Mensuel
Janvier 2017
Cahier 2

réalités

n° 258

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

Symposium du 7 décembre 2016
Journées Dermatologiques de Paris

Dermatite atopique de l'enfant : les nouvelles prises en charge en pratique

Ce numéro est un compte rendu et/ou résumé des communications de congrès dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel d' EXPANSCIENCE® LABORATOIRES

Dermatite atopique de l'enfant : les nouvelles prises en charge en pratique

**Synthèse réalisée par les éditions Help Medical (©Help Medical 2017)
et illustrée à partir des présentations des orateurs.
Publiée avec l'autorisation de Help Medical.**

Dévoilés par les études épidémiologiques, les facteurs d'amélioration et d'aggravation de la dermatite atopique (DA) sont très divers. Certains, comme l'hydratation précoce ou encore l'introduction précoce des aliments (facteur préventif de l'allergie alimentaire) peuvent déjà être utilisés pour prévenir la maladie. D'autres, en revanche, nécessitent de plus amples études. Plus généralement, l'intérêt de la prise en charge de l'organe peau devrait permettre la prévention et l'amélioration d'une co-morbidité associée, secondaire à l'altération cutanée. De plus, il n'existerait pas une mais des dermatites atopiques.

Le traitement actuel repose, quant à lui, sur des schémas plus ou moins complexes. Cependant, il n'est pas évident d'imposer aux parents un traitement difficile quand les traitements faciles – hygiène douce, traitement émollient quotidien, topique anti-inflammatoire – sont déjà compliqués. Des mesures d'information-éducation s'imposent pour faciliter le traitement local, très efficace s'il est bien accepté, compris et effectué. Par ailleurs, le programme de recherche EVEILS DA des laboratoires Expanscience a permis d'avancer sur la prévention de la maladie en apportant de nouvelles données sur la dermatite atopique précoce, aussi bien en termes cliniques que microbiologiques, avec une mise en évidence du rôle du biofilm.

Les laboratoires Expanscience ont mis en place une série de tables rondes visant à montrer l'importance de la pluridisciplinarité dans la prise en charge de la dermatite atopique. Le symposium sur la DA de l'enfant, organisé le mercredi 7 décembre 2016 à l'occasion des Journées Dermatologiques de Paris 2016, s'intégrait dans ces échanges. Comme l'a précisé le Pr Pierre Wolkenstein, chef de Pôle à l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, lors de ce symposium, "*l'objectif des tables rondes est de réunir dermatologues, pédiatres, sages-femmes, puéricultrices, pédopsychiatres, pharmaciens afin de réfléchir au rôle de chacun et de mettre en avant l'apport des différentes disciplines*".

Conseils aux familles : facteurs d'aggravation et d'amélioration

D'après la présentation du Pr Pierre Vabres, chef du service de Dermatologie, CHU, Dijon.

1. La filaggrine, facteur principal de prédisposition génétique

"*À ce jour, 31 gènes de prédisposition impliqués dans la pathogénie de la dermatite atopique ont été identifiés mais 75 % de cette prédisposition n'est toujours pas expliquée. C'est ce que l'on appelle le phénomène de l'héritabilité manquante*", a indiqué le Pr Pierre Vabres, chef du service Dermatologie au CHU de Dijon Bourgogne.

Mis en évidence dans une étude de 2008 [1], les gènes principaux de prédisposition présentent à la fois une fréquence relativement faible dans la population générale (mutations, variants) et un impact important sur le développement du phénotype.

À leurs côtés, d'autres gènes, nombreux, sont beaucoup plus communs dans la population générale mais ont un rôle moins fort. Ils sont identifiés par des études d'associations pangénomiques (GWAS) [2]. Les résultats d'une étude récente parue en décembre 2015 dans *Nature Genetics* montrent bien l'existence d'une association avec le phénotype atopie.

Parmi les facteurs principaux de prédisposition génétique, la filaggrine occupe la première position. Ainsi, lorsque cette protéine est déficiente, la couche cornée ne remplit plus sa fonction barrière : sans ce *Natural Moisturizing Factor* (NMF), elle ne peut garder l'eau et se défendre correctement contre l'extérieur. La conséquence est une augmentation du risque d'allergie, qui peut être cutanée avec la DA, alimentaire ou encore respiratoire. Il est, de plus, important de noter que l'augmentation du risque d'asthme ne s'observe que chez les sujets ayant aussi une DA.

2. Nécessité de préserver l'acidité de la peau

Si le déficit en filaggrine engendre un problème d'hydratation (le rôle de NMF n'est plus rempli), il a également des répercussions sur les métabolites de la protéine (manque d'acide urocanique, par exemple). Le résultat est une tendance à l'alcalinisation du pH de la peau et donc une déficience dans le fonctionnement des antiprotéases et des peptides antimicrobiens. Pour rappel, le film hydrolipidique cutané possède un pH situé entre 4 et 6.

Les produits de dégradation de la filaggrine concourent à l'acidité de la peau, mais ce ne sont pas les seules molécules à participer à cet effet. L'acide lactique, les sécrétions sudorales, les acides gras libres provenant de la dégradation des phospholipides des glandes sébacées et les pompes à protons dans la couche cornée acidifient en permanence la peau.

Pourquoi un tel pH pour la peau ? Parce qu'une peau acide est l'environnement idéal pour le bon fonctionnement des antiprotéases dont l'intérêt est d'éviter l'hyperactivité protéasique et un clivage accru des cornéodesmosomes qui vont rompre la fonction barrière de la peau. De même, pour que les peptides antimicrobiens fonctionnent correctement et luttent contre les germes potentiellement pathogènes, la peau doit être acide. Le conseil pratique est donc d'éviter l'utilisation de substances pouvant alcaliniser la peau, en faisant notamment attention à la cosmétique de la DA (***fig. 1***).

3. Facteurs d'aggravation, d'amélioration et de prévention

Mis en évidence par les études épidémiologiques, les facteurs d'aggravation sont très divers. Citons le régime alimentaire de type occidental, l'obésité, le manque d'exercice, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, etc. À l'inverse, le contact avec un environnement non stérilisé, moyennement hygiéniste (d'où la théorie hygiéniste), constitue un facteur d'amélioration.

***Quid* des conséquences pratiques sur la prévention ou la guérison de la DA ?** Une mise au point de 2013 axée sur les nouvelles approches de la prévention [3] relève que l'utilisation de probiotiques pendant la grossesse permet de prévenir le risque de DA mais n'a pas d'impact sur

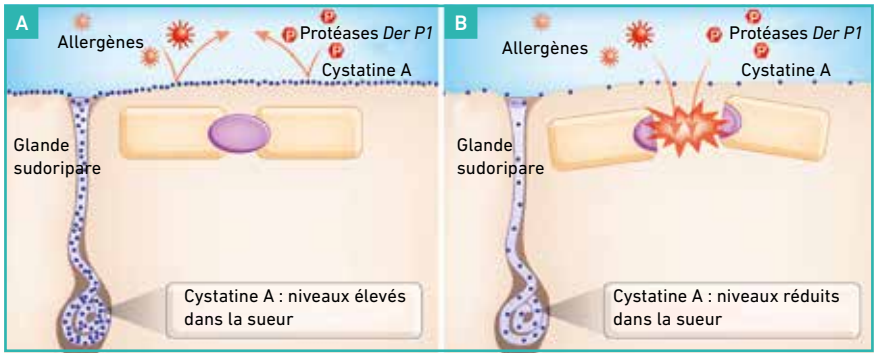

Fig. 1 : Mécanisme de protection de la barrière épidermique par les antiprotéases (cystatine A) pour la peau normale (**A**) et lors de la dermatite atopique (**B**). Présentation du Pr P. Vabres, d'après Cork *et al. Journal of Investigative Dermatology* (2009).

la sévérité de la maladie lorsque celle-ci est constituée. En revanche, la restauration de la fonction barrière et celle de l'hydratation avec un traitement émollient intensif précoce, dès les premiers mois de vie, représentent un facteur important de prévention.

4. La DA précoce, facteur de risque d'allergie alimentaire

L'allergie alimentaire étant associée à la DA, des modifications alimentaires, instaurées en particulier chez la mère, en préventif, pourraient-elles permettre une amélioration de la maladie ? Cet effet n'a jamais été mis en évidence. Il faut savoir que 60 à 80 % des nourrissons présentant une allergie alimentaire (lait de vache, œufs, etc.) à l'âge de 18 mois avaient développé une DA avant l'âge de 1 an. Une étude de 2007 [4] confirme ainsi l'association entre sensibilisation et IgE spécifiques et précocité de l'eczéma chez le nourrisson. Elle met, de plus, en évidence une sensibilisation plus marquée chez les enfants qui débutent une DA très précocement, avant 3 mois, par rapport à ceux présentant plus tardivement la maladie (3 à 6 mois, 6 à 12 mois, plus de 12 mois). La conclusion de ces observations est que la DA précoce est un facteur de risque d'allergie alimentaire et non l'inverse. Une étude récente [5] va dans le même sens : parmi les facteurs de risque potentiels d'allergie alimentaire recensés, le premier et le seul qui ressort est l'eczéma avant l'âge de 1 an.

Ces résultats corroborent l'hypothèse de Gideon Lack [6] : la maturation du système immunitaire a besoin d'un contact physiologique avec les allergènes, avec les antigènes de l'environnement. Le tube digestif étant la voie normale physiologique des aliments, il entraîne une tolérance (voie tolérogène naturelle digestive). À l'inverse, si la même substance est appliquée sur la peau, elle devient un allergène, ce qui déclenche une réaction Th2. De nombreuses observations confirment cette hypothèse. Pour exemple, l'étude de Carsten Flohr parue en 2013 [7] montre que, chez des enfants uniquement allaités au sein, il est déjà possible de mettre en évidence des allergies biologiques, c'est-à-dire des IgE spécifiques, avec pour facteur de risque le fait d'avoir une DA. Plus récemment en 2015, dans l'étude LEAP (*Learning Early About Peanut Allergy*) [8], l'équipe de Gideon Lack démontre que, pour éviter de devenir allergique à l'arachide, il faut introduire précocement cet aliment.

5. Effet favorable de la diversification alimentaire précoce

L'étude EAT (*Enquiring About Tolerance*) [9] s'est, elle, penchée sur la diversification précoce de l'alimentation avec les autres allergènes potentiels en dehors de l'arachide (lait, œufs, blé, etc.) chez un nombre important de nourrissons, dont 1/4 avec une DA (diversification alimentaire précoce ou tardive après l'âge de 6 mois). Les résultats sont un peu décevants puisqu'il n'a pas été possible de mettre en évidence une réduction du développement de l'allergie alimentaire en cas d'introduction précoce. Au final, preuves à l'appui, même si l'on n'arrive pas forcément à prévenir l'allergie, il n'est pas délétère d'introduire précocement les aliments (contrairement à ce que préconisaient les allergologues américains en 2009 [10] pour prévenir l'allergie alimentaire). En revanche, mieux vaut éviter un contact cutané avec ces mêmes aliments.

***Quid* de l'allaitement maternel ?** La prévention de la DA par l'allaitement maternel n'a jamais été démontrée, les différentes études sur le sujet (début des années 2000) montrant des résultats totalement opposés (allaitement préventif ou délétère, ou sans effet). Toutefois, un travail plus récent affirme que le sevrage précoce est favorable à la prévention de la DA (dont le développement est inversement corrélé au sevrage avant l'âge de 4 mois), allant dans le sens des études de Flohr et de Lack.

"*Les facteurs d'amélioration et d'aggravation de la dermatite atopique sont très divers. S'il est déjà possible d'agir sur certains pour prévenir ou guérir la maladie – l'hydratation précoce, l'introduction précoce des aliments, un facteur de prévention de l'allergie alimentaire – pour d'autres, toujours au stade d'étude épidémiologique, les conséquences pratiques sont encore en attente*", a conclu le Pr Pierre Vabres.

La dermatite atopique : bien plus qu'une maladie de peau

D'après la présentation du Pr Christine Bodemer, chef du service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris.

1. La DA, premier pas de la marche atopique

"*Chez certains patients, la dermatite atopique pourrait être considérée, non pas comme une maladie cutanée, mais comme une manifestation cutanée d'une maladie plus générale, plus systémique. Dès lors, il s'agit d'analyser les facteurs de comorbidité actuellement rapportés*", a déclaré le Pr Christine Bodemer, chef de service Dermatologie à l'hôpital Necker-Enfants malades à Paris. Ce que l'on sait déjà, en particulier chez l'enfant, c'est que la DA est le premier pas de la marche atopique. Des études lancées en 2002 et 2005 [11] montrent bien, en effet, que la DA n'est pas réservée au seul organe peau mais que les manifestations cutanées sont progressivement suivies par les allergies alimentaires, l'asthme et les rhinites allergiques.

2. Une sensibilisation à partir de la peau

En termes de physiopathologie, une sensibilisation pour les allergies alimentaires à partir de la peau est constatée, ainsi qu'une plus grande fréquence d'asthme lorsque les patients présentent une anomalie de la filaggrine (altération de la barrière cutanée), avec ou sans eczéma, mais aussi des allergies à l'arachide. La mise en évidence d'anomalies de la barrière comme la filaggrine montre ainsi que la DA n'est pas une maladie allergique mais une maladie dermatologique, de structure de la peau, voire une interaction entre l'anomalie de la perméabilité cutanée (*via* le défaut de structure de la peau) et l'inflammation. Toutefois, si la filaggrine est une grande découverte, d'autres facteurs d'altération du *Stratum corneum* peuvent intervenir, dont certains ne sont pas connus. Pour résumer, la pénétration d'allergènes entraîne une sensibilisation cutanée avec développement d'un phénotype de type Th2. Ces Th2 vont ensuite migrer dans les tissus lymphoïdes – muqueuse nasale, bronchique – et entraîner une sensibilisation des voies respiratoires. Cela explique en partie cette marche de l'atopie *via* la sensibilisation à partir de la peau.

3. Altération de la barrière cutanée et réponse immunologique

Peut-on mettre en parallèle la DA et la marche de la vie ? Réalisée avec des enfants chez lesquels la DA s'était développée entre 3 mois et 5 ans, l'étude parue dans le *Journal of Allergy and Clinical Immunology* en 2016 [12] a comparé le profil immunologique des jeunes patients avec celui des patients adultes avec DA. Premier constat : dans les deux populations, on retrouve, dans la peau lésée, un phénotype Th2 et, plus légèrement, Th1 (phénomène observé dans la chronicité de la DA). Autre constat : chez ces enfants jeunes qui venaient de développer une DA, un phénotype de type Th17 est également observé (phénomène remarqué dans le psoriasis), avec une sécrétion de cytokines qui sont des marqueurs de l'activation de l'immunité innée (non retrouvée chez l'adulte ayant une DA). Par ailleurs, en peau non lésionnelle, on retrouve également ce phénotype de type psoriasis avant même les manifestations de DA (non constaté chez l'adulte). Résultat : il existe donc, chez ces enfants, un phénotype immunologique dans la peau non lésée/lésée de type psoriasis, avec un profil différent chez l'adulte. Cela pourrait mener vers des cibles thérapeutiques nouvelles (cibles cytokiniques) avant même le déclenchement de la DA.

Si l'on complète le schéma physiopathologique où l'on a ces anomalies de barrière qui entraînent une sensibilisation et la marche de l'atopie, chez le très jeune enfant, l'anomalie de la cellule peut presque être considérée comme un mécanisme auto-inflammatoire. Cette anomalie immunologique impliquant des cytokines – marqueurs de l'activation de l'immunité innée – et la mise en route de l'immunité adaptative est, en effet, le propre même des maladies auto-inflammatoires du jeune enfant.

4. L'implication du microbiome

L'explication de la DA par l'altération de la barrière et la réponse immunologique est-elle aussi simple que cela ? Depuis plusieurs années, la question du microbiome et de son rôle est débattue. On sait que ce microbiome, cette flore saprophyte à la surface de la peau, du tube digestif, etc. joue un rôle très important dans l'immunité, dans la barrière cutanée. Une étude publiée en 2012 [13] met en évidence, chez des enfants âgés de 2 ans et plus, avant et au moment du déclenchement de la poussée de DA, une diminution de la diversité du microbiome (qui, à la surface de la peau, est extrêmement riche et varié) avec, en parallèle, une augmentation du staphylocoque doré. Ces changements se normalisent ensuite avec le traitement. D'où l'idée que l'appauvrissement du microbiome favorise la poussée de DA et d'où l'importance du rôle du staphylocoque doré (***fig. 2***).

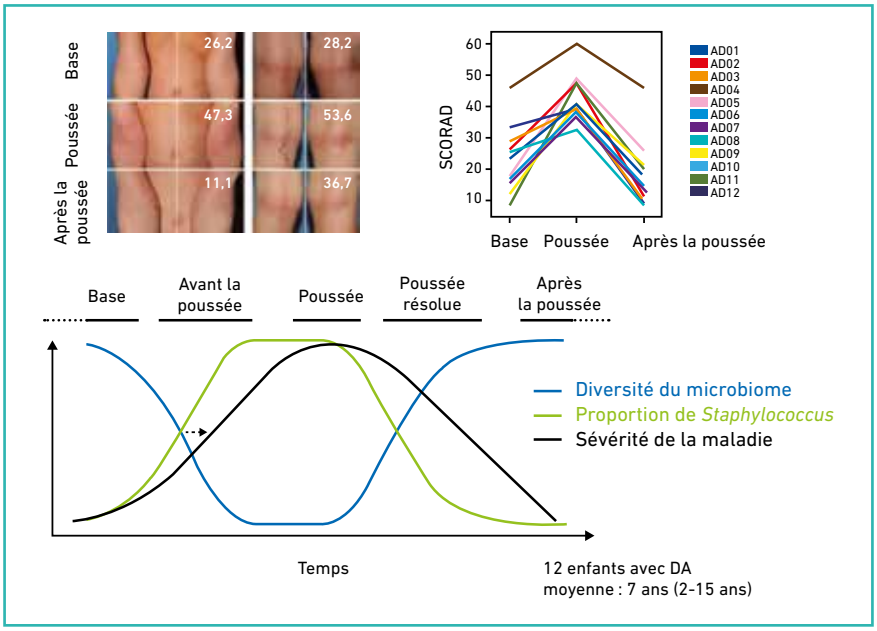

Fig. 2 : Modification de la diversité du microbiome cutané dans la dermatite atopique. Présentation du Pr Bodemer (d'après [13]).

Le constat est-il le même chez les enfants qui commencent plus tôt la DA ? L'étude réalisée par Elizabeth A. Kennedy et son équipe en 2016 [14] a étudié le microbiome chez 50 enfants suivis, de manière séquentielle, à l'âge de 2, 6, 12 et 24 mois. Pour analyser ce microbiome, des prélèvements ont été systématiquement réalisés à différents sites. Les résultats montrent que 10 de ces enfants ont développé une DA avant l'âge de 12 mois mais sans mutation de la filaggrine. Autres constats après comparaison avec 10 enfants sans DA : l'absence d'anomalie, de variabilité du microbiome à la surface de la peau des enfants, avant et au moment de la première poussée, et l'absence de rôle du staphylocoque doré. Ces observations montrent donc que, contrairement aux enfants plus grands, ces facteurs ne sont pas une condition pour le déclenchement de la DA.

5. Un probable rôle protecteur de la flore commensale

Deuxième point concernant les résultats de cette étude : la mise en évidence d'une flore commensale, et en particulier *Staphylococcus epidermidis*, en moins grande quantité chez les enfants qui, à 12 mois, avaient développé une DA, comparativement à ceux sans maladie dermatologique (rôle protecteur de cette flore ?). Au final, il est probable que le staphylocoque commensal ne soit pas le seul à intervenir : l'équilibre du microbiome jouerait aussi un rôle dans la protection contre la DA. Par ailleurs, cette étude séquentielle fait apparaître que la population microbienne, qui s'est enrichie au cours du temps chez les enfants dans leur première année de vie, n'est pas tout à fait la même dans certains sites de prélèvement, comme le nez, les joues, le pli des coudes, le creux poplité. Cette observation est à mettre en parallèle avec le fait que, chez les très jeunes enfants et dans la majorité des cas, la DA apparaît au niveau des joues. La différence de population microbienne constatée au niveau de certains sites, avant l'apparition de la chronicité, pourrait être liée à la maturation immunologique.

6. DA chez l'enfant et comorbidité

Finalement, ne faudrait-il pas plutôt lier DA et marche physiopathologique ? En fonction de la maturation progressive du microbiome et de l'immunologie des enfants, des caractéristiques de DA différentes sont, en effet, observées. Une comorbidité au long cours reste à mieux définir. Quelques articles récents aident à étudier cette comorbidité dans des tranches d'âge, de vie différentes. Une étude datée de 2015 [15] a comparé la comorbidité dans une population pédiatrique d'âge inférieur à 18 ans, entre le psoriasis seul et la DA. Ce qui ressort très nettement est que, pour la DA, la comorbidité est la marche de l'atopie avec la rhinite, l'asthme et des manifestations d'auto-immunité comme le vitiligo. Pour le psoriasis, ce sont, en revanche, l'obésité, l'hyperlipidémie, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète qui ressortent.

7. Comorbidité chez l'adulte

Une autre étude publiée en 2016 [16] a, elle, comparé la comorbidité chez l'adulte. Le résultat est que la prévalence de la consommation de tabac et d'alcool dans la population avec DA est bien plus importante que celle des sujets contrôles sans maladie dermatologique mais moins importante que celle des sujets avec psoriasis. La DA étant plus sévère dans le groupe qui absorbe de l'alcool, cette consommation pourrait jouer un rôle dans la sévérité de la maladie. À l'inverse, la consommation d'anxiolytiques dans la population avec DA est inférieure à celle de la population contrôle mais supérieure à celle des individus avec psoriasis. De même, la prévalence du diabète en cas de DA est inférieure à celle des sujets avec psoriasis. Par ailleurs, la comorbidité est également significative entre la DA chez l'adulte et les maladies auto-immunes [17]. Il s'agit d'un point intéressant puisque toutes les études montrent aujourd'hui que la variabilité du microbiome dans sa diversité peut influencer – qu'il s'agisse de la peau ou du tube digestif – l'émergence de maladies auto-immunes, comme par exemple le diabète auto-immun.

8. Association avec les troubles psychologiques/psychiatriques

Pour revenir à l'étude de la consommation d'anxiolytiques, celle-ci a un grand intérêt. Pourquoi ? Parce que de nombreuses études – comme celle parue dans le *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [18] en 2013, menée dans la population pédiatrique avec de très larges cohortes d'enfants (92 642 de 0 à 17 ans) – soulignent l'existence d'une association entre la DA et des troubles psychologiques et psychiatriques (troubles de l'attention, hyperactivité, anxiété, troubles du comportement, autisme…). Cette étude de 2013 révèle, de plus, une différence significative, en termes de troubles mentaux, entre population avec et sans DA. En outre, elle indique un lien net entre la prévalence de ces troubles et la sévérité de la DA. Mécanisme et impact thérapeutique de cette association restent à approfondir.

Par ailleurs, dans l'étude publiée dans le *Journal of Pediatrics* en 2016 [19] qui suivait, là encore, une très large cohorte de patients (387 262), une augmentation du risque d'autisme, des troubles de la concentration et de l'hyperactivité apparaît chez les enfants avec DA (débutée avant l'âge de 2 ans), comparés à ceux n'en ayant pas. Et le risque est d'autant plus important si la DA a un début très précoce, si elle est sévère et si elle est associée à des manifestations respiratoires (marche de l'atopie).

9. Le rôle du système neuro-immuno-cutané (SNIC)

Au final, **quel est l'impact du désordre immunitaire/inflammation chronique sur le développement neurologique ?** "*C'est une vraie question. Actuellement des études cherchent à évaluer le rôle du*

système neuro-immuno cutané dans le développement de la co-morbidité de la dermatite atopique et, à l'inverse, l'influence que la dermatite atopique pourrait avoir sur le comportement cognitif et psychologique", a déclaré le Pr Christine Bodemer. Il est montré, par exemple, que le mastocyte lui-même est associé à des états de dépression et de retard des acquisitions. Cela pourrait expliquer le retentissement de la DA sur le développement du jeune enfant. "*À l'inverse, un SNIC différent à un âge précoce pourrait expliquer certaines particularités de la dermatite atopique de l'enfant jeune, par rapport à celle de l'adulte. Il n'y aurait donc pas une mais des dermatites atopiques. Les conséquences de l'altération cutanée au cours de la dermatite atopique dépassent, probablement, largement le seul organe peau, faisant ainsi de la DA une maladie dermatologique aux conséquences systémiques*", a conclu le Pr Christine Bodemer.

Expériences de traitements faciles et difficiles

D'après la présentation du Pr Carlo Gelmetti, chef d'unité de Dermatologie pédiatrique à l'Ospedale Maggiore Policlinico, Milan.

Un traitement local pas toujours facile

Le traitement "facile" de la DA est représenté par des mesures d'hygiène douce, un traitement émollient quotidien de base, un traitement anti-inflammatoire topique (dermocorticoïdes et/ou inhibiteurs topiques de la calcinéurine) pendant les poussées. "*Ce traitement local "facile" est toutefois difficile à comprendre et à appliquer. Pourtant, il est très efficace s'il est bien accepté, compris, effectué. Sa prescription doit donc s'accompagner de mesures d'information-éducation, orales et écrites*", a souligné le Pr Carlo Gelmetti, chef d'unité de Dermatologie pédiatrique à l'Ospedale Maggiore Policlinico de Milan, en Italie.

>>> Mesures d'hygiène douce

Concernant les mesures d'hygiène douce, celles-ci comprennent l'eau de Javel et le permanganate de potassium. **Mais ces mesures sont-elles vraiment douces ? Et faciles ?**

Pour l'eau de Javel, il est recommandé dans les textes d'utiliser une concentration de 5/100 000. Ce qui n'est pas réellement doux, ni facile à calculer pour les parents. Par ailleurs, en termes d'instructions d'emploi, les Américains préconisent d'utiliser l'eau de Javel dans la baignoire mais ne précisent pas de volume. De plus, la concentration de l'eau de Javel peut varier d'une zone géographique à l'autre (de 2 à 6 %). Du fait du flou et du manque de précisions dans les préconisations, pratiquer l'hygiène douce avec l'eau de Javel est donc difficile.

***Quid* du permanganate de potassium ?** En matière de dilution, la recommandation est de 1/10 000. Mais comment calculer et utiliser la bonne concentration pour le bain à la maison ? Il existe un repère simple : la couleur (contrairement à l'eau de Javel, toujours incolore). Une eau rose représente ainsi la dilution exacte. Il est donc beaucoup plus facile d'employer le permanganate de potassium que l'eau de Javel.

>>> Traitement émollient de base

Le traitement émollient de base est-il, quant à lui, plutôt facile ? Oui et non, en raison du choix proposé – des milliers de produits émollients disponibles – et de leur disponibilité, qui diffère selon les pays. En outre, un traitement émollient facile doit associer qualité et simplicité. Si la qualité est facile à obtenir, la simplicité l'est moins. Le nombre d'ingrédients utilisés dans la composition varie en effet d'un produit à l'autre, allant de 2 à une cinquantaine.

>>> Traitement topique anti-inflammatoire

Enfin, la facilité est-elle assurée pour le traitement topique anti-inflammatoire ? Oui et non car les difficultés (cachées) concernant la manière de les utiliser sont multiples et renvoient à de nombreuses questions : quelles quantités journalières ? Sur quels sites d'application ? Quelle durée de traitement ? Quelles possibilités de le répéter ? Que signifie appliquer "jusqu'à disparition complète" ou "uniquement sur les zones inflammatoires" (en sachant qu'une peau atopique présente souvent un peu d'érythème) ?

>>> L'unité phalangette

Ces schémas utilisent de plus l'unité phalangette. Une unité simple ? Oui et non. En termes de définition selon Andrew Y. Finlay (1989), l'unité phalangette (*fingertip unit*) correspond à la quantité de crème déposée d'un trait continu sur toute la longueur de la dernière phalange de l'index d'un adulte. Toutefois, cette unité doit correspondre à la quantité de crème sortie d'un tube ayant un orifice de 5 mm de diamètre, ce qui correspond à 0,5 g. Or, il existe des difficultés pratiques : certains tubes ont un diamètre externe de 5 mm mais un diamètre interne plus faible, ou l'inverse. En faisant l'expérience avec différents tubes, on peut ainsi obtenir moins d'un tiers de produit sur la phalangette.

>>> L'utilisation des pansements humides

"*Des démonstrations pratiques et/ou une hospitalisation de jour peuvent com-*

Fig. 3 : Des démonstrations pratiques et/ou une hospitalisation de jour peuvent complètement transformer l'évolution d'une dermatite atopique. C'est le cas pour l'utilisation des pansements humides (*wet wraps*). Présentation du Pr Carlo Gelmetti.

plètement transformer l'évolution d'une dermatite atopique", a signalé le Pr Carlo Gelmetti. C'est le cas, par exemple, de l'utilisation des pansements humides (*wet wraps*), possible à la maison – notamment dans les cas sévères de DA – si on l'a vu faire à l'hôpital. **De quoi a-t-on besoin ?** De gaze, d'un bandage tubulaire (très utilisé en Grande-Bretagne), d'eau tiède et de ciseaux.

Confectionner un pansement humide nécessite :
– de couper la gaze en fonction de la surface à traiter ;
– de préparer préalablement les couches de gaze/bandage tubulaire ;
– de mouiller une couche de gaze dans de l'eau tiède et de l'essorer (idem avec le bandage tubulaire).

Le médicament topique choisi (dermocorticoïde ou autre) est ensuite appliqué sur la peau, que l'on recouvre avec une couche de gaze humide puis une deuxième couche de gaze sèche. Enfin, le pansement est fermé avec de la gaze tubulaire. C'est un moment difficile pour l'enfan mais, après avoir ôté le pansement au bout de 2-3 heures, le résultat obtenu est assez stupéfiant (***fig. 3***).

Pour ce qui est des schémas de traitement difficile de la DA, leur complexité varie d'un pays à l'autre (les recommandations de traitement américaines comprennent presque 100 pages…). *"Il est difficile d'imposer aux parents un traitement complexe quand les traitements faciles sont déjà compliqués"*, a conclu le Pr Carlo Gelmetti.

Nouveautés : prévention et biofilm

D'après la présentation du Dr Clarence de Belilovsky, dermatologue, Institut Alfred Fournier, Paris.

1. Un émollient en préventif dès la naissance

"*Au cours de ces dernières années, les laboratoires Expanscience ont réalisé des études sur la prévention de la DA et sur le microbiome dans la DA, avec un biais d'attaque très particulier qui est celui du biofilm*", a rapporté en préambule le docteur Clarence de Belilovsky, dermatologue à l'Institut Alfred Fournier, à Paris. En matière de prévention, la publication concomitante, en 2014, de deux études [20, 21], l'une américaine et l'autre japonaise, ont engendré une véritable révolution. Menées chez des enfants à risque avec un parent atopique, ces études de prévention se basaient sur l'application d'un émollient tous les jours depuis la naissance – pendant 6 mois pour l'une, 8 mois pour l'autre – et l'apparition éventuelle d'une DA. Résultat : les chiffres rapportent une diminution de la fréquence de la dermatite de 50 % à 6 mois pour l'étude américaine et de 32 % à 8 mois pour l'étude japonaise.

2. Diminution de moitié du développement de la DA

Dès la communication de ces résultats, les laboratoires Expanscience ont souhaité tester l'efficacité de leur gamme Stelatopia® pour la DA de l'enfant déjà existante, dans cette attitude de prévention. Dans ce but, 120 enfants à risque très élevé d'atopie (deux parents atopiques) ont été recrutés et randomisés en deux groupes : un groupe prévention (60) qui devait appliquer le baume émollient Stelatopia® matin et soir mais

aussi la crème lavante et l'huile de bain de la même gamme 2 fois par semaine, et un groupe témoin (60) qui gardait ses habitudes d'hygiène habituelles. Un troisième groupe (60) représentait les enfants sans parent atopique, donc non à risque. Les évaluations étaient réalisées de 0 à 6 mois.

Que révèle cette étude ? 8,3 % de DA dans le groupe prévention contre 18,3 % dans le groupe témoin, soit une diminution de la DA de 54 % à 6 mois (un chiffre dans la fourchette haute des études publiées, donc significatif). Pour information, 6,7 % d'enfants ont développé une DA dans le groupe sans aucun risque génétique de dermatite. L'étude prouve ainsi que l'application préventive des produits de la gamme Stelatopia® dès la naissance chez les enfants à risque génétique d'atopie diminue de moitié le développement de la DA à 6 mois.

3. Grande précocité de la première poussée chez les enfants à risque

D'autres paramètres cliniques/épidémiologiques ont, en outre, été étudiés lors de cet essai. Ils soulignent la grande précocité de la première poussée de DA chez les enfants à risque (premiers cas dès D30, ce qui correspond à 1 mois et demi de vie de l'enfant), avec une atteinte du visage dans 80 % des cas. Ils montrent également un SCORAD de 24 pour les premières poussées de DA (sévérité intermédiaire). Concernant les signes cliniques précoces pouvant déterminer une future DA (en plus du simple interrogatoire pour rechercher des parents atopiques), le seul élément prédictif chez les enfants à risque ou pas est la présence d'une desquamation du visage à la naissance. Signe supplémentaire retrouvé chez les enfants à risque : l'érythème des plis du cou (les sujets avaient dans ce cas encore plus de DA que les autres). Ces signes cliniques pourraient être utiles à l'avenir pour les futures études de ciblage des enfants à prévenir.

4. Impact du traitement préventif sur le microbiome

Des travaux ont, par ailleurs, été menés dans le domaine de la microbiologie. Ils s'appuyaient sur les études [13] sur le microbiome montrant que, chez des enfants de 7 ans, il existait une prévalence du staphylocoque doré pendant les poussées au détriment du reste de la flore (déséquilibre ou dysbiose dans la DA). Aucune étude n'avait toutefois été effectuée chez le nouveau-né. Des écouvillonnages avec PCR quantitative, uniquement ciblés sur le staphylocoque doré et *Staphylococcus epidermidis*, ont donc été effectués dans la population d'enfants jeunes de l'étude (35 sujets analysés).

Constat surprenant : à la naissance (de 0 à 6 mois), une très très faible colonisation par le staphylocoque doré chez les enfants à risque (inférieure à 10 %) est obtenue, et celle-ci n'augmente que très peu en cas de première poussée de DA (les lésions de premières poussées ne sont colonisées que dans 18 % des cas, ce qui est très faible). À noter que tous les enfants colonisés par le staphylocoque doré pendant leurs poussées appartenaient au groupe contrôle et qu'aucun enfant sous Stelatopia® ne présentait de staphylocoque doré dans ses lésions.

Pour *Staphylococcus epidermidis*, l'inverse est observé : très forte colonisation (de 40 à 70 %), qui culmine lors des poussées (85 % des lésions porteuses de ce germe), sans influence de Stelatopia®, ce qui est plutôt bénéfique pour cette flore saprophyte.

Au final, Stelatopia® n'altère pas la flore commensale (*Staphylococcus epidermidis*) et semble diminuer la présence de staphylocoque doré dans les lésions. Les résultats globaux de l'étude sont donc tout à fait en accord avec la publication d'Elizabeth A. Kennedy en 2016 [14] qui montre que, à la naissance, il existe très peu ou pas du tout de colonisation par le staphylocoque doré au début de la DA.

5. Staphylocoques dorés à la naissance et biofilm

La question était aussi de comprendre ce qu'il se passait pour la minorité d'enfants qui présentait des staphylocoques dorés dès la naissance. Grâce à la méthode des D-Squames (prélèvement superficiel non invasif), il a pu être observé, chez un enfant qui avait eu des germes dès le premier jour, une multitude de staphylocoques dorés englués dans une gangue de biofilm portée à la surface du *Stratum corneum*. Ainsi, quand le staphylocoque doré est présent à la naissance, il forme déjà un biofilm. Suivi à J30, le sujet traité avec Stelatopia® montre, dans ses prélèvements, une baisse des staphylocoques dorés (quelques amas sont encore visibles). À J90 et J120, plus aucun germe n'est détecté. Il faut signaler que l'enfant avait développé une DA malgré l'application de Stelatopia® ; il était probablement voué à être atteint de DA sévère.

6. Rôle du biofilm dans le prurit et la chronicité

Il est important de savoir que le biofilm est de plus en plus étudié au cours de la DA. De manière générale, lorsqu'un germe se fixe à la surface d'un élément, il crée un biofilm, se multiplie, devient plus virulent et plus résistant aux antibiotiques. Le phénomène est identique dans la DA et démontré par de nombreuses publications : les staphylocoques dorés adhèrent à la peau (à la surface des cornéocytes) de l'enfant atopique qui est altérée et forment des biofilms. Sur les images détaillant la formation d'un biofilm dans la DA [22], on voit ainsi un ensemble formé par un agrégat de bactéries qui sont accrochées à une surface et enrobées dans une matrice formée de fibres de fibrine et de glycocalyx (polysaccharide). Des études *in vitro* ont également été publiées sur ce thème [23] : mis en culture, les staphylocoques dorés prélevés dans les lésions atopiques s'agglutinent en très peu de temps (le plus

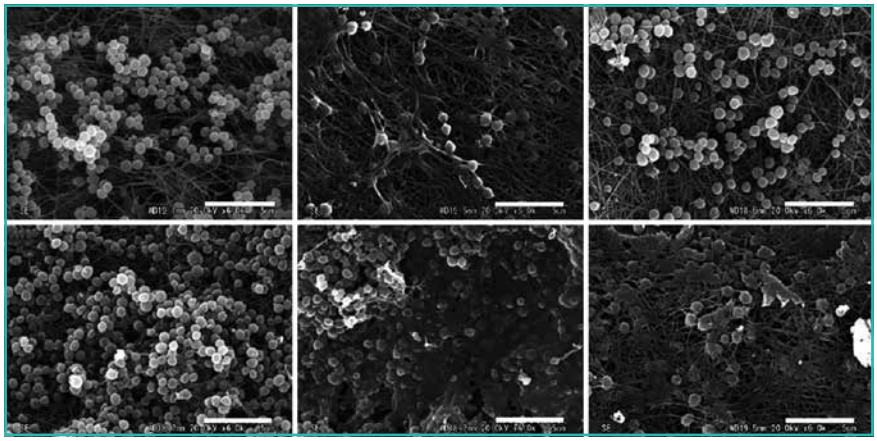

Fig. 4 : Agglutimation et fabrication de fibres de fibrine par les staphylocoques dorés. Présentation du Dr Clarence de Belilovsky (d'après [23]).

souvent en 24 à 48 heures), fabriquent des fibres de fibrine et sont englués dans une matrice de glycocalyx, formant des biofilms dont les aspects sont différents selon les patients (***fig. 4***).

L'un de ces essais, qui a analysé histologiquement des biopsies, montre que les biofilms (marqués par une coloration) se situent à l'orifice des canaux eccrines. **Quelles en sont les conséquences ?** Ce phénomène pourrait notamment expliquer le prurit de la DA, lorsque l'enfant transpire : les biofilms créent un encombrement des canaux eccrines et constituent une miliaire sudorale, d'où le prurit mais aussi l'inflammation chronique. Il est donc probable que le biofilm joue un rôle dans le prurit mais également dans la chronicité et les récidives de crises de DA [24].

7. Effets anti-adhésion et anti-biofilm du traitement préventif

Les laboratoires Expanscience ont, par ailleurs, souhaité poursuivre des analyses sur des épidermes reconstruits dont la surface avait été abrasée pour créer un trouble de la barrière, et sur lesquels des staphylocoques dorés avaient été déposés. L'objectif, en parallèle, était d'étudier les produits Stelatopia®, la crème émolliente et le baume relipidant (application de produits puis inoculation de staphylocoques dorés dans les épidermes). Après 24 heures, dans la partie contrôle, le staphylocoque doré se multiplie et crée un biofilm dense qui recouvre la surface de l'épiderme. L'application des produits (aussi bien la crème que le baume) permet, quant à elle, de diminuer le nombre de bactéries en surface (effet anti-adhésion) mais aussi de diminuer le biofilm (absence de matrice polysaccharidique, effet anti-biofilm). Dupliquée, l'étude montre des images similaires avec l'application de Stelatopia® et l'absence de biofilm. Stelatopia® empêche ainsi la formation du biofilm de staphylocoques dorés, avec l'intérêt de rétablir le microbiote de la DA (***fig. 5***).

En conclusion, comme l'a indiqué le Dr Clarence de Belilovsky, "*le programme de recherche EVEILS DA des laboratoires Expanscience a permis d'apporter de nouvelles données cliniques sur la première poussée de DA, de dévoiler les signes cliniques d'appel dès la naissance et de présenter des données*

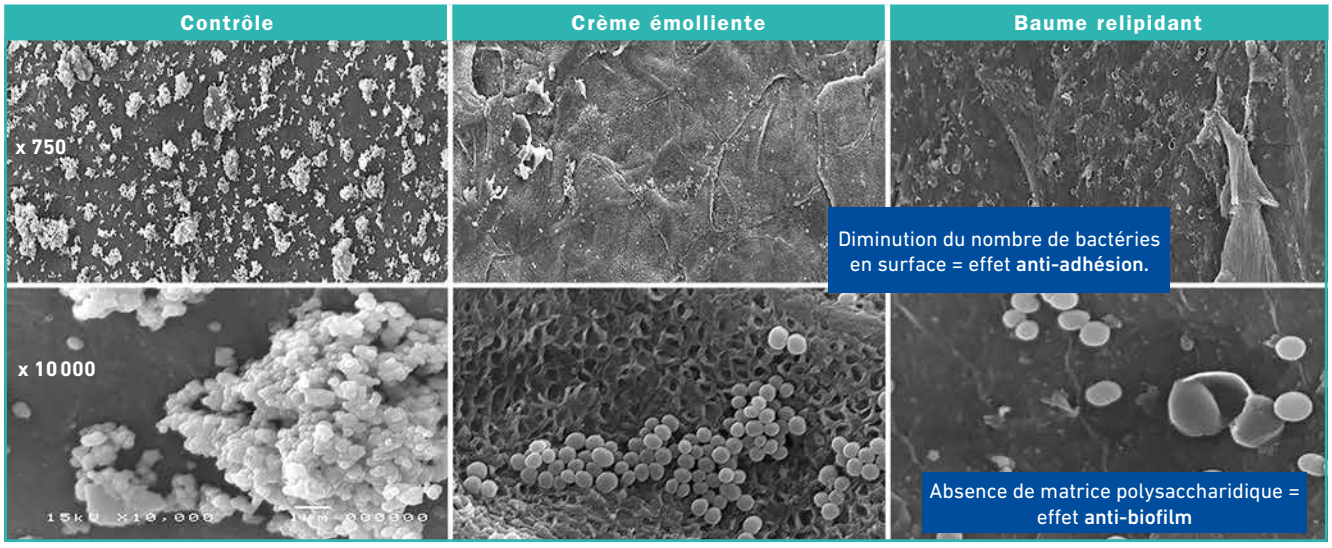

Fig. 5 : Étudiée sur un épiderme reconstitué, l'application des produits Stelatopia® a, au bout de 24 heures, un effet anti-adhésion et un effet anti-biofilm. Présentation du Dr Clarence de Belilovsky, d'après le programme de recherche EVEILS DA des laboratoires Expanscience.

inédites sur les staphylocoques précoces. Il a, en outre, démontré l'efficacité de la gamme Stelatopia® dans la prévention de la DA et, si la DA est installée, dans l'amélioration du microbiome via *une diminution du biofilm*".

BIBLIOGRAPHIE

1. McCarthy MI, Abecassis GR, Cardon LR *et al.* Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nat Rev Genet,* 2008;9:356-369.
2. Stemmler S, Hoffjan S. Trying to understand the genetics of atopic dermatitis. *Mol Cell Probes*, 2016;30:374-385.
3. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*, 2014;69:56-61.
4. Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM *et al.* Confirmation of the association between high levels of IgE food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin Exp Allergy*, 2008;38:161-168.
5. Shota T, Futamura M, Yabg L *et al.* Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age : A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci*, 2016;84:144-148.
6. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1187-1197.
7. Flohr C, Perkin M, Logan K *et al.* Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol*, 2014;134:345-350.
8. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
9. Perkin MR, Logan K, Tseng A *et al.* Randomized Trial of introduction of allergic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med*, 2016;374:1733-1743.
10. Recommandations of American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) 2009.
11. Barnetson RS, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*, 2002;324: 1376-1379.
12. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y *et al.* Early-onset pediatric atopic dermatitis is Th2 but also Th17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1639-1651.
13. Kong HH, Oh J, Deming C *et al.* Temporal shifts in the skin micro biome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 2012;22:850-859.
14. Kennedy E, Connolly J, Hourihane J *et al.* Skin microbiome before development of AD: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of AD at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139: 166-172.
15. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G *et al.* Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. *Dermatology*, 2015;231:35-40.
16. Egeberg A, Andersen YM, Gislason G *et al.* Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*, 2016. doi: 10.1111/ all.13085.
17. Andersen YM, Egeberg A,Gislason GH *et al.* Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2016. pii: S0190-9622(16)30734-4.
18. Yaghmaie P, Koudelka C, Simpson EL. Mental Health Comorbidity in Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:428-433.
19. Liao T, Lien YT, Wang S *et al.* Comorbidity of atopic disorders with autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr*, 2016;171:248-255.
20. Simpson E, Chalmers JR, Hanifin JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allerg Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
21. Horimukai K, Morira K, Narita M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allerg Clin Immunol*, 2014;134:824-830.e6.
22. Gupta AK, Daigle D, CArviel JL. The role of biofilms in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1241-1246.
23. Akiyama H, Hamada T, Huh WK *et al.* Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by Staphylococcus aureus in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and pemphigus foliates. *Br J Dermatol*, 2003;148:526-532.
24. Allen HB, Vaze ND, Choi C *et al.* The presence and impact of biofilm-producing staphylococci in atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*, 2014;150:260-265.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Mustela®

PEAUX A TENDANCE ATOPIQUE : AGIR DES LA NAISSANCE

ETUDE CLINIQUE AUPRÈS DE NOUVEAU-NÉS AYANT DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX D'ATOPIE

Risque de développer une dermatite atopique :
- 30 à 50% si 1 parent atteint
- 50 à 80% si 2 parents atteints

Application quotidienne des produits STELATOPIA® dès la naissance :

-54% (à 6 mois)

de risque d'apparition des signes cliniques de la D.A.[1]

NOUVELLES FORMULES STELATOPIA®

95% DE SATISFACTION ANTI-GRATTAGE [2]

SOIN
- Baume Émollient
- Crème Émolliente

BAIN
- Crème Lavante
- Huile de Bain

NOS GARANTIES

- PRIORITÉ AUX INGRÉDIENTS D'ORIGINE NATURELLE
- 0% PARFUM - PARABEN PHÉNOXYÉTHANOL - PHTALATE
- CONÇU AFIN DE MINIMISER SON IMPACT SUR L'ENVIRONNEMENT

60 ANS DE RECHERCHE EN DERMATOLOGIE

EFFICACITÉ - SÉCURITÉ - PLAISIR - DÈS LA NAISSANCE

[1] Étude clinique réalisée sur 120 bébés à probabilité élevée de développer une dermatite atopique (2 parents atopiques) Comparaison entre un groupe de 60 bébés ayant utilisé quotidiennement dès la 3ème semaine de vie la gamme Stelatopia : baume émollient, crème lavante et huile de bain et un groupe de 60 bébés n'ayant pas appliqué de produits Stelatopia. [2] Étude clinique réalisée sur le baume et la crème émolliente. Efficacité perçue de la diminution des démangeaisons, auto-évaluation sous contrôle dermatologique auprès de 40 nourrissons et enfants à peau à tendance atopique pendant 21 jours.

MUSTELA®, TOUT COMMENCE PAR LA PEAU

EXPANSCIENCE® LABORATOIRES

Innover pour préserver votre capital santé