



Article scientifique

Article

2021

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Dermatologie: Passage de la dermatite atopique au psoriasis - et retour

Boehncke, Wolf-Henning; Stalder Monney, Romaine; Brembilla, Nicolo

How to cite

BOEHNCKE, Wolf-Henning, STALDER MONNEY, Romaine, BREMBILLA, Nicolo. Dermatologie: Passage de la dermatite atopique au psoriasis - et retour. In: Revue médicale suisse, 2021, vol. 17, n° 723, p. 184–187.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:159869>

Dermatologie

Passage de la dermatite atopique au psoriasis – et retour

Pr WOLF-HENNING BOEHNCKE^a, ROMAINE STALDER^b et Dr NICOLÒ COSTANTINO BREMBILLA^b

Rev Med Suisse 2021; 17: 184-7

La dermatite atopique et le psoriasis sont deux maladies qui semblaient distinctes cliniquement et pathogéniquement. L'introduction de thérapies ciblées bloquant des étapes clés dans leurs voies pathogéniques respectives a permis d'améliorer considérablement leurs traitements. Cependant, il est important de noter que l'application d'une thérapie spécifique pour l'une de ces deux maladies peut occasionnellement déclencher le début de l'autre. Cette observation permet de mieux comprendre la pathophysiologie de ces deux maladies et a un impact direct sur leur prise en charge.

Switching from atopic dermatitis to psoriasis – and back

Atopic dermatitis and psoriasis are two diseases that are thought to be distinct from each other, both clinically as well as pathogenetically. Substantial progress has been made in their treatment through the introduction of targeted therapies, blocking key steps in the respective pathogenetic pathways. Interestingly, introduction of a specific therapy for one of these diseases can occasionally trigger onset of the other. This observation helps to better understand the pathophysiology of both diseases and directly impacts their management.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Un homme de 60 ans, légèrement obèse, connu pour une rhinite allergique, un asthme bronchique et des niveaux élevés d'immunoglobuline E, est suivi depuis plus de 5 ans à notre consultation. Il a été traité par son médecin de famille pour une dermatite atopique, avec des dermocorticoïdes. Le patient présentait d'abord des manifestations étendues de démangeaisons, souvent des vésicules papillaires excoriées sur le tronc et les extrémités, formant des patches nummulaires. Après un diagnostic d'eczéma nummulaire, donc une manifestation clinique classique de dermatite atopique, une photothérapie a été initiée. Elle a permis une amélioration substantielle. Au cours des années, le patient a développé des éruptions régulières. Par conséquent, la ciclosporine A et par la suite le méthotrexate ont été introduits mais n'ont pas permis de contrôler la maladie à long terme. Finalement, le dupilumab (un biologique approuvé pour le traitement de la dermatite atopique) a été utilisé. Avec ce traitement, les

symptômes (notamment les démangeaisons) ont graduellement augmenté et l'apparence clinique des lésions a changé, se transformant en plaques: les bras étaient plus fortement affectés que le tronc et les jambes. Une biopsie a montré des changements histologiques caractéristiques du psoriasis et le traitement a été remplacé par le sécukinumab, entraînant une amélioration à long terme.

À ce jour, au moins 4 patients chez qui le traitement de la dermatite atopique avec le dupilumab a induit une éruption psoriasique ont été documentés: Tracey et coll. ont décrit le cas d'un patient peut-être mal diagnostiqué pour une dermatite atopique, qui a présenté une éruption pendant le traitement de dupilumab, suivie d'une amélioration sous méthotrexate.¹ Safa et coll. ont observé l'apparition d'un psoriasis modéré après deux mois de thérapie avec le dupilumab, répondant bien aux dermocorticoïdes malgré la poursuite du traitement.² De même, un patient avec un psoriasis en gouttes a été traité par des dermocorticoïdes sans interrompre le dupilumab.³ Finalement, Sennner et coll. ont rapporté le cas d'un patient qui a développé un psoriasis très étendu, nécessitant l'arrêt du traitement de dupilumab et l'introduction d'une combinaison de stéroïdes topiques et systémiques.⁴

Il est intéressant de noter que le phénomène opposé, c'est-à-dire le passage phénotypique à la dermatite chez des patients traités pour un psoriasis, est également documenté: Al-Janabi et coll. ont écrit une revue systématique à partir d'études rapportant des dermatites chez des patients traités avec des biologiques pour des psoriasis chroniques en plaques.⁵ Sur 24 études, 92 patients ont pu être identifiés. Les biologiques respectifs utilisés étaient les inhibiteurs du TNF α , l'adalimumab, l'éta nercept et l'infliximab; les inhibiteurs de l'interleukine (IL)-17A, ixékizumab et sécukinumab, ainsi que l'inhibiteur des IL-12/IL-23, l'ustékinumab.

BASES PATHOGÉNIQUES

Traditionnellement, la dermatite atopique et le psoriasis sont considérés comme des maladies distinctes, avec une pathogénèse sous-jacente qui exclut virtuellement la présence de ces deux maladies chez le même patient^{6,7} (figure 1).

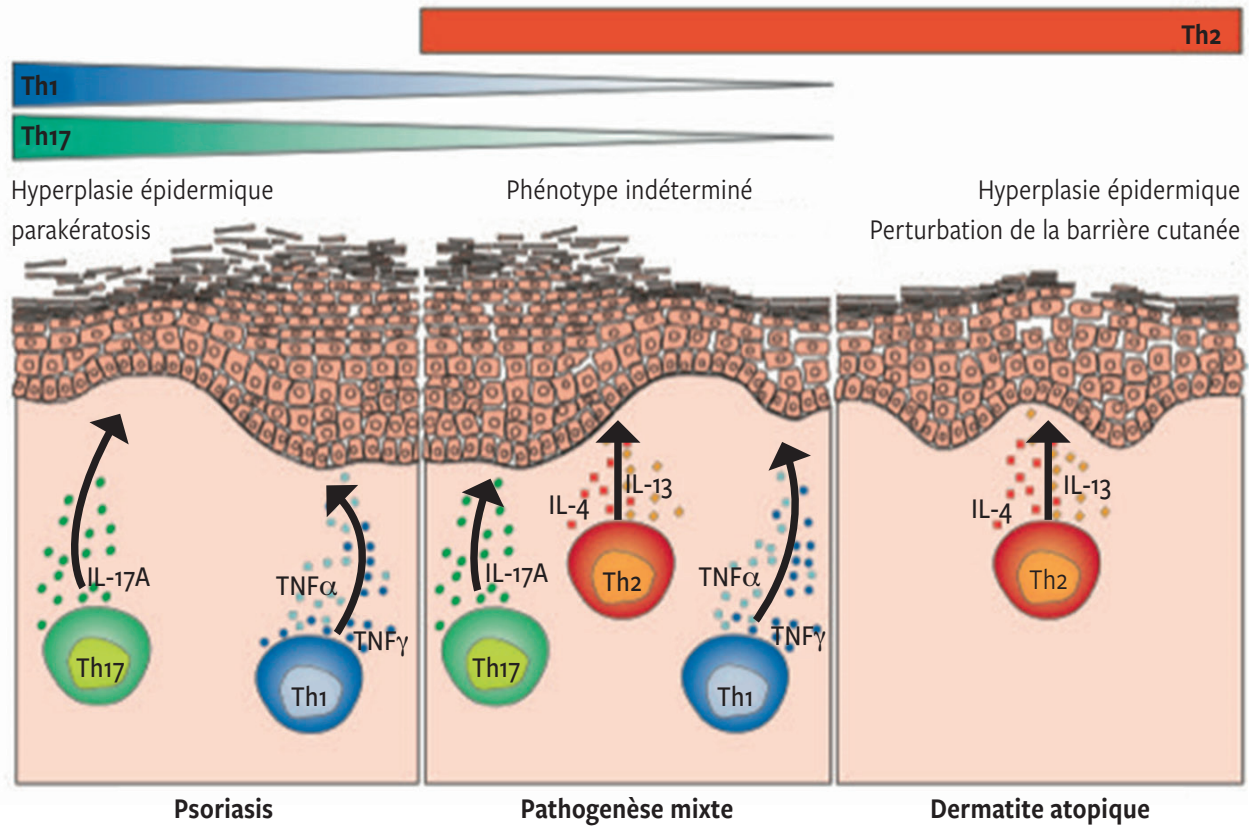
La dermatite atopique apparaît souvent précocement dans la vie du patient; elle est fréquemment associée à une rhinite allergique et/ou un asthme bronchique, les deux autres manifestations cliniques d'une prédisposition génétique, appelée «atopie» qui – parmi d'autres – comprend des mutations de la filaggrine, une protéine d'importance clé pour le fonctionnement de la barrière épidermique. Alors que la maladie est

^aService de dermatologie et vénéréologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^bDépartement de pathologie et immunologie, CMU, Université de Genève, 1211 Genève 4
wolf-henning.boehncke@hcuge.ch | romaine.stalder@unige.ch
nicolo.bremilla@unige.ch

FIG 1

Changement de paradigme

Alors que la dermatite atopique et le psoriasis ont été longtemps considérés comme des maladies pratiquement exclusives, les évidences en faveur de l'idée d'une inflammation cutanée chronique s'accumulent, avec ces maladies marquant les extrêmes.



(Adaptée des réf.^{12,13}).

souvent aiguë chez les enfants et les adolescents, affectant fréquemment le visage et les zones d'extension des extrémités, elle devient plus chronique chez les adultes, touchant typiquement le visage et les zones de flexion des coudes et des genoux. La présence, mentionnée plus haut, de mutations de la filaggrine est un argument clé pour l'hypothèse de sa pathogenèse de «l'extérieur vers l'intérieur», suggérant que c'est une dysfonction de la barrière épidermique qui cause le développement des lésions. Par opposition, l'hypothèse appelée «de l'intérieur vers l'extérieur» suggère que c'est la fonction biaisée de la réponse immunitaire primaire, conduite par les cellules T auxiliaires (T Helper (TH))² et par leurs cytokines, notamment les IL-4 et IL-13, qui en est le moteur.

En revanche, le psoriasis montre une augmentation linéaire de la prévalence, ses caractéristiques cliniques étant des plaques rouges bien démarquées, squameuses, localisées typiquement sur les sites d'extension des coudes et des genoux. D'autres sites de prédilection comprennent la tête, l'ombilic et la région sacrale. Le psoriasis est considéré comme une maladie à médiation immunitaire avec les TH1 et les TH17 comme cellules effectrices majeures. La signature des cytokines des TH17 comprend l'IL-17A et le TNFα. Ce dernier sert d'activateur des cellules dendritiques qui, à leur tour, produisent de l'IL-23, importante pour l'activation et la

survie des cellules TH17 dans le psoriasis. L'IL-23 agit également en synergie avec l'IL-17A pour induire l'expression d'un profil de gènes caractéristiques des kératinocytes psoriasiques.

L'évidence clinique en faveur de l'idée que la dermatite atopique et le psoriasis sont induits par les cellules TH2 et par les TH1 et TH17 respectivement vient d'études cliniques utilisant des thérapies ciblées, notamment des biologiques (**tableau 1**). Le premier biologique approuvé pour la dermatite atopique est le dupilumab. Il bloque les voies de signalisation des IL-4 et IL-13 et aide environ un tiers des patients à obtenir une peau «sans lésion» ou «presque sans lésion».⁸ Les biologiques bloquant l'axe IL-23/TH17 sont de plus en plus utilisés pour traiter les patients psoriasiques, la majorité d'entre eux obtenant une peau sans lésion ou presque.⁹

L'observation clinique décrite initialement, à savoir le passage de la dermatite atopique au psoriasis ou vice versa induit par une thérapie ciblée spécifique interférant avec une étape pathogénique clé de la maladie initiale, est généralement expliquée par un changement de l'état fonctionnel du système immunitaire. Le blocage des IL-4 et IL-13 dans la dermatite atopique inhibe la fonction cellulaire des TH2, mais n'affecte pas les axes IL-23/TH17 et TH1, ni la fonction cellulaire des

TABEAU 1 Efficacités doubles

De nombreuses thérapies anti-inflammatoires systémiques, recommandées dans les manuels de traitement respectifs,^{18,19} sont efficaces dans la dermatite atopique, le psoriasis, ou les deux.

DA: dermatite atopique; IL: interleukine; PDE4: phosphodiesterase 4.

Traitement	Mode d'action	Recommandé pour traiter la DA	Recommandé pour traiter le psoriasis	Commentaire
Aprémilast	Inhibiteur de PDE4	Non	Oui	
Azathioprine	Immunosuppresseur non spécifique	Oui	Non	Hors indication
Ciclosporine A	Inhibition des cellules T	Oui	Oui	
Esters d'acide fumarique	Effets multiples	Non	Oui	
Méthotrexate	Effets multiples	Oui	Oui	Hors indication dans la DA
Mycophénolate mofétil	Inhibition de la prolifération des cellules B et T	Oui	Non	Hors indication
Photothérapie	Mort cellulaire et régulation immunitaire	Oui	Oui	
Adalimumab	Inhibition du TNF α	Non	Oui	
Étanercept	Inhibition du TNF α	Non	Oui	
Infliximab	Inhibition du TNF α	Non	Oui	
Ustékinumab	Inhibition des IL-12/23	Non	Oui	Quelques évidences pour une efficacité dans la DA ¹⁷
Ixékizumab	Inhibition d'IL-17A	Non	Oui	
Sécukinumab	Inhibition d'IL-17A	Non	Oui	
Dupilumab	Inhibition d'IL-4/13	Oui	Non	

TH17. En revanche, le blocage de l'axe IL-23/TH17, soit directement en utilisant des anticorps se liant à l'IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, ustékinumab), soit indirectement via le blocage du TNF α (adalimumab, étanercept, infliximab), n'altérera pas la fonction cellulaire des TH2. Le phénotype basculera en conséquence.

CONSÉQUENCES CONCEPTUELLES

Le phénomène caractérisant le basculement de phénotype de la maladie, de la dermatite atopique vers le psoriasis ou vice versa, à travers le changement de l'état fonctionnel du système immunitaire du patient, plaide contre le paradigme traditionnel de ces deux maladies s'excluant virtuellement l'une l'autre. Cependant, ce phénomène reste un événement rare qui peut se manifester uniquement chez des individus ayant une prédisposition génétique à développer ces deux maladies. Des analyses génétiques globales existent; elles pointent largement vers des patrimoines génétiques distincts.¹⁰ Or, il est bien accepté qu'un patient puisse souffrir des deux maladies en même temps. La dichotomie pathogénique reste toujours vraie, même au niveau individuel, puisque des sous-types de cellules T distincts peuvent être trouvés dans les lésions eczémateuses et psoriasiques présentes chez un même patient.¹¹

Plus récemment, des évidences ont été accumulées en faveur du scénario décrit plus haut, représentant les deux extrêmes de ce qui apparaît comme un spectre de voies inflammatoires plutôt que deux situations complètement séparées¹² (figure 1). Le simple fait que le dupilumab mène à l'obtention d'une peau sans lésion ou presque chez «seulement» un tiers

des patients, alors que les biologiques modernes arrivent à ce résultat chez la grande majorité de ceux souffrant de psoriasis, suggère qu'il doit exister plus d'une voie essentielle conduisant à la dermatite atopique. Ceci devient encore plus évident si l'on compare différents groupes ethniques: alors que les cellules TH2 jouent un rôle important dans tous les groupes, les cellules TH17 semblent être plus importantes chez les Asiatiques comparés aux Caucasiens et les cellules TH1 semblent être plus importantes chez les Caucasiens que chez les premiers.¹³ En conclusion, certains patients avec une dermatite atopique pourraient bien souffrir d'une maladie présentant des similarités pathogéniques importantes avec le psoriasis. Et l'hypothèse selon laquelle les bases génétiques de la dermatite atopique et du psoriasis semblaient relativement distinctes pourrait être revisitée en pratiquant des analyses globales similaires, en étudiant séparément ces maladies dans différents groupes ethniques.

L'observation de ces deux maladies devenant manifestes chez le même individu est moins surprenante si l'on prend en compte le fait que de nombreux composants du système immunitaire jouent un rôle plus général que prévu dans la physiologie et la pathophysiologie. Comme mentionné plus haut, il n'est plus valide de définir la dermatite atopique comme une maladie TH2 et le psoriasis comme une maladie TH1. Un autre exemple vient des IL-17E/IL-25 considérées auparavant comme cliniquement importantes uniquement dans le contexte de la dermatite atopique. Des données récentes indiquent un rôle des IL-17E/IL-25 dans le psoriasis¹⁴ et également dans d'autres atteintes cutanées inflammatoires (avec un infiltrat inflammatoire riche en neutrophiles comme dénominateur commun),¹⁵ ainsi que dans l'homéostasie de l'épiderme en général.¹⁶

CONCLUSION

L'adaptation des concepts pathogéniques est scientifiquement intéressante, mais elle a surtout des conséquences immédiates sur la pratique clinique.

- Premièrement, nous devons être conscients du fait que le passage phénotypique de la dermatite atopique au psoriasis et vice versa peut être induit par une thérapie spécifique utilisée pour le phénotype initial, faisant de ce phénomène un événement indésirable rare mais possible.
- Deuxièmement, nous devons évaluer plus attentivement les patients présentant une manifestation atypique de la dermatite atopique ou du psoriasis. En réalité, alors que la plupart des cas peuvent être rapidement diagnostiqués cliniquement, la difficulté d'interpréter certaines manifestations existe, comme en témoignent les termes utilisés tels que «séborrhéique», «psoriasis eczématisé», ou «eczéma psoriasiforme», soulignant le fait qu'un patient peut présenter des caractéristiques des deux maladies (comme indiqué ci-dessus : certains patients peuvent effectivement souffrir des deux maladies en même temps!).
- Troisièmement, si les patients ne peuvent être classifiés dans l'une ou l'autre maladie, l'utilisation de thérapies à mode d'action large (par exemple, la ciclosporine A, le méthotrexate, les photothérapies) peut être une solution pragmatique (**tableau 1**). À long terme, les médicaments modernes avec un mode d'action très spécifique peuvent être utilisés pour traiter les deux maladies, à condition d'être capables de catégoriser correctement les patients. Par exemple, les médicaments bloquant l'axe IL-23/TH17 peuvent être efficaces pour traiter le psoriasis et la dermatite atopique, puisqu'un sous-groupe important de patients peut souffrir d'une dermatite, médiée par les cellules TH1/TH17 plutôt que par les TH2.¹⁷
- Quatrièmement, il semble évident maintenant que le succès des biologiques dans le psoriasis ne se répétera pas dans la dermatite atopique, parce que le psoriasis est largement dirigé par une voie pathogénique dominante, alors que plusieurs voies importantes existent dans la dermatite atopique. Par conséquent, le concept de médecine personnalisée sera plus adéquat pour les patients souffrant de dermatite atopique.

Ce que l'on savait déjà

- La dermatite atopique et le psoriasis sont caractérisés par des prédispositions génétiques et des voies pathogéniques apparemment distinctes.
- En dépit de ces différences, les deux maladies peuvent se manifester chez le même individu, parfois en même temps.

Ce que cela apporte de nouveau

- Les thérapies ciblées modernes peuvent faire basculer le phénotype clinique de la dermatite atopique vers celui du psoriasis et vice versa.
- La pathogenèse de la dermatite atopique varie entre les différents groupes ethniques et pointe vers de nombreuses voies pathogéniques importantes (plutôt qu'une seule voie clé comme dans le cas du psoriasis).
- L'ensemble de ces observations suggère que les deux maladies représentent les extrêmes d'un spectre d'inflammation cutanée chronique plutôt que deux entités complètement séparées.

Conflit d'intérêts : Le Pr Wolf-Henning Boehncke a reçu des honoraires comme orateur ou conseiller pour les compagnies suivantes : Abbvie, Almirall, Celgene, Janssen, Leo, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB. Le Pr Wolf-Henning Boehncke et le Dr Nicolò Costantino Brembilla ont reçu un financement de recherche par Pfizer. L'autre auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les médecins utilisant des thérapies ciblées pour la dermatite atopique ou le psoriasis doivent être conscients de la possibilité d'induire un changement phénotypique
- L'utilisation de thérapies à larges modes d'action est conseillée chez les patients pour qui il est difficile d'obtenir un diagnostic clair

1 Tracey EH, Elston C, Feasel P, et al. Erythrodermic presentation of psoriasis in a patient treated with dupilumab. *JAAD Case Rep* 2018;4:708-10.

2 Safa G, Paumier V. Psoriasis induced by dupilumab therapy. *Clin Exp Dermatol* 2019;44:e49-e50.

3 Gori N, Caldarola G, Pirro F, Simone C, Peris K. A case of guttate psoriasis during treatment with dupilumab. *Dermatol Ther* 2019;32:e12998.

4 Senner S, Eicher L, Aszodi N, et al. [Psoriasis in dupilumab-treated atopic dermatitis]. *Hautarzt* 2020;71:383-6.

5 Al-Janabi A, Foulkes AC, Mason K, et al. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:1440-8.

6 *Weidinger S, Novak N. Atopic

dermatitis. *Lancet* 2016;387:1109-22.

7 *Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386:983-94.

8 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.

9 Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1616-26.

10 Baurecht H, Hotze M, Brand S, et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. *Am J Hum Genet* 2015 ;96:104-20.

11 Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, et al. Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med*

2011;365:231-8.

12 Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol* 2017;48:68-73.

13 **Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124:28-35.

14 Senra L, Stalder R, Martinez DA, et al. IL-17E (IL-25) Enhances Innate Immune Responses during Skin Inflammation. *J Invest Dermatol* 2016;136:1970-80.

15 Senra L, Mylonas A, Kavanagh RD, et al. IL-17E (IL-25) Enhances Innate Immune Responses during Skin Inflammation. *J Invest Dermatol* 2019;139:1732-42.e17.

16 *Borowczyk J, Buerger C, Tadjrischi N, et al. IL-17E (IL-25) and IL-17A Differen-

tially Affect the Functions of Human Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2020;140:1379-89.e2.

17 Wu J, Guttman-Yassky E. Efficacy of biologics in atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20:525-38.

18 Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:850-78.

19 Nast A, Amelunxen L, Augustin M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update – Short version part 1 – Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16:645-69.

* à lire

** à lire absolument