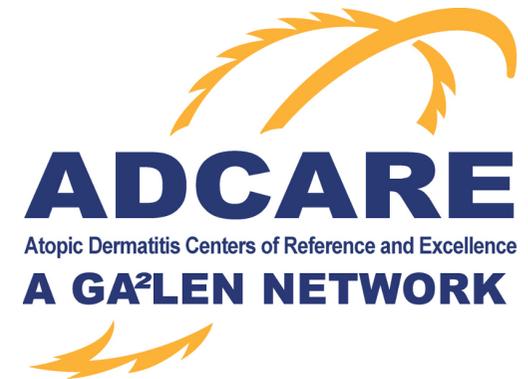




DERMATO-ALLERGOLOGIE DERMATITE ATOPIQUE (DA)



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



Liens d'intérêts

- **Recherche clinique** : Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Janssen Cilag, Celgene, Lilly, Leo Pharma, Galderma, Abbvie, Leo Pharma
- **Expertise**: Sanofi Regeneron, Pierre Fabre, Novartis, Galderma, Pfizer, Abbvie, Lilly, Leo Pharma, Medac
- **Formation**: Sanofi Regeneron, Novartis, Abbvie, Pierre Fabre, Lilly, Medac, L'Oréal

Sommaire

1. Introduction sur les eczémas
 - Focus sur la dermatite atopique (DA)
2. Aspects physiopathologiques de la DA
 - Focus Trm et le microbiote cutané
3. Panorama clinique de la DA
 - Focus sur les endotypes
4. Algorithme thérapeutique de la DA
 - Focus sur les biothérapies et petites molécules
5. Les points importants



*= Sujet de
recherche*

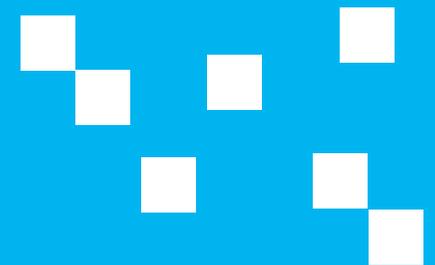
Dermatite atopique: points importants

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** associée à une **dysbiose cutanée**
3. Sa prise en charge est **clinique** et c'est une **priorité thérapeutique chez l'enfant**
4. Les **émollients** sont la base du traitement, associés aux **dermocorticoïdes**
5. Vers une **modification de l'algorithme thérapeutique** avec l'arrivée de nombreux **traitements ciblés**

1. INTRODUCTION SUR LES ECZEMAS

L'éczéma, toute cause confondue, est le motif n° 1 de consultation en dermatologie en France, avant l'acné

Résultats Etude Objectif Peau 2016



L'eczéma est un symptôme

Du grec *ekzein*, bouillonner, bouillant

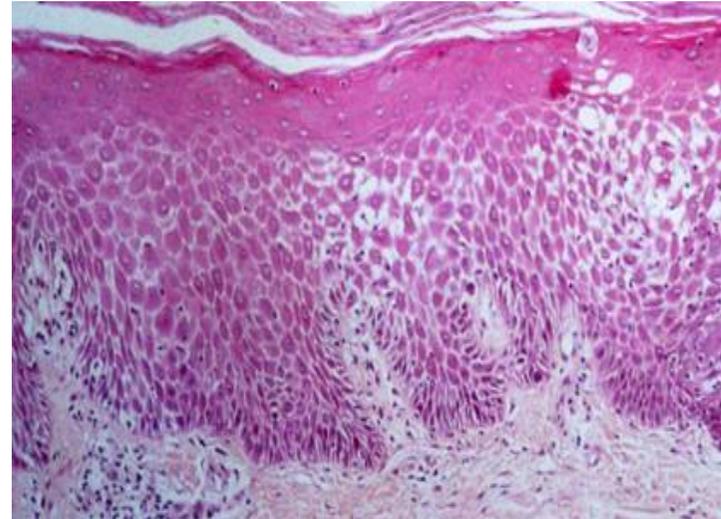
4 phases cliniques



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

Le prurit est constant +++

Description histologique



Dans l'épiderme +++

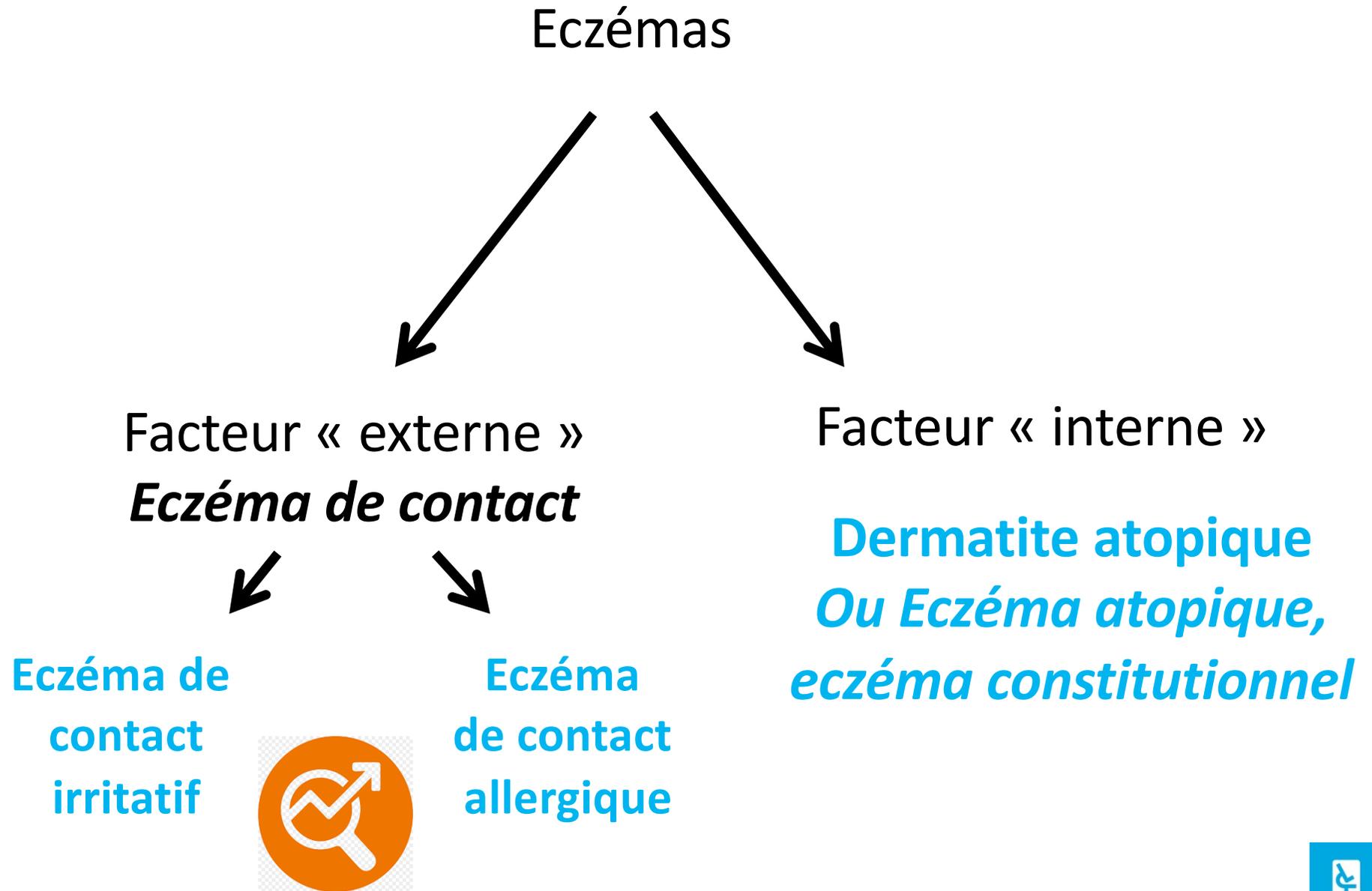
- Spongiose, exocytose, apoptose kératinocytaire

Dans le derme superficiel

- Oedème et infiltrat périvasculaire polymorphe

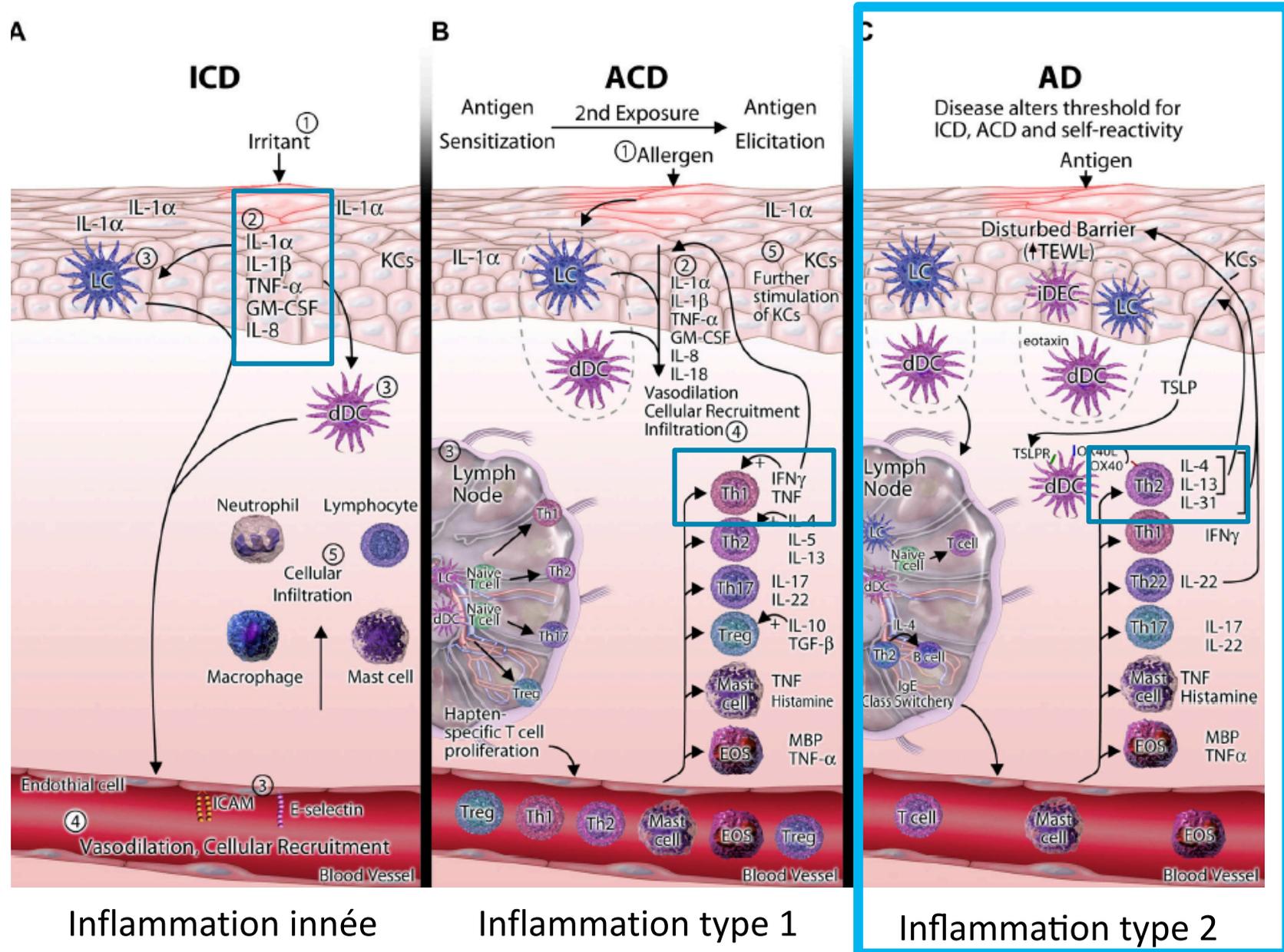
**Plusieurs maladies cutanées
avec une définition anatomoclinique commune**

Les eczémas : 3 principales dermatoses inflammatoires



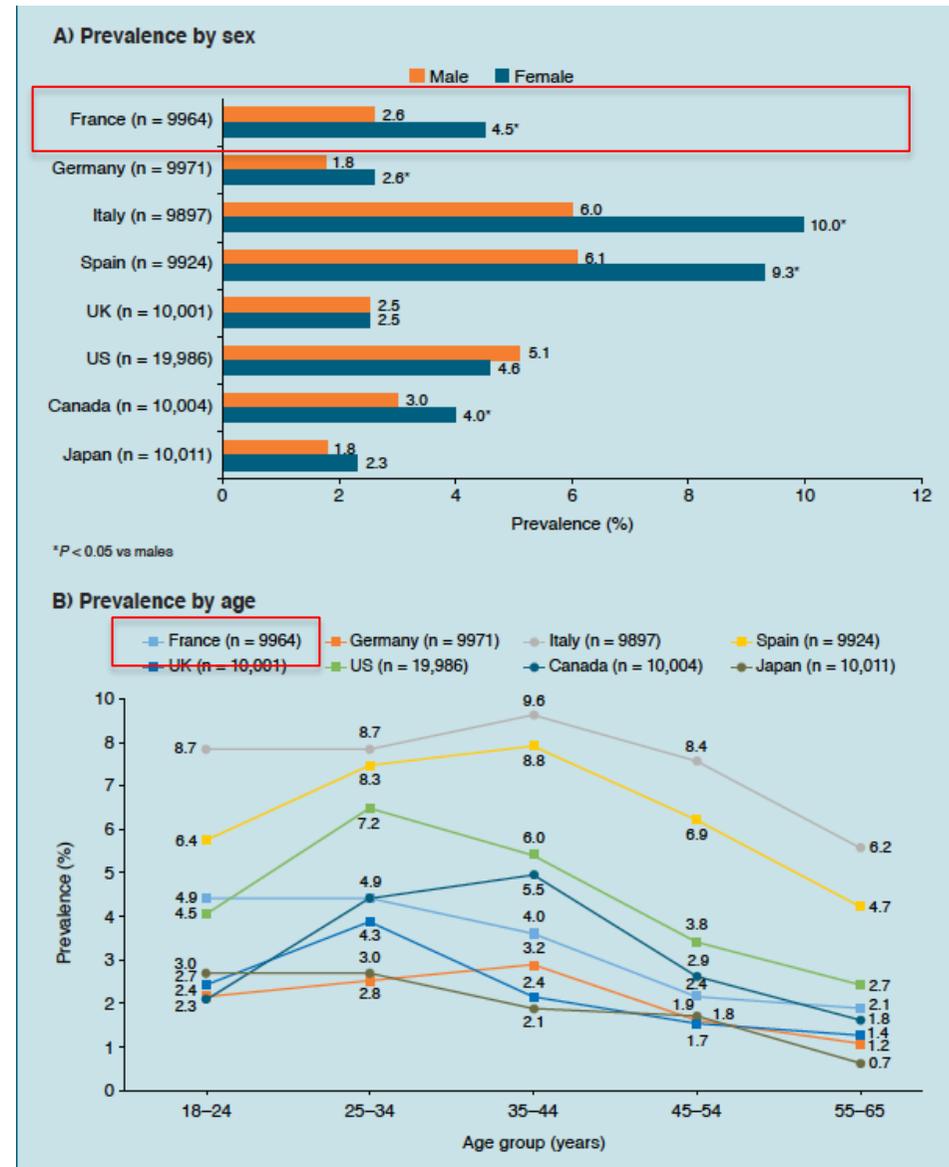
Les eczémas :

3 principales dermatoses inflammatoires



Epidémiologie de la DA

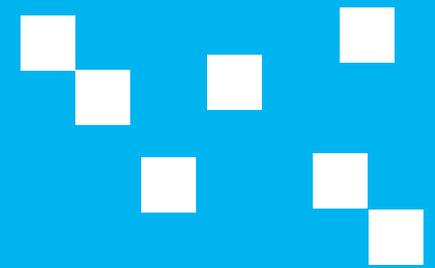
- Enfants : 10.0%
- Adultes: 4.0%
 - DA légère: 45%
 - DA modérée: 45%
 - DA sévère: 10%
 - Où sont-ils?
- Femmes > Hommes
- Décroissance avec l'âge



Groupes de travail sur la DA

- Régional: région AURA :Centre Expert Eczéma AURA
- National: GREAT sous l'égide de la SFD (registre FIRST)
- Europe:
 - Recommandations: ETFAD sous l'égide de l'EADV
 - Labellisation des centres: ADCARE sous l'égide de GA2LEN
 - Registre: TREAT (en construction)
- International:
 - International Society on AD (ISAD)
 - International Eczema Council (IEC)

2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DA



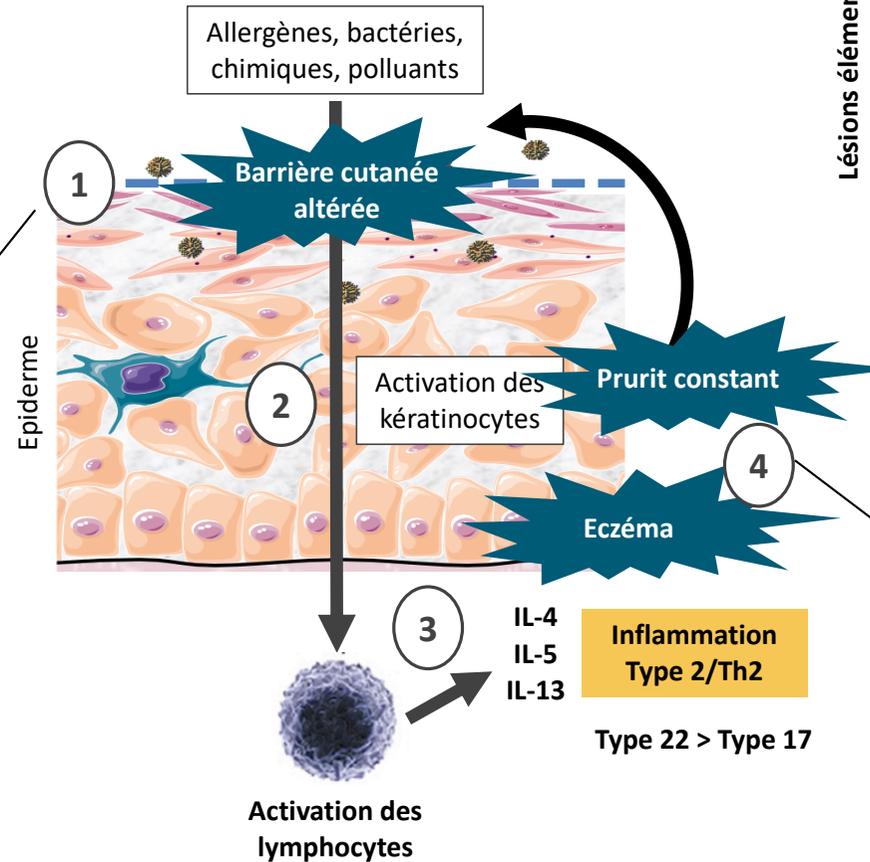
Peau de DA



**Sèche = XEROSE
PERMEABLE aux molécules
de l'environnement**

D'origine génétique (30%)
et/ou environnementale (70%):

- Exposition aux polluants, produits cosmétiques détergents
- Hygiène excessive, etc



Lésions élémentaires



The sequence shows the progression of elementary lesions:

- Phase érythémateuse**: Redness of the skin.
- Phase vésiculeuse**: Formation of small blisters.
- Phase suintante**: Oozing of clear fluid from the blisters.
- Phase desquamative**: Peeling and flaking of the skin.

→ 2 OBJECTIFS THERAPEUTIQUES

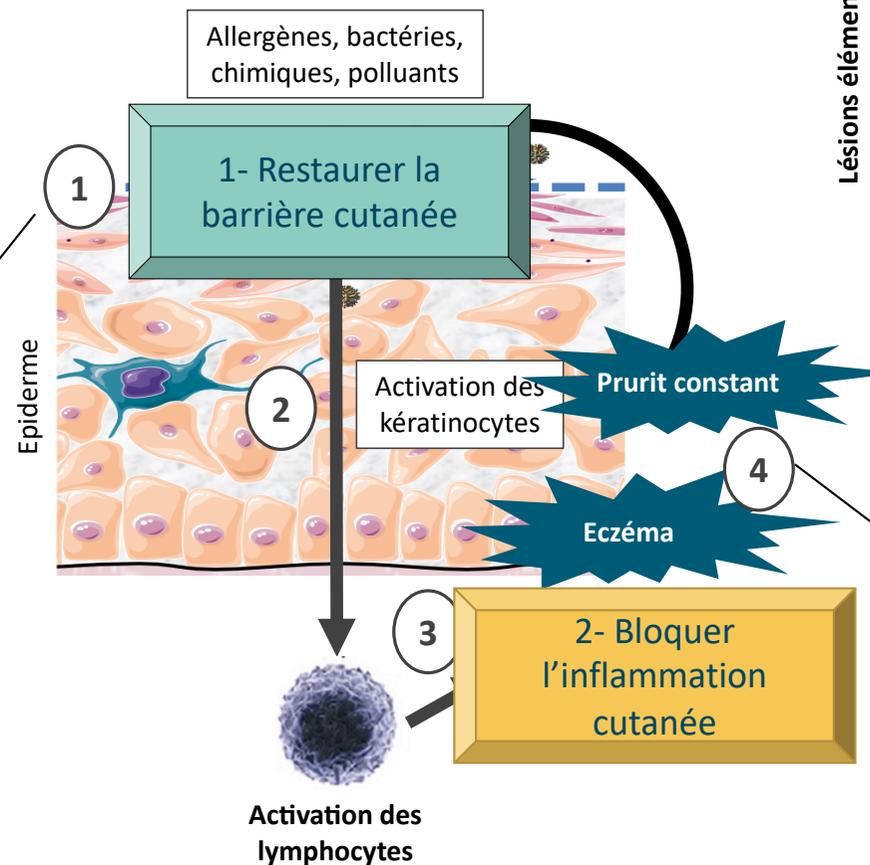
Peau de DA



Sèche = XEROSE
PERMEABLE aux molécules de l'environnement

D'origine génétique (30%) et/ou environnementale (70%):

- Exposition aux polluants, produits cosmétiques détergents
- Hygiène excessive, etc




Phase érythémateuse

Phase vésiculeuse

Phase suintante

Phase desquamative

15

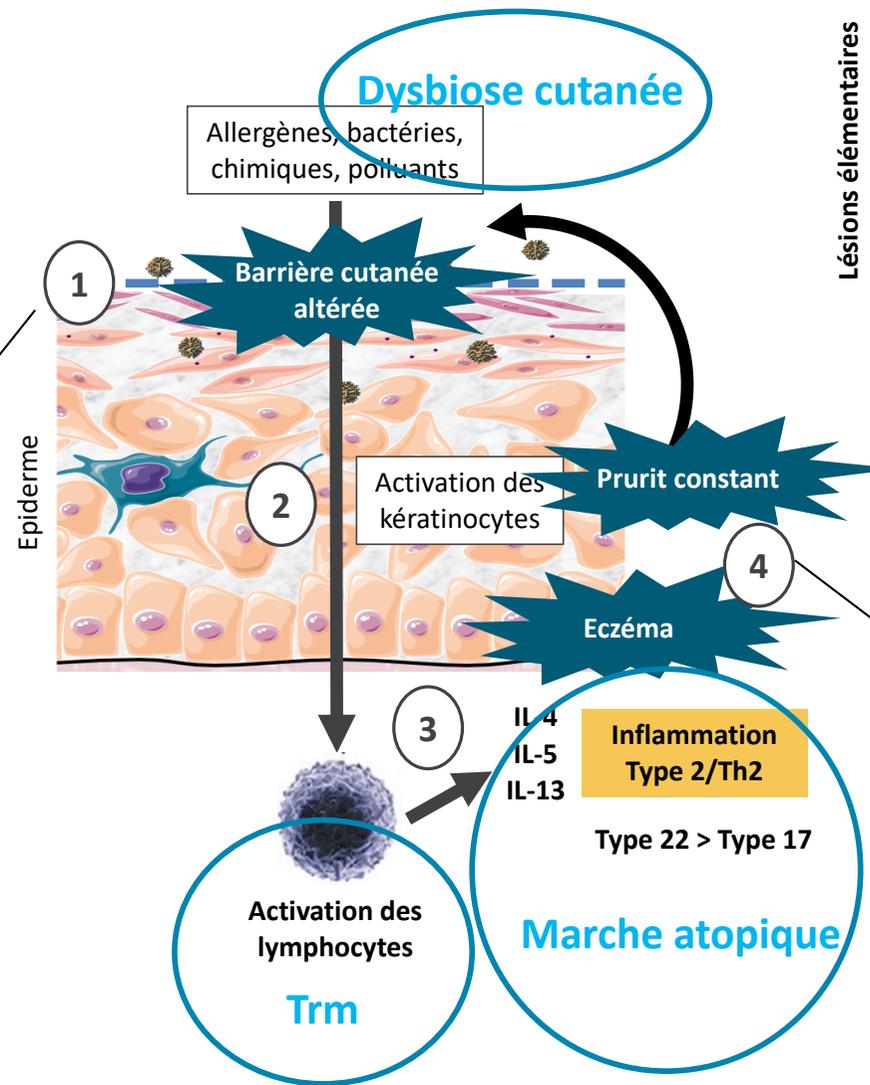
Peau de DA



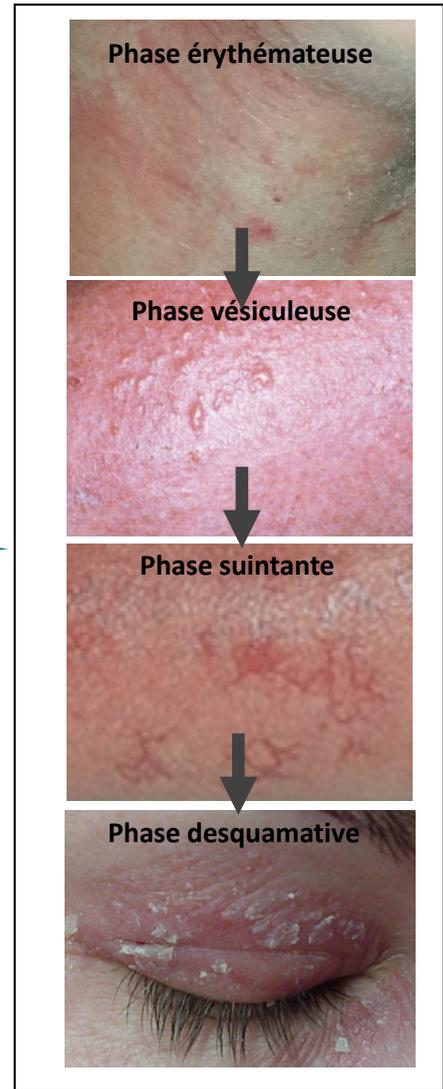
Sèche = XEROSE
PERMEABLE aux molécules de l'environnement

D'origine génétique (30%) et/ou environnementale (70%):

- Exposition aux polluants, produits cosmétiques détergents
- Hygiène excessive, etc



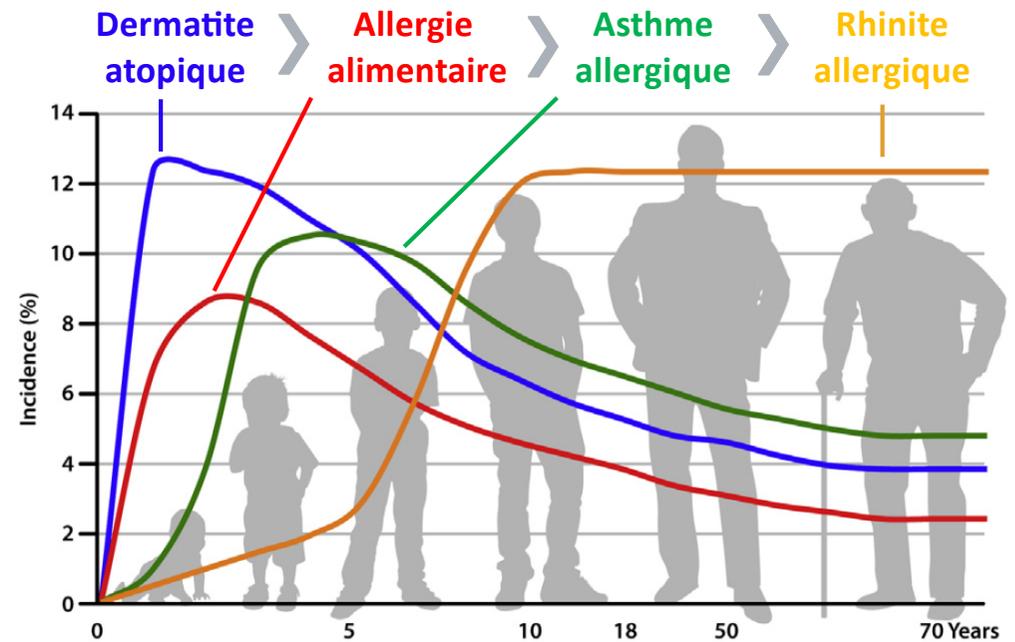
Lésions élémentaires



La marche atopique

DA = mode d'entrée dans la marche atopique

- Car l'immunisation contre les molécules de l'environnement se fait par voie cutanée



**Traiter la DA est une priorité
pour éviter l'apparition des autres maladies atopiques**

Les comorbidités atopiques

- 15-18% des DA ont une allergie alimentaire
- 33-40% des DA ont un asthme
 - 10% des DA ont une HRB infra-clinique (Gauthier, Nosbaum et al. In preparation)
 - Risque augmenté si DA sévère et multiples sensibilisations (donc si barrière cutanée altérée)
- 50% des DA ont une rhinite allergique
- 85 % ont une atteinte oculaire (Vaille, Nosbaum et al. In preparation)

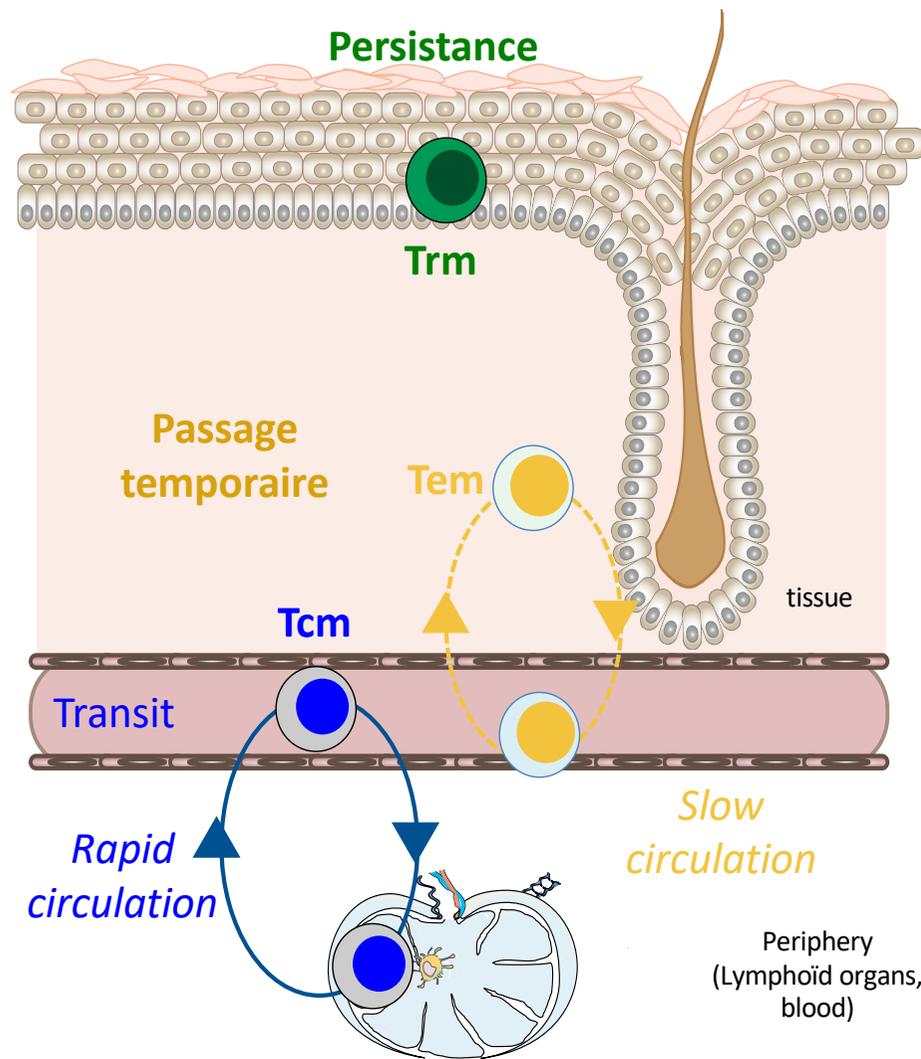


Les lymphocytes T mémoires

- Population **hétérogène**
- **3 principaux types, selon leurs propriétés migratrices et leurs fonctions** (prolifération, production de médiateurs inflammatoires) :
 - ✓ **Lymphocytes centraux mémoires (T_{cm}):** CD44+CCR7+CD62L^{high}
 - Recirculent entre les organes lymphoïdes et le sang
 - Forte capacité proliférative
 - Produisent peu de médiateurs inflammatoires (IFN γ , granzyme B...)
 - ✓ **Lymphocytes effecteurs mémoires (T_{em}):** CD44+CCR7-CD62L^{low}
 - Recirculent entre le sang et les tissus périphériques
 - Prolifèrent peu
 - Produisent beaucoup de médiateurs inflammatoires (IFN γ , GzB)
 - ✓ **Lymphocytes résidents mémoires (T_{rm})**



Dynamique des lymphocytes mémoires en périphérie

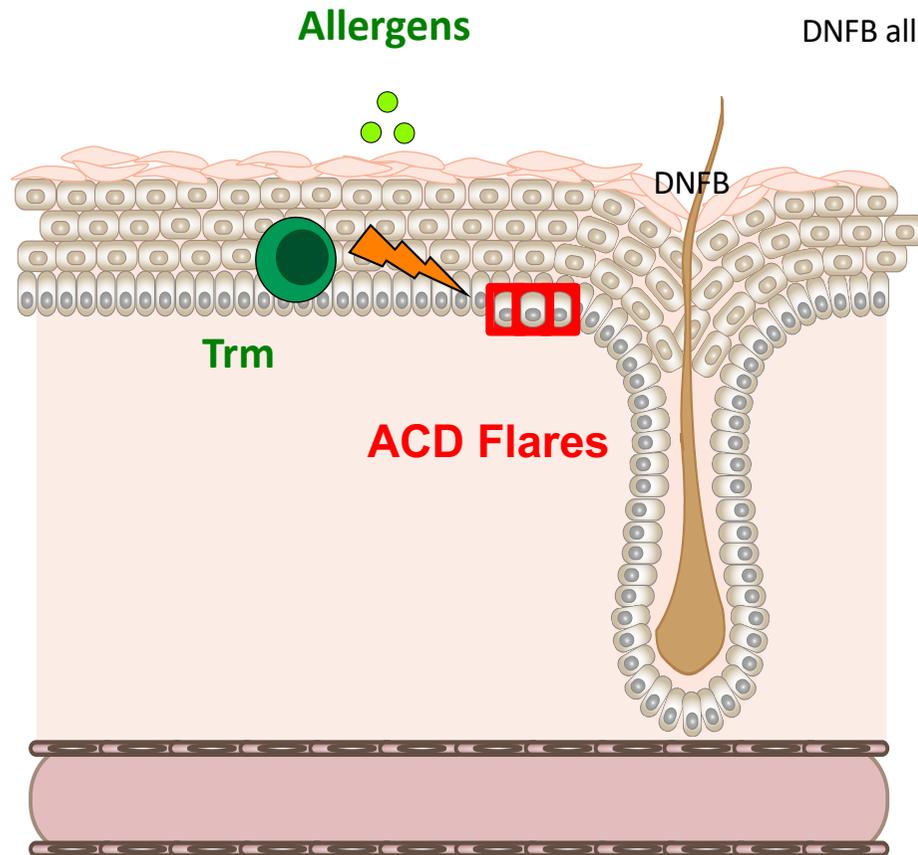


Importance des Trm dans l'immunité locale:

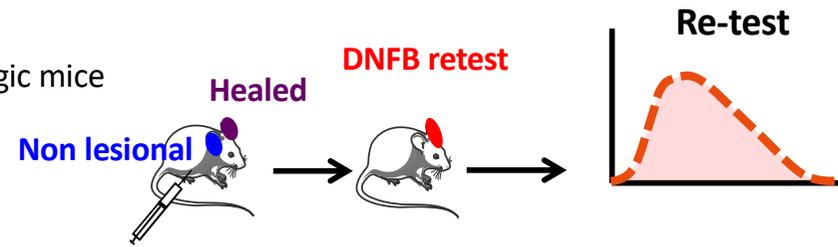
- Immunosurveillance / protection contre :
 - Les infections récurrentes, chroniques (virus – ex. HSV, bactéries, parasites)
 - Le développement de tumeurs
- Immunopathologie : Eczémas



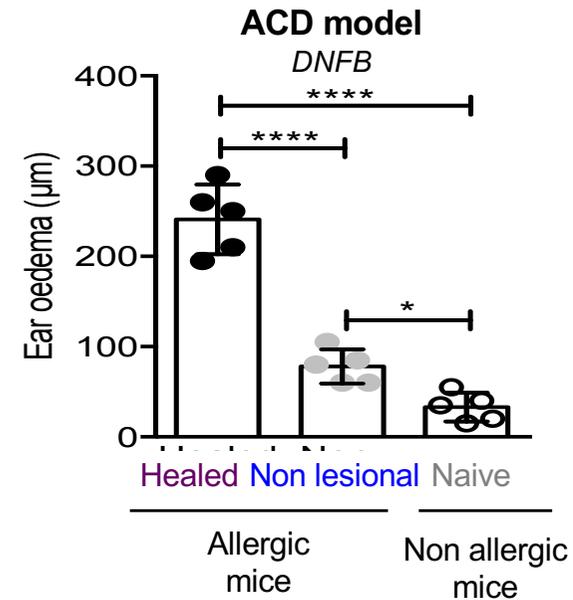
Allergic Contact Dermatitis (ACD)



DNFB allergic mice



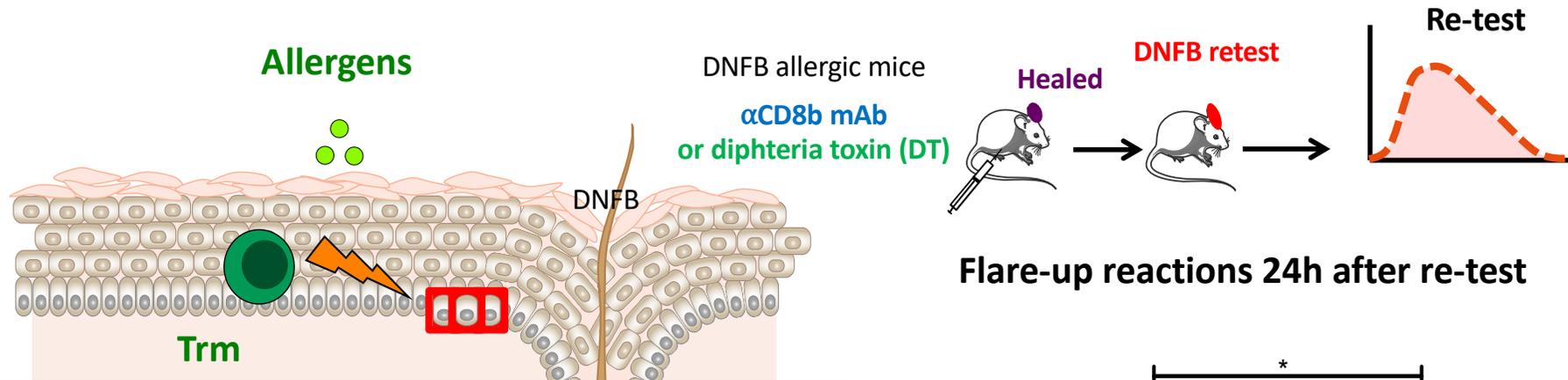
Flare-up reactions 24h after re-test



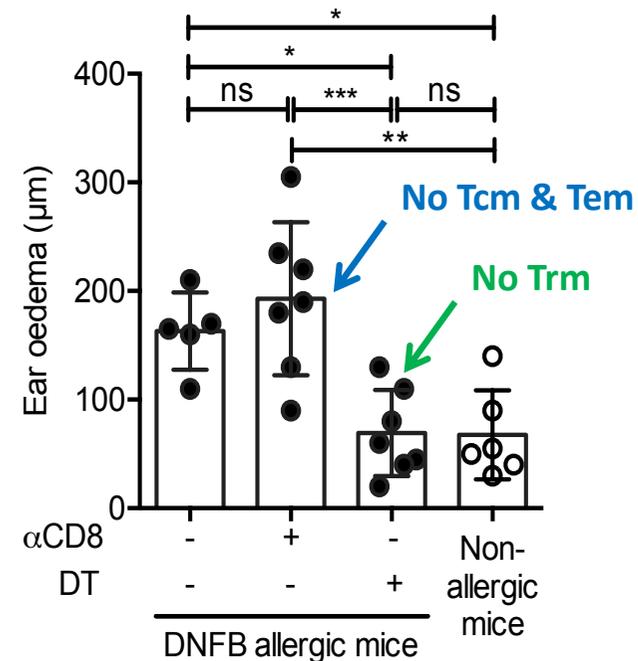
- Increased and accelerated reactivity on previously affected (healed) skin

→ Concept of a local immunity

Contribution of skin Trm to ACD flares



Flare-up reactions 24h after re-test



nature medicine **LETTERS**

Common clonal origin of central and resident memory T cells following skin immunization

Olivier Gaide^{1,5}, Ryan O Emerson², Xiaodong Jiang¹, Nicholas Gulati³, Suzanne Nizza¹, Cindy Desmarais², Harlan Robins⁴, James G Krueger³, Rachael A Clark¹ & Thomas S Kupper¹

Inhibitory checkpoint receptors control CD8⁺ resident memory T cells to prevent skin allergy **J ALLERGY CLIN IMMUNOL** 2019

Pia Gamradt, PhD,^{a,b,c,d,e,*} Léo Laoubi, MSc,^{a,b,c,d,e,*} Audrey Nosbaum, MD, PhD,^{a,b,c,d,e} Virginie Mutez, MSc,^{a,b,c,d,e} Vanina Lenief, MSc,^{a,b,c,d,e} Sophie Grande, MD,^f Daniel Redoulès, PhD,^g Anne-Marie Schmitt, MD, PhD,^h Jean-François Nicolas, MD, PhD,^{a,b,c,d,e,f} and Marc Vocanson, PhD^{a,b,c,d,e} Lyon, Pierre-Benite, and Toulouse, France

→ Skin Trm cells alone are key to elicit flare-up reactions



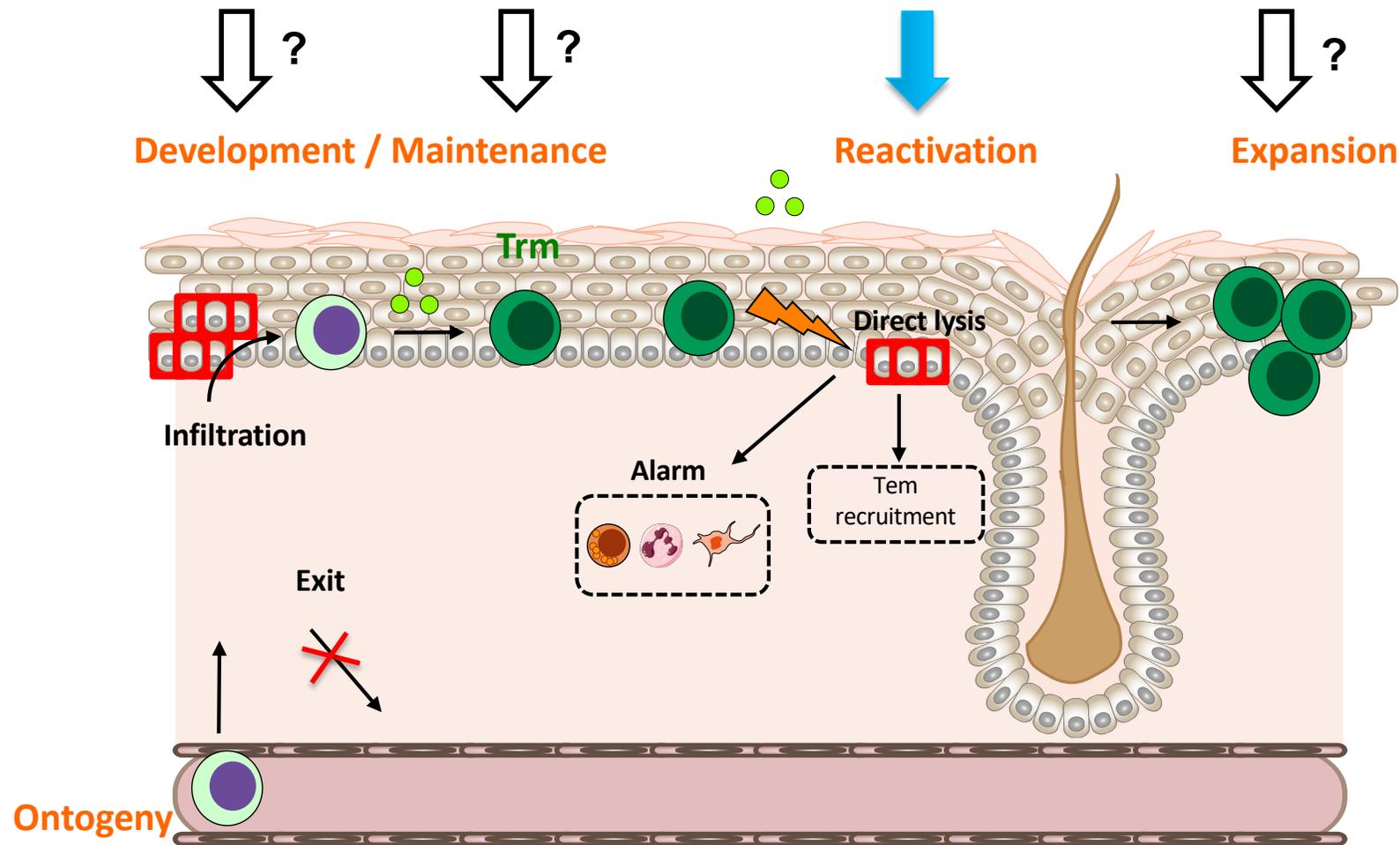
How do standard and new treatments impact Trm?

Topical Cortico Steroids, Tacrolimus Inhibitors

Phototherapy

New biologics (anti-IL-4/IL-13R α mAbs...)

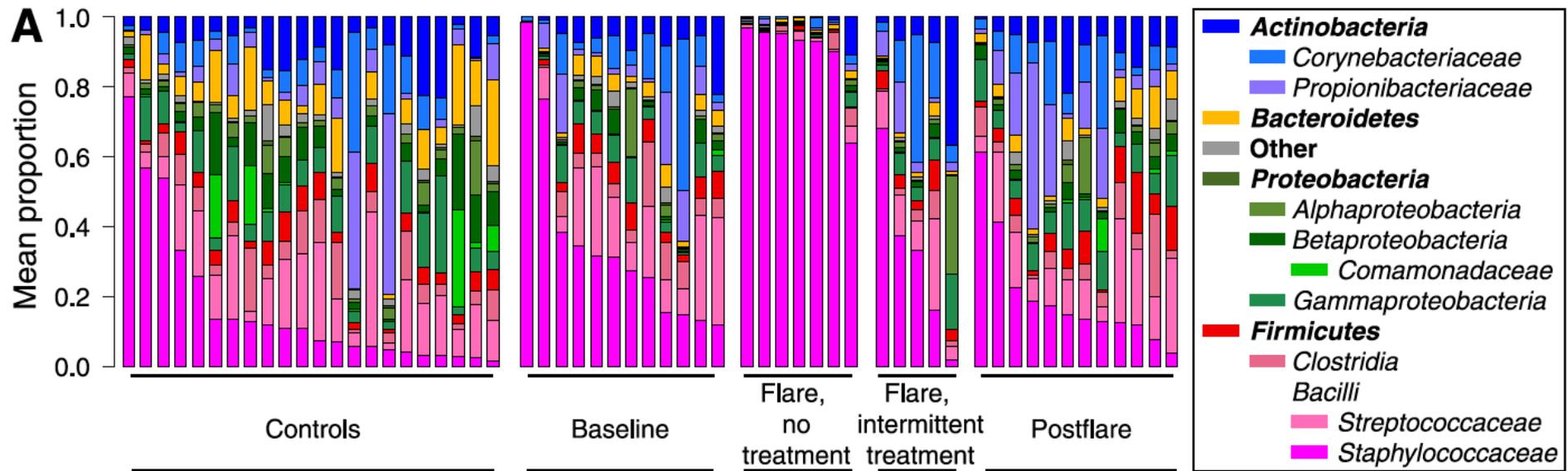
New small molecules (JAK inhibitors....)



What is the best strategy to target pathogenic skin Trm and not protective Trm?



Déséquilibre du microbiote dans la DA



Staphylococcus: abondance relative très augmentée

Jusqu'à 100x plus qu'une peau normale

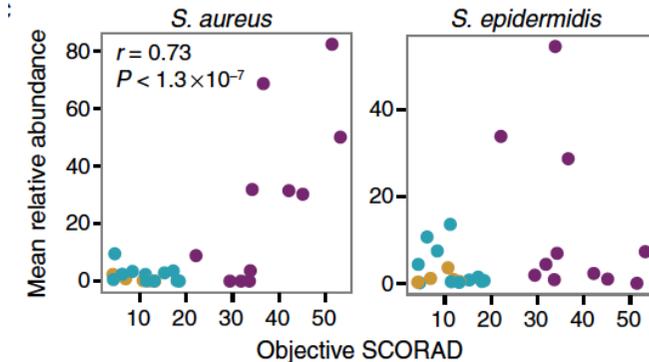
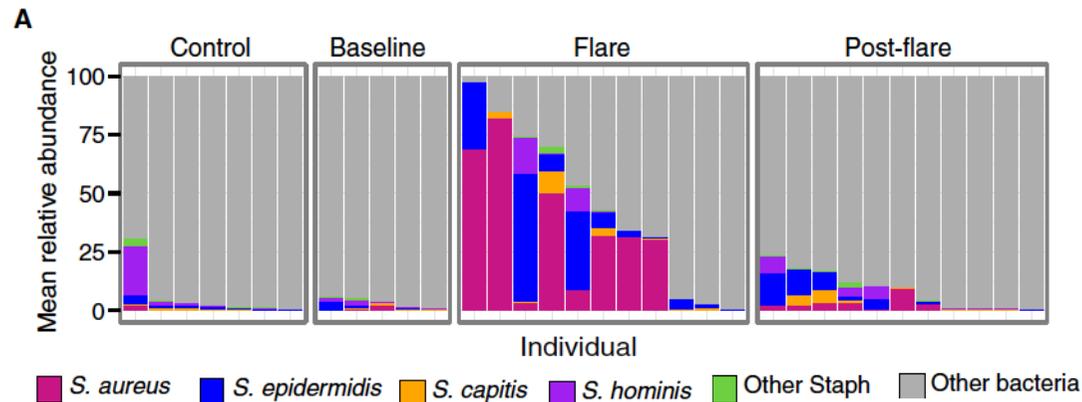
Corrélation avec le développement et la sévérité de la DA

- 1) Cause ou conséquence des poussées inflammatoires?
- 2) Inefficacité de la désinfection et antibiothérapies large spectre

Pourquoi?

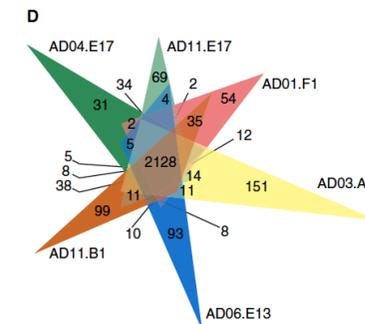
Étude de la diversité des souches de Staph dans la DA pédiatrique

- 11 enfants DA et 7 contrôles, suivis 3 ans
- Prélèvements bactériens (plis) → analyse métagénomique non ciblée



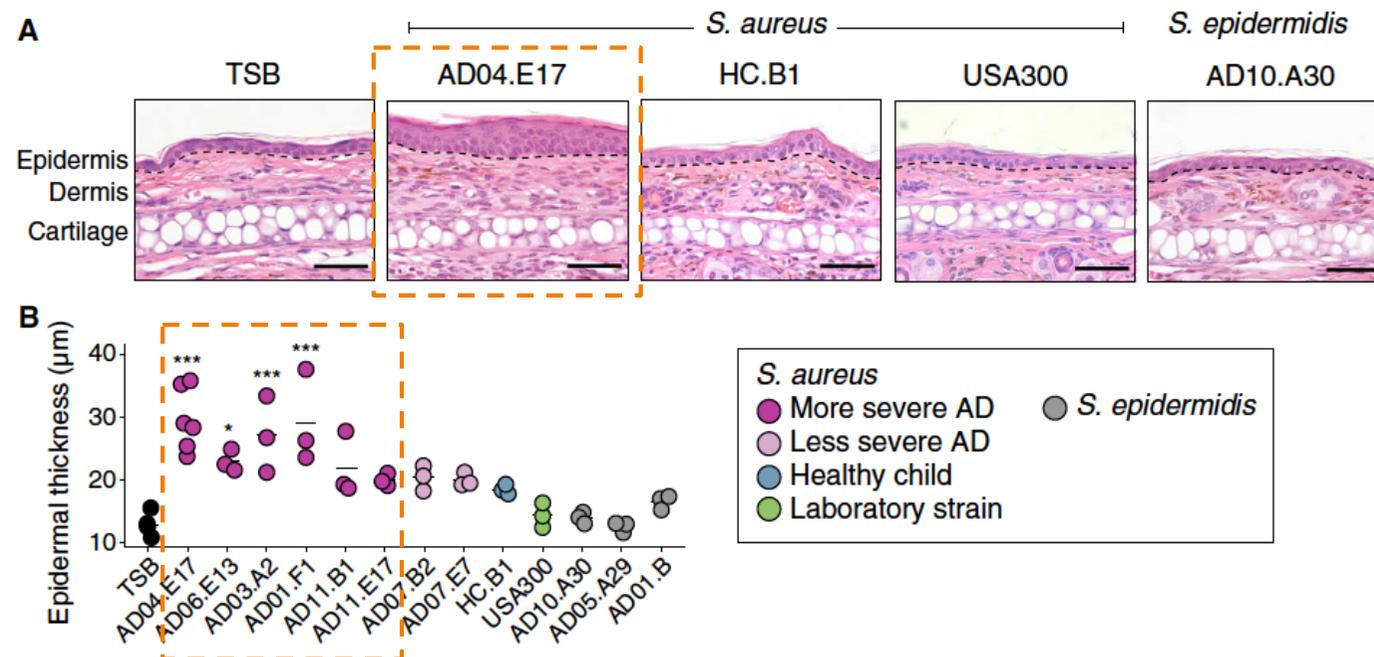
- Corrélation entre *S. aureus* et sévérité de la DA**
- Spécificité des souches de *Staphylococcus* au cours des poussées de DA**
 - Plus la DA est légère, plus *S. epidermidis* est abondant
 - Plus la DA est sévère, plus *S. aureus* est présent et clonal

Analyse génomique comparative des souches de *S. aureus* des DA sévères



Les *S. Aureus* ont des degrés divers de virulence

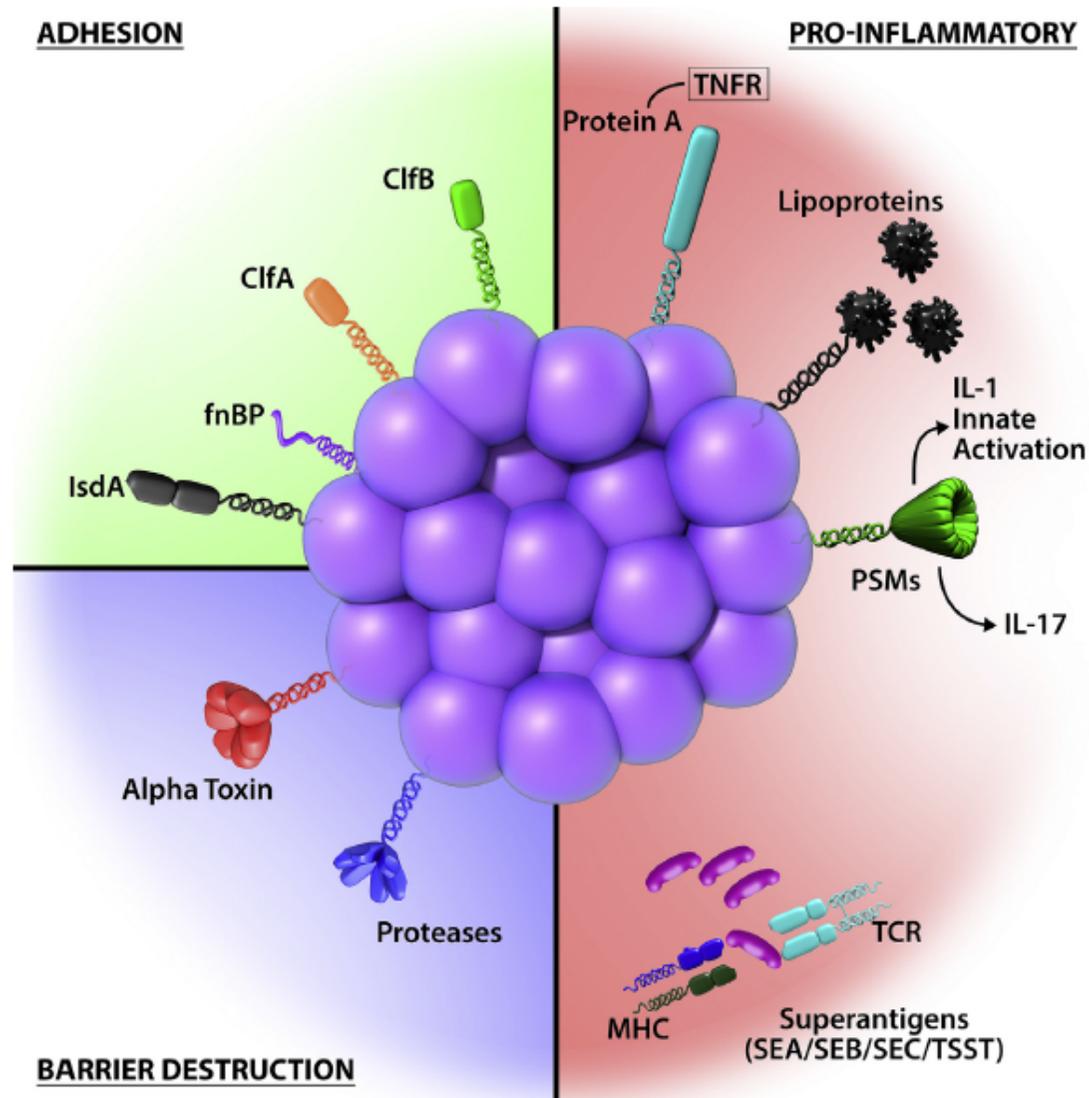
- Colonisation topique de souris avec les espèces isolées des patients et contrôles



- Plus le *S. aureus* provient d'une DA sévère, plus l'eczéma induit est important

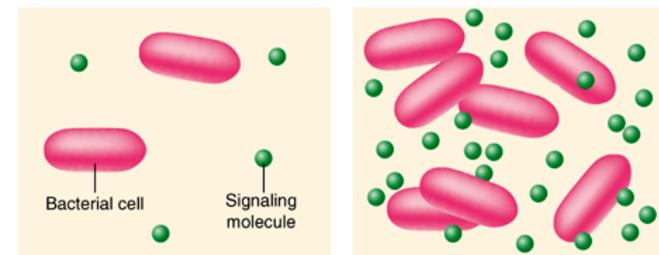
Virulence des *S. aureus* et sévérité de la DA

Facteurs de virulence exprimés par certains *S. aureus*

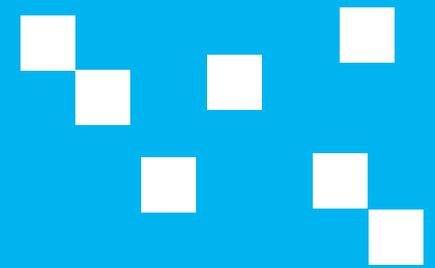


Perspectives thérapeutiques

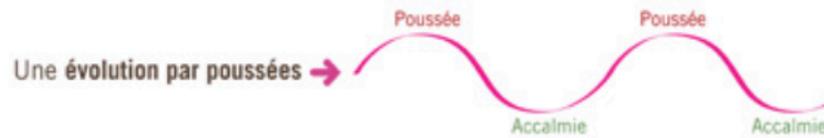
- **Dans le traitement de la DA, l'objectif n'est plus de détruire tous les *Staphylocoques***
 - Désinfecter la peau de DA est inutile
 - Voire pro-inflammatoire lors de l'utilisation d'eau de Javel*
 - Des espèces de *Staphylococcus* sont protectrices, d'autres pathogènes
- **Nouvelles stratégies thérapeutiques**
 - Ciblage des facteurs de virulence (activation du quorum sensing)**
 - “Bactériothérapie” avec transplantation bactérienne:
 - Espèces CoNS
 - *S. epidermidis*
 - *R. mucosa*



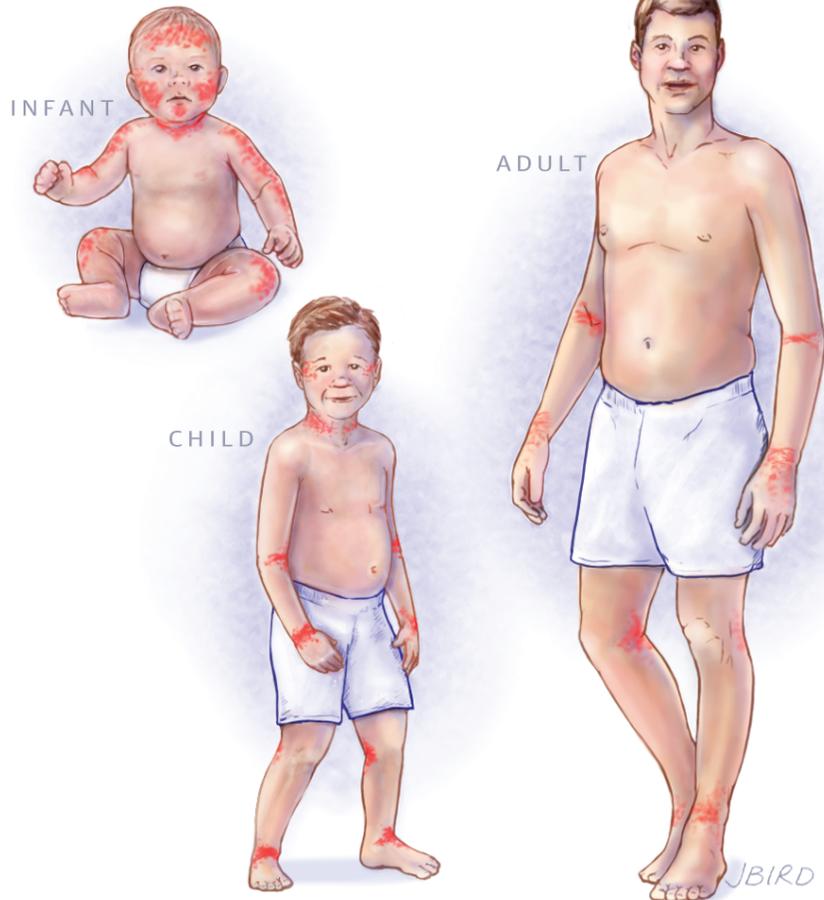
3. DIAGNOSTIC DE DA



3. Le diagnostic de DA est clinique



Changes in common locations of atopic eczema with age



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



- Pas d'examen complémentaire
- Pas de bilan allergologique en 1^{ère} intention

- Prurit féroce = perte de sommeil
- Impact majeur sur la qualité de vie

Conséquences:

- Adulte : anxiété, dépression
- Enfant : troubles de l'attention, hyperactivité

Examinez la peau des enfants hyperactifs!

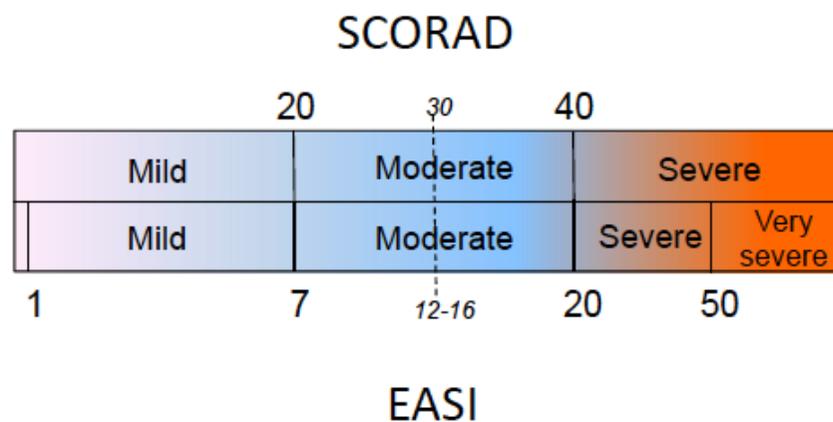


Qu'est-ce qu'une DA modérée à sévère?

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

Une DA est modérée à sévère si :

- Intensité et/ou étendue importante



- Réfractaire au traitement local bien conduit

LEGERE (45% des DA)

MODEREE (45% des DA)

SEVERE (10% des DA)



La dermatite atopique sévère isole et fait souffrir



Démangeaisons



Sommeil perturbé



Maladies associées



Anxiété et dépression



**Vie professionnelle /
Études**

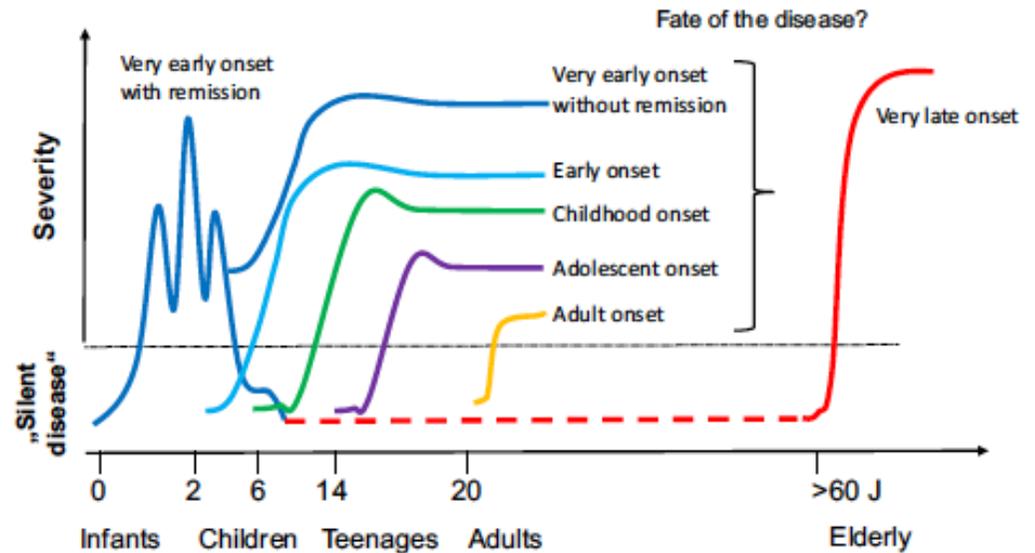


Relations affectives

Les phénotypes cliniques de DA

■ Différentes stratifications cliniques en fonction:

- De l'âge
- De la sévérité
- De l'âge de début
- De l'origine ethnique
- Des sensibilisations



SCORAD

	20	30	40	
	Mild	Moderate	Severe	
	Mild	Moderate	Severe	Very severe
1	7	12-16	20	50

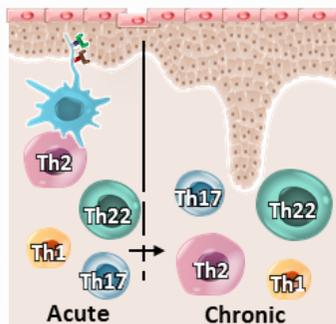
EASI

Pertinence des phénotypes cliniques avec les phénotypes immunologiques



Clinical Phenotype

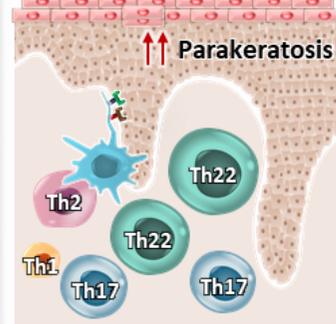
European American AD



Th2 (Int>Ext, C>A)	↑↑↑
Th22 (Int>>Ext, C>A)	↑↑↑
Th17 (Int>>Ext, C=A)	↑
Th1 (C>A)	↑↑

Epidermal thickness	↑↑
KRT16	↑↑ Int=Ext, C>A
Ki67	↑↑
FLG, LOR, PPL	↓↓↓

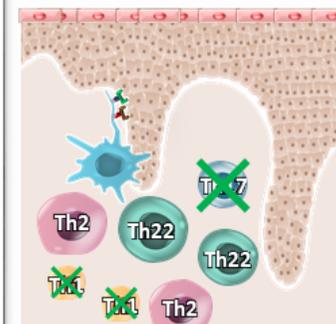
Asian AD



Th2	↑↑↑
Th22	↑↑↑↑
Th17	↑↑↑
Th1	↑↔

Epidermal thickness	↑↑↑
KRT16	↑↑
Ki67	↑↑
FLG	↓
LOR	↔

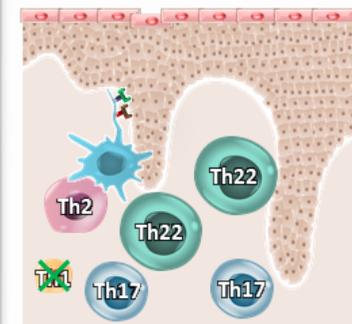
African American AD



Th2	↑↑↑
Th22	↑↑
Th17	X (Absent)
Th1	X (Absent)

Epidermal thickness	↑↑
KRT16	↑
Ki67	↑
FLG	↔
LOR	↓↓

Paediatric AD



Th2	↑↑↑
Th22	↑↑↑
Th17	↑↑↑
Th1	X (Absent)

Epidermal thickness	↑↑
KRT16	↑↑
Ki67	↑↑
FLG, LOR, PPL	↔

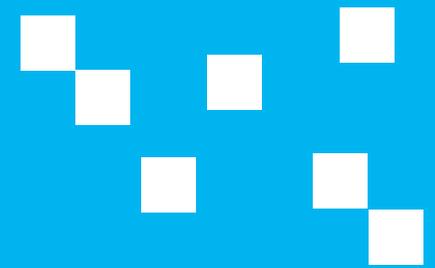
Immune polarization

Skin barrier

- L'inflammation type 2 est majeure quelque soit la forme de DA
 - La recherche de biomarqueurs plus spécifiques : un challenge



4. TRAITEMENT DE LA DA



4. Prise en charge thérapeutique de la DA

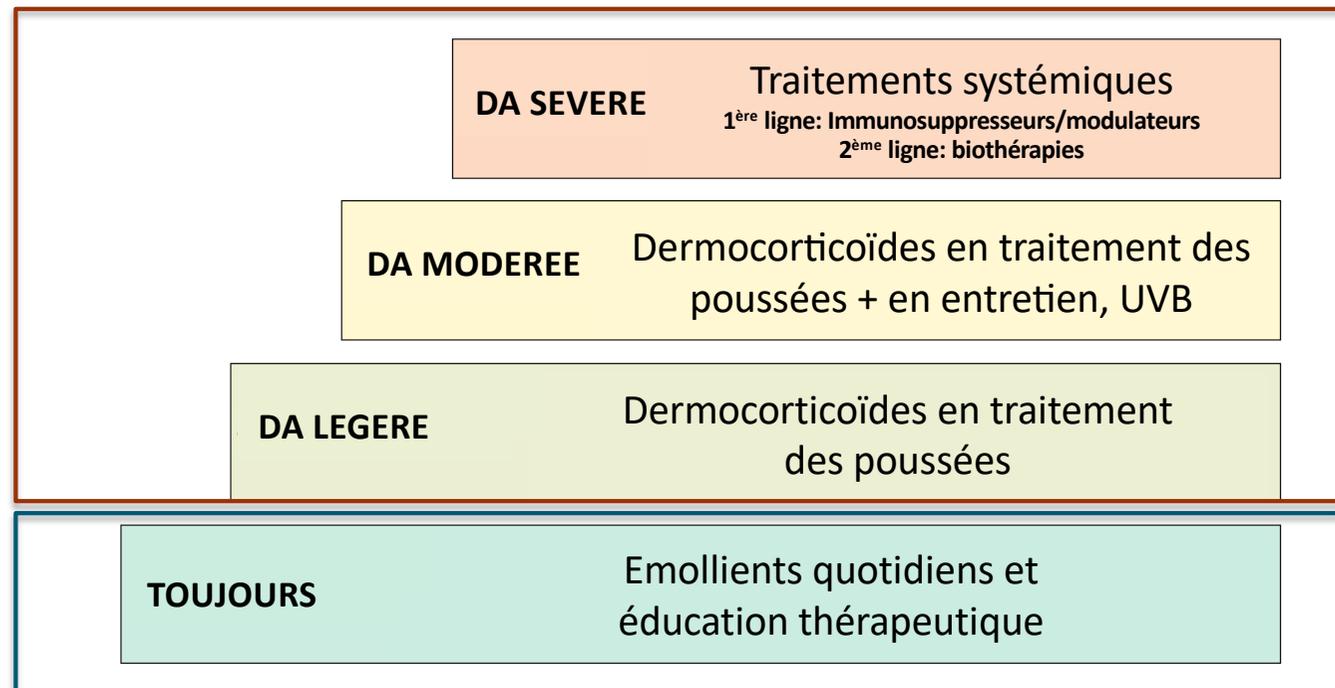
Recommandations européennes 2020

2- Bloquer l'inflammation cutanée

Et identifier les patients corticophobes

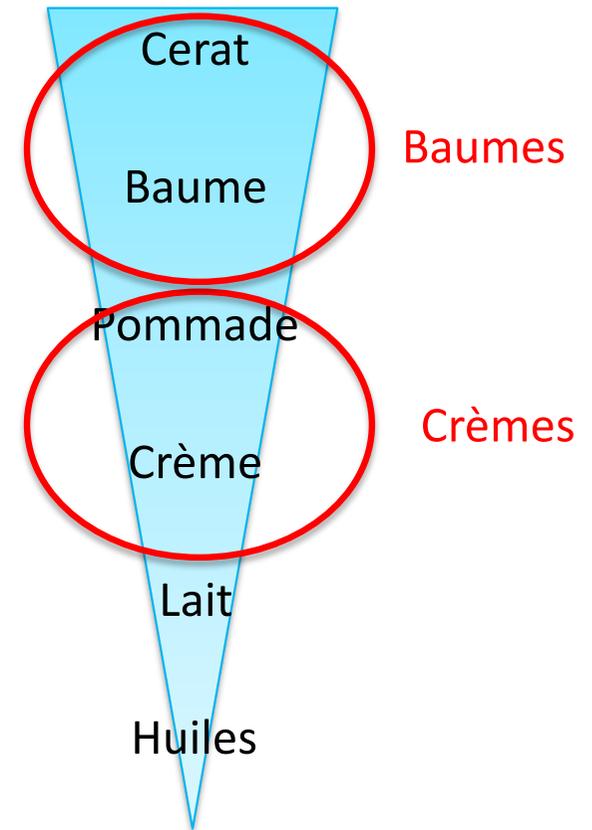
1- Restaurer la barrière cutanée

Et éduquer



Les émollients : 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 lavante, syndet



Les émollients : le plus important

- 3 propriétés majeures
 - Occlusivité
 - Humectance
 - Emollience

- En bonus (dans les produits appelés émollients “plus”):
 - Produits anti-inflammatoires
 - Céramides
 - Etc

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



					
	TÊTE & COU	MEMBRE SUPÉRIEUR & MAIN	MEMBRE INFÉRIEUR & PIED	TRONC (face antérieure)	TRONC (face postérieure) & FESSES
AGE	UNITÉS PHALANGETTES ADULTES NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT				
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>



Efficacité des dermocorticoïdes

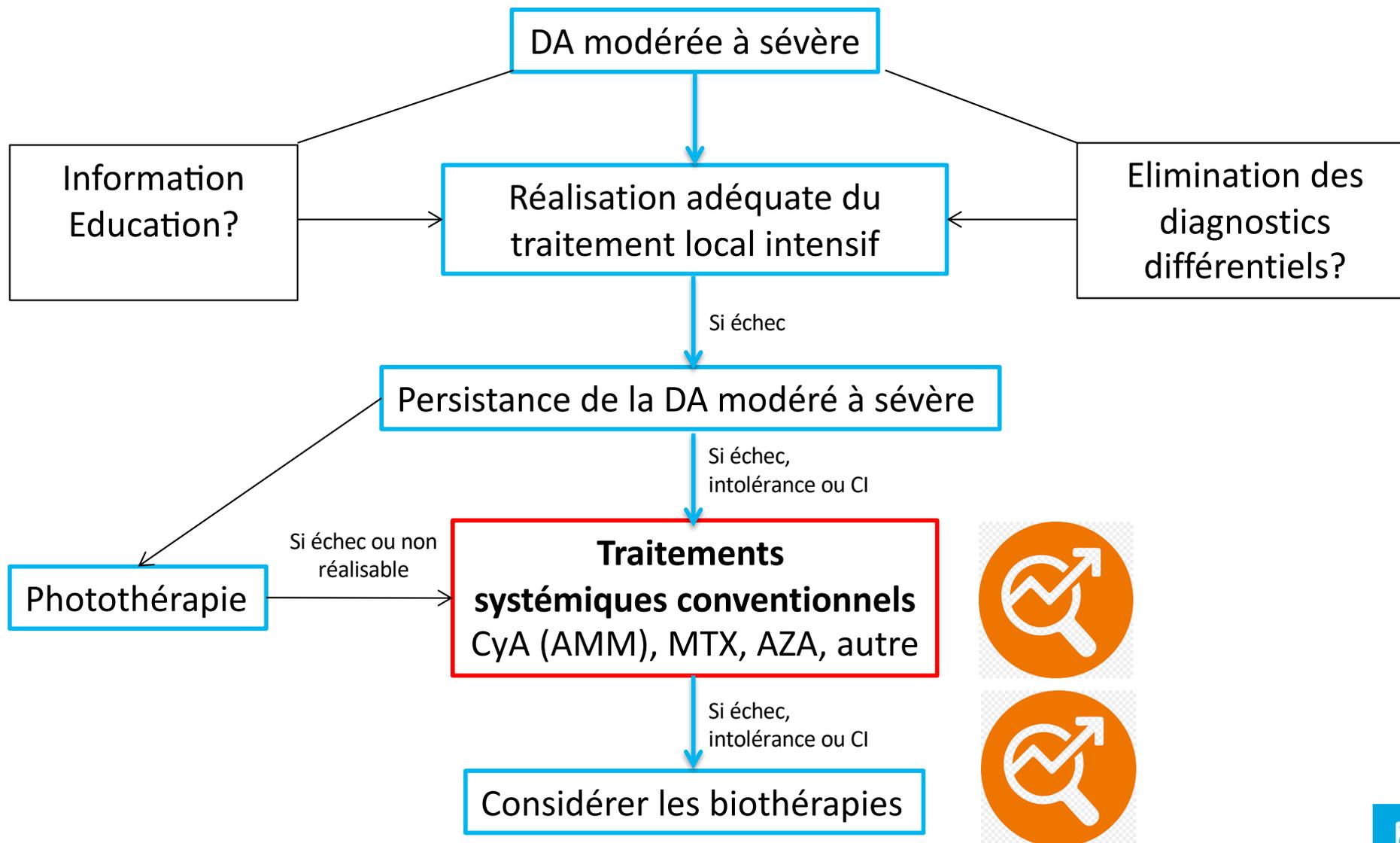
Avant



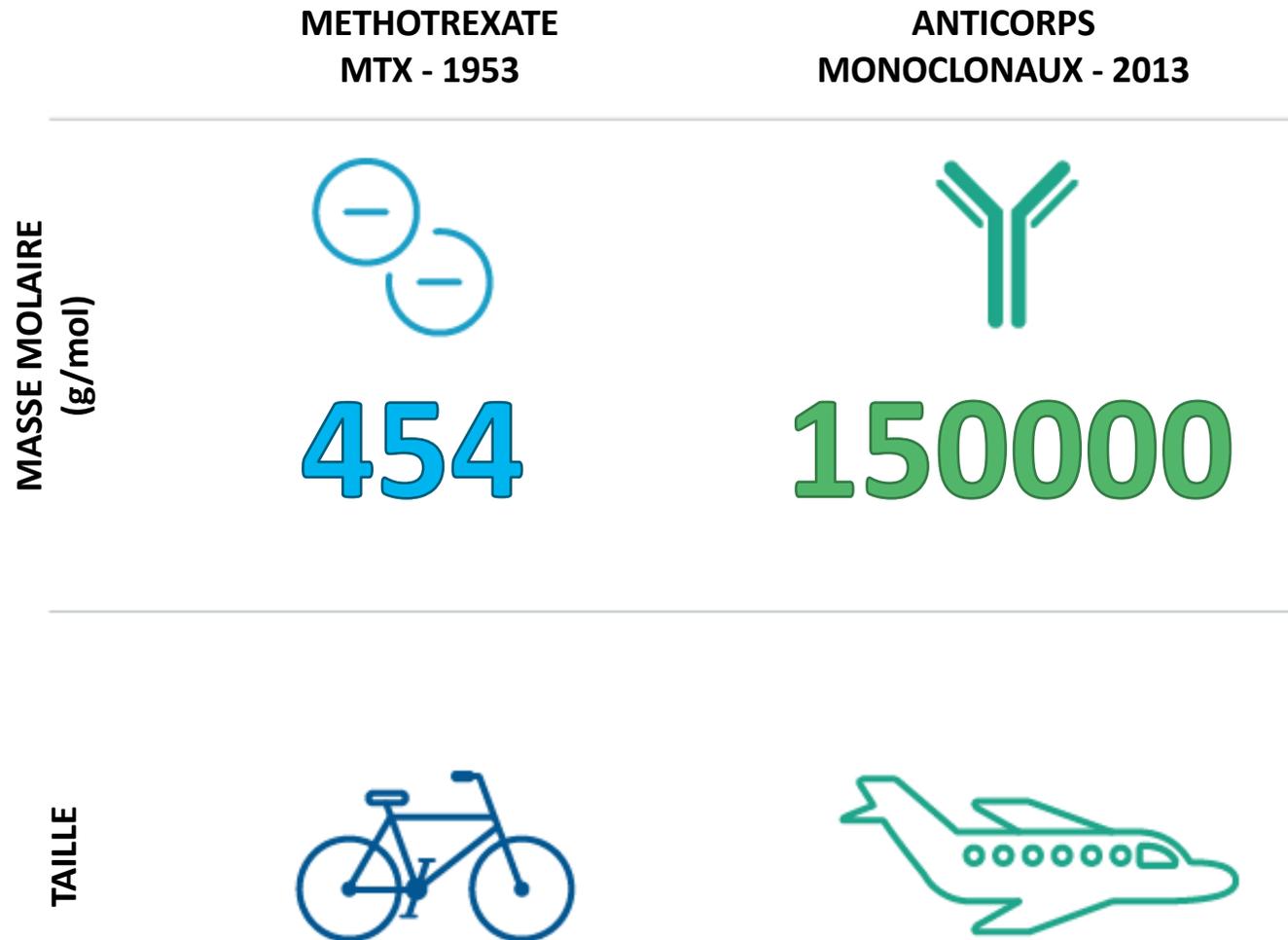
**3 semaines après optimisation
des traitements locaux**



When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council



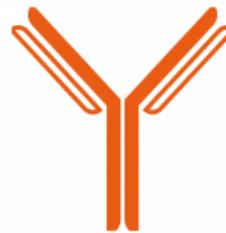
Nous sommes entrés dans l'ère des biothérapies



Cas clinique – DA sévère



Echec traitement local optimisé
et 1^{ère} ligne de traitement systémique



Après 4 mois de dupilumab



**Indication de biothérapie
dupilumab
anticorps monoclonal anti-IL-4/IL-13**

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

Dupilumab: Où en est-on en 2021?

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

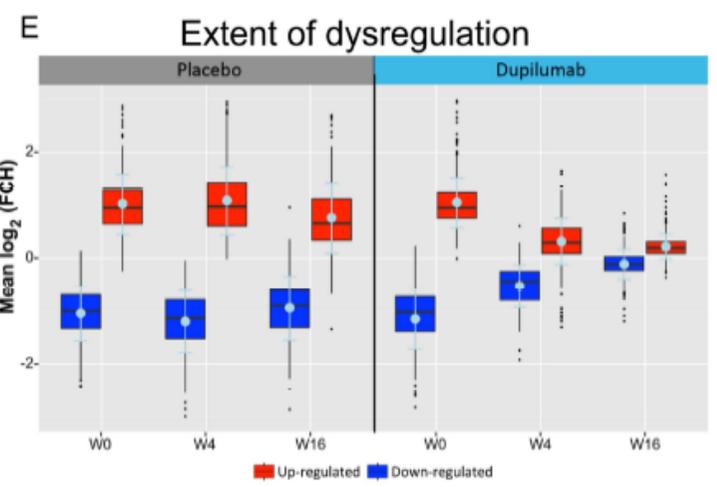
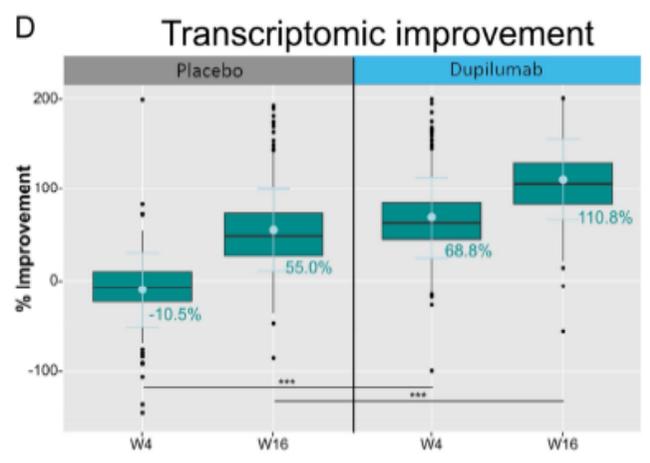
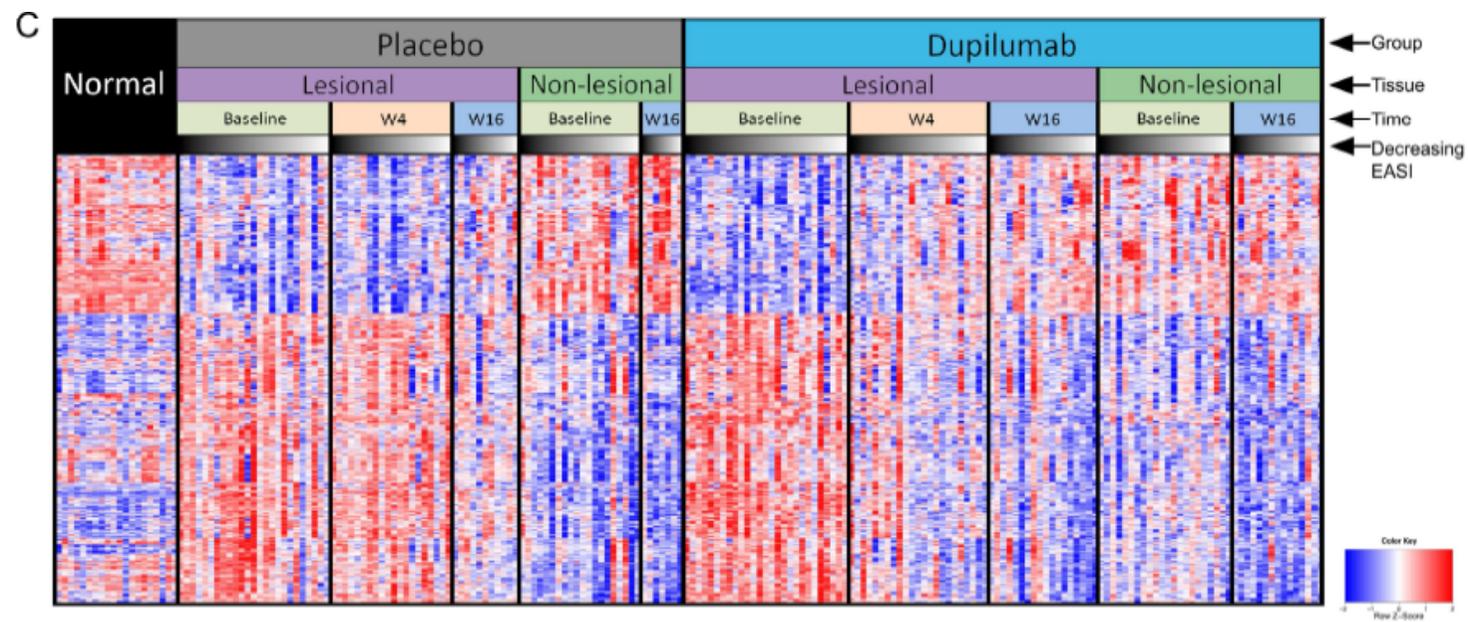
- **2013**: premières publications USA
- **2014**: déclaré découverte capitale (FDA)
- **2017** : AMM européenne
- **2018**: avis de transparence France
- **2019**: délivrance en pharmacie de ville



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 améliore progressivement les anomalies cutanées et systémiques de la DA



→ “Immuno-correction”

Guttman-Yasski et al. JACI 2018

De très nombreuses perspectives thérapeutiques (>30!)

En crème

Target	Compound
AhR	Tapinarof/benvitimod
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

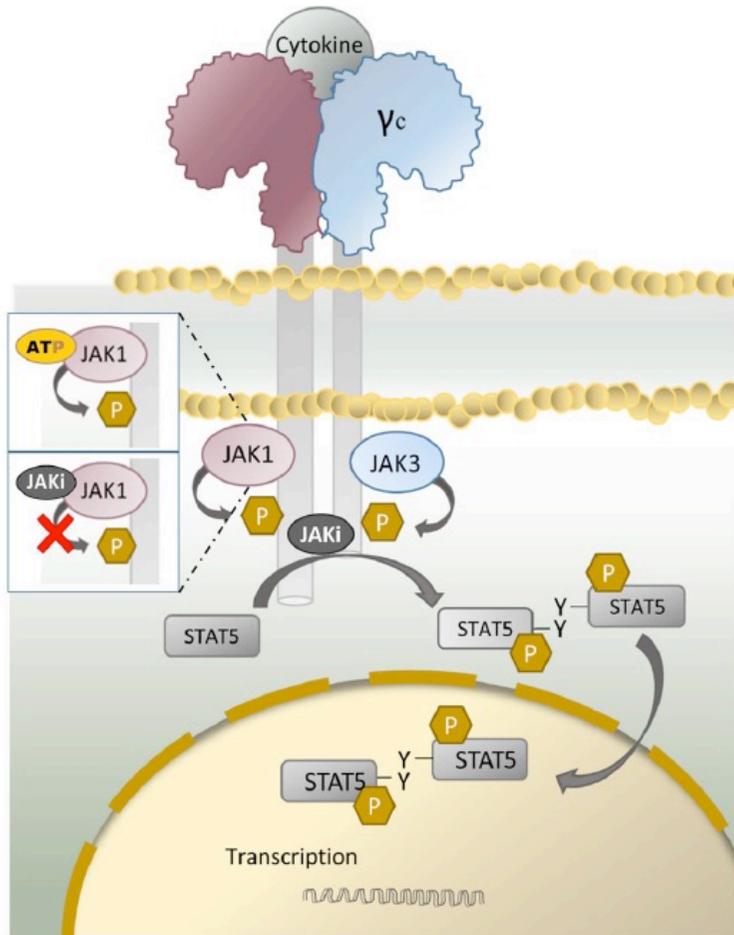
Des traitements de **plus en plus ciblés**, pour une médecine de précision

La recherche de **biomarqueurs** pour des traitements personnalisés est en cours

Certains traitements sont déjà ou seront **disponibles à Lyon-Sud en avant première** (essai thérapeutique)



Voies de signalisation JAK-STAT et sélectivité des JAKi



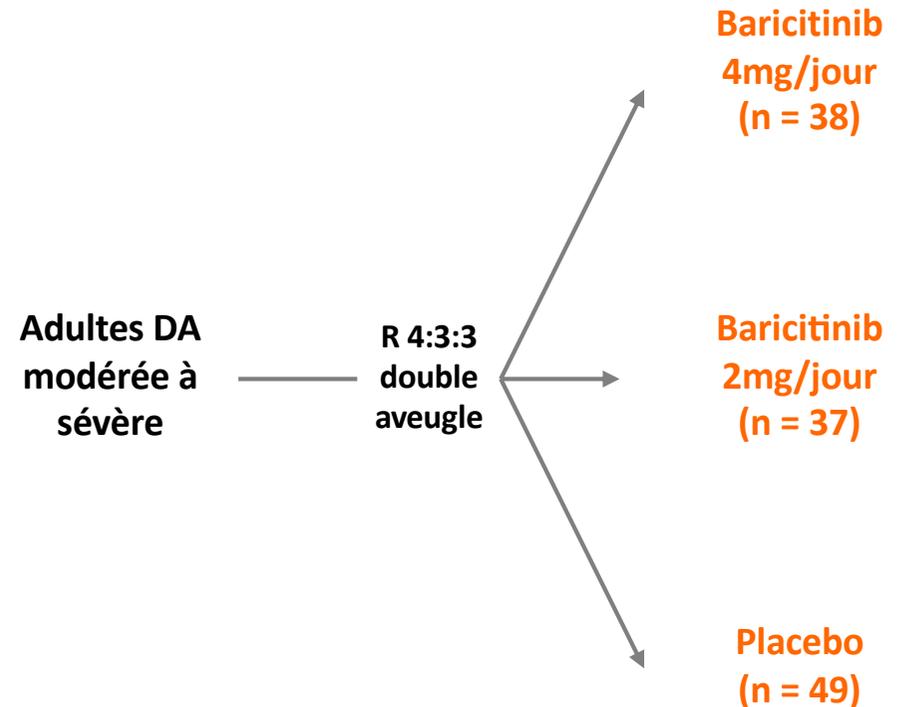
Cible(s) des inhibiteurs de JAKs

Target	Compound	Oral	Topical
JAK1 JAK2 JAK3 TYK2 +SYK	ASN002	✓	
	Delgocitinib		✓
	Baricitinib	✓	
	Ruxolitinib		✓
	Upadacitinib	✓	
	Abrocitinib	✓	

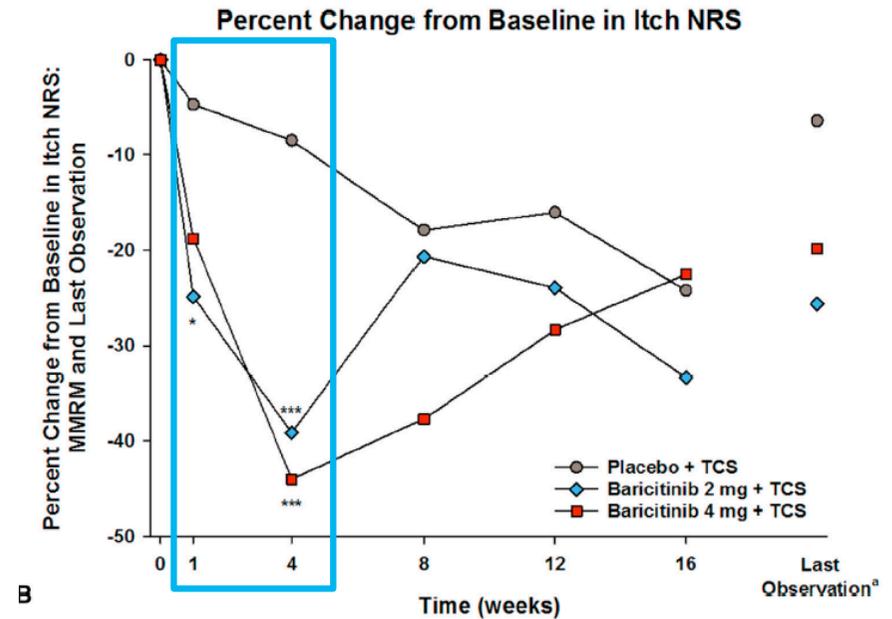
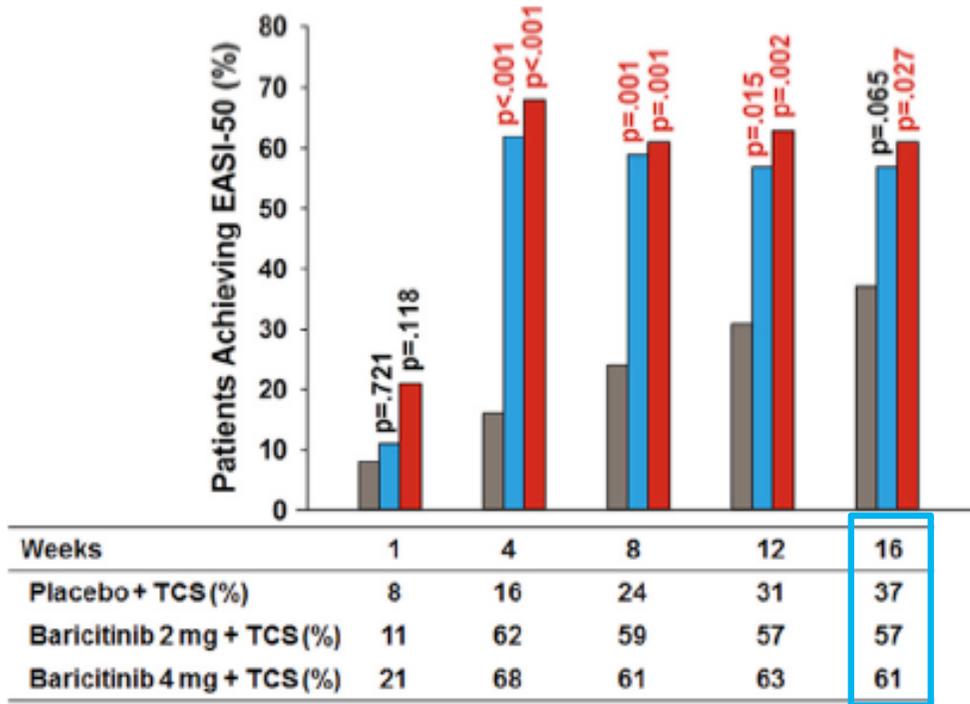


**Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis:
A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study**

- anti-JAK1/2 sélectif
- Phase 2 sur 16 semaines, associant baricitinib et anti-inflammatoires locaux ALD
- Obj principal: EASI 50 à sem. 16
- Obj secondaires: EASI, SCORAD, DLQI, NRS à 16 semaines, tolérance

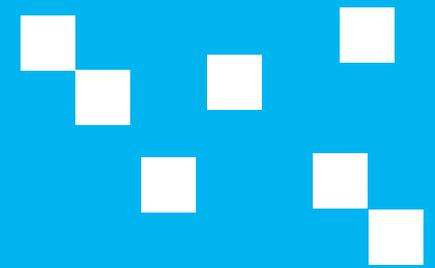


Baricitinib: efficacité et tolérance



- Bon profil d'efficacité et **action rapide sur le prurit (<1 semaine)**
- Bon profil de tolérance clinique et biologique
 - Céphalées (13%), rhinopharyngites (5%)
 - Augmentation asymptomatique des CPK (13%)
- Phases III achevées, phases d'extension en cours

5. DERMATITE ATOPIQUE: CONCLUSION



5. 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** associée à une **dysbiose cutanée**
3. Sa prise en charge est **clinique** et c'est une **priorité thérapeutique chez l'enfant**
4. Les **émollients** sont la base du traitement, associés aux **dermocorticoïdes**
5. Vers une **modification de l'algorithme thérapeutique** avec l'arrivée de nombreux **traitements ciblés**



A stylized illustration featuring hands and a person's profile. On the left, a hand is shown holding another hand. On the right, a person's profile is visible, with their hand resting on their chest. The background is composed of teal and light blue geometric shapes.

6^E JOURNÉE DE L'ECZÉMA

Samedi 5 Juin 2021 - 13h00-17h00

