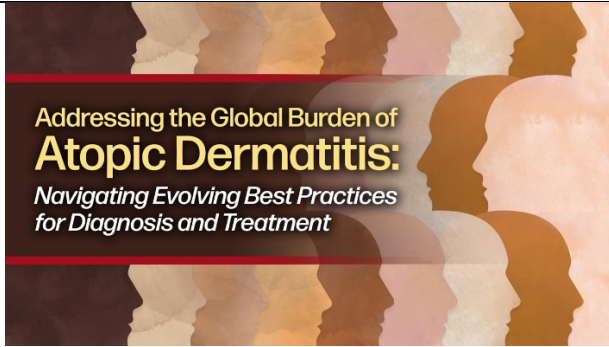
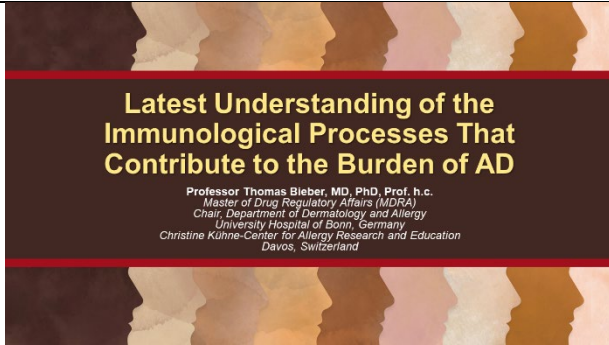




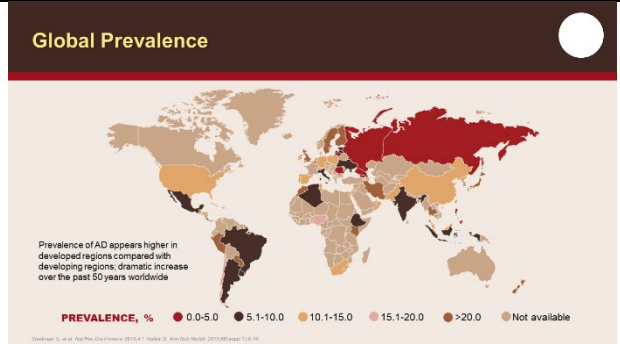
# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

1	 <p><b>Addressing the Global Burden of Atopic Dermatitis:</b> <i>Navigating Evolving Best Practices for Diagnosis and Treatment</i></p>	<p>Bonjour, je m'appelle Thomas Bieber, je suis dermatologue et allergologue à l'Université de Bonn, en Allemagne, et je vous souhaite la bienvenue à cette série de présentations intitulée « Addressing the Global Burden of Atopic Dermatitis » (Combattre la dermatite atopique au niveau mondial).</p>
2	 <p><b>Latest Understanding of the Immunological Processes That Contribute to the Burden of AD</b></p> <p>Professor Thomas Bieber, MD, PhD, Prof. h.c. Master of Drug Regulatory Affairs (MDRA) Chair, Department of Dermatology and Allergy University Hospital of Bonn, Germany Christine Kühne-Center for Allergy Research and Education Davos, Switzerland</p>	<p>Dans cette présentation, j'aborderai les différents aspects de la dermatite atopique et les mécanismes immunologiques responsables de cette affection.</p>
3	 <p><b>Epidemiology</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Atopic dermatitis (AD), also known as eczema or atopic eczema</li><li>15%-20% of children and 3%-10% of adults in high-income countries</li><li>Characterized by pruritus, recurrent lesions, and heterogeneous clinical phenotype</li><li>Can occur at any age, but usually onset in early childhood (3-6 months)</li></ul>  <p><small>Langan SM, et al. JAMA. 2020;323:141-150. Images obtained with permission from Corbis/Bettmann for educational purposes only.</small></p>	<p>Comme vous le savez certainement, il s'agit de la maladie inflammatoire chronique de la peau la plus courante en dermatologie, après le psoriasis. Également appelée eczéma ou eczéma atopique, c'est l'affection la plus fréquente. Elle touche, je dirais, un quart des enfants ou des nouveau-nés et descend à 3 à 10 % de la population adulte. Cela est dû, principalement, à ce phénomène très étrange de rémission spontanée qui se produit dans l'enfance, entre, disons, 5 et 10 ans. La maladie elle-même se caractérise par un prurit assez important avec des lésions récurrentes et des poussées. À mon sens, le</p>

## Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>plus important pour le corps médical, est de comprendre que ce trouble est un phénotype clinique très hétérogène. Ainsi, en règle générale, elle apparaît dans la petite enfance, entre 3 et 6 mois, mais elle peut aussi se manifester plus tard, entre 2 et 6 ans. Chez certains patients, la maladie peut également apparaître à l'adolescence. Par ailleurs, dans l'ensemble, 20 % des patients commencent à souffrir de cette maladie à l'âge adulte.</p>
4	 <p><b>Global Prevalence</b></p> <p>Prevalence of AD appears higher in developed regions compared with developing regions; dramatic increase over the past 50 years worldwide</p> <p><b>PREVALENCE, %</b> ● 0.0-5.0 ● 5.1-10.0 ● 10.1-15.0 ● 15.1-20.0 ● &gt;20.0 ● Not available</p> <p><small>Stallman, S., et al. <i>Acta Derm Venereol</i> 2014; 94: 103-108</small></p>	<p>En ce qui concerne la prévalence globale, nous disposons d'un certain nombre de données et d'études. Par exemple, l'étude ISAAC a permis d'analyser l'incidence et la prévalence de la maladie dans différents pays. Vous voyez ici que la prévalence semble être faible, notamment en Russie, alors qu'elle est assez importante dans d'autres pays, en particulier dans les pays occidentaux. Voilà la situation actuelle. Nous constatons une augmentation spectaculaire au cours des 40 à 50 dernières années.</p>

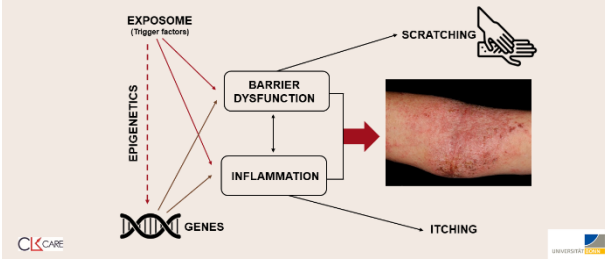
# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

5	<div style="background-color: #f0f0f0; padding: 10px; border: 1px solid #ccc;"> <h3 style="text-align: center; background-color: #800000; color: white; padding: 5px;">Burden of Atopic Dermatitis</h3> <div style="display: flex; flex-direction: column; gap: 10px;"> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Physical symptoms<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Itch</li> <li>•Pain</li> <li>•Loss of sleep</li> <li>•Effects greater in patients with moderate/severe AD and among those with inadequately controlled disease</li> <li>•Comorbidities: atopic (eg, asthma, food allergy, rhinitis) and non-atopic (eg, psychoneurologic, cardiovascular)</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Socioemotional<sup>3,4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Stigmatization, social isolation</li> <li>•Optic: leisure restricted</li> <li>•Relationships, sexuality</li> <li>•Anxiety/depression</li> <li>•Restricted career opportunities</li> <li>•Impaired life achievements</li> <li>•Emotional factors and/or stress commonly reported triggers of AD symptoms</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Caregivers<sup>5</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Disruption of family time</li> <li>•Loss of sleep</li> <li>•Financial worries</li> <li>•Decreased productivity</li> <li>•Anxiety and depression</li> <li>•Care coordination</li> <li>•Diminished relationships between partners</li> </ul> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p><b>Socioeconomic<sup>6,7</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Total annual costs in the United States estimated to be \$5.3 billion in 2015</li> <li>•Total annual cost of moderate to severe AD in Europe is €50 billion</li> <li>•Increased healthcare utilization</li> <li>•Higher personal costs</li> <li>•More sick days and reduced work performance</li> </ul> </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <sup>1</sup> Simpson EL, et al. <i>JAMA Dermatol</i> 2015;151:905-912. <sup>2</sup> Staehling A. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2016;112:144-151. <sup>3</sup> Fisher A, et al. <i>J Clin Dermatol</i> 2015;13:121-125.  <sup>4</sup> Simpson EL, et al. <i>Clin Dermatol</i> 2015;13:121-125. <sup>5</sup> Chakrabarti A, et al. <i>Dermatol</i> 2002;21:225-227. <sup>6</sup> Dsouza AJ, et al. <i>J Invest Dermatol</i> 2017;127:28-33.  <sup>7</sup> Jansen SM, et al. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2012;26:1047-1050.         </p> </div>	<p>La maladie elle-même est bien connue pour présenter un impact considérable pour ces patients, notamment en raison de la sensation de démangeaison, qui entraîne une perte de sommeil. Elle présente un certain nombre de comorbidités, de sorte que des troubles atopiques, tels que l'asthme, les allergies alimentaires et la rhinite, ainsi que des comorbidités non atopiques (troubles psychoneurologiques et cardiovasculaires, par ex.), peuvent apparaître au cours de l'évolution de la dermatite atopique. Certains aspects socio-émotionnels sont à prendre en compte, notamment la stigmatisation de ces patients, plus spécifiquement lorsque certaines zones comme le visage et les mains sont particulièrement touchées. Pour les soignants, la dermatite atopique représente parfois un problème majeur pour les enfants de la famille. Il n'est pas rare que cette maladie perturbe la vie de famille et qu'elle entraîne des problèmes financiers pour les patients ou les soignants en ce qui concerne la prise en charge de cette maladie, comme le montrent les aspects socio-économiques. Pour vous donner un aperçu de la situation, le coût annuel total du traitement</p>
---	--	---

## Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>des cas de dermatite atopique modérée à sévère en Europe est estimé à 30 milliards d'euros.</p>
<p>6</p>	<p><b>Putting Complex Gene-Gene and Gene-Environment Interactions in a Nutshell</b></p>  <p>The diagram shows a flowchart where 'EXPOSOME (Trigger factors)' and 'EPIGENETICS' (indicated by a red dashed line) influence 'BARRIER DYSFUNCTION' and 'INFLAMMATION'. 'GENES' (represented by a DNA helix) also influence these components. 'BARRIER DYSFUNCTION' leads to 'INFLAMMATION', which in turn leads to 'ITCHING' and 'SCRATCHING'. A photograph of a patient's skin with eczema is shown, with arrows pointing to the 'ITCHING' and 'SCRATCHING' labels. Logos for 'CKCARE' and 'UNIVERSITÄT DUISBURG ESSEN' are visible at the bottom of the diagram.</p>	<p>Lorsque j'explique la maladie à mes patients, voici le schéma type que je leur montre. J'essaie les informer de manière très simple en leur montrant où se situent les problèmes. Ils se posent d'abord au niveau des gènes qui, d'une part, codent le dysfonctionnement de la barrière et, d'autre part, sont responsables d'un certain nombre de structures immunologiques impliquées dans le développement de l'inflammation. Il y a aussi l'exposome ou les facteurs environnementaux déclencheurs qui peuvent jouer un rôle et qui sont également capables d'interagir avec les systèmes immunitaires par le biais du dysfonctionnement de la barrière cutanée, mais aussi en termes de régulation épigénétique. Nous pensons ces éléments pourraient être intéressants pour la recherche dans les prochaines décennies. En ce qui concerne les symptômes, le fait de se gratter est un élément très important et constitue le principal symptôme chez la plupart des patients. Ce symptôme résulte, bien sûr, de l'intense</p>

# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>sensation de démangeaison que ressentent la plupart des patients et est déclenchée par une réaction inflammatoire.</p>														
<p>7</p>	<div data-bbox="443 517 1059 857"> <h3 style="background-color: #2c3e50; color: white; padding: 5px;">Environmental Factors/Exposome</h3> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>In utero</b></td> <td>Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>Skin exposures</b></td> <td>Irritants and pruritogens</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>Early life exposure to dirt and pathogens</b></td> <td>Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>Skin flora</b></td> <td><i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>Climate</b></td> <td>Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>Air pollutants</b></td> <td>Outdoor and indoor pollutants</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #f3f3f3;"><b>Other</b></td> <td>Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics</td> </tr> </table> <p style="font-size: 8px; margin-top: 5px;">© Arnold, <i>Staphylococcus aureus</i>. Baker, S. <i>Arch Fam Med</i>. 2015;18(1):1-16. Kuster S, Steinhilber J. <i>Expert Rev Clin Immunol</i>. 2017;11:11-20.</p> </div>	<b>In utero</b>	Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics	<b>Skin exposures</b>	Irritants and pruritogens	<b>Early life exposure to dirt and pathogens</b>	Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus	<b>Skin flora</b>	<i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i>	<b>Climate</b>	Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation	<b>Air pollutants</b>	Outdoor and indoor pollutants	<b>Other</b>	Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics	<p>En ce qui concerne les facteurs environnementaux ou l'exposome, nous savons qu'un certain nombre de facteurs différents jouent un rôle, en particulier l'exposition de la peau à des irritants et à des pruritogènes en tout début de maladie. La question, très médiatisée dirais-je, du microbiome, c'est-à-dire la flore cutanée et sa composition, fait actuellement l'objet de nombreux débats. Le rôle réel du staphylocoque doré (<i>Staphylococcus aureus</i>) semble être prépondérant et apparaît de façon plus visible dans la population pédiatrique que dans la population adulte. Bien entendu, les polluants atmosphériques peuvent jouer un rôle en tant que facteurs déclencheurs. Enfin, le tabagisme est bien connu comme étant un facteur déclencheur et un facteur environnemental important au regard de nombreuses études épidémiologiques.</p>
<b>In utero</b>	Maternal stress, cigarette smoke, antibiotic exposure, alcohol consumption, omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids, and probiotics															
<b>Skin exposures</b>	Irritants and pruritogens															
<b>Early life exposure to dirt and pathogens</b>	Farm and rural living, manure or microbial exposure in home, bacterial endotoxins, helminths, Herpesviridae, farm animals, dogs, unpasteurized milk, early day care, chickenpox infection, and respiratory syncytial virus															
<b>Skin flora</b>	<i>S. aureus</i> and microbial diversity and <i>Malassezia</i>															
<b>Climate</b>	Temperature, humidity, ultraviolet radiation, and precipitation															
<b>Air pollutants</b>	Outdoor and indoor pollutants															
<b>Other</b>	Cigarette smoking, water hardness, urban living, diet and adiposity, breastfeeding, probiotics, and prebiotics															

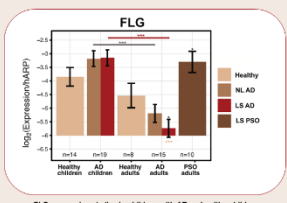
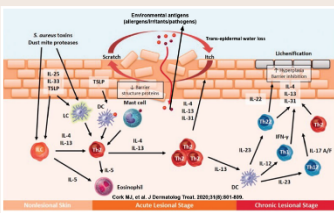
# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

<p>8</p>	<p><b>Genetic Factors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>More than 30 genetic loci have been linked to AD across different populations</li> <li>Loss of function mutations in the <i>FLG</i> gene are a major predisposing factor</li> </ul>	<p>En ce qui concerne les facteurs génétiques, comme je l'ai déjà mentionné, deux catégories de gènes sont pertinentes. La première catégorie comprend les gènes pertinents pour la question de la fonction de barrière cutanée, comme le montre la partie gauche de la diapositive. En particulier la filaggrine, qui est la plus importante et qui est détectée chez environ 50 % des patients dans le monde entier. D'autre part, il existe également des gènes candidats liés à un certain nombre de structures, notamment les récepteurs de type Toll, mais aussi les cytokines, les cytokines pro-inflammatoires et d'autres chimiokines qui sont importantes pour notre compréhension de l'immunologie de cette maladie.</p>
<p>9</p>	<p><b><i>FLG</i> Loss of Function Mutations and AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Occur in up to 40% of patients with AD,<sup>1</sup> with distinct mutations observed in different populations<sup>2,3</sup></li> <li>Associated with increased risk of severe AD with earlier onset, longer persistence, and skin infections, particularly homozygous mutations<sup>4</sup></li> <li><i>FLG</i> expression correlates with eczema risk<sup>5</sup></li> </ul>	<p>Quant à la mutation de la filaggrine, nous savons qu'elle est extrêmement importante car elle est présente chez une grande partie des patients. Elle est associée à un risque accru de dermatite atopique sévère. Mais ce n'est pas tout, elle est aussi fortement associée à la persistance de la maladie, aux infections cutanées, et nous savons bien que ces patients présentent un risque élevé de développer une allergie</p>

# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

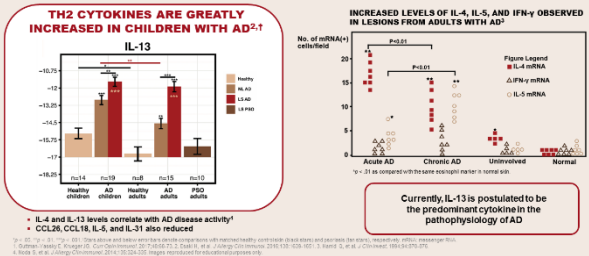
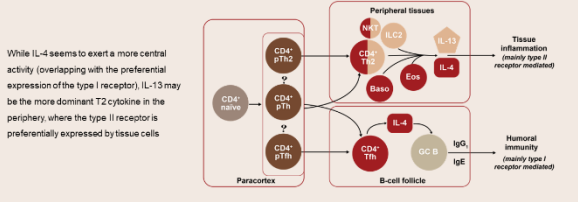
Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>alimentaire et d'autres comorbidités.</p>
<p>10</p>	<p><b>FLG Loss of Function Mutations and AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>However, the pathophysiology of AD goes beyond FLG mutations...<sup>1,2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Japanese and Korean patients have lower frequency of FLG mutations than Western patients<sup>3,4</sup></li> <li>Approximately 40% of individuals with FLG-null alleles do not show characteristics of AD<sup>5</sup></li> <li>FLG expression is reduced in patients with AD even with no FLG mutation                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Upregulation of IL-4 and IL-13 lowers FLG expression, which leads to skin barrier defects<sup>6,7</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>  <p>FLG expression similar in children with AD vs healthy children, challenging the notion of FLG as central for disease initiation<sup>8</sup></p>	<p>La mutation de la filaggrine est une chose. Mais nous savons que la physiopathologie de la dermatite atopique va au-delà de la mutation de la filaggrine. Un certain nombre de variantes génétiques et de mutations sont connues pour être très différentes selon les divers types de populations analysées et également selon l'âge des patients, adultes ou enfants. L'expression de la filaggrine est similaire chez les enfants atteints de dermatite atopique et chez les enfants sains, ce qui remet en question la notion de la mutation de la filaggrine comme élément central du déclenchement de la maladie.</p>
<p>11</p>	<p><b>Skin Barrier Dysfunction</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Considered to be the first step in AD development</li> <li>Penetration of environmental antigens results in interaction with local immune cells and release of AD-related pro-inflammatory cytokines</li> <li>Immune dysregulation and increase in type 2 responses contribute to simplify skin barrier defects and AD phenotype</li> </ul> 	<p>D'autres gènes peuvent être responsables de ce phénomène. C'est ce qui est décrit ici. Le dysfonctionnement de la barrière cutanée est évidemment important car il permet la pénétration d'un certain nombre d'allergènes et d'irritants environnementaux. Et tous les types de pathogènes sont alors capables de passer à travers la barrière cutanée défaillante et d'interagir directement avec</p>



# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

## Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

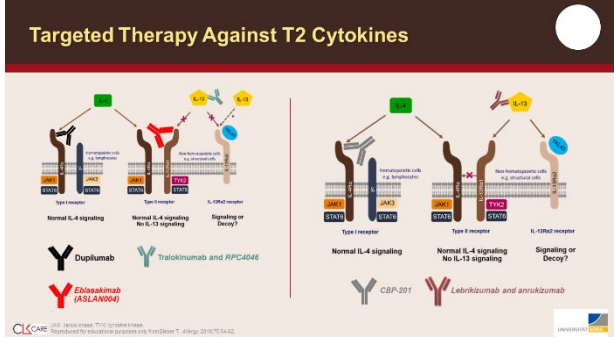
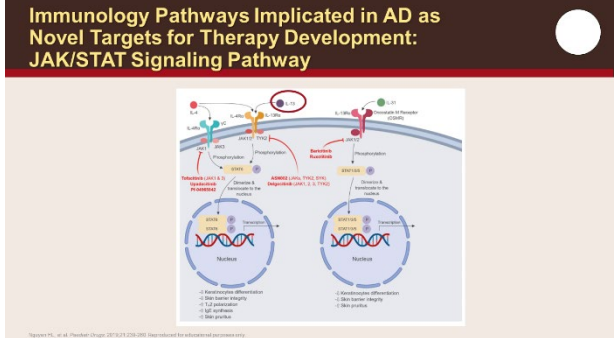
		le système immunitaire local.
12	<p><b>Question</b></p> <p>Which cytokine(s) is known to play a key role in the inflammation associated with AD?</p> <p>A. IL-2 B. IL-13 C. IL-6 D. IL-10</p>	L'une des premières questions est la suivante : Quelle cytokine est connue pour jouer un rôle clé dans l'inflammation associée à la dermatite atopique ? Vous avez le choix entre quatre possibilités : IL-2, IL-13, IL-6 et IL-10. Bien sûr, la réponse est IL-13.
13	<p><b>AD Has a Strong Th2 Component Associated With IL-4 and IL-13 Overproduction<sup>1</sup></b></p>  <p><b>TH2 CYTOKINES ARE GREATLY INCREASED IN CHILDREN WITH AD<sup>2,1</sup></b></p> <p><b>IL-13</b></p> <p><b>INCREASED LEVELS OF IL-4, IL-5, AND IFN-γ OBSERVED IN LESIONS FROM ADULTS WITH AD<sup>3</sup></b></p> <p>Currently, IL-13 is postulated to be the predominant cytokine in the pathophysiology of AD.</p>	Vous vous demanderez pourquoi l'IL-13 est si importante et pas l'IL-4 ? Tout d'abord, il existe actuellement des preuves fiables que l'IL-13 est probablement le principal moteur de l'inflammation dans la dermatite atopique. En effet, des taux élevés de cytokines peuvent être mesurés, non seulement dans la peau, mais aussi dans la circulation sanguine des patients souffrant de ce trouble spécifique. Bien sûr, d'autres cytokines peuvent être mesurées dans la peau, ainsi qu'un biomarqueur dans le système périphérique.
14	<p><b>Postulated Primary Roles of IL-4 and IL-13</b></p>  <p>While IL-4 seems to exert a more central activity (overlapping with the preferential expression of the type I receptor), IL-13 may be the more dominant Th2 cytokine in the periphery, where the type II receptor is preferentially expressed by tissue cells.</p>	Cependant, il est très probable que l'IL-4 ne joue pas le même rôle dans le système périphérique. En revanche, l'IL-4 est une cytokine exprimée principalement dans la partie centrale du système immunitaire et très





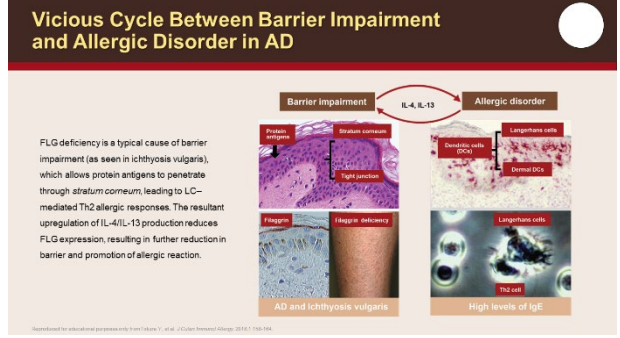
# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		stratégique, essayer d'avoir un impact, en particulier sur l'IL-13 ?
16	 <p>The diagram, titled "Targeted Therapy Against T2 Cytokines", illustrates the signaling pathways of Type I and Type II receptors. Type I receptors (IL-4 and IL-13) signal through JAK1 and JAK3, leading to STAT3 activation. Type II receptors (IL-4 and IL-13) signal through JAK1 and TYK2, leading to STAT3 and STAT6 activation. Therapeutic targets are shown: Dupilumab (anti-IL-4/IL-13), Tralokinumab and RPC4046 (anti-IL-13), Ebilasakimab (ASLAN004) (anti-IL-4), and Lebrikizumab and anukizumab (anti-IL-13). The diagram also shows the signaling of the IL-13RA2 receptor.</p>	<p>Aujourd'hui, nous avons la grande chance de disposer d'au moins deux produits biologiques qui ciblent l'IL-4 et l'IL-13, soit en se liant au récepteur, comme le dupilumab, soit en se liant à la cytokine libre, comme le tralokinumab. Cette image montre aussi clairement qu'il existe d'autres molécules en cours de développement, en particulier le lebrikizumab, qui est maintenant dans les étapes finales de l'approbation, et d'autres comme le cendakimab ou le RPC4046, qui sont également en cours de développement, ainsi que l'ebilasakimab. Le nombre de molécules ou de produits biologiques en cours de développement est intéressant. Nous sommes tous impatients de voir tous ces produits disponibles dans un avenir proche pour nos patients.</p>
17	 <p>The diagram, titled "Immunology Pathways Implicated in AD as Novel Targets for Therapy Development: JAK/STAT Signaling Pathway", shows the JAK/STAT signaling pathway. It details the activation of JAK1 and JAK3 by IL-4 and IL-13, leading to the phosphorylation of STAT3 and STAT6. This results in the nuclear translocation of these proteins, where they bind to DNA to regulate gene expression. The diagram also shows the role of the IL-13RA2 receptor in this pathway.</p>	<p>Par ailleurs, ces produits biologiques doivent être administrés par injection. Nous disposons aujourd'hui de la nouvelle génération d'inhibiteurs de la kinase JAK. Ces inhibiteurs agissent directement sur le mécanisme de transduction du signal, impliqué dans</p>

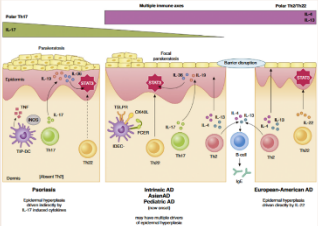
## Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>l'activité biologique, en particulier de l'IL-4 et de l'IL-13, mais aussi d'autres cytokines, comme l'IL-31, qui est principalement responsable de la sensation de démangeaison. Ces images montrent les différents types de kinases impliquées : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Pour tous ces différents types de kinases JAK, nous disposons aujourd'hui de différents types de produits : les inhibiteurs de kinases JAK, par exemple le baricitinib, qui bloque JAK1 et JAK2, ou l'upadacitinib et l'abrocitinib, qui se lie principalement ou sélectivement à JAK1. Et bien sûr, d'autres molécules moins sélectives, les inhibiteurs de la kinase pan-JAK, comme le delgocitinib, agissent également de manière efficace dans cette pathologie.</p>
18	<p><b>Vicious Cycle Between Barrier Impairment and Allergic Disorder in AD</b></p>  <p>FLG deficiency is a typical cause of barrier impairment (as seen in ichthyosis vulgaris), which allows protein antigens to penetrate through stratum corneum, leading to LC-mediated Th2 allergic responses. The resultant upregulation of IL-4/IL-13 production reduces FLG expression, resulting in further reduction in barrier and promotion of allergic reaction.</p> <p>Barrier impairment: Protein antigens, Stratum corneum, Tight junction, Filaggrin, Filaggrin deficiency, AD and ichthyosis vulgaris.</p> <p>Allergic disorder: IL-4, IL-13, Langerhans cells, Dendritic cells (DC), Dermal DC, High levels of IgE, Th2 cell.</p>	<p>Le cercle vicieux entre le dysfonctionnement de la barrière cutanée et la réaction allergique constitue un des plus gros problèmes de la dermatite atopique. Nous savons que l'altération de la barrière cutanée permet la pénétration d'un nombre considérable de substances dans la peau, ce qui leur permet d'entrer en contact direct avec les cellules présentatrices d'antigène locales, en</p>

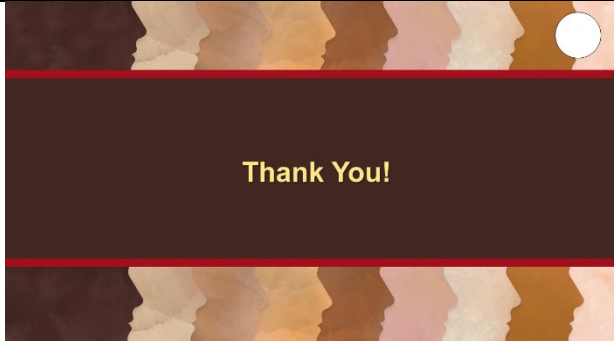
# Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>particulier les cellules de Langerhans dans l'épiderme et d'autres cellules, comme les cellules dendritiques dermiques. En association avec la mutation de la filaggrine et la réaction inflammatoire locale, cela conduit à l'activation ou à l'émergence d'une sensibilisation à médiation hygiénique qui émerge plus particulièrement de cette interaction dans la peau entre les allergènes et les cellules présentatrices d'antigènes. Puis, la présentation de l'antigène conduit, enfin, à une réponse immunitaire adaptative spécifique, y compris à la génération d'IgE spécifiques de l'allergène.</p>
<p>19</p>	<p><b>Beyond the T2 Immune Response: Evidence for Widening of the Immune Response in AD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AD skin in Asian patients has higher Th17 and lower Th1 gene expression<sup>1</sup></li> <li>Pediatric AD skin has more Th17-related cytokines and antimicrobial peptides than adult AD skin<sup>2</sup></li> <li>Intrinsic AD shows a correlation between Th17 molecules and SCORAD scores, whereas extrinsic AD shows a correlation between SCORAD scores and Th2 cytokine levels<sup>2</sup></li> </ul>  <p><small>1. Han, S. et al. Allergy Clin Immunol 2015, 125: 224-231. 2. Han, S. et al. Allergy Clin Immunol 2015, 125: 565-567. 3. Sathyanarayana, S. et al. J Allergy Clin Immunol 2013, 132: 365-370. 4. Sathyanarayana, S. et al. J Allergy Clin Immunol 2013, 132: 365-370.</small></p>	<p>Cela met en évidence le rôle de la réponse immunitaire T2 dans le contexte de la dermatite atopique. Mais nous savons maintenant que cette réponse T2 n'est pas la seule efficace. Nous savons que d'autres réponses immunitaires telles que Th22, Th17 et Th1 sont également pertinentes, en particulier dans la population asiatique où les cytokines liées à Th17 ont été mesurées en grandes quantités dans les lésions cutanées de la dermatite atopique. Dans la dermatite atopique dite intrinsèque, il pourrait également y avoir une certaine corrélation</p>

## Combattre la dermatite atopique au niveau mondial : vers une évolution des meilleures pratiques en matière de diagnostic et de traitement

Dernières connaissances sur les mécanismes immunologiques responsables de la dermatite atopique

		<p>avec la voie Th17. Mais cela n'est pas encore clair et doit être confirmé. J'espère avoir pu résumer ici les connaissances actuelles en matière d'immunologie de la dermatite atopique et donner un aperçu de la question de la réponse immunitaire T2 de base qui est suivie par l'élargissement de la réponse immunitaire dans cette question de la dermatite atopique. Cela ressemble à une sorte de marche immunologique qui offre des cibles pour des interventions pharmacologiques et le développement de nouveaux médicaments.</p>
20		<p>Je vous remercie de votre attention.</p>