



4^e journée
d'Allergologie
de l'Est Parisien
de l'enfant à l'adulte



Le syndrome dermo-respiratoire: une entité à connaître

Dr Flore Amat
Praticien Hospitalo-Universitaire
Service d'Allergologie – Centre de l'Asthme
Hôpital d'Enfants Armand Trousseau
Paris



Plan

- Qu'est-ce que le syndrome dermo-respiratoire?
- Syndrome rare et sévère associé à un pronostic respiratoire plus mauvais
- Rationnel physiopathologique
- Traitement et prévention
- Conclusion



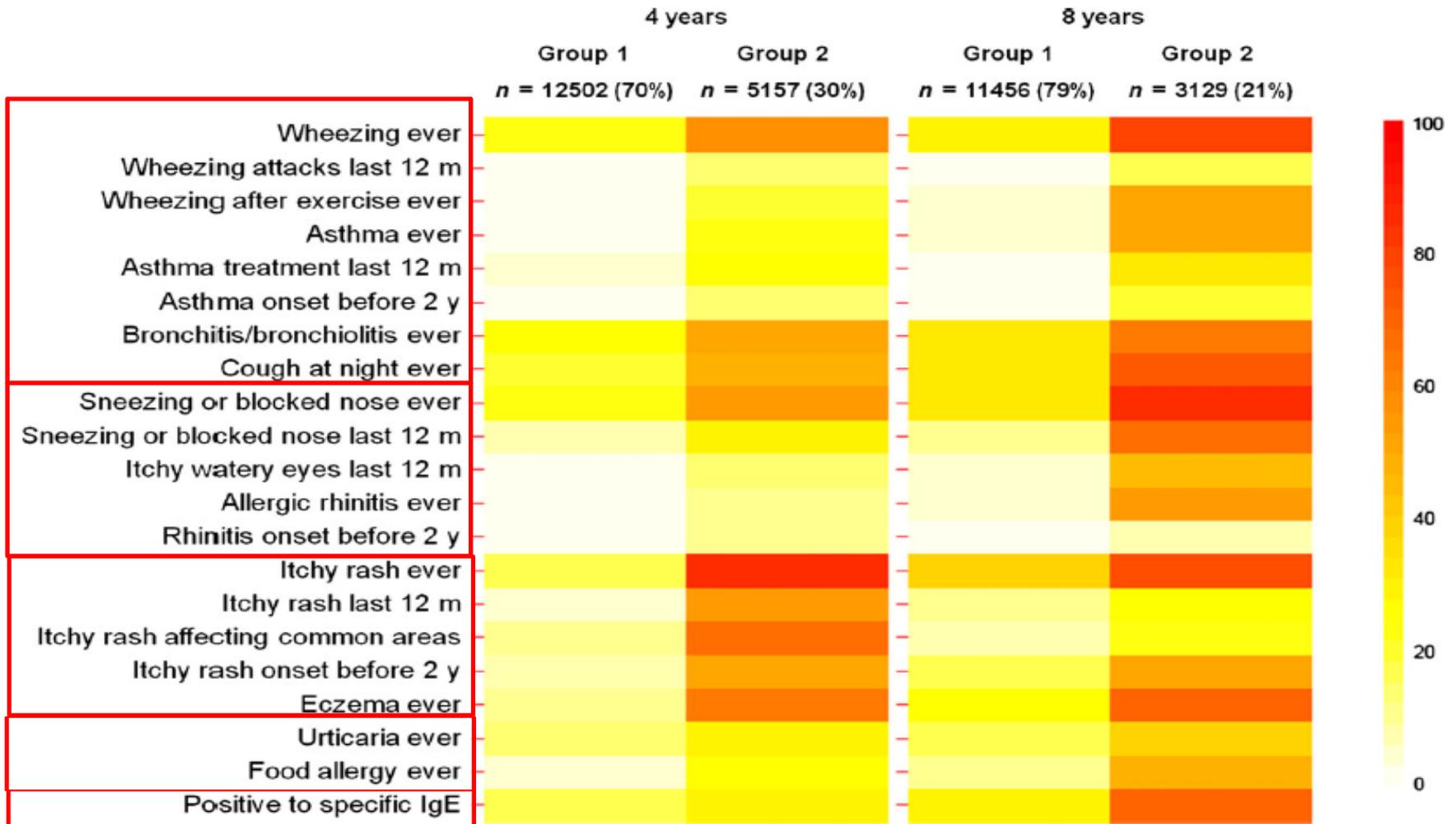
Définition



- Association dermatite atopique (DA) – asthme - rhino-conjonctivite allergique
- Connue depuis plusieurs dizaines d'années

Rystedt Acta Derm Venereol 1985, Küster Arch Dermatol Res 1990, Salob Pediatrics 1993, Kay J Am Acad Dermatol 1994

Association forte et stable au cours du temps



Résultats de l'étude MAS- German Multicenter Atopy Study

- 1314 nourrissons, dont 499 à risque d'atopie (antécédents familiaux)
 - Seuls ceux qui avaient une dermatite atopique précoce ayant débuté avant 2 ans, et des sifflements précoces dans les 3 premières années de vie, avaient un risque augmenté d'asthme à l'âge de 7 ans
 - A l'inverse, la plupart des enfants atteints de dermatite atopique précoce mais sans sifflements concomittants n'avaient pas de risque augmenté d'asthme à 7 ans.
 - La moitié des enfants ayant une dermatite atopique à début précoce avaient d'autre part déjà eu des sifflements récurrents bien avant le début de la symptomatologie cutanée.
- Phénotype prédéterminé précoce et sévère

Phénotype précoce: association DA précoce et risque respiratoire

- Association à un risque de sensibilisation allergénique plus élevé en cas de dermatite atopique à début précoce

Ricci Invest J Ped 2014, Lowe CEA 2007

- Cohorte GUSTO de 792 nourrissons

Age de début DA < 6 mois x 46 le risque de sensibilisation allergénique envers les acariens à l'âge de 18 mois

Loo Int Arch All Immunol 2015

- Cohorte PACT: le risque d'asthme est inversement corrélé à l'âge de début

Saunes BMC Ped 2012

Phénotype sévère: lien entre DA sévère et asthme sévère

- Dermatite atopique sévère: plus fréquemment associée à l'asthme sévère

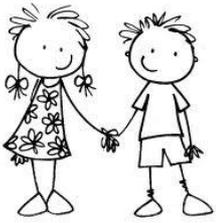
36.1 % vs 5.5 % ($p < 0.001$)

Silverberg JI et al. Pediatr Allergy Immunol 2013: 476-86

Ekbäck M et al. PLoS One 2014:e99609

- DA sévère = facteur de risque de pathologie allergique des voies aériennes
- le degré de sensibilisation envers les trophallergènes puis les pneumallergènes étant directement lié à la sévérité de la pathologie

Guillet Arch Dermatol 1992, Schafer JACI 1999



Plus souvent des garçons

- Sexe masculin = FDR connu d'asthme à l'âge scolaire, indépendamment de l'existence ou non d'une dermatite atopique

Arshad Chest 2005

- Cohorte MACS = marche atopique uniquement chez les garçons

Lowe JACI 2008

Mais sévérité plus importante de la dermatite atopique chez les garçons par rapport aux filles ($p=0,012$)

Et DA chez le garçon plus volontiers associée à des sensibilisations allergéniques que les filles

Kusel JACI 2005, Mohrenschlager BJD 2006

→ Effet d'autant plus marqué que DA précoce et/ou sévère.

Avec une sensibilisation allergénique précoce et multiple

- Poids particulier de la sensibilisation à l'œuf → marqueur prédictif particulier de sévérité de la dermatite atopique, de durée plus longue avant la rémission et d'évolution vers un asthme

Ricci J Am Acad Dermatol 2006

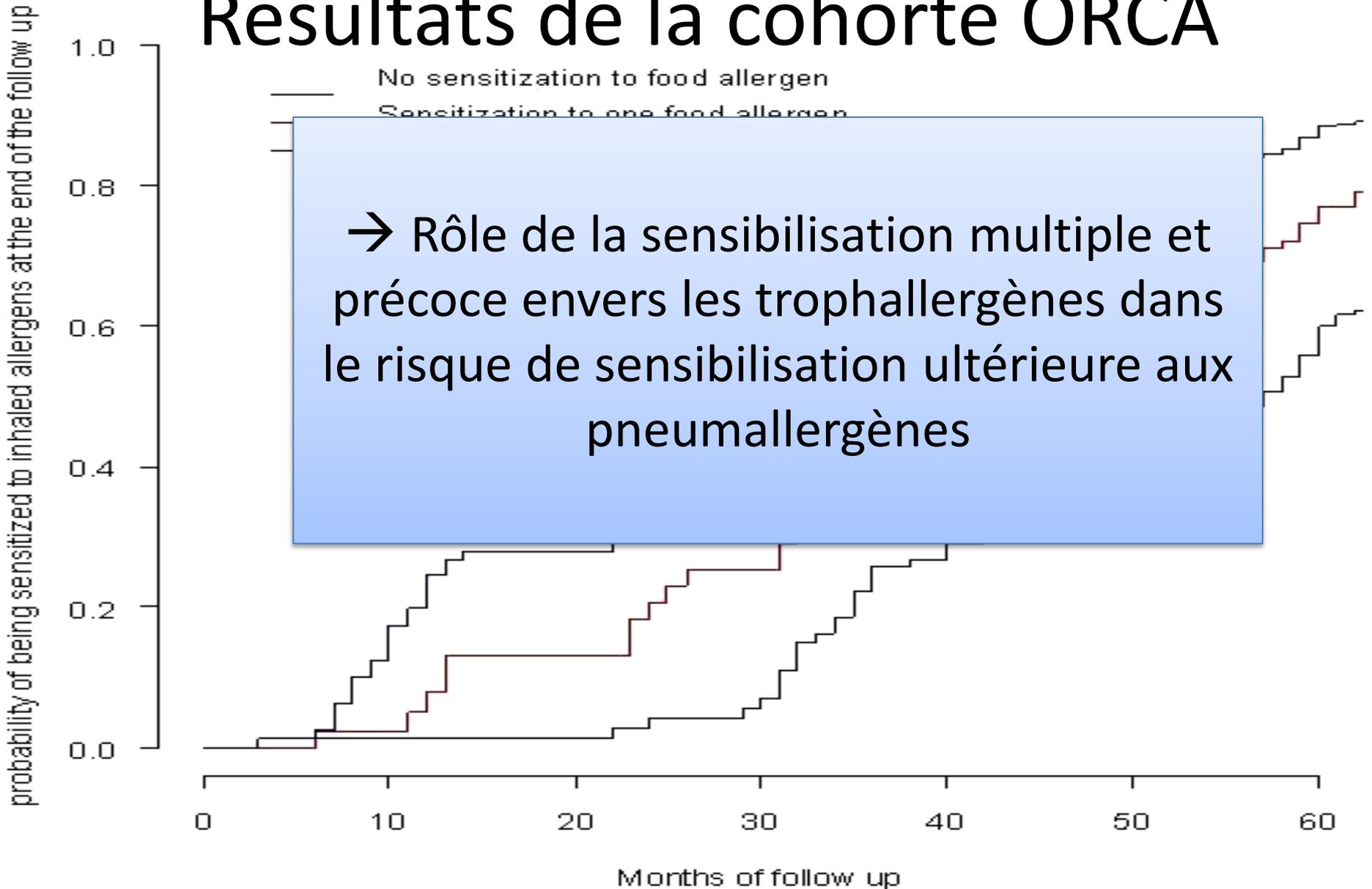
- Cohorte néonatale MACS (620 enfants à risque) DA → asthme
SSI sensibilisation allergénique associée

Lowe CEA 2007, Almqvist CEA 2007

- Sensibilisation allergénique < 1 an principal FDR d'évolution vers l'asthme

Illi JACI 2007

Résultats de la cohorte ORCA



Résultats de la cohorte ORCA

Table 3. Parameters at the end of the follow-up (6 years).

Outcomes	Entire cohort n = 214	Cluster 1 AD ¹ with LS ² n = 94	Cluster 2 AD with MS ³ n = 84	Cluster 3 AD with FHA ⁴ n = 36	p- value ⁵
AD remission	47.5	47.1	40.5	64.7	0.06
Asthma at the age of 6	26.6	14.9	36.1	33.3	<0.01
Allergic asthma	21	12.6	30.5	27.3	0.01

All values given as percentages. Boldfaced text indicates statistical significance.

¹AD = atopic dermatitis

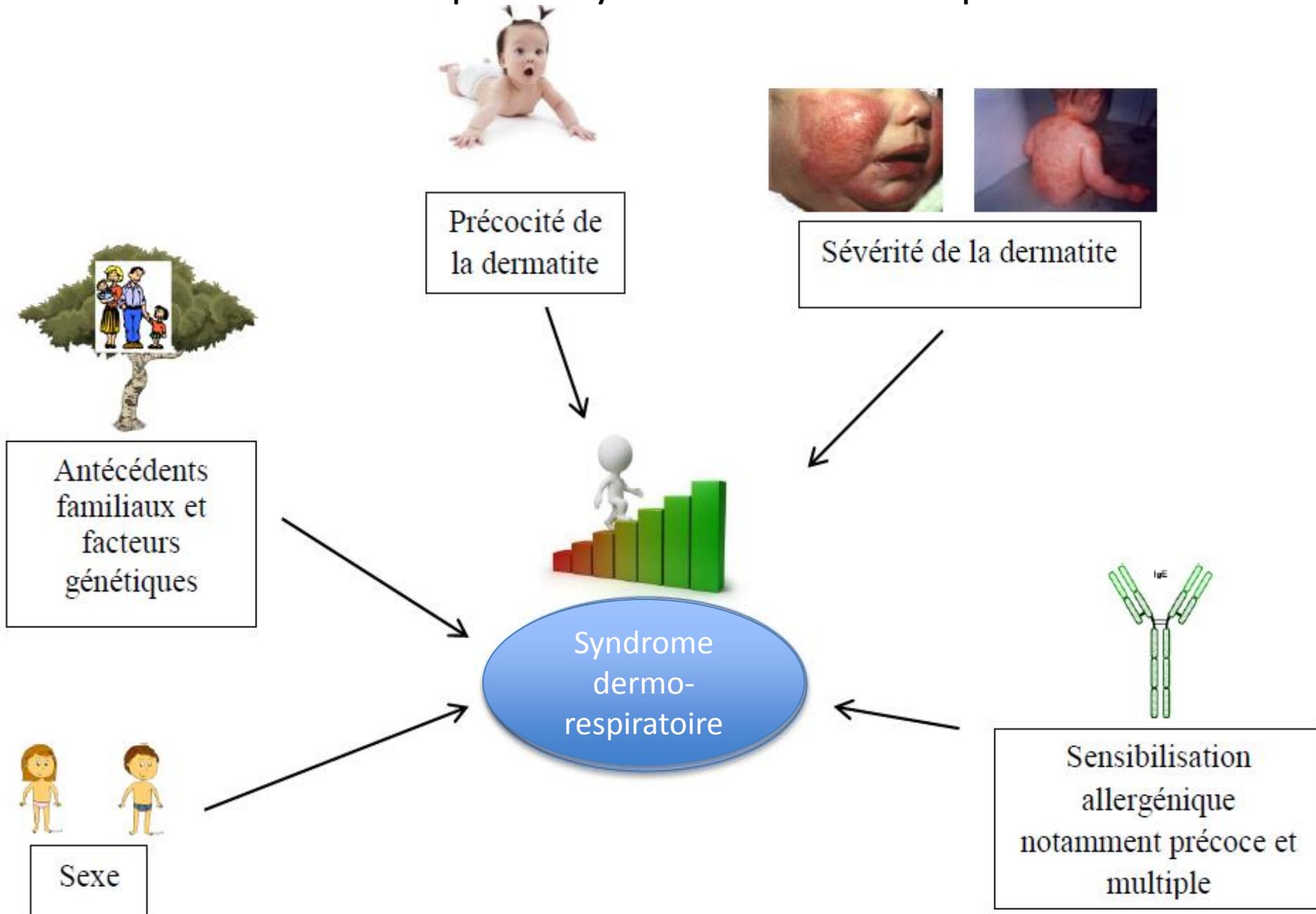
²LS = low sensitization

³MS = multiple sensitizations

⁴FHA = familial history of asthma.

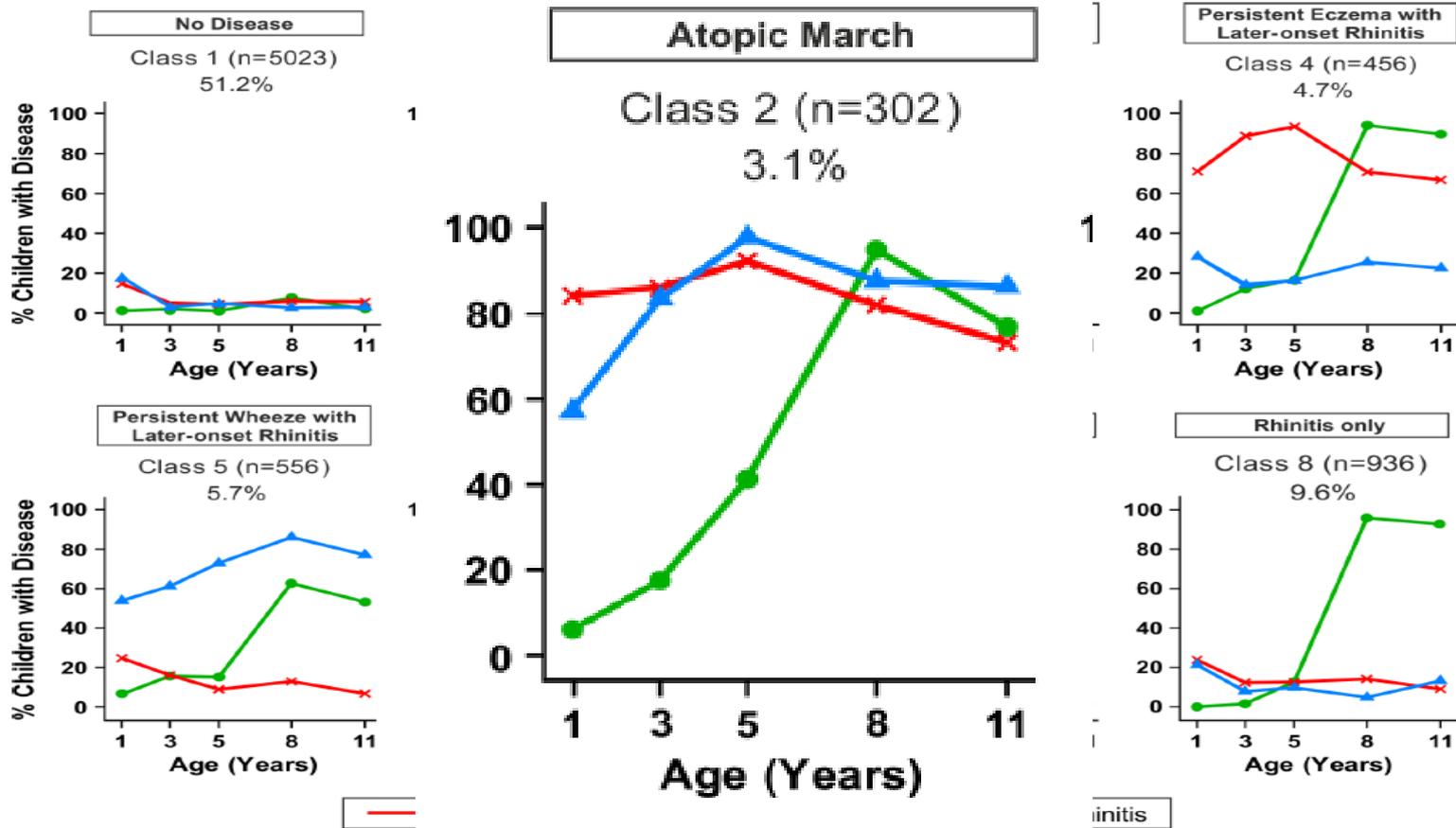
⁵Analysis of variance and Chi-2 test when conditions allowed, Kruskal-Wallis and Fischer's exact test otherwise. Boldfaced text indicates statistical significance.

Facteurs de risque du syndrome dermo-respiratoire



- Qu'est-ce que le syndrome dermo-respiratoire?
- **Syndrome rare et sévère associé à un pronostic respiratoire plus mauvais**
- Rationnel physiopathologique
- Traitement et prévention
- Conclusion

Marche atopique = rare en population générale



Phénotype rare

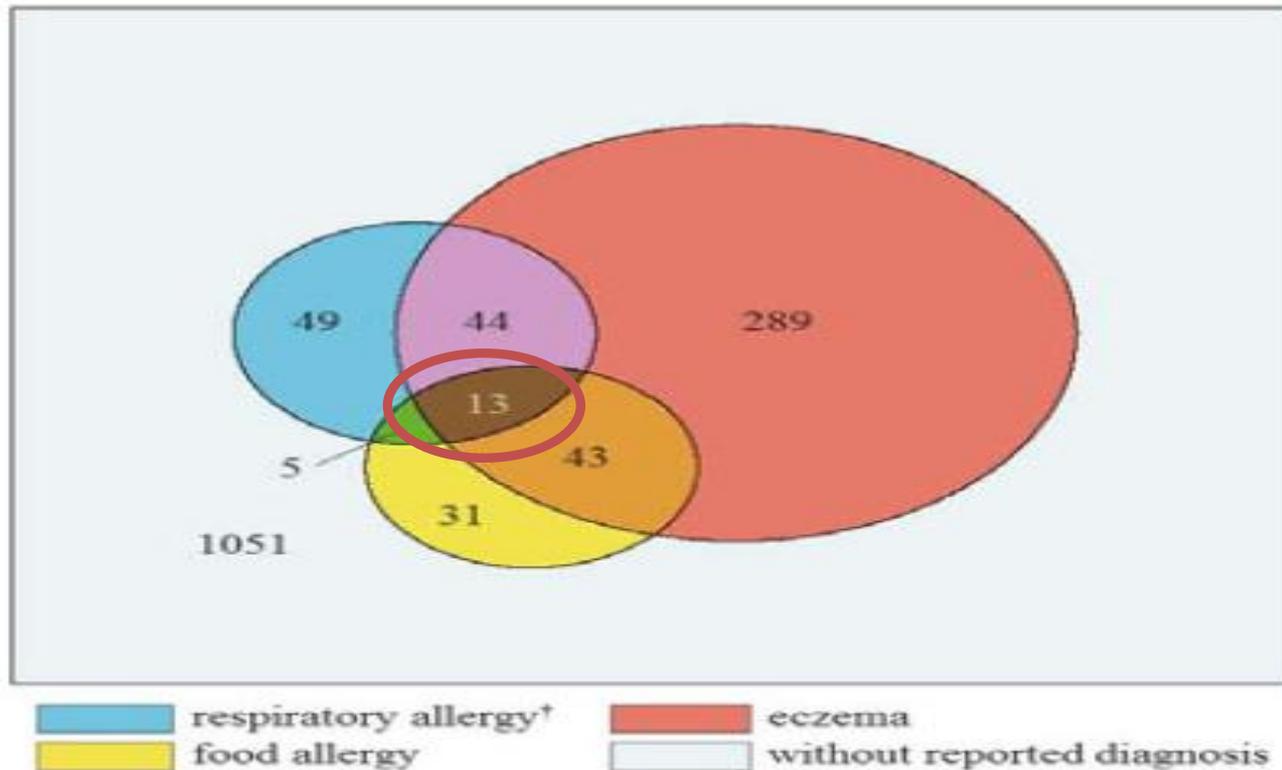
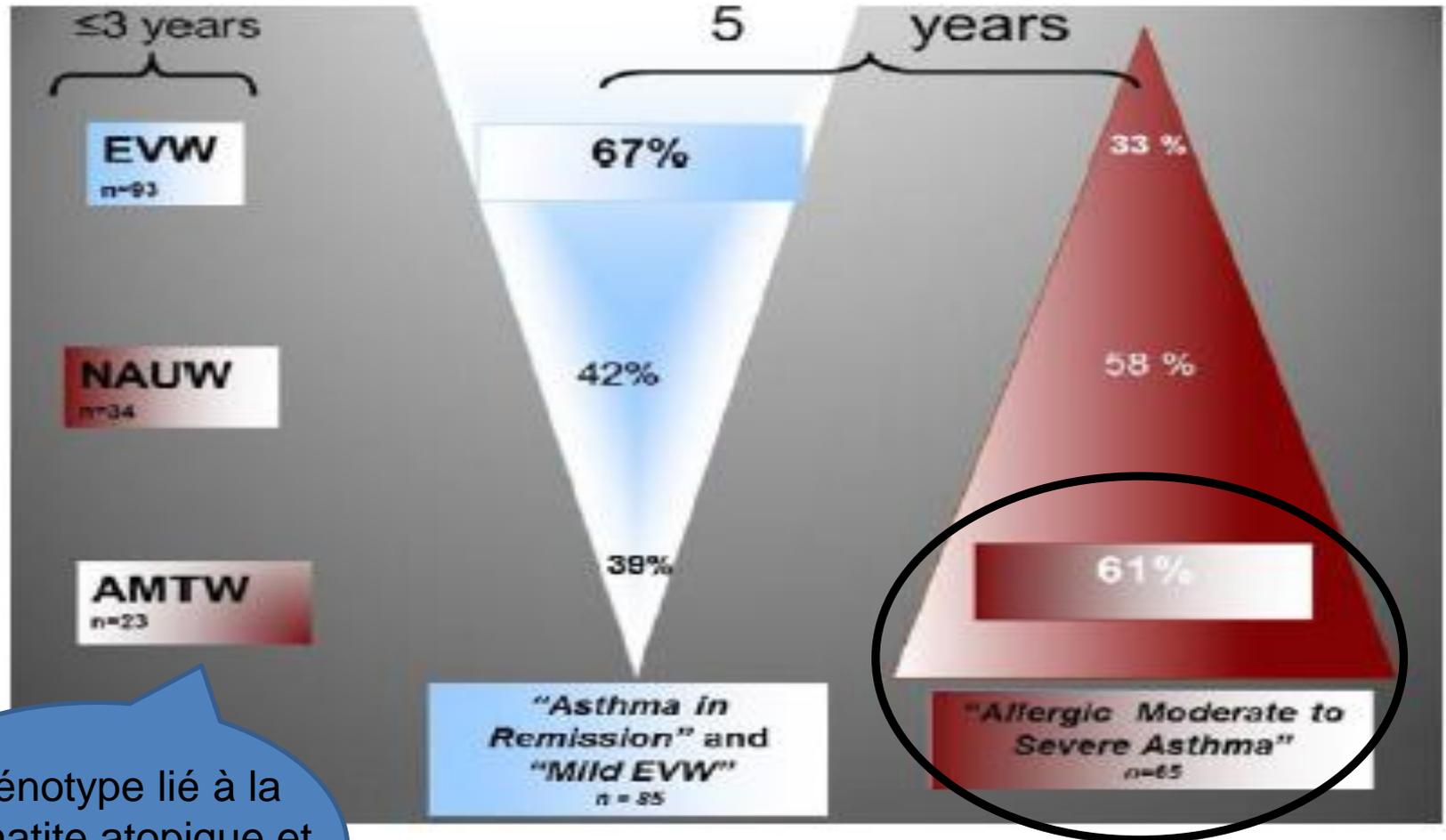


Figure 2. Reporting of doctor-diagnosed allergy at 24 months of age in PARIS infants participating in the allergic profile study ($N = 1525$)

† Respiratory allergy: asthma and/or allergic rhinitis.

Phénotype sévère



Phénotype sévère

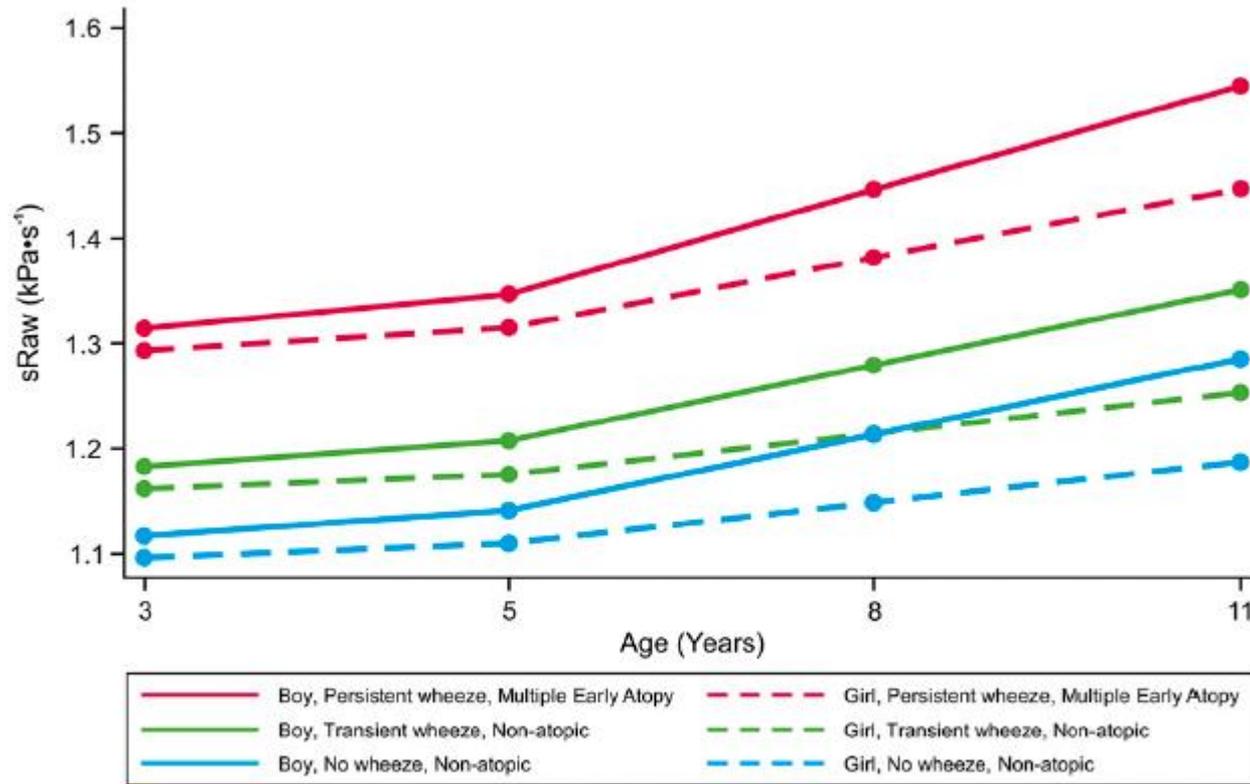


Figure 2. Prototypical trajectories for children with different groups of predictors of change in lung function development during childhood.

- Qu'est-ce que le syndrome dermo-respiratoire?
- Syndrome rare et sévère associé à un pronostic respiratoire plus mauvais
- **Rationnel physiopathologique**
- Traitement et prévention
- Conclusion

Hypothèses physiopathologiques

- Dermatite atopique, asthme, rhinite allergique = maladies inflammatoires chroniques associées à une hyper-réactivité à des facteurs environnementaux

→ **Voies physiopathologiques communes impliquant la fonction barrière de l'épithélium et la réponse immunitaire ?**

- Marche atopique = même maladie systémique à des stades d'expression différents → Syndrome dermo-respiratoire

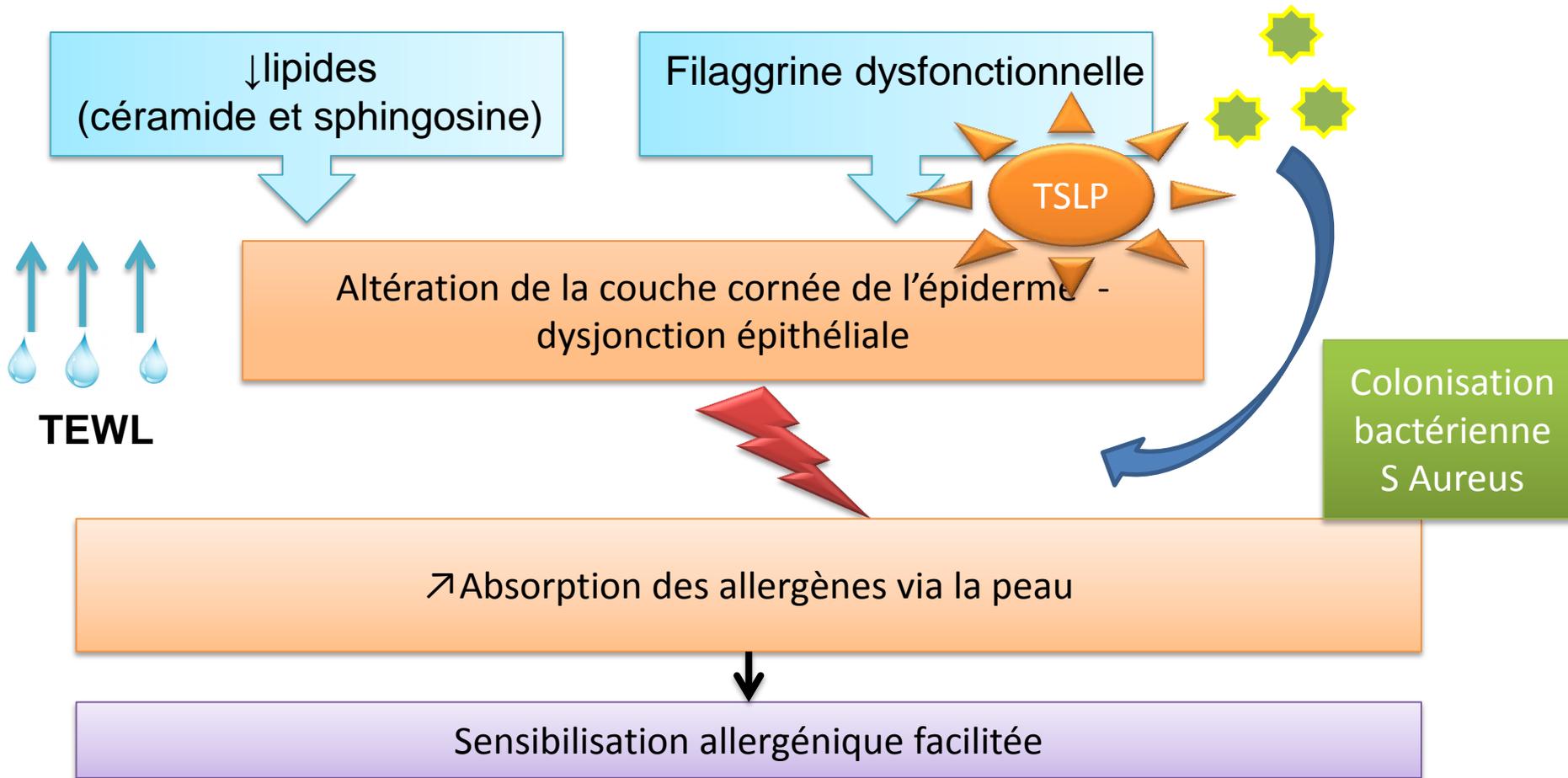
Spergel JACI 2003, Leung Lancet 2003

→ **Voies génétiques communes ?**

- **Fonction défectueuse de la barrière épithéliale x réponse immunitaire anormale x gènes de susceptibilité x environnement**

Leung JCI 2004

Interactions entre une barrière cutanée défectueuse et le système immunitaire



Ong NEJM 2002

Arikara Jinvest Dermatol 2002, Leung JCI 2004, Mcgrath Trends Mol Med 2008, Gupta JACI 2008, Allakhverdi J Exp Med 2007

Rôle de la filaggrine dans l'évolution vers le syndrome dermo-respiratoire ?

- Rôle du déficit génétique en filaggrine dans le risque de progression vers une marche atopique

Marenholz JACI 2006

- Augmentation du risque de sensibilisation allergénique via la peau lorsque cette protéine est absente ou déficiente

Fallon Nat Gen 2009

→ Déficit génétique en filaggrine à rechercher en cas de dermatite atopique précoce et sévère

Weidinger JID 2007

Mais association non systématique : 60% des patients homozygotes pour une mutation nulle, porteurs sains > 10%

Morar JID 2007

→ Autres mécanismes probablement en jeu

- Qu'est-ce que le syndrome dermo-respiratoire?
- Syndrome rare et sévère associé à un pronostic respiratoire plus mauvais
- Rationnel physiopathologique
- **Traitement et prévention**
- Conclusion

Prévention primaire

- Efficacité de l'application d'émollients en prévention primaire de la DA chez les enfants à haut risque

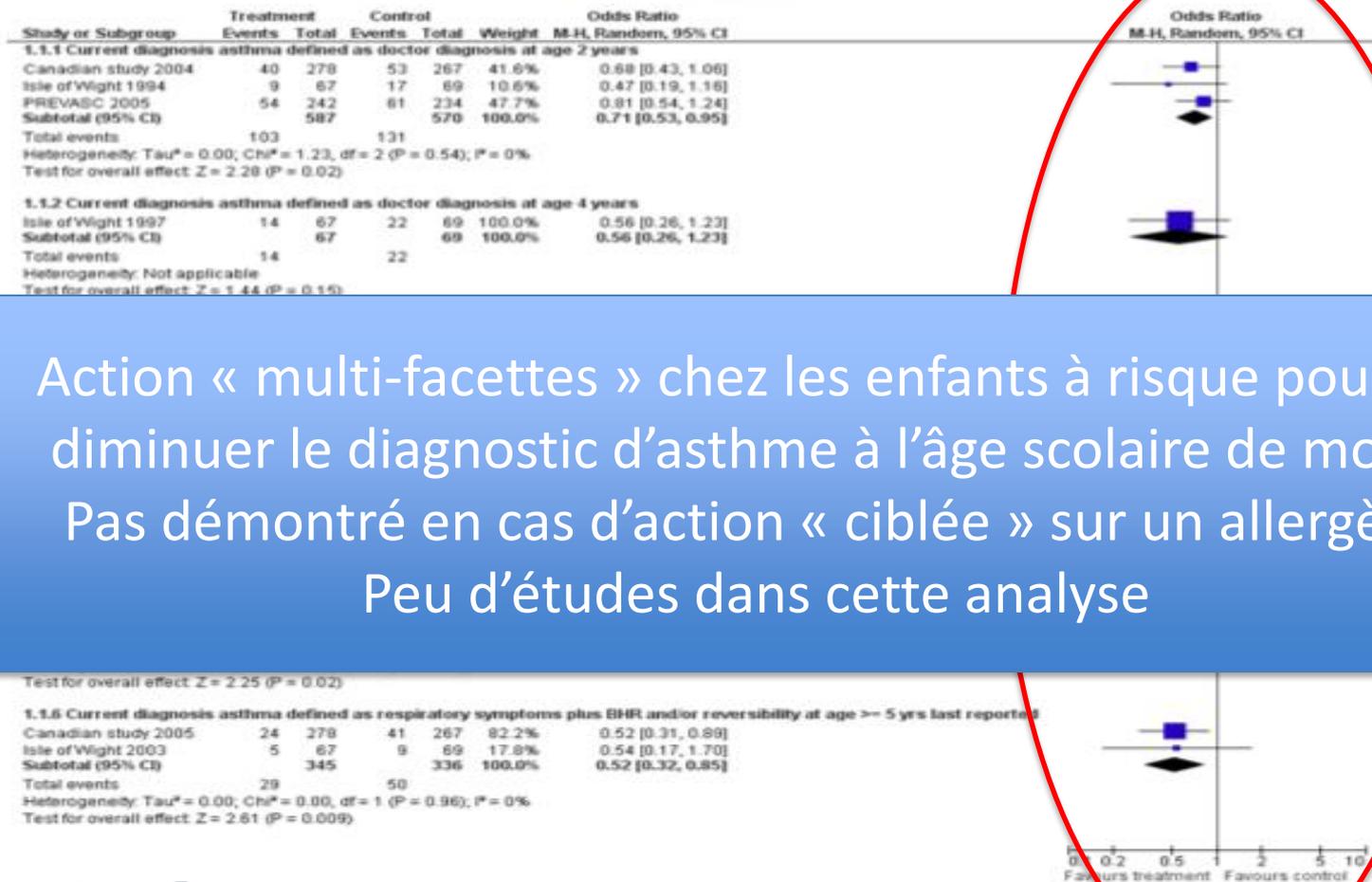
1 groupe intervention // 1 groupe contrôle

→ Réduction de 50% du risque d'apparition d'une DA à l'âge de 6 mois dans le groupe « émollient »

→ Effet sur l'apparition des autres maladies atopiques ???

Prévention environnementale

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Current diagnosis asthma ITT, outcome: 1.1 Multifaceted intervention.

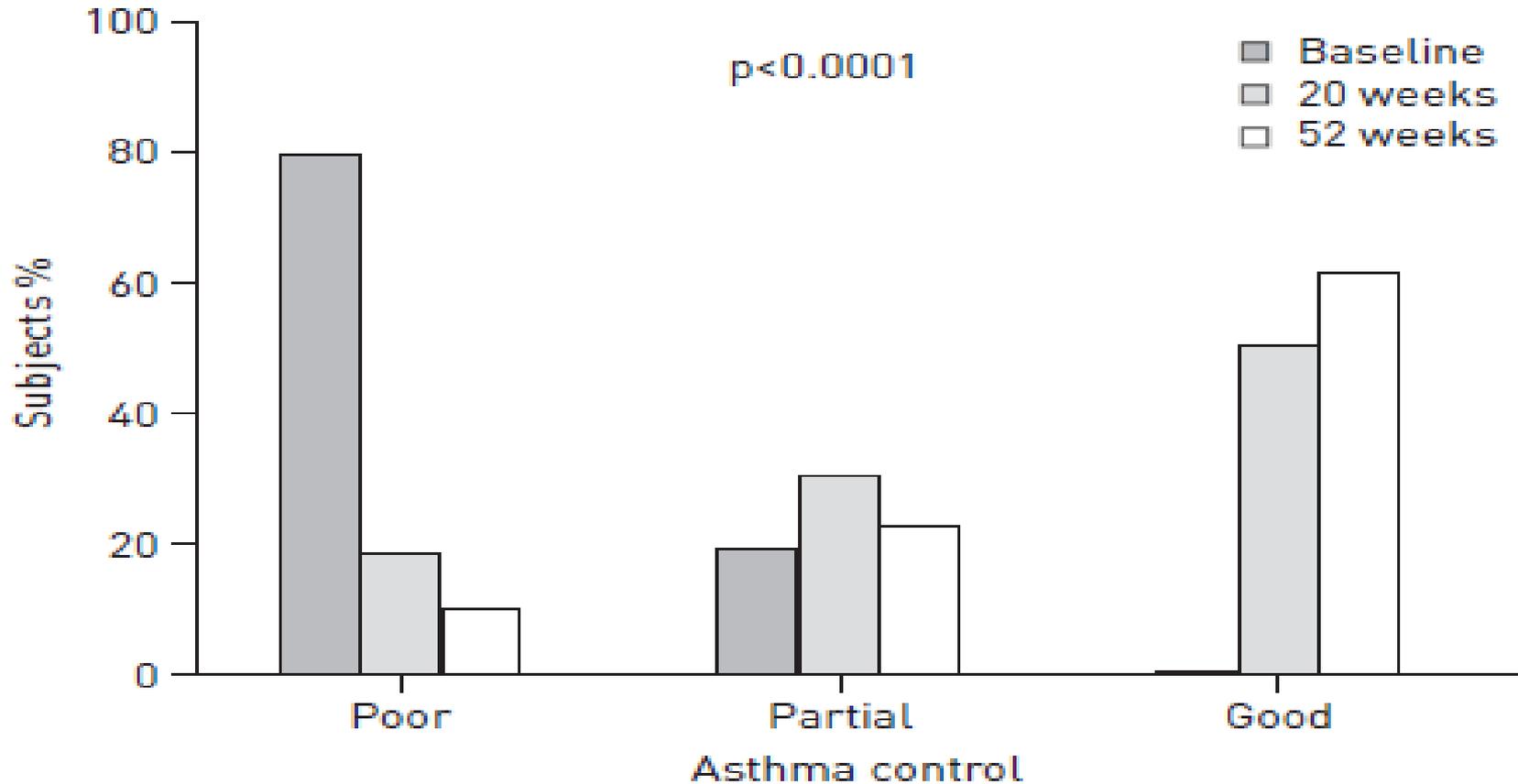


Action « multi-facettes » chez les enfants à risque pourrait diminuer le diagnostic d'asthme à l'âge scolaire de moitié
 Pas démontré en cas d'action « ciblée » sur un allergène
 Peu d'études dans cette analyse

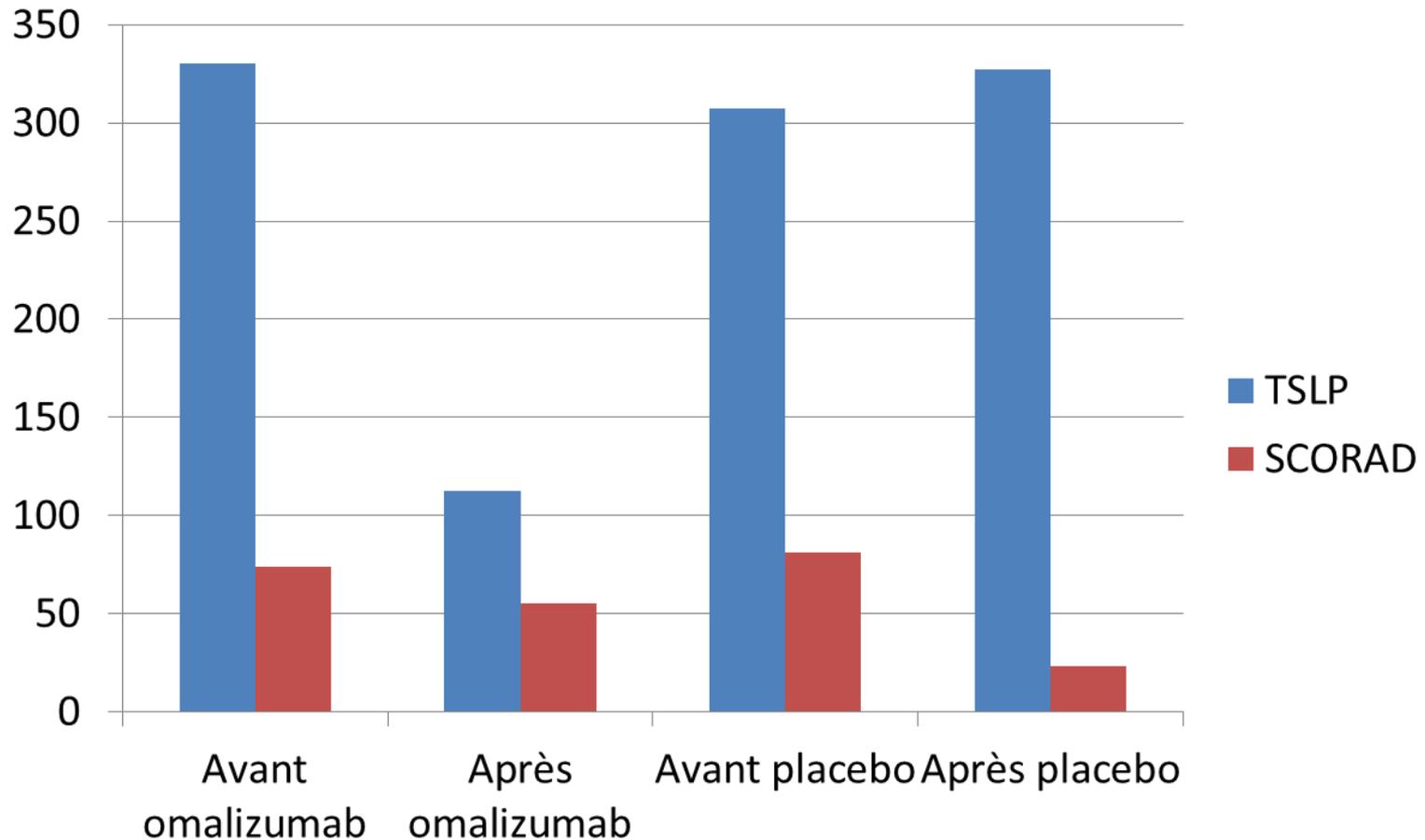
Prévention secondaire sur l'asthme en cas de DA?

- Essai thérapeutique pimecrolimus local vs placebo
 - Cohorte d'environ 1000 enfants âgés de 3 à 18 mois
 - DA de sévérité variable et suivis pendant 3 ans
- traitement efficace sur la DA
- MAIS aucune différence sur la prévalence de l'asthme à la fin de la période de suivi

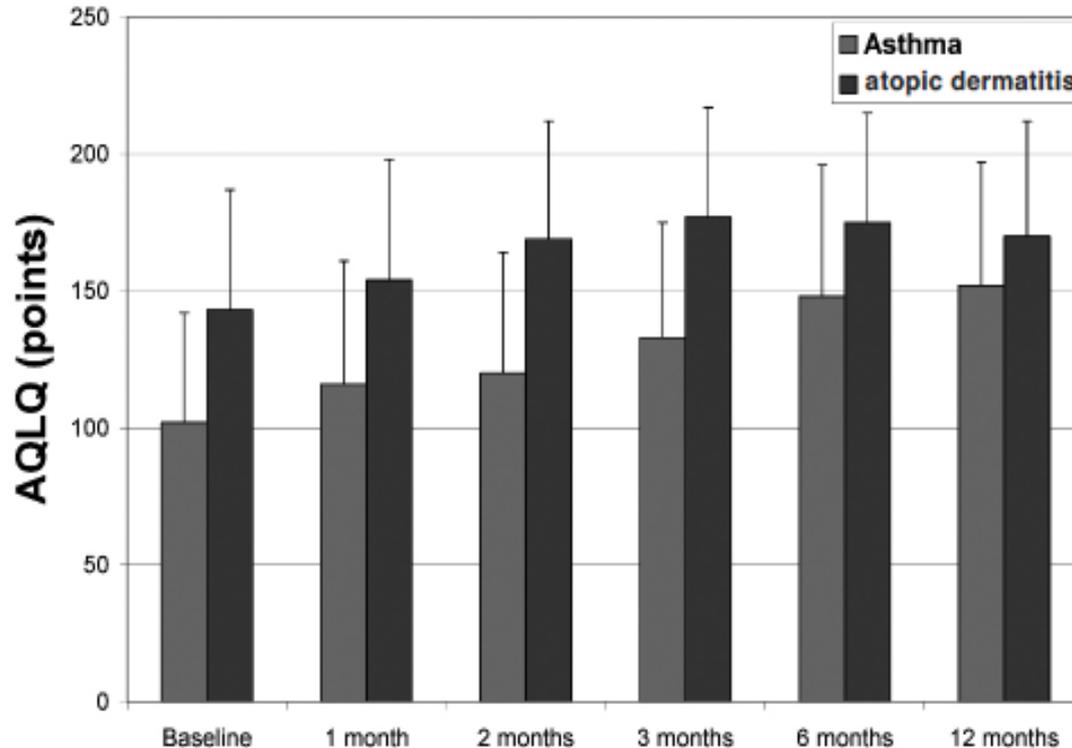
Omalizumab et asthme sévère allergique



Omalizumab et dermatite atopique sévère



Omalizumab et asthme + dermatite atopique sévère



Réduction
significativement plus
importante des cures
de CTO dans le groupe
asthme + DA *versus*
groupe asthme seul

- Qu'est-ce que le syndrome dermo-respiratoire?
- Syndrome rare et sévère associé à un pronostic respiratoire plus mauvais
- Rationnel physiopathologique
- Traitement et prévention
- **Conclusion**

Conclusions

Phénotype de dermatite atopique précoce et
sévère associée à une sensibilisation
allergénique multiple
(avec ou sans allergie vraie)

=

Entité spécifique particulièrement à risque
d'évolution respiratoire défavorable

Conclusion = Message-clé

= Multimorbidité atopique

= Maladie atopique systémique

= Risque d'évolution vers un asthme allergique
sévère

= Centre expert