

Dermatite atopique de l'adulte: de l'EBM à la pratique

Alain Taïeb

Service de dermatologie et dermatologie pédiatrique
Centre de référence des maladies rares de la peau

www.dermatobordeaux.fr

Méthode

- Revue pubmed sur Atopic Dermatitis-RCT- 3 dernières années-adulte
- Classement de 25/ 57 articles après lecture des résumés selon qualité, originalité, et applicabilité à la session d'EPU: 1 à 3
- Sélection finale: 4 articles analysés en détail pour l'EPU

Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist

Paul L. Bigliardi, MD,^{a,b} Holger Stammer, MSc,^d Gerhard Jost, MD,^c Theo Ruffli, MD,^b
Stanislaw Büchner, MD,^b and Mei Bigliardi-Qi, PhD^{a,b}
Lausanne, Basel, and Egerkingen, Switzerland; and Munich, Germany

- Limitations des approches symptomatiques actuelles du prurit
- Le prurit est un effet secondaire des opiacés
- Les antagonistes des récepteurs aux opiacés (naltrexone, naloxone) utilisés dans prurit biliaire
- Etude limitées sur dermatoses prurigineuses en particulier DA
- Effet périphérique ou central?=
méthyl naltrexone, ne passe pas BHM: effet antiprurigineux périphérique

Méthodologie

- Étude ouverte sur 18 patients permettant de retenir une indication possible dans la DA
- RCT: 40 patients DA
 - Observation basale sur 15 jours de l'intensité de 3 crises prurigineuses
 - Randomisation
 - 2 périodes avec cross-over de chacune 1 à 2 semaines pour observer 3 crises traitées par le verum (naltrexone crème à 1%) ou le placebo (émollient)
 - Produits à l'étude utilisés sans restriction en quantité
 - Paramètre d'évaluation principal: SPID (différence des sommes de VAS* prurit après – avant)

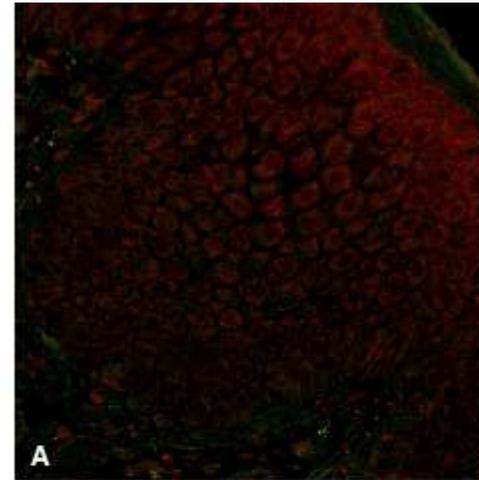
* VAS: *Visual analog scale, échelle visuelle analogique*

Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist

Paul L. Bigliardi, MD,^{a,b} Holger Stammer, MSc,^d Gerhard Jost, MD,^c Theo Rufli, MD,^b
Stanislaw Büchner, MD,^b and Mei Bigliardi-Qi, PhD^{a,b}
Lausanne, Basel, and Egerkingen, Switzerland; and Munich, Germany

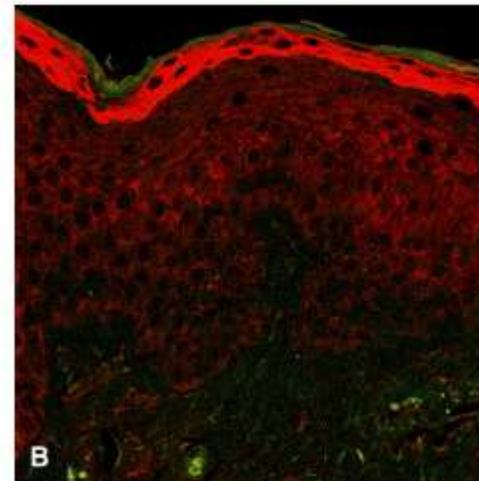
- J Am Acad Dermatol 2007;56:979-88

Récepteur μ aux opioïde avant



Effet noté dans l'étude ouverte pour la DA classique

Et après 2 semaines d'application de naltrexone topique 1%



Diminution de 50% du prurit sur échelle visuelle analogique

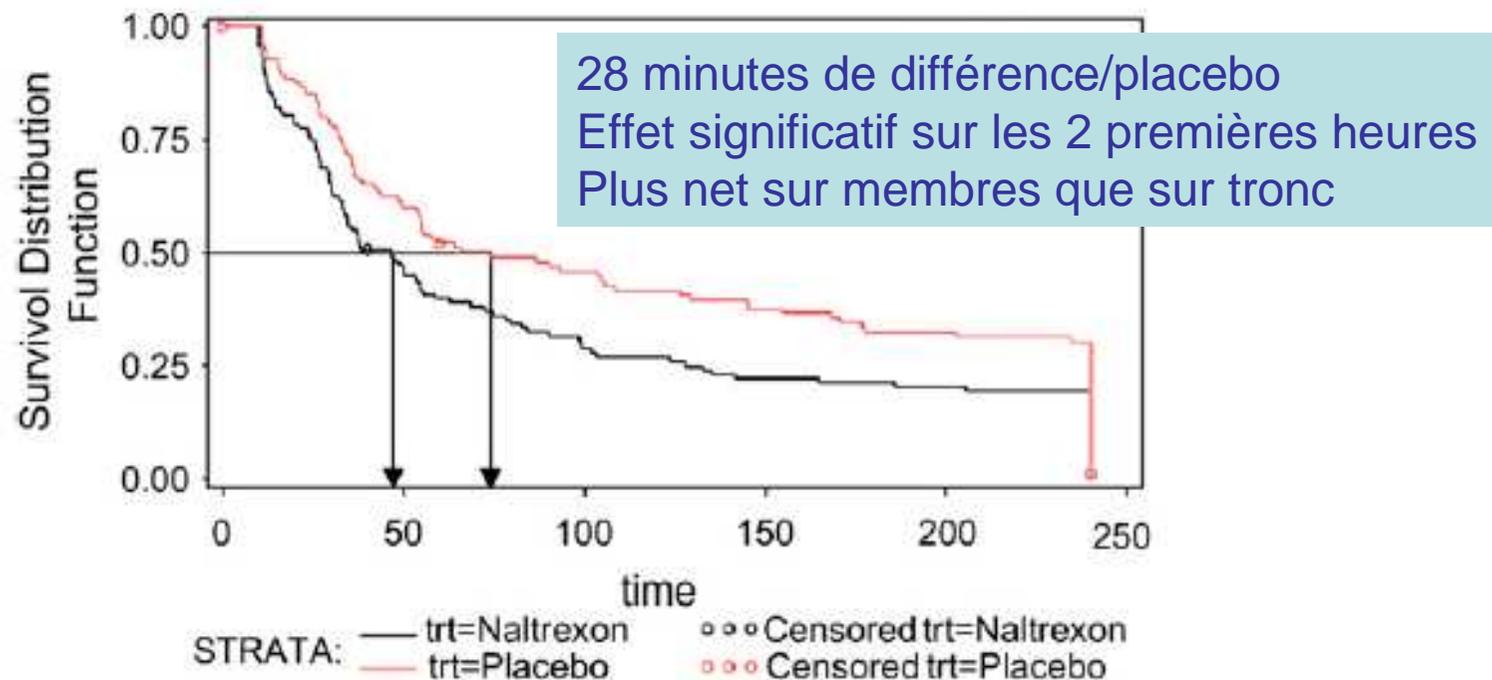


Fig 4. Time course of score measuring 50% reduction of pruritus in VAS (FAS population, $n = 40$). The Wilcoxon test revealed statistically significant difference between placebo- and naltrexone-cream ($P = .0073$); randomized, placebo-controlled, crossover trial.

Analyse du critère principal d'évaluation

Table II. Statistical analysis of the sum of the pruritus intensity difference values* (mm VAS) of the full analysis set and per-protocol population in total and with or without pretreatment of the pruritus: A randomized, placebo-controlled, crossover trial

Parameter	No. of patients	Different treatments (Δ mm VAS)	Global H test (Hotelling) ^a	t Test to residual effect ^a	t Test to treatment effect ^a
SPID: Total					
FAS	40	P = -190.7; N = -242.3; Δ = 52.6 (26.7%)	.1125	.7294	.0347
PP	39	P = -192.8; N = -249.6; Δ = 56.8 (29.4%)	.0708	.8035	.0206
SPID: Without pretreatment					
FAS	15	P = -200.0; N = -216.4; Δ = 16.4 (8.2%)	.7929	.8008	.5292
PP	15	P = -205.1; N = -219.3; Δ = 14.2 (6.9%)	.8428	.8751	.5713
SPID: With pretreatment					
FAS	25	P = -185.2; N = -257.9; Δ = 72.7 (39.3%)	.0859	.3741	.0328
PP	24	P = -185.1; N = -268.7; Δ = 83.4 (45.1%)	.0594	.5186	.0165

FAS, Full analysis set; N, naltrexone; P, placebo; PP, per protocol [population]; SPID, sum of the pruritus intensity difference; VAS, visual analogue scale.

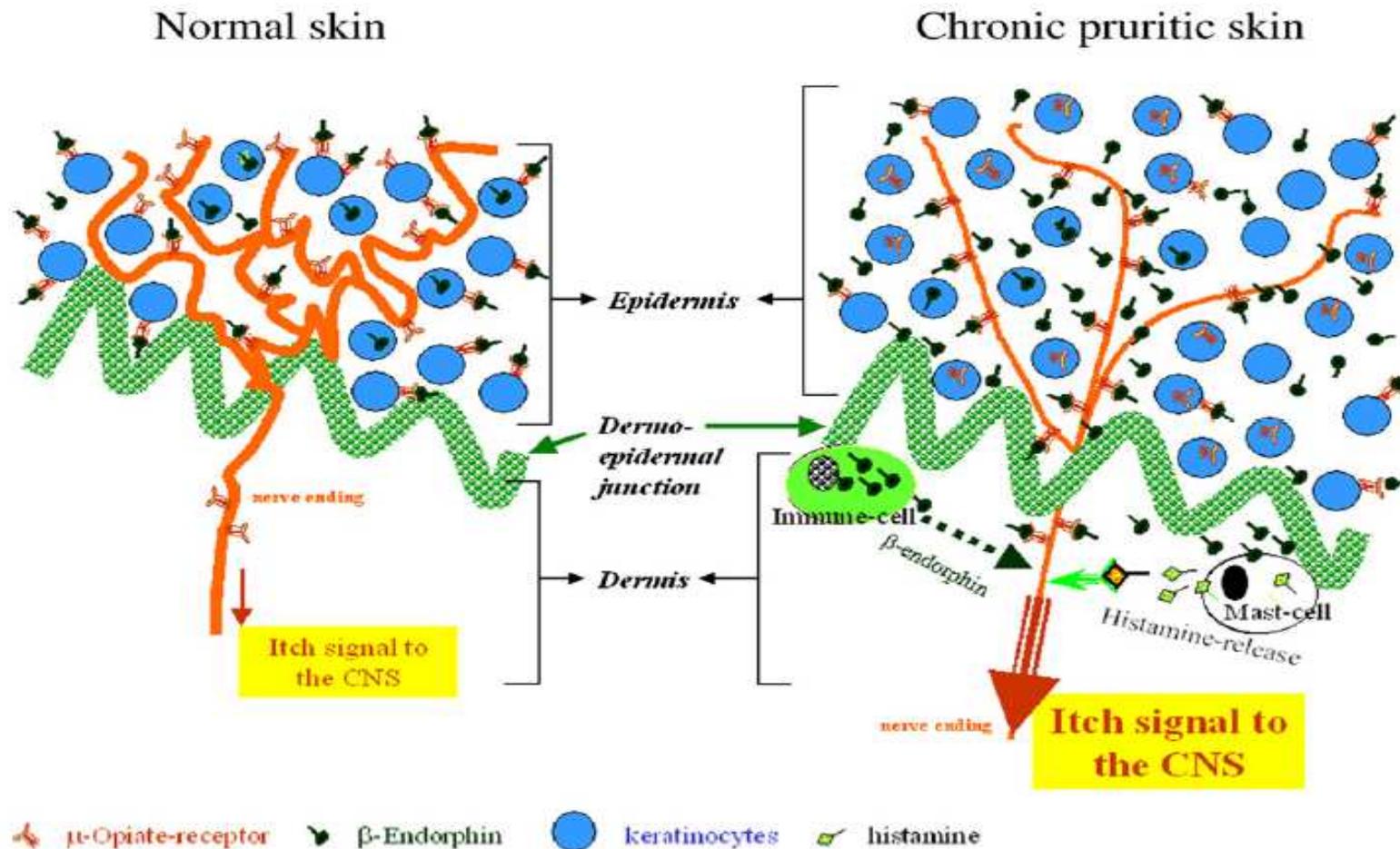
*Data given are P values.

Apparemment, effet plus marqué chez les patients ayant un prurit plus chronique

Critiques et remarques

- Étude non couplée à l'utilisation d'un score global validé type SCORAD
- Quantité utilisée de crème non indiquée
- Mauvaise description de la population traitée (ancienneté de la DA, gravité, critères de diagnostic)
- Difficulté de valider un système d'évaluation des crises de prurit
- Effet antiprurigineux du placebo (émollient) non négligeable

Restaurer les récepteurs internalisés des kératinocytes?



MOR (récepteur μ aux opiacés) exprimé sur : K, M, F, filets nerveux non myélinisés

De l'EBM à la pratique

- Pas disponible
- Le prurit est le symptôme majeur de la DA, souvent oublié en physiopathologie
- Ce travail suggère une approche topique symptomatique innovante du prurit dans la DA
- Il suggère aussi de proposer un essai clinique per os de la naltrexone

Classical conditioning and expectancy in placebo hypoalgesia:
A randomized controlled study in patients with atopic
dermatitis and persons with healthy skin

Regine Klinger ^{a,*}, Stephanie Soost ^b, Herta Flor ^c, Margitta Worm ^b

^a Department of Clinical Psychology, Behavior Therapy, University of Hamburg, Von-Melle-Park 5, D-20146 Hamburg, Germany

^b Hospital for Dermatology, Venereology und Allergology, Allergy-Center-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Schumannstr. 20-21, 10117 Berlin, Germany

^c Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, University of Heidelberg, Central Institute of Mental Health, J5, 68159 Mannheim, Germany

Received 3 March 2006; received in revised form 22 July 2006; accepted 21 August 2006

- Questions abordées:
 - quand on donne un antalgique, l'effet est-il dépendant de l'explication donnée et/ou du conditionnement -du patient-?
 - Lien avec l'effet placebo ou son explication?
- Deux explications sont données avec ou sans conditionnement à la douleur à des patients atteints de DA ou sans DA
 - La crème va réduire la douleur
 - La crème est neutre

Méthode

- Travail fait dans la clinique dermatologique par des psychologues
- Test douleur: stimulateur électrique sur la pulpe de l'index
- Placebo: crème glycérolée, appliquée autour de l'électrode, en faisant croire au patient qu'elle était appliquée sous l'électrode (pendant ce temps on distrait le sujet avec un questionnaire en dehors du champ visuel de la pose de l'électrode)

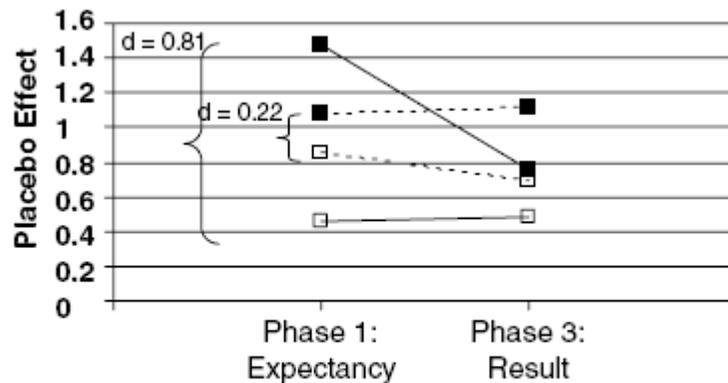
Instructions données aux volontaires

- Participation à un test d'efficacité d'un analgésique topique
- Traitement antalgique vs crème hydratante simple (en fait, le même produit à base de glycérine sous 2 labels)
- Randomisation
- Application de stimulus nociceptifs selon recommandations éthiques, seuil individuel déterminé
- Échelle nociceptive sur 9 points (0= non perceptible à 8= extrêmement douloureux)
- Conditionnement: application du traitement avec un stimulus nociceptif réduit de 50% en insu du sujet.

Résultats

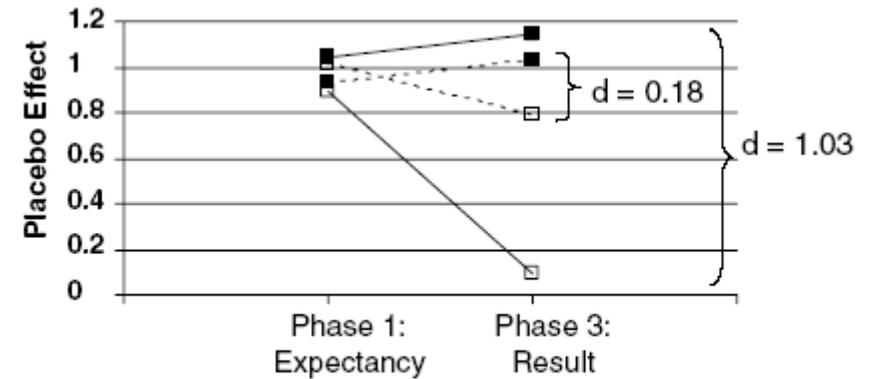
- Indépendamment de la DA, il y a un effet instruction et conditionnement sur la sensation douloureuse
- Pour la DA:
 - conditionnement +++
 - Instruction +

A Atopics and Healthy Controls (N= 96):
Effect Sizes: Phase * Instruction



■ AD „Pain-Reduct.“	1.48 (1.46)	0.76 (0.72)
□ AD „Neutral“	0.46 (1.01)	0.48 (1.17)
■ HC „Pain-Reduct.“	1.08 (0.86)	1.12 (1.29)
□ HC „Neutral“	0.86 (1.03)	0.70 (1.32)

B Atopics and Healthy Controls (N= 96):
Effect Sizes: Phase * Conditioning



■ AD Condi	1.04 (1.50)	1.14 (1.19)
□ AD Non-Condi	0.89 (1.18)	0.09 (0.81)
■ HC Condi	0.93 (0.74)	1.03 (1.38)
□ HC Non-Condi	1.01 (1.26)	0.79 (1.24)

Résultat principal pour la DA

- Le conditionnement influence nettement plus l'atopique que le sujet normal, et permet de maintenir l'effet placebo
- Pourquoi les atopiques sont-ils plus influençables?

Remarques et critiques

- But principal: disséquer l'effet placebo en général entre « attentes » et « conditionnement »
- Douleur= paramètre ambigu pour la DA, on devrait évaluer un effet sur le prurit en premier

De l'EBM à la pratique

- Importance des instructions pour amener l'effet placebo à son maximum
- Le conditionnement : difficile à appliquer en pratique, mais probablement à lier à l'éducation: par exemple sensation de brûlure des TIMs
- Justification indirecte du temps à passer pour être efficace
- Justification d'un coût plus élevé de la consultation de DA?

Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity
for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind,
randomised controlled trial

Simon J Meggitt, Janine C Gray, Nick J Reynolds

Intérêt

- Phase auto-inflammatoire de la DA de l'adulte: peu de choix en pratique
- Passage sans risque à une dose efficace d'AZ
- Efficacité et tolérance de l'AZ dans la DA de l'adulte

Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity
for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind,
randomised controlled trial

Simon J Meggitt, Janine C Gray, Nick J Reynolds

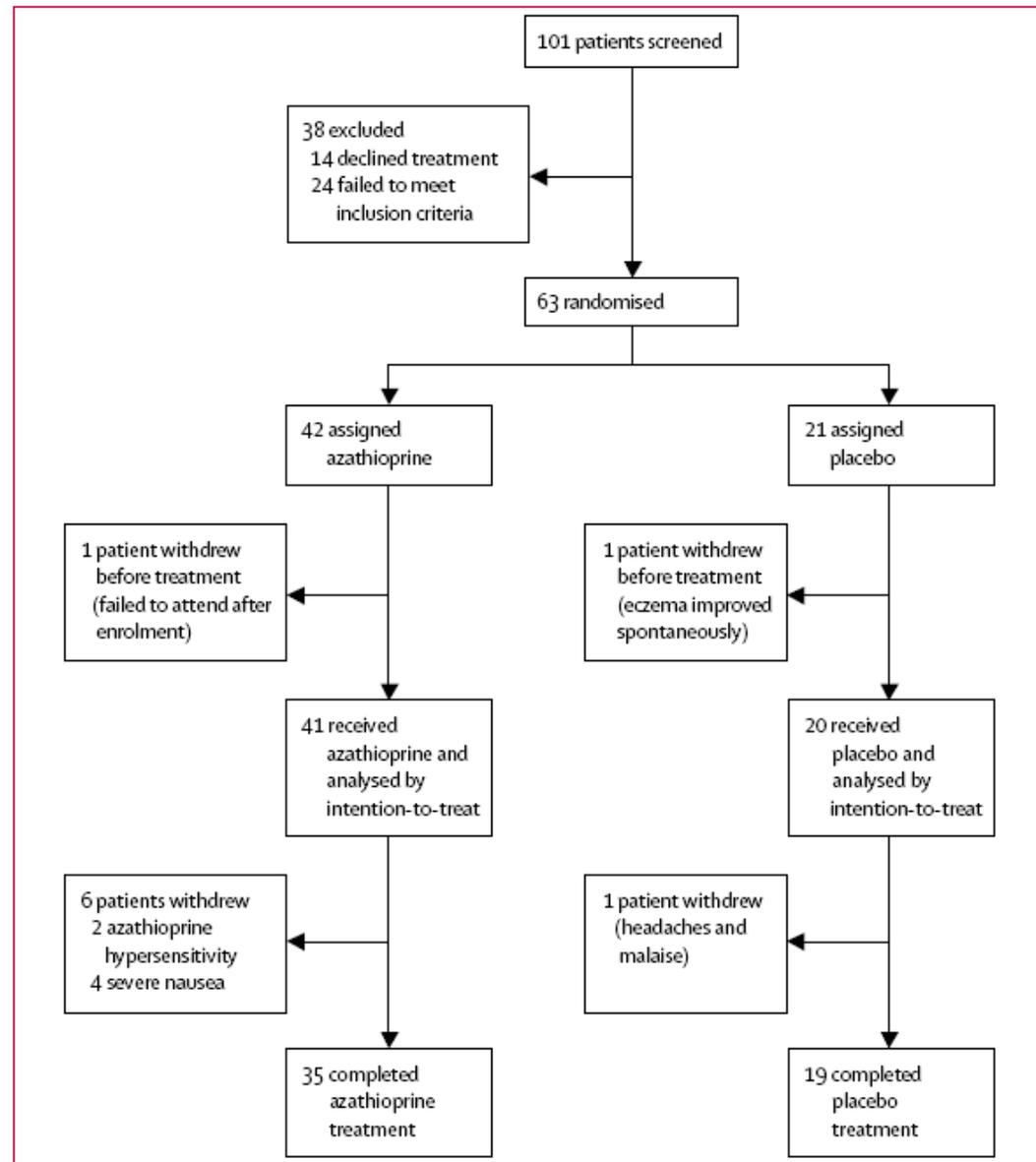
- AZ: suspension 30mg/ml
Une fois/j

- TMPT <7,5 nmol/h/ml GR
0,5 mg/kg 1^{er} mois puis
1mg/kg

- TMPT > 7,5
2 puis 2,5 mg/kg

- 12 semaines

- Score: SASSAD 0-108



Résultats

	Azathioprine (n=41)	Placebo (n=20)	Treatment difference (95% CI)
Reduction in disease activity (SASSAD)*	12.0	6.6	5.4 (1.4 to 9.3)
Reduction in % body area involved*	25.8	14.6	11.2 (1.6 to 20.7)
Reduction in itch score*	2.4	1.0	1.4 (0.1 to 2.7)
Reduction in loss-of-sleep score*	2.5	1.2	1.3 (-0.1 to 2.6)
Improvement in quality of life (DLQI) *†	5.9	2.4	3.5 (0.3 to 6.7)
Reduction in soluble CD30*‡	3.3	-12.6	16.0 (-0.3 to 32.3)
Median reduction in combined moderate/potent topical steroid use (g per month)§	22.5	12.5	4.8 (-14.0 to 39.0)

Data are mean values unless otherwise indicated. *Adjusted for minimisation variables †DLQI data available at baseline and 12 weeks on all 53 participants completing treatment (35 azathioprine, 18 placebo). ‡Soluble CD30 data available both before and after treatment on 46 participants (33 azathioprine, 13 placebo). One participant was excluded from this analysis in the azathioprine group because of azathioprine hypersensitivity. §Analysis of topical steroid usage was confined to moderate and potent steroids, since quantities of mild steroid (1% hydrocortisone) used were small.

Table 2: Drug efficacy at 12 weeks

Diminution de 37% du score à 12 semaines vs 20% dans le groupe placebo

Evaluation globale investigateur

	Azathioprine (n=41)	Placebo (n=20)	p*
Investigator-assessed			
Worse	0	1 (5.3%)	0.01
No change	5 (14%)	5 (26%)	
Slight improvement	6 (17%)	4 (21%)	
Moderate improvement	9 (25%)	8 (42%)	
Striking improvement	15 (42%)	1 (5.3%)	
Complete resolution	1 (2.8%)	0	
Participant-assessed			
Worse	0	0	0.05
No change	2 (5.5%)	1 (5.3%)	
Slight improvement	9 (25%)	8 (42%)	
Moderate improvement	4 (21%)	5 (26%)	
Striking improvement	18 (50%)	5 (26%)	
Complete resolution	3 (8.3%)	0	

p value calculated with Cuzick test²⁶ for trend across all categories.

Table 3: Global response

Effets secondaires

	Treatment group	
	Azathioprine (%) (n=41)	Placebo (%) (n=20)
Adverse events: nausea*		
Total	21 (51%)	5 (25%)
Mild	10 (24%)	5 (25%)
Moderate (dose-limiting)	7 (17%)	0
Severe	4 (10%)	0
Other adverse events†		
Headaches	5 (12%)	3 (15%)
Abdominal pain	4 (10%)	2 (10%)
Lightheadedness	3 (7%)	1 (5%)
Malaise	1 (2%)	2 (10%)
Folliculitis	3 (7%)	2 (10%)
Lower respiratory tract infection	2 (5%)	0
Upper respiratory tract infection	2 (5%)	1 (5%)
Abnormalities in laboratory measures ‡		
>1 episode neutropenia ($1-2 \times 10^9/L$)	2 (5%)	0
>1 episode mild lymphopenia ($1-1.5 \times 10^9/L$)	18 (43%)	6 (30%)
>1 episode moderate lymphopenia ($0.5-1 \times 10^9/L$)	10 (24%)	4 (20%)
Alanine transaminase increase >15% above upper normal limit	4 (10%)	2 (10%)
Alanine transaminase increase >50% above upper normal limit	2 (5%)§	1 (5%)

*TPMT activity was not significantly different ($p=0.5$) between participants with no nausea or mild nausea, and moderate or severe nausea ($10.3 [2-3]$ vs $10.7 [2-1]$ nmol/h/mL RBC). †Minor adverse events affecting participants were: placebo group (night sweats, new hair growth, urinary tract infection, herpes simplex); azathioprine group (alopecia areata, vertigo, cellulitis); and azathioprine and placebo group (mollusca, diarrhoea). ‡Our protocol specified (i) reduction in leucocytes <50% lower normal limit or (ii) rise in transaminases >3 times the upper normal limit as reasons for stopping treatment. Minor derangements were managed as in standard clinical practice, for example by rechecking an abnormal result and considering dose reduction. All dose changes for any of these reasons were fully documented. §Participants withdrawn from trial for reasons other than the abnormal transaminases (severe nausea and azathioprine hypersensitivity).

Table 4: Adverse events and laboratory abnormalities

2 réactions d'hypersensibilité à AZ (fièvre-myalgies)

Critiques et remarques

- SASSAD score: facteur multiplicatif d'erreur par rapport au SCORAD
- Effet cliniquement significatif (delta de 37% du score) mais assez modeste
- Gros effet placebo (20%) pour un groupe réputé modéré-grave ?
- Suspension? plutôt comprimés à 25 et 50 mg
- Dosage TMPT: génotypage plus simple et bien corrélé aux dosages enzymatiques
- Doses à donner d'emblée en zone efficace plutôt qu'en 2 temps si génotypage: 150 mg si sauvage, 50 mg si hétérozygote

De l'EBM à la pratique

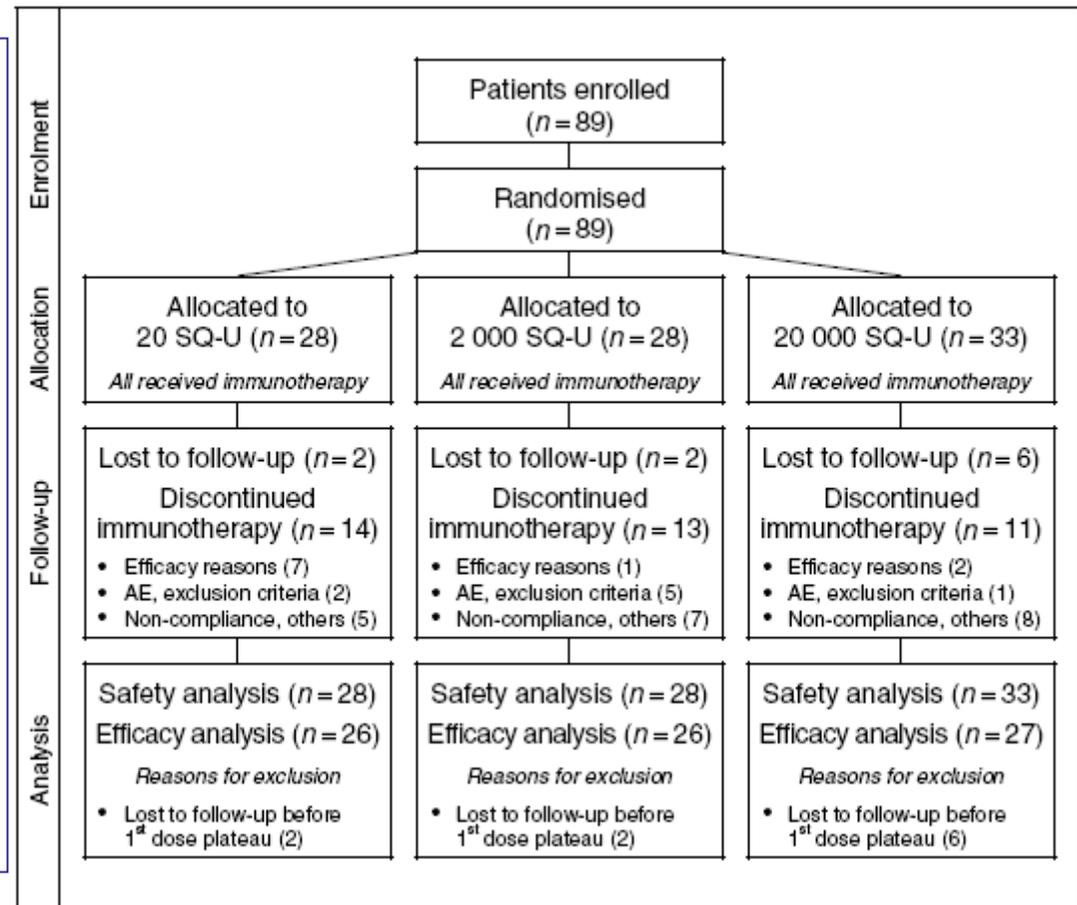
- AZ à mettre probablement en deuxième ligne des traitements systémiques de la DA de l'adulte, après Cy A, ou en premier chez le sujet de plus de 40 ans
- Importance de la pharmacogénomique dans les traitements chroniques en dermatologie
- Surveillance simple (NF, transaminases, créatinine mensuellement)
- Durée du ttt et risques à long terme
- Essai AZ vs MTX utile, car en pratique, il y a des patients répondeurs à l'un et pas à l'autre

Werfel T et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi centre, randomized, dose-response study. Allergy. 2006;6:202-5.

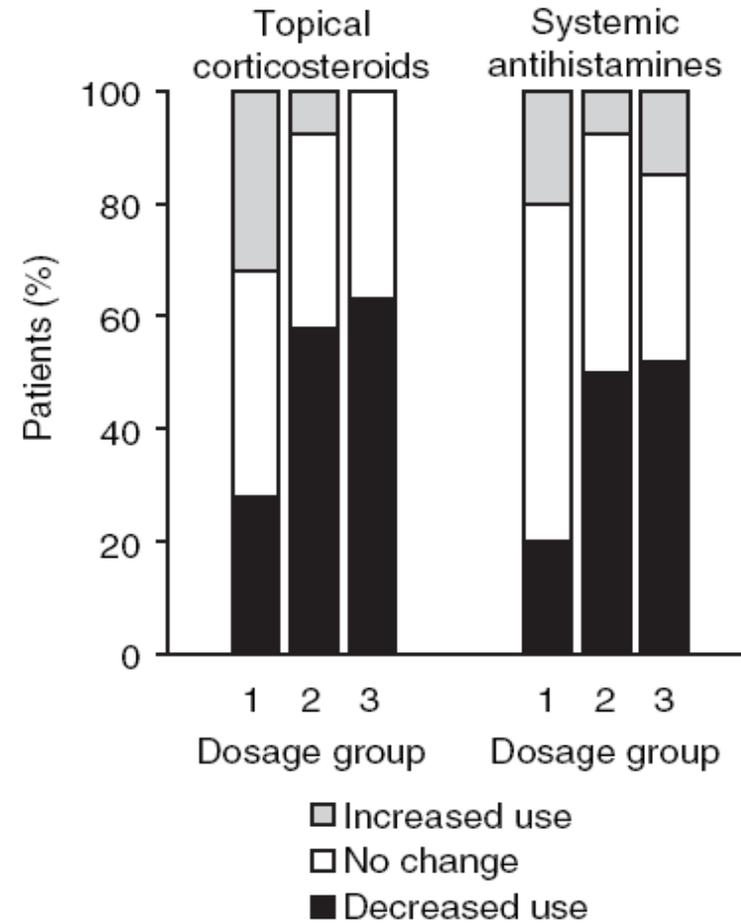
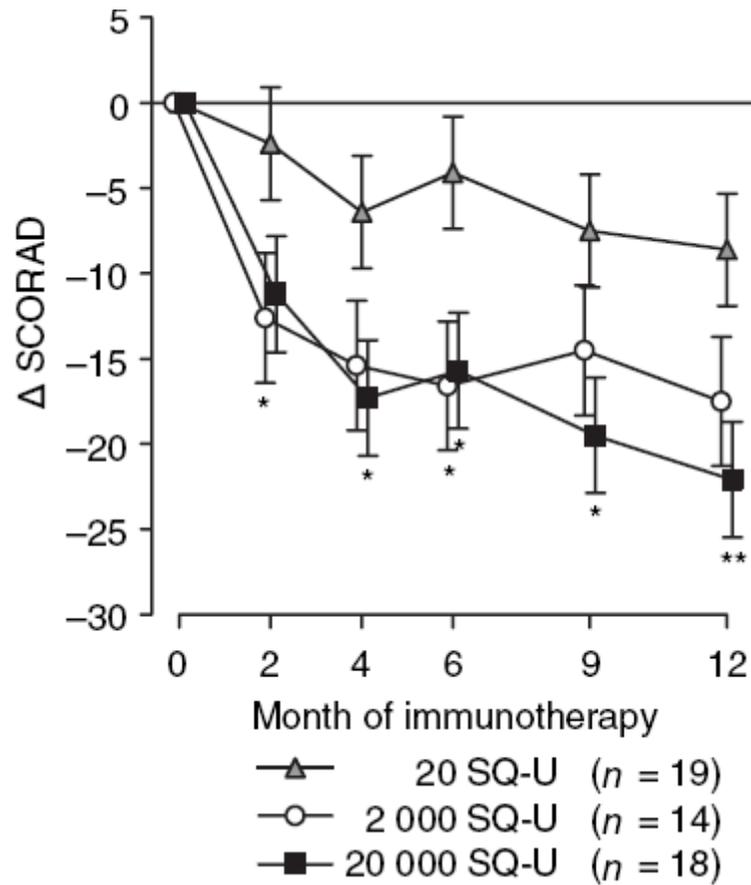
- Immunothérapies spécifiques utiles pour la rhinite et à un moindre degré l'asthme allergiques
- Données sur l'immunothérapie (« désensibilisation ») dans la DA de faible qualité et n'emportant pas la conviction

Plan de l'étude

- Patients adultes SCORAD > 40
- CAP classe > ou = 3 pour D pter
- Exclusion: asthme sous stéroïdes par voie interne
- Injections hebdomadaires pendant un an
- Evaluation SCORAD
Utilisation de dermocorticoïdes



Résultats



Critiques et remarques

- Perdus de vue nombreux (non observance des injections hebdomadaires)
- Article avec peu de détails méthodologiques
- Pas de commentaire sur le rôle des autres sensibilisations pour la sélection des patients
- Signification clinique du delta SCORAD de 20 points: habituellement très significatif, mais manque la description de la situation de départ (> 40)

De l'EBM à la pratique

- Essai simple et démonstratif, mais demande à être confirmé
- Peu d'effets secondaires
- Place de l'immunothérapie dans la panoplie?
 - Il faudrait savoir si l'immunothérapie est encore utile après une longue durée d'évolution de la DA
 - Avant ou après traitements systémiques?

Nouveautés à vérifier

- Atopiclair: mieux qu'un émollient? 2 études positives, de qualité médiocre
- Sous vêtements en textiles recouverts de sels d'argent ? 2 études positives, de qualité correcte, mais pas de différence avec coton.

Pour finir, RCT négatifs

- Pimecrolimus + UVB = UVB (Tzung et al, 2006)
- Anti IL5 (Oldhoff, 2005)
- Montelukast (Veien et al, 2005)

Programme: www.dermatobordeaux.fr

XXIX^e COURS DE DERMATOLOGIE PEDIATRIQUE

Organisateurs : A. Taïeb, P. Vabres
Conseillers scientifiques : C. Labreze, F. Boralevi
Fondateurs : M. Larreguet, J. Maleville



ARCACHON

25 - 28 mars 2008

Mardi 25 mars	IMMUNOALLERGOLOGIE
Mercredi 26 mars	TUMEURS
Jeudi 27 mars	PATHOLOGIE MUQUEUSE / CAS CLINIQUES
Vendredi 28 avril	GENESKIN DAY

Intervenants : B. ARVEILLER (Bordeaux), S. BARBAROT (Nantes), M. BEYLOT-BARRY (Bordeaux), F. BORALEVI (Bordeaux), F. CAM-BAZARD (Saint-Etienne), L. DUVILLARD (Dijon), O. ENJOLRAS (Paris Lariboisière), C. FLOHR (Nottingham), S. FRAITAG (Paris Necker), A et D. GRIFFITHS (Bordeaux), S. HADJ RABIA (Paris Necker), B. HUTTENBERGER (Tours), C. LABREZE (Bordeaux), C. LAFFORGUE (Chatenay-Malabry), F. MAZURIER (Bordeaux), J. P. MERLIO (Bordeaux), B. MILPIED (Bordeaux), A. de PAEPE (Ghent), A. L. PATRIZI (Bologne), C. PROST (Paris St-Louis), S. SIGAUDY (Marseille), A. TAIEB (Bordeaux), D. TENNSTEDT (Louvain), P. VABRES (Dijon), B. VERGIER (Bordeaux), H. de VERNEUIL (Bordeaux), M. WASSEF (Paris Lariboisière)

