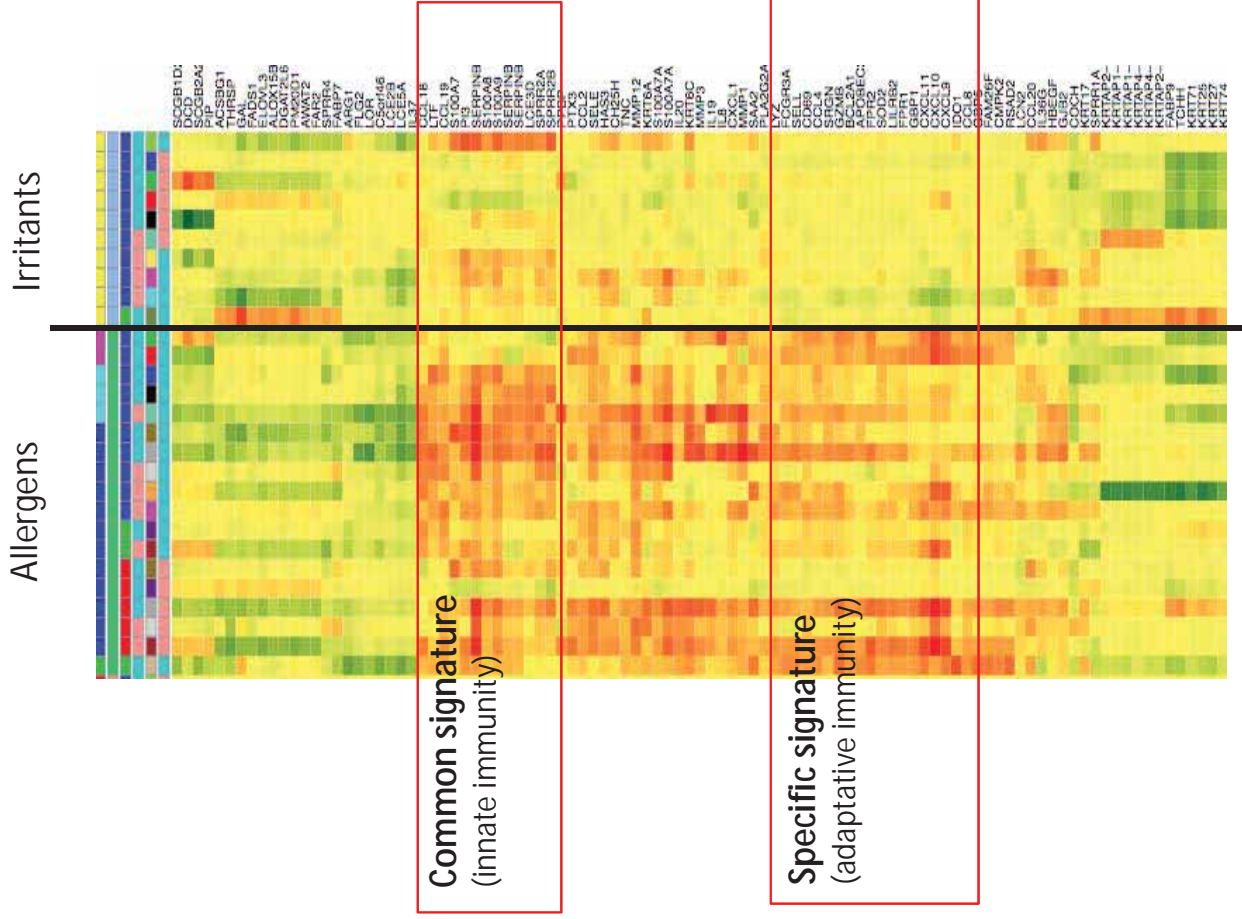


Lectures J3 – J7

→ **La biopsie cutanée est inutile**

→ **Evaluer la pertinence des patch tests positifs**

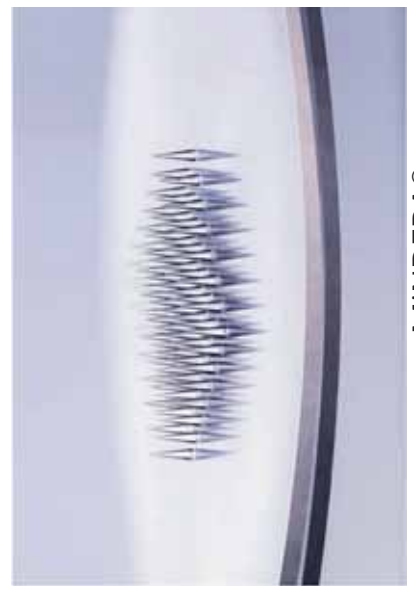
Identification de biomarqueurs de l'éczéma allergique de contact



→ Identification of ACD-specific gene signature to potentially enhance ACD diagnosis.

Perspectives

- To validate biomarkers on a larger cohort (>45 patients)
- To develop a new skin assay system (micro-invasive device loaded with specific probes) to simplify patient management



MINDERA®



Marc Vocanson

4. Prise en charge thérapeutique

- Eviction du contact = fondamentale
 - Expliquer, remettre fiches d'éviction
 - Attention aux allergies croisées
 - Problème de l'éviction des allergènes ubiquitaires (nickel, parfums)
- Traitement anti-inflammatoire local
 - Dermocorticoïdes
 - Attention : un malade qui ne guérit pas sous dermocorticoïdes = rechercher une sensibilisation au dermocorticoïde
- Conseils de prévention de l'eczéma de contact
- Pas de désensibilisation existante

Conseils en cas d'eczéma chronique des mains (ECM)

Halioua et al. Ann Dermatol Venerol 2010

Tableau 2 Conseils à donner aux patients présentant un ECM.

Conseils pour le nettoyage des mains sur le lieu du travail

Ne jamais se laver les mains avec des détergents agressifs ou irritants, comme de la lessive ou des agents tensioactifs de type « poudre à vaisselle », des solvants comme le White Spirit

Se laver les mains à l'eau tiède et éviter l'eau chaude qui aggrave l'irritation cutanée

Utiliser des produits de nettoyage les plus doux possible. Dans les savons d'atelier, des normes Afnor (NF T 73-101 et NF T 73-102), qui ne sont pas obligatoires, offrent certaines garanties sur le pH, la composition des charges incorporées aux savons et le type de solvants utilisés

Se sécher les mains avec une serviette propre, sans les frotter avec trop d'énergie, pour éviter d'aggraver les effets des traumatismes professionnels

Étendre ces mesures aux tâches domestiques (nettoyage de la vaisselle, tâches ménagères) et aux activités de bricolage exposant à des irritants, et à l'entretien de voiture et en dehors du travail, se laver les mains à l'eau tiède, plutôt avec un savon surgras

Conseils pour la protection des mains

Protéger les mains du froid l'hiver lors des trajets en extérieur

Appliquer des émoullients à haut pouvoir d'hydratation quand la peau n'est pas lésée, sur les mains avant, pendant et après le travail, avec des produits riches en lipides, sans parfum, avec des conservateurs ayant le plus faible potentiel sensibilisant. Insister sur l'application au niveau des espaces interdigitaux, des pulpes et du dos des mains. (Il n'y a pas de consensus sur une plus grande efficacité des crèmes barrières comparée aux émoullients ; elles peuvent donner une fausse impression de sécurité, préjudiciable à la mise en place des vraies gestes de protection)

Port de gants

Porter lors de certaines activités professionnelles des gants de protection qui doivent être adaptés (matériau, épaisseur, longueur des manchettes) à l'activité, aux produits manipulés et au confort ressenti (par exemple, port de gants en latex uniquement lors des contacts avec les liquides biologiques, de gants en vinyle en cas de tâches minutieuses, de gants en stériles en néoprène en cas d'allergie avérée au latex...)

Ne pas porter trop longtemps les mêmes gants

Veiller à leur propreté intérieure en cas de port de gants en plastique (sueur, ciment, salissures diverses)

5. Eczémas de contact: les points importants

- Eczéma de contact : **une inflammation cutanée due aux chimiques environnementaux** ayant des
 - Propriétés adjuvantes: activation immunité innée
 - Propriétés immunogènes: activation immunité adaptative
- Tous les eczémas de contact **ne sont pas allergiques**, ils sont **surtout irritatifs**
- **L'irritation fait le lit de l'allergie**
 - Prévention des dermatites irritatives de contact +++



Remerciements



Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Cas clinique

Avant



3 semaines après optimisation
des traitements locaux



Cas clinique

- Mme P., 51 ans
- Antécédents :
 - TRAPS (TNF-receptor associated autoinflammatory syndrome) traité par Etanercept hebdomadaire
 - Terrain atopique+++
 - Rhino conjonctivite allergique, asthme, DA jusqu'à l'âge de 25 ans
- Motif d'hospitalisation : dermatose eczématiforme étendue





Hypothèses diagnostiques

- Exacerbation de la DA
- Atteinte cutanée du TRAPS
- Eczéma induit par l'étanercept
- Lupus

Examens paracliniques

- Biologie : bilan auto-immun négatif
- Histologie : modification eczématiforme de l'épiderme, associé à un infiltrat dermique péri vasculaire. Possible lupus erythémateux très irrité mais non typique, plutôt lucite polymorphe, eczéma de contact ou toxidermie.
- IFD : négative

Hypothèses diagnostiques

- Exacerbation de la DA
- Atteinte cutanée du TRAPS
- Eczéma induit par l'étanercept
- Lupus

Examens paracliniques

- Exploration allergologique :
 - Prick peumallergènes négatifs
 - Atopy patch test négatifs
 - Batterie standard européenne (BSE) :
 - Methylisothiazolinone : positif +++
 - 2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-one : positif +

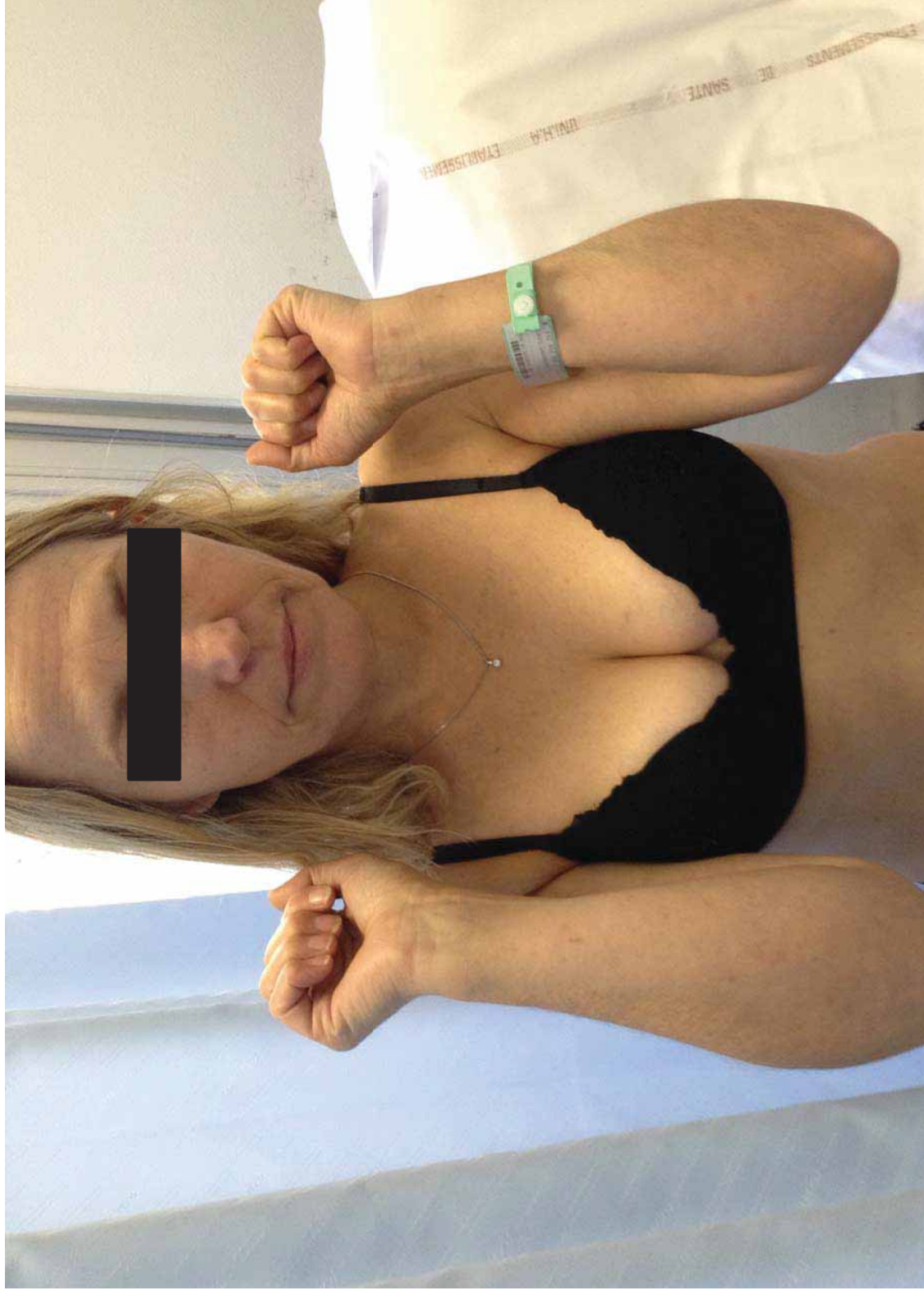
Diagnostic

Eczéma de contact allergique aux isothiazolinones

- Conservateurs des cosmétiques, peintures murales, produits ménagers
- Autorisation de 100 ppm (0,01%) de méthylisothiazolinone dans les produits rincés
- Interdit dans les produits non rincés



Après éviction des isothiazolinones



Intérêt de la BSE dans la dermatite atopique

- Les patients atteints de dermatite atopique ne font pas plus d'eczéma de contact.
- Tester sur point d'appel ou en cas d'eczéma résistant au traitement local bien conduit
- Haman et al, Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis, JAAD 2017

