

## De la dermatite atopique à l'allergie:

- comment cela se passe
- quelles leçons en pratique ?

Dr Nathalie Bodak  
Service de dermatologie, hôpital Necker Enfants Malades,  
Paris

Centre Médical Spécialisé de l'Enfant et de l'Adolescent

## La dermatite atopique

15-20% des enfants

1 ère année de vie : 65% des cas



Nourrisson:  
zones convexes du visage  
Respect de la zone centro faciale



Souvent suintant



Zones d'extension  
des membres



Necker  
Hôpital Necker - Enfants Malades  
Service de dermatologie



tologie , Hôpital Necker - L

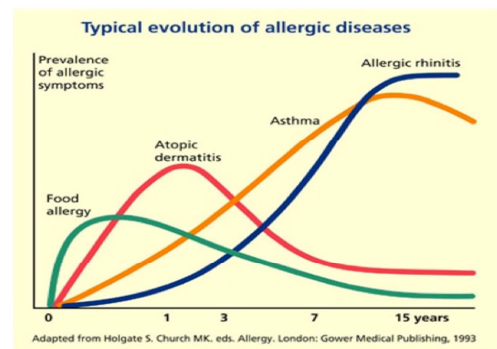


Necker  
Hôpital Necker - Enfants Malades  
Service de dermatologie



Eczéma nummulaire

## “ The Allergic March ”



## DA et allergies : ça dépend de la DA ...

- Illi et al, J Allergy Clin Immunol 2004
  - 192 enfants avec DA précoce < 2 ans
  - Suivis jusqu'à 7 ans
  - 35% d'asthme à 3 ans mais **46,3% si prurit important vs 32% si DA légère ou en rémission (p 0.001)**
  - Identification d'un phénotype : DA précoce et sévère, persistante, polysensibilisations, « early wheeze » : asthme à 7 ans plus sévère.
- Hill DJ et al, Pediatr Allergy Immunol 2004
  - 141 DA
  - Suivis un an
  - 4 groupes selon sévérité de la DA (conso en DC)
  - 28,9% de réactions immédiates
  - Risque d'allergie alimentaire qui augmente avec la sévérité de la DA
  - RR à 5,9 dans groupe 4

Carlsten et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2013

- 373 enfants à risque. Suivis jusqu'à 7 ans
- **DA début > 2 ans**: pas d'asthme ni RA à 7 ans, pas de sensibilisations
- **DA début < 2 ans**: sensibilisations à 2 ans ET
  - Si DA persistante à 7 ans: risque accru d'asthme, RA, AA, et persistance des sensibilisations
  - Si DA en rémission à 7 ans: risque accru d'asthme seul

DA et allergies : tout dépend de la DA

- 871 enfants (cohorte du centre allemand des allergies)
- Etude de *FLG*
  - Si DA + IgE anti AA à 3 ans + mutation *FLG*: 100% d’asthme (17% des DA)

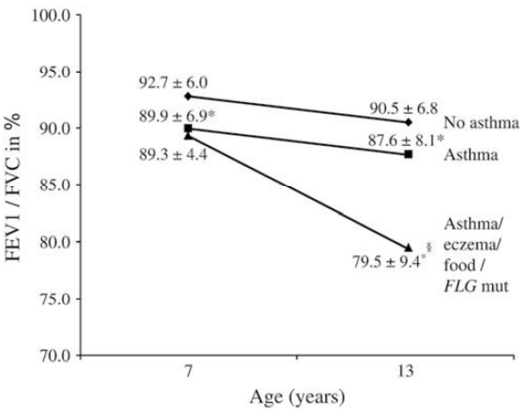
TABLE V. The prediction of asthma in children with eczema

| Predictor                                  | Frequency | TP | FP | TN  | FN | Sensitivity, % (95% CI) | Specificity, % (95% CI) | PPV, % (95% CI)  | NPV, % (95% CI)  |
|--------------------------------------------|-----------|----|----|-----|----|-------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| <i>FLG</i> mutation                        | 16.2%     | 17 | 20 | 138 | 54 | 23.9 (14.9-35.8)        | 87.3 (80.9-91.9)        | 45.9 (29.8-62.9) | 71.9 (64.9-78.0) |
| Food sensitization                         | 28.3%     | 28 | 23 | 99  | 30 | 48.3 (35.1-61.7)        | 81.1 (72.8-87.4)        | 54.9 (40.5-68.6) | 76.7 (68.3-83.5) |
| <i>FLG</i> mutation and food sensitization | 5.6%      | 10 | 0  | 122 | 48 | 17.2 (9.0-29.9)         | 100 (96.2-100)          | 100 (65.5-100)   | 71.8 (64.3-78.3) |

| Association among various clinical outcomes, skin test reactivity at the age of 7 years, and different types of AD at the age of 7 years |                                  |                                      |                  |                         |                  |                                         |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-----------------------------------------|------------------|
| Variable                                                                                                                                 | No AD, No. (%)<br>(n=228; 77.2%) | Early-onset AD, No. (%) <sup>a</sup> |                  | Persistent (n=26; 7.0%) |                  | Late-onset AD <sup>b</sup> (n=23; 6.2%) |                  |
|                                                                                                                                          |                                  | Nonpersistent (n=36; 9.7%)           |                  |                         |                  |                                         |                  |
|                                                                                                                                          | No. (%)                          | OR (95% CI)                          | No. (%)          | OR (95% CI)             | No. (%)          | OR (95% CI)                             |                  |
| <b>Clinical outcome at year 7</b>                                                                                                        |                                  |                                      |                  |                         |                  |                                         |                  |
| Asthma diagnosis                                                                                                                         | 39 (13.5)                        | 11 (30.6)                            | 2.88 (1.07-7.74) | 12 (46.2)               | 7.48 (2.53-22.2) | 8 (34.8)                                | 2.67 (0.90-7.86) |
| Allergic rhinitis                                                                                                                        | 71 (24.7)                        | 17 (47.2)                            | 1.75 (0.77-3.94) | 14 (53.8)               | 3.47 (1.34-8.99) | 9 (39.1)                                | 2.47 (0.86-7.11) |
| Food allergy                                                                                                                             | 11 (3.8)                         | 3 (8.3)                              | 1.95 (0.35-10.9) | 6 (23.1)                | 13.4 (2.94-61.4) | 1 (4.3)                                 | 1.26 (0.16-11.7) |
| <b>Positive skin test result at 7 years</b>                                                                                              |                                  |                                      |                  |                         |                  |                                         |                  |
| Any allergen                                                                                                                             | 113 (40.6)                       | 20 (55.6)                            | 1.51 (0.67-3.38) | 20 (80.0)               | 6.54 (1.96-21.8) | 12 (52.2)                               | 1.36 (0.50-3.67) |
| Any food allergen                                                                                                                        | 23 (8.3)                         | 8 (22.2)                             | 2.60 (0.89-7.62) | 11 (44.0)               | 8.46 (2.83-25.3) | 5 (21.7)                                | 2.51 (0.74-8.52) |
| Any inhalant allergen                                                                                                                    | 112 (40.3)                       | 20 (55.6)                            | 1.52 (0.67-3.41) | 20 (80.0)               | 6.56 (1.96-21.9) | 12 (52.2)                               | 1.36 (0.50-3.69) |
| Atopias                                                                                                                                  | 31 (11.2)                        | 3 (8.3)                              | 0.44 (0.05-3.74) | 10 (40.0)               | 5.27 (1.41-19.6) | 8 (34.8)                                | 3.06 (1.04-9.02) |
| Clebsydrium                                                                                                                              | 18 (6.5)                         | 3 (8.3)                              | 0.65 (0.07-5.77) | 8 (32.0)                | 6.30 (1.58-25.1) | 4 (17.4)                                | 1.78 (0.46-6.91) |
| House dust mite                                                                                                                          | 43 (15.5)                        | 5 (13.9)                             | 0.49 (0.13-1.82) | 8 (32.0)                | 1.78 (0.60-5.31) | 5 (21.7)                                | 1.02 (0.30-3.48) |
| Cat allergen                                                                                                                             | 43 (15.5)                        | 8 (22.2)                             | 1.16 (0.39-3.48) | 10 (40.0)               | 3.94 (1.31-11.9) | 7 (30.4)                                | 1.77 (0.60-5.29) |
| Dog allergen                                                                                                                             | 23 (8.3)                         | 5 (13.9)                             | 1.46 (0.62-3.42) | 8 (32.0)                | 0.33 (0.10-1.06) | 5 (21.7)                                | 1.33 (0.41-4.27) |

Carlsten et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2013

Marenholz I et al, J allergy Clin Immunol 2009



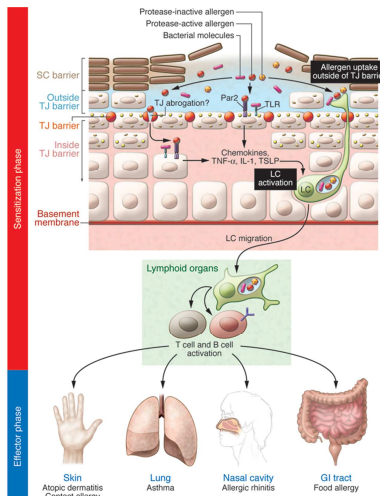
Quelles DA évoluent vers l’asthme?

- Précoces < 2 ans
- Sévères
- Persistantes
- Associées à des sensibilisations
- Associées à mutations du gène *FLG*

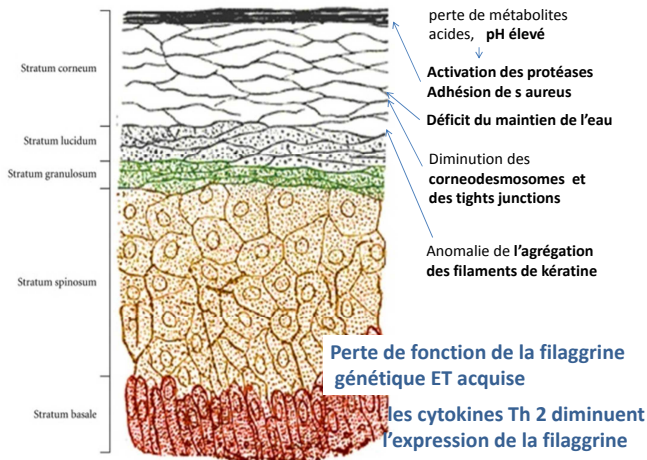


La DA: une altération de la barrière cutanée

- Mutation du gène de la filaggrine et DA  
Palmer CNA et al, Nature Genet 2006
- Révolution : la théorie de l’outside-inside l’emporte sur l’inside-outside
  - Fait premier: altération de la barrière cutanée
    - Pénétration anormale des allergènes
    - Réaction inflammatoire
    - Immunité adaptative
    - Allergie
    - Expression systémique : peau, TD, poumon, ORL







Skin barrier-related genes associated with AD/AD-like dermatitis

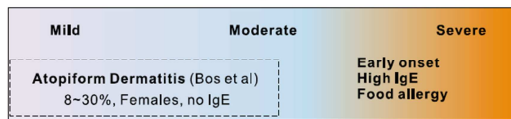
| Gene symbol                    | Gene name                                | Functions                                                                                                                                                           | Representative refs. <sup>A</sup> |
|--------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Filaggrin system<br><i>FLG</i> | Filaggrin                                | Major constituent of keratohyalin granules; bundling keratin filament to form keratin pattern; degradation products are reported to have skin-moisturizing activity | 62, 69                            |
| Desquamation<br><i>SPINK5</i>  | Serine peptidase inhibitor, Kazal type 5 | pH-dependent inhibition of KLK5 and KLK7                                                                                                                            | 86                                |
| <i>KLK7</i>                    | Kallikrein-related peptidase 7           | Digestion of corneodesmosin                                                                                                                                         | 96                                |
| <i>CDSN</i>                    | Corneodesmosin                           | Structural protein of corneodesmosomes                                                                                                                              | 97 <sup>C</sup>                   |
| Others<br><i>CSTA</i>          | Cystatin A                               | Cysteine protease inhibitor of house dust mite protease                                                                                                             | 125                               |
| <i>CLDN1</i>                   | Claudin 1                                | Integral transmembrane protein of TJs                                                                                                                               | 109                               |

Kubo A et al, J Clin Invest 2012

GENOTYPE



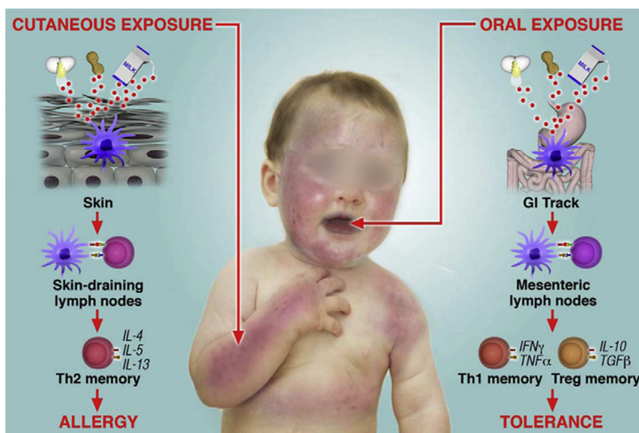
PHENOTYPE



Bieber Th, Ann Dermatol 2010

## DA et allergie alimentaire

- 30-40% d'association
- DA précoces et sévères
- Clinique:
  - réaction immédiate
  - Eczéma sévère diffus résistant à un traitement adapté
- Plusieurs études sont en faveur d'une sensibilisation per cutanée (Lack G, review JACI 2012)
- Association entre allergie arachide et mutation *FLG* avec RR à 5,3 (Brown SJ et al, J Allergy Clin Immunol 2011):



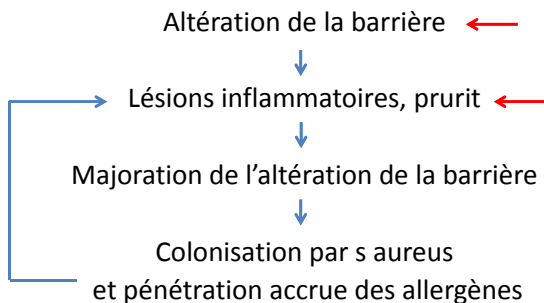
Lack G, J allergy Clin Immunol 2012

## Quelles leçons en pratique ?



Lutter efficacement et restaurer la barrière

## Boucle



## Expliquer pour convaincre

- Restaurer la barrière:

1. LUTTE CONTRE LA XEROSE : EMOLLIENTS
2. LUTTE CONTRE LES POUSSEES INFLAMMATOIRES



- Nécessité de traiter au long cours jusqu'à l'amélioration spontanée
- Plusieurs années si nécessaire



## Les dermocorticoïdes

- LE traitement de la DA
- Echec : sous utilisation



- Traitement d'attaque: pas de dose maximale. Donner la quantité de tubes suffisante
- Traitement d'entretien: fonction de l'âge et de la surface atteinte
  - un tube de 30g par mois avant 4-5 ans
  - 2 tubes au delà

## Les dermocorticoïdes

- Puissance adaptée à la zone à traiter
  - Fluticasone 0.01% crème
  - Bétaméthasone 0.05% pommade
- Une fois par jour
- Eviter le DC trop faible : risque d'échec et de perte d'adhérence au traitement
- Préparation diluée possible en traitement d'entretien si surface étendue (30g de DC/30g cold cream)



## Les dermocorticoïdes

- Simplicité maximale**
  - Une fois/ jour sur zone atteinte jusqu'à disparition puis arrêt; reprendre lors des récives
  - Une seule spécialité si possible
  - Surveillance de la quantité utilisée (nb de tubes)
- Faire une **démonstration**
- Attention à ne pas « parasiter » son message**
  - « N'en mettez pas trop »
  - Lavez vous bien les mains
  - Pas sur le visage
  - Espacer les applications ... »



## Anticiper la corticophobie

- Du pharmacien
- De l'entourage
- Des confrères....

Savoir rassurer ++



## Anticiper les idées fausses

- « il ne prend qu'un bain par semaine »  
Surtout pas ! L'absence de toilette favorise la colonisation par s aureus



## Anticiper les idées fausses

- « ça ralentit la croissance, ça fait grossir »  
– NON car pas de passage systémique aux doses utilisées (< 30g par mois)
- « ça décolore la peau »  
– NON: dépigmentation post inflammatoire
- « c'est inutile car ça revient »  
– OUI mais l'eczéma est une maladie chronique: donc le traitement doit être aussi chronique que la maladie  
– Notion d'auto entretien de l'eczéma

## Anticiper les idées fausses

- « la peau va s'habituer, on va devenir dépendant »  
**NON**, pas de perte d'efficacité. Mais la DA peut s'aggraver ou se modifier et nécessiter un DC plus fort
- 1ère cause d'échec du traitement: sous-emploi du dermocorticoïde



## Anticiper les idées fausses

- « on va faire sortir de l'asthme »  
– **NON**, 2 pathologies liées au même terrain. Et peut être même au contraire grâce à la restauration de la barrière
- « ça va entretenir l'eczéma »  
– Non, et peut être même au contraire grâce à la restauration de la barrière
- « Ça doit venir du lait »

## Les « petits » moyens importants

- o Bains quotidiens tièdes 32-34°
- o Savons surgras ou syndet (pH acide)
- o Eviter la laine, les textiles rugueux, les étiquettes
- o Chambre fraîche, pas trop de couverture
- o Atmosphère pas trop sèche
- o Attention au contact avec herpes

## Place du protopic -chez l'enfant-

- Protopic 0.03%
- 2ème intention
- Seul ou en association au dermocorticoïde
- Ne sera bientôt plus remboursé et 36 euros /tube



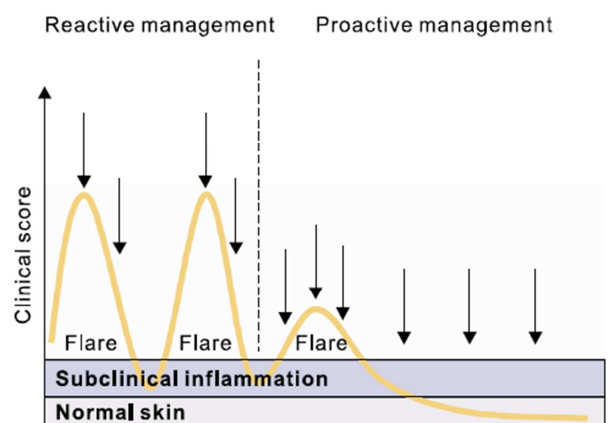
## Protopic 0,03%

- ❑ Inhibiteur de la calcineurine
- ❑ AMM après 2 ans
- ❑ En 2ème intention (10 ans de recul)
- ❑ Effets secondaires: brûlures, prurit (début Tt)
- ❑ Attention à l'herpès
- ❑ 1 ou 2 fois par jour jusqu'à disparition
- ❑ Validé en traitement proactif 2 soirs par semaine
- ❑ risque photocarcinogène théorique par immunosuppression cutanée: donc pas d'exposition solaire
- ❑ Pas de risque connu à ce jour...



## Place du protopic -chez l'enfant-

- Sur le **visage et les paupières** si niveau de corticodépendance élevé
- Sur les **racines des membres chez les adolescents** (risque de vergetures)
- En complément du DC pour une DA sévère
  - Par ex : traitement d'entretien avec PROTOPIC 003 et traitement des poussées avec un DC
  - Ou bien : alternance DC 2 soirs par semaine et PROTOPIC 2 soirs par semaine



## Protopic : en pratique ?

- A débiter après contrôle de l'inflammation par DC
- Bien prévenir des brûlures initiales
- Ne pas mettre juste avant de se coucher
- Faire au moins 7 jours d'affilée au départ pour « passer le cap » des brûlures initiales
- Puis +/- passer au traitement d'entretien 2 soirs par semaine
- Si arrêt > 15 jours : récurrence des brûlures



Ricci et al. Clinical and Molecular Allergy 2010, 8:8  
http://www.clinicalmolecularallergy.com/content/8/1/8



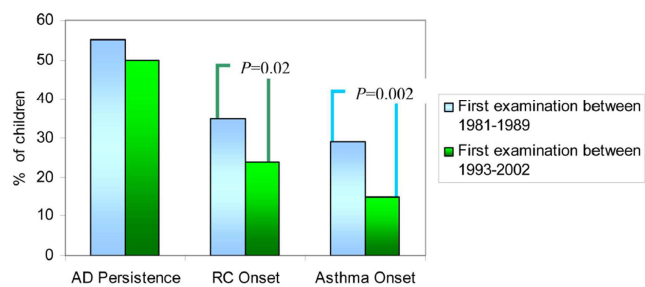
RESEARCH

Open Access

Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study

Giampaolo Ricci<sup>1\*</sup>, Annalisa Patrizi<sup>2</sup>, Arianna Giannetti<sup>1</sup>, Arianna Dondi<sup>1</sup>, Barbara Bendandi<sup>1</sup> and Massimo Masi<sup>1</sup>

- 2 études identiques par la même équipe à 2 époques
  - 176 enfants DA entre 1993 et 2002, inclus entre 9 et 16 mois; suivis 8 ans. 15% DA sévère
  - 205 enfants DA entre 1981 et 1989, inclus entre 6 et 36 mois; suivis 10 ans. 19% DA sévère
  - Même proportion de DA sévère



**Rôle préventif d'une meilleure prise en charge de la DA ?**



Merci de votre attention