

À PROPOS DE L'AUTEURE

Sophia Colantonio, M.D., FRCPC

La D^{re} Sophia Colantonio est une dermatologue doublement certifiée au Canada et aux États-Unis. Elle exerce actuellement au campus Civic de l'Hôpital d'Ottawa, où elle dirige des cliniques spécialisées dans les tests épicutanés pour la dermatite de contact allergique, les produits biologiques pour les affections dermatologiques complexes et les lésions pigmentaires pour les patients atteints d'un mélanome à risque élevé. En 2024, elle a fondé Factor Dermatology (www.factordermatology.ca) pour fournir des soins en dermatologie novateurs et accessibles dans la région d'Ottawa. L'ouverture est prévue pour octobre 2024.

Affiliations de l'auteure : Dermatologue, Hôpital d'Ottawa, Campus Civic, Ottawa, Ontario
Dermatologue, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa, Ontario
Dermatologue, Vital Medical Centre, Ottawa, Ontario



Les traitements dermatologiques et leurs effets sur les tests épicutanés

Sophia Colantonio, M.D., FRCPC

Introduction

Bien souvent, les patients sont envoyés pour faire des tests épicutanés dans le but d'éliminer la possibilité d'une dermatite de contact allergique, mais un dilemme clinique se pose lorsqu'ils sont traités par des agents systémiques. La question clinique est donc la suivante: les agents systémiques doivent-ils être conservés pendant quatre à cinq demi-vies avant de réaliser des tests épicutanés pour s'assurer de ne pas neutraliser le système immunitaire? En réalité, il est rare que les patients issus de cette population sans traitements systémiques soient suffisamment aptes à subir des tests épicutanés. Leurs dos sont en proie à la dermatite et ces tests les exposent à un risque de « dos irritable » impossible à interpréter. D'autre part, les patients préfèrent nettement continuer leurs médicaments systémiques qui contrôlent leurs démangeaisons et leurs éruptions cutanées importantes et les séquelles associées. Idéalement, les patients subiraient les tests épicutanés avant l'initiation d'un traitement par agent systémique, mais cela n'est pas toujours possible sur le plan clinique.

Nous explorerons divers scénarios cliniques impliquant les tests épicutanés et discuterons des conseils que les dermatologues devraient fournir à leurs patients concernant l'usage de leurs médicaments.

Tests épicutanés sur les agents topiques

Les patients qui subissent des tests épicutanés doivent éviter l'application de corticostéroïdes topiques et des inhibiteurs topiques de la calcineurine sur le dos une semaine avant le test épicutané.¹ Il y a un manque d'informations sur les meilleures pratiques concernant les inhibiteurs topiques de la phosphodiesterase 4 tels que le crisaborole topique et le roflumilast topique. En outre, il est recommandé d'éviter l'application sur le site du test épicutané. Tous les agents topiques peuvent être utilisés sur les régions qui ne seront pas testées avant et pendant un test épicutané. Par exemple, si un patient doit subir un test épicutané, il doit être conseillé de cesser l'utilisation des corticostéroïdes topiques et/ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine sur son dos. Toutefois, il peut appliquer ses médicaments topiques sur les mains, les bras, le visage, la poitrine, l'abdomen, les jambes, le creux poplité et les pieds.

Tests épicutanés dans les cas de photothérapie ou de bronzage

Le bronzage de la peau par photothérapie ou par la lumière du soleil supprime les cellules de Langerhans responsables de la présentation d'antigène. Cela peut entraîner des résultats faussement négatifs du test

épicutané. Il est recommandé d'éviter la photothérapie ou le bronzage du site destiné au test épicutané pendant 1 à 2 semaines avant le test.² Si les patients doivent subir des tests épicutanés pendant les mois d'été, il est important de leur rappeler qu'ils doivent éviter de se faire bronzer le dos. S'ils se présentent à leur séance avec un dos bronzé, ils devront reporter leur test épicutané à l'automne.

Tests épicutanés sur les agents oraux systémiques conventionnels

La sagesse populaire concernant les tests épicutanés sur des agents systémiques plus anciens tels que la prednisone, le méthotrexate, la cyclosporine, le mofétilmycophénolate et l'azathioprine est d'effectuer les tests épicutanés idéalement pendant une interruption de traitement ou à la dose la plus faible possible, étant donné que ces agents ont une inhibition proportionnelle à la dose.³ Les tests épicutanés effectués sur des doses de prednisone de 20 mg ou plus réduiront la précision des résultats. Un essai clinique croisé, aléatoire et à double insu (n = 24) de patients souffrant d'une dermatite de contact allergique connue au nickel a montré une diminution importante des réactions si les tests épicutanés étaient effectués sur la prednisone.⁴ Au total, 25 % des réactions positives aux tests épicutanés à 5 % de nickel dans du pétrolatum ont été perdues avec 20 mg de prednisone.⁴ Toutefois, une étude de cas réalisée par Olupona and Scheinman⁵ en 2008 a montré que les tests épicutanés effectués à une dose de prednisone de 10 mg ne perturbaient pas les résultats des tests épicutanés.

Tests épicutanés sur les inhibiteurs du TNF-alpha, les antagonistes de l'IL12/23, les antagonistes de l'IL17 et les antagonistes de l'IL23

Parmi les nouveaux traitements systémiques, les inhibiteurs du TNF-alpha et les inhibiteurs de l'IL12/23 disposent du plus grand nombre de données probantes, car il s'agit des médicaments les plus anciens sur le marché. Aucun de ces traitements ne semble avoir une incidence sur les résultats des tests épicutanés.³ Un seul cas a été rapporté d'un patient ayant subi un test épicutané au secukinumab 300 mg mensuel et au méthotrexate à faible dose de 10 mg hebdomadaire et qui a réagi ensuite aux parfums et au sesquioléate de sorbitan.⁶ La dermatite de contact allergique peut induire des réponses T_H1 , T_H2 , T_H9 , T_H17 et T_H22 . Divers allergènes comme le nickel induisent principalement une réponse T_H1/T_H17 .⁷ Les patients allergiques au nickel produisent l'IL23 en réponse à la stimulation du nickel.⁶ Les parfums et le caoutchouc

induisent principalement une réponse T_H2 .⁷ Le cas rapporté du patient réagissant aux parfums suite à l'inhibition de l'IL17 n'est pas surprenant compte tenu du mode d'action. La principale question est de savoir si l'IL17 et l'IL23 atténuent certaines réactions à des allergènes particuliers comme le nickel. Des études complémentaires sur ce sujet sont nécessaires.

Tests épicutanés sur les antagonistes de l'IL4/13 et les antagonistes de l'IL13

Le dupilumab est utilisé comme traitement hors indication pour la dermatite de contact allergique avec des effets favorables. Son délai d'action est de 1 à 4 semaines. Un essai clinique de phase 4 sur 30 patients est en cours pour déterminer la capacité du dupilumab à traiter les patients atteints de dermatite de contact allergique qui n'ont pas réussi à éviter les allergènes.⁷ La capacité du dupilumab à traiter efficacement la dermatite de contact allergique suscite des questions quant à son incidence sur les résultats des tests épicutanés. La précision des tests épicutanés effectués chez les patients prenant du dupilumab fait l'objet d'un débat dans la littérature.

Une revue systématique par Mufti et al³ a montré que, sur la base de cinq études portant sur 28 patients ayant subi des tests épicutanés avant et après avoir commencé à prendre du dupilumab, 67,9 % (n = 19 patients) ont maintenu des réactions positives. La plus vaste étude comprise dans cette revue systématique est une revue rétrospective des dossiers (n = 23 patients) réalisée par Raffi et al⁸ en 2020, dans laquelle 125 paires de tests épicutanés ont été réalisées avant et après l'initiation du traitement par dupilumab. Seulement 10,4 % des réactions ont été perdues après l'initiation du traitement par dupilumab. Il convient de noter que les cinq études formant la revue systématique par Mufti et al³ étaient des rapports/séries de cas ou des revues rétrospectives des dossiers présentant un taux de biais plus élevé.

À ce jour, les meilleures données sur les tests épicutanés pendant un traitement par dupilumab proviennent d'une étude prospective multicentrique menée par Bocquel et al⁹ en France entre novembre 2020 et janvier 2022. L'étude portait sur 76 patients traités au dupilumab ayant subi un test épicutané au moins 4 mois après l'initiation du traitement par dupilumab. Les données ont été recueillies lors de trois visites : avant, pendant et après les tests épicutanés. Tous les patients ont subi des tests épicutanés selon la série standard européenne (n = 36), certains ayant également subi des tests selon une série française complémentaire d'allergènes REVIDAL-GERDA (n = 15). Au total, 1 230 allergènes étaient associés. Dans l'ensemble, 83 % des résultats des tests

épicutanés étaient les mêmes (+/+ ou -/-); 2,8 % étaient positifs sous traitement au dupilumab (-/+); 3,6 % des réactions étaient perdues sous traitement au dupilumab (+/-); et 10,6 % des résultats étaient impossibles à interpréter en raison de cas de « dos irritables » ou d'une réaction indéterminée. Cette étude a démontré une bonne reproductibilité des résultats des tests épicutanés pendant le traitement par dupilumab. Cette étude est la seule à fournir des données prospectives de qualité sur les effets du dupilumab sur les résultats des tests épicutanés.

Le délai médian pour atteindre une concentration non détectable est de 10 à 11 semaines pour le dupilumab à 300 mg toutes les 2 semaines.¹⁰ Le retrait du dupilumab pour les patients qui en ont besoin pour diverses indications telles que la dermatite atopique concomitante, l'asthme, les polypes nasaux et l'œsophagite éosinophilique nécessite une discussion sur les risques et les avantages. L'arrêt du dupilumab pendant deux mois et demi à presque trois mois n'est pas possible pour de nombreux patients, car leurs affections sous-jacentes risquent de s'aggraver et de causer des dommages supplémentaires. Compte tenu de la récente étude de Bocquel et al⁹ mentionnée ci-dessus, l'avantage du maintien thérapeutique est minime, permettant de conserver seulement 3,6 % des réactions qui autrement auraient été atténuées par le dupilumab. Il est important que les patients comprennent l'avantage d'interrompre le traitement par dupilumab, car les meilleures données disponibles semblent indiquer que cet avantage est minime. Dans ma pratique, je fais des tests épicutanés aux patients sous dupilumab et sous antagonistes de l'IL13. On manque d'informations sur les effets des antagonistes de l'IL13 étant donné qu'ils sont relativement nouveaux sur le marché.

Tests épicutanés sur les inhibiteurs de JAK

À ce jour, l'étude de cas de Mainville et al¹¹ est la seule étude publiée sur l'utilisation des inhibiteurs de JAK pendant la réalisation des tests épicutanés. Le patient avait antérieurement subi des tests épicutanés pendant le traitement par dupilumab et était positif aux composés suivants : acide fusidique +2, amerchol L 101 +3, thiuram +1, résine de 4-tert butylphénolformaldéhyde +1, mélange de corticostéroïdes +1, budésonide +1, bétaméthasone-17-valérate +1, clobétasol-17-propionate +1, dexaméthasone-21-phosphate disodique, desoximéthasone +1, bétaméthasone dipropionate +2 et méthylprednisolone aceponate +1. Lorsque le test épicutané était répété pendant le traitement par upadacitinib, seuls l'acide fusidique +2 et l'amerchol L 101 +3 sont restés positifs (les deux aux mêmes

niveaux de réaction que lors des tests pendant le traitement par dupilumab).

L'upadacitinib a une brève demi-vie de 8 à 14 heures.¹² Si l'on considère une demi-vie plus longue de 14 heures, il faudrait 70 heures, soit près de 3 jours, pour atteindre une clairance de 5 demi-vies. Ma pratique actuelle en matière de tests épicutanés cliniques consiste à interrompre l'utilisation des inhibiteurs de JAK trois jours avant le test épicutané, lorsque cela est possible, et à reprendre le traitement immédiatement après la dernière lecture du test épicutané. Dans bien des cas, les patients oublient de prendre leur inhibiteur de JAK ou ne sont pas conseillés de cesser l'utilisation du médicament trois jours avant le test épicutané. Dans ces cas, j'interromps l'utilisation de l'inhibiteur de JAK le jour du test épicutané et le patient le reprend immédiatement après la dernière lecture. J'ai eu quelques cas où il est arrivé que le patient adressé pour un test épicutané ne veuille pas cesser l'utilisation de son inhibiteur de JAK en raison du risque de provoquer une poussée sévère de dermatite atopique. Dans de tels cas, j'essaie de réduire la posologie de son inhibiteur de JAK à la plus faible dose possible (p. ex., de l'upadacitinib à 15 mg per os par jour ou de l'abrocitinib à 50 ou 100 mg per os par jour). Je procède tout de même au test épicutané chez ces individus. Le patient et moi-même discutons en détail du fait que les inhibiteurs de JAK peuvent réduire la précision du test. Cela risque d'entraîner une rétrogradation de leurs réactions, par exemple, de +3 à +2, de +2 à +1, ou de +1 à une réaction ambiguë ou négative. Toutefois, la perte de ces réactions plus faibles est-elle si importante dans un contexte clinique? On peut supposer que l'inhibiteur de JAK fait son travail et que ces allergènes faibles ne contribuent pas aux poussées continues du patient. L'allergène est toujours capable d'induire une réaction positive, bien que celle-ci soit atténuée, lorsque le patient utilise des inhibiteurs de JAK. Ceux-ci sont probablement encore utiles pour contrer les poussées continues du patient. Des études complémentaires sont nécessaires dans ce domaine pour élucider davantage cette question.

Conclusion

Ce document fournit des idées concrètes sur la manière dont un ou une dermatologue doit conseiller un patient sur le point de subir un test épicutané en ce qui concerne ses traitements topiques et systémiques.

Coordonnées

Sophia Colantonio, M.D., FRCPC
Courriel : socolantonio@toh.com

Divulcation de renseignements financiers

Conseil consultatif ou l'équivalent : AbbVie, Sanofi, Sun pharma, UCB, Arcutis, BMS, Bausch Health, Biojump, NSK/Celltrion, Novartis, Medexus Pharmaceuticals, Galderma, GSK, Eli Lilly, Amgen, Boehringer Ingelheim, Pfizer, L'Oréal, Miravo Janssen, Leo; **Membre du Bureau des conférenciers :** Bausch Health, Arcutis, Sun pharma, Eli Lilly; **Subventions ou honoraires :** Pfizer, Boehringer Ingelheim; **Honoraires de consultation :** Oxaro, Association canadienne de dermatologie

Références

1. Goldenberg A, Ehrlich A, Machler BC, et al. Patch test clinic start-up: from basics to pearls. *Dermatitis*. 2020 Sep/Oct;31(5):287-96.
2. Fisher's Contact Dermatitis, 7th edition. Joseph F. Fowler and Matthew J. Zirwas (eds). Raleigh, NC: PMPH USA, 2018.
3. Mufti A, Lu JD, Sachdeva M, et al. Patch testing during immunosuppressive therapy: a systematic review. *Dermatitis*. 2021;32(6):365-74.
4. Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, et al. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis*. 2004;50(5):298-303.
5. Olupona T, Scheinman P. Successful patch testing despite concomitant low-dose prednisone use. *Dermatitis*. 2008;19(2):117-8.
6. Hamann D, Zirwas M. Successful patch testing of a patient receiving anti-interleukin-17 therapy with secukinumab: a case report. *Contact Dermatitis*. 2017;76(6):378-9.
7. Johnson H, Adler BL, Yu J. Dupilumab for allergic contact dermatitis: an overview of its use and impact on patch testing. *Cutis*. 2022 May;109(5):265-7.
8. Raffi J, Botto N. Patch testing and allergen-specific inhibition in a patient taking dupilumab. *JAMA Dermatol*. 2019;155(1):120-1.
9. Bocquel S, Soria A, Raison-Peyron N, et al. Impact of dupilumab on patch test results and allergic contact dermatitis: A prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Mar;90(3):512-20.
10. Dupilumab. Lexi-Drugs. UpToDate Lexidrug. UpToDate Inc. <https://online.lexi.com>. Accessed 2 Sept 2024.
11. Mainville L, Veillette H, Houle MC. Sequential patch testing in a patient treated with dupilumab then with upadacitinib: Differences in patch test results as well as in disease control. *Contact Dermatitis*. 2023 May;88(5):402-4.
12. Upadacitinib. Lexi-Drugs. UpToDate Lexidrug. UpToDate Inc. <https://online.lexi.com>. Accessed 2 Sept 2024.