

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

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



5^E JOURNÉE DE
L'ECZÉMA

Samedi 18 Mai 2019 - 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, bouillant

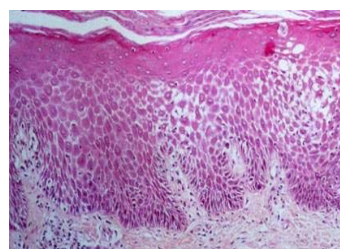
4 phases cliniques



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

Le prurit est constant +++

Description histologique



Dans l'épiderme +++

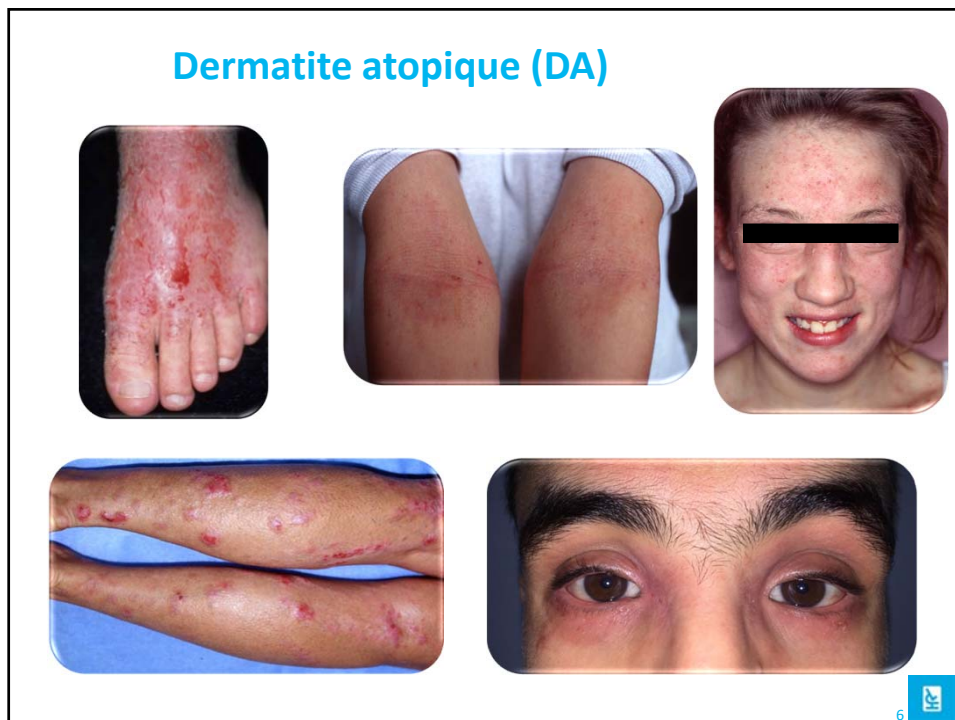
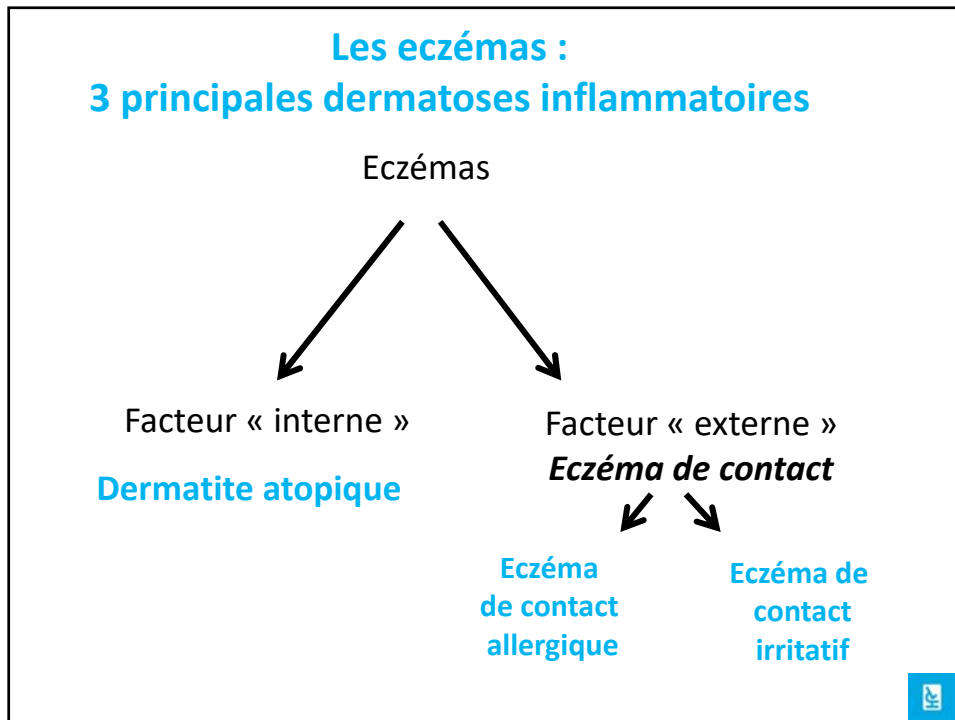
- **Spongiose, exocytose, apoptose kératinocytaire**

Dans le derme superficiel

- **Oedème et infiltrat périvasculaire polymorphe**

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





La dermatite atopique (DA)

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



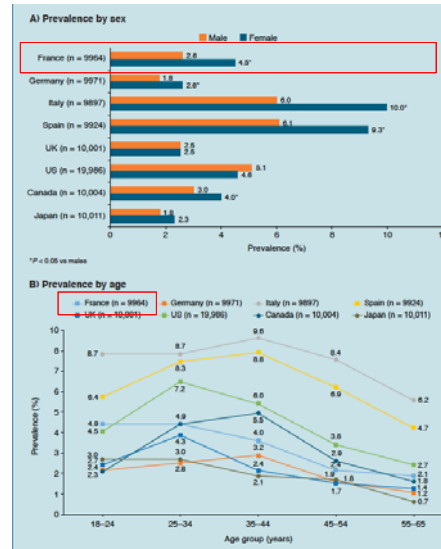
Dermatite atopique: points importants

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 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. **Les émollients préviennent** la DA chez les enfants à risque



1. Epidémiologie de la DA

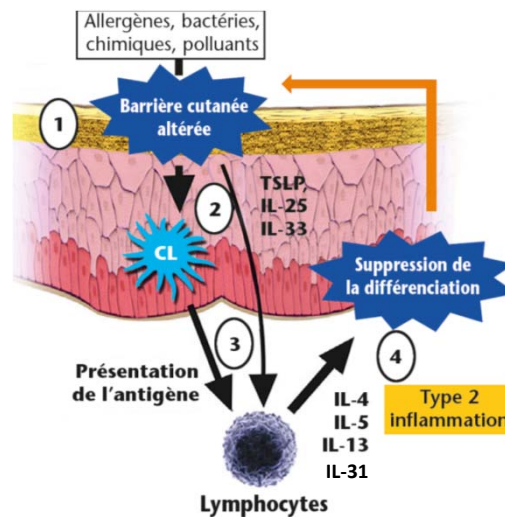
- **Enfants : 10,0%**
- **Adultes: 3,6%-4,6%**
 - DA légère: 45%
 - DA modérée: 45%
 - DA sévère: 10%
- Femmes > Hommes
- Décroissance avec l'âge



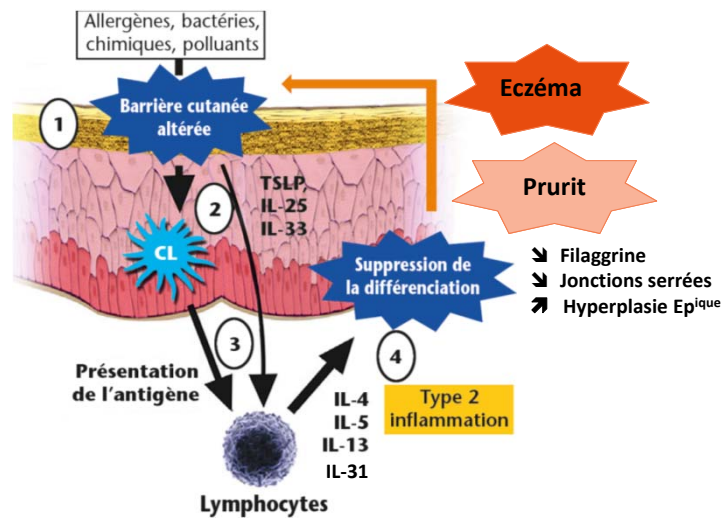
Barbarot et al. 26th EADV 2017, Geneva
SFD. Etude Objectif Peau 2016



2. Physiopathologie de la DA

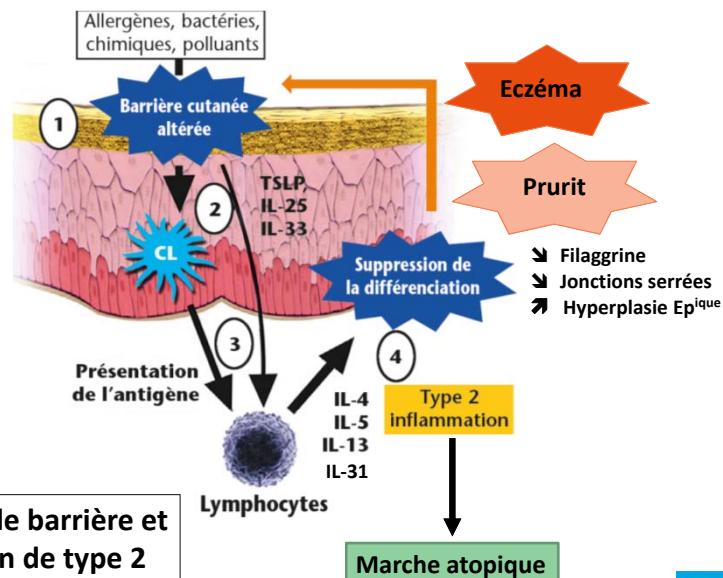


2. Physiopathologie de la DA



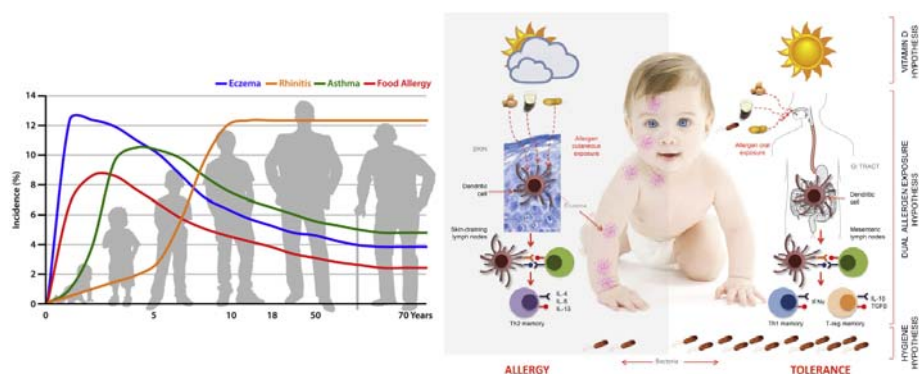
11

2. Physiopathologie de la DA



12

La marche atopique



L'altération de la barrière cutanée favorise les sensibilisations alimentaires

Traiter la DA est une urgence thérapeutique

Czarnowicki et al. JACI 2017

13

3. Le diagnostic de DA est clinique

Une évolution par poussées → *Poussée* / *Accalmie* / *Poussée* / *Accalmie*

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

14

Diagnostiques 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

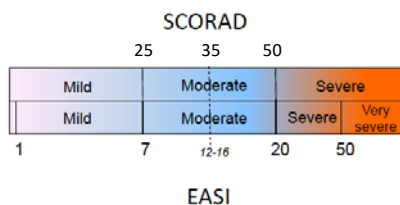


Qu'est-ce qu'une DA modérée à sévère?

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

Une DA est modérée à sévère si :

- Intensité et/ou étendue importante



- Réfractaire au traitement local bien conduit

La DA sévère isole et stigmatise

Barbarot et al. 26th EADV 2017, Geneva
Bieber et al. J Allergy Clin Immunol. 2017



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 ² , azathioprin ² , mycophenolate mofetil ² ; PUVA ¹ ; alitretinoïl ^{1,2}
MODERATE: SCORAD 25-50 / or recurrent eczema	Proactive therapy with topical tacrolimus ² or class II or class III topical glucocorticosteroids ² , 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)

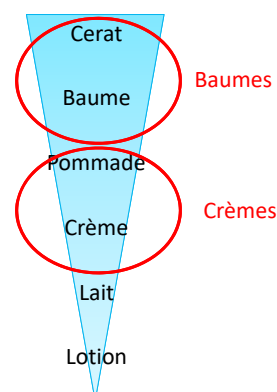
Une stratégie en fonction de la sévérité de la maladie évaluée par le SCORAD

Wollenberg et al. JEADV 2016¹⁷



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

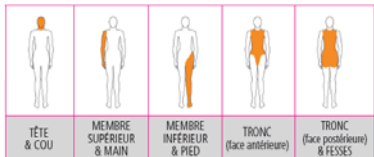


Wollenberg et al. JEADV 2016



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



Les anticorps monoclonaux (biothérapies)

Les cibles potentielles pour les biothérapies sont nombreuses dans la DA
Seules certaines ont fait preuve de leur efficacité

Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought?



TABLE II. New or in the pipeline: Biologics

Target	Compound	Indication	Phase
TSLP	Tezepelumab	Moderate-severe	2a →
Oral	Anti-Oral	Moderate-severe	2a →
IL-4/IL-13R	Dupilumab (Dupixent)	Moderate-severe	Approved by FDA, 2017; approval pending in EU
IL-4	Pitrakinra	Moderate-severe	2a → ?
IL-13	Talokinumab	Moderate-severe	3
IL-13	Lebrikizumab	Moderate-severe	3
IL-5	Mepolizumab	Moderate-severe	2a
IgE	QGE031/Igelizumab	Moderate-severe	2a → ?
IL-12/IL-23	Ustekinumab (Stelara)	Moderate-severe	2a →
IL-22	Fezakinumab (intravenous)	Moderate-severe	2a →
IL-17A	Secukinumab (Cosentyx)	Moderate-severe	2a →
IL-31 receptor A	CIM331/nemolizumab	Moderate-severe	2b →
IL-31	BMS-981164	Moderate-severe	1b → ?

→, Drug development program is ongoing, phase 3 is planned but not yet running; →?, unknown future of drug development program; EU, European Union; FDA, US Food and Drug Administration.

Paller et al. JACI 2017

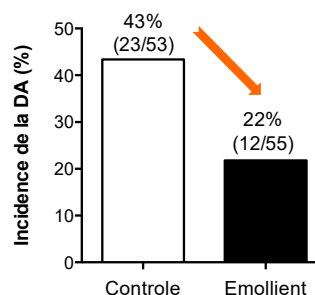


21

5. Prévention primaire de la DA

Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention

- 124 nouveau-nés à risque de DA
 - Atopie avérée au premier degré
- Intervention: application quotidienne d'émollient
 - Huile, crème ou pommade
 - Sur l'ensemble du corps sauf scalp
 - Débutée dans les 3 premières semaines de vie et pendant 6 mois
- **50% de réduction de l'incidence de la DA grâce au traitement émollissant dès les premiers jours de vie chez les nouveau-nés à risque** IC 95% (0,28-0,90; p=0,017)



→ 50% de réduction du risque relatif de DA

D'après Simpson et al. J Allergy Clin Immunol. 2014

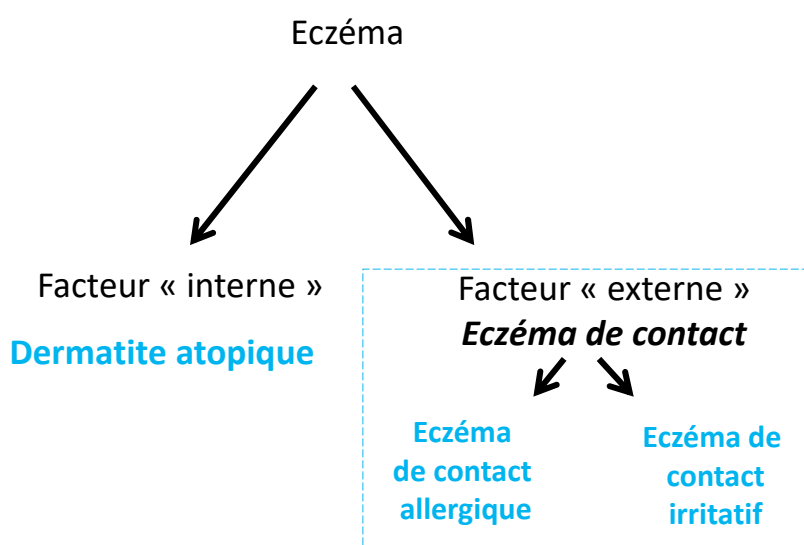


6. Dermatite atopique: points importants

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 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. **Les émollients préviennent** la DA chez les enfants à risque



Les eczémas : 3 principales dermatoses inflammatoires



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 dermites irritatives de contact +++

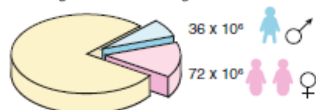


1. Epidémiologie des eczémas de contact

EU-population: ~ 500 Million



Suffering from contact allergies:



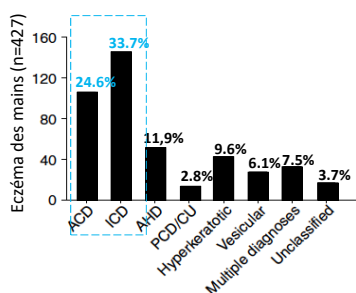
- Prévalence : 15-20% en Europe
 - Femmes > Hommes
- Première maladie professionnelle
 - Coiffeurs, infirmières, BTP...
- Incidence de 0,5 à 1,9/oo
- Si eczéma des mains:
 - Cout: 9000€ / an / patient
 - Problème de santé publique

27



2. Physiopathologie des eczémas de contact (EC)

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



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

La majorité des eczémas 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

D'après Agner et al. JEADV 2015
Diepgen et al. Br J Dermatol 2009



2. Physiopathologie des eczemas de contact (EC)

Principaux chimiques en cause

Eczéma de contact allergique

- Nickel
- Chrome, cobalt
- Parfums
- Colorants
- Conservateurs, émulsifiants
- Additifs industriels (caoutchouc, colles, résines, huiles...)
- Médicaments (corticoides, AINS...)

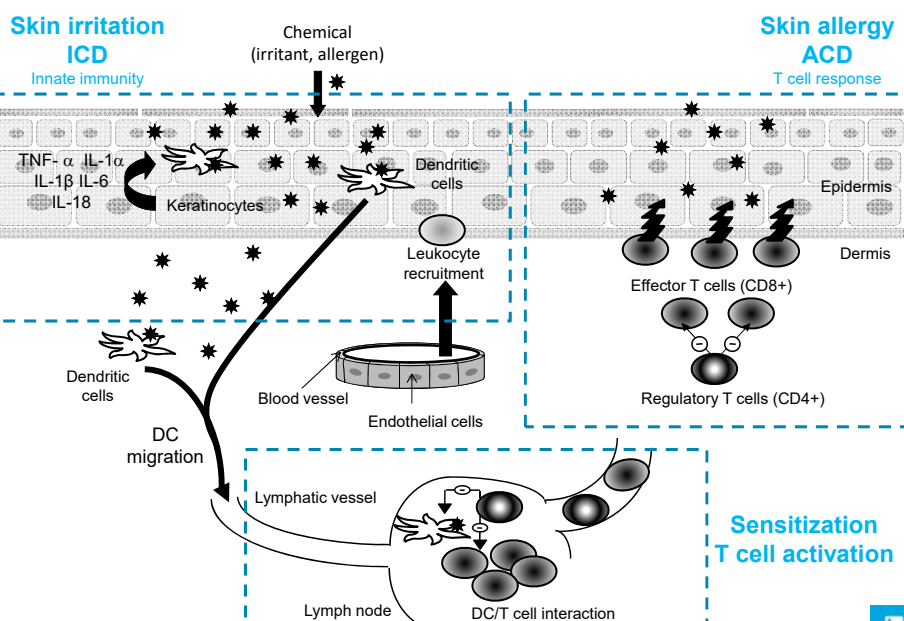
Eczéma de contact irritatif

- Détergents
- Acides
- Huiles
- Autres facteurs non spécifiques: eau, froid



29

2. Physiopathologie des eczemas de contact (EC)



D'après Nosbaum et al. Eur J Dermatol 2011



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



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

D'après Nosbaum et al. Eur J Dermatol 2011



31

3. Le diagnostic de l'éczéma 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*



32

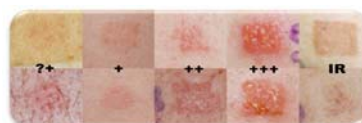
3. Diagnostic étiologique: allergie ou irritation?

■ **L'interrogatoire est fondamental**

- 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...

→ La biopsie cutanée est inutile

■ **Patch tests (pose 48h)**

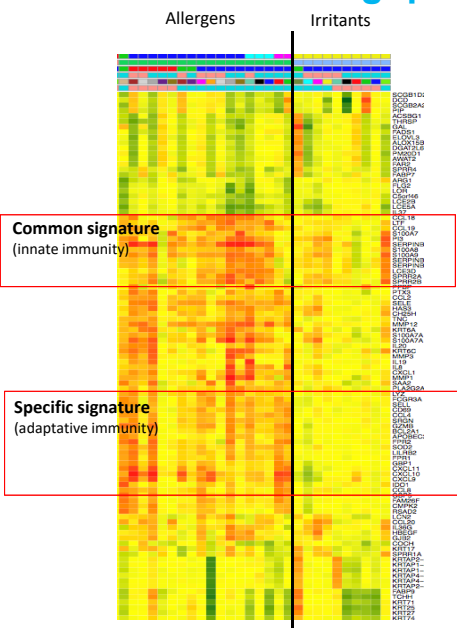


Lectures J3 – J7

→ Evaluer la pertinence des patch tests positifs



Identification de biomarqueurs de l'eczéma 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®



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 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)

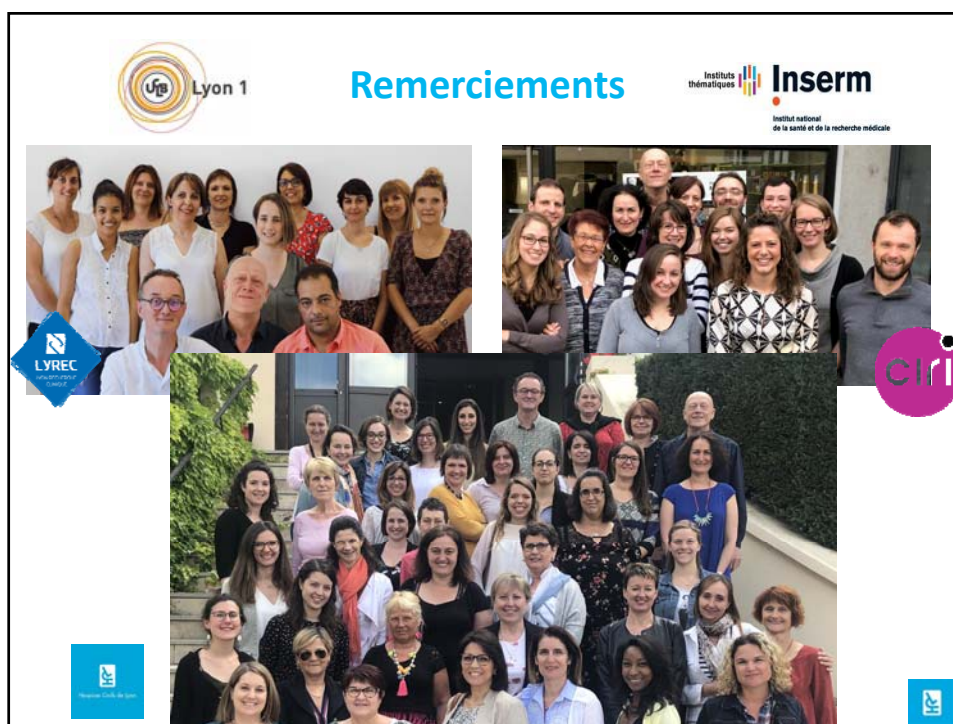


5. Eczémas de contact: les points importants

- 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 dermites irritatives de contact +++



37



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*

