Tiré à part
Mars 2017

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Journées Dermatologiques de Paris 2016 – Symposium satellite

Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique ?

Rédaction : C. Velter

Édition réalisée avec le soutien de BIODERMA LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

C'EST DANS LA PEAU

QUE BIODERMA A TROUVÉ
LA SOLUTION POUR RECONSTRUIRE
SA BARRIÈRE PROTECTRICE.
DURABLEMENT.

Atoderm Intensive Baume

LE SOIN INTENSÉMENT ANTI-DÉMANGEAISONS
ET DERMO-CONSOLIDANT
ULTRA-APAISANT ULTRA-NOURRISSANT

TIRAILLEMENTS + SÉCHERESSE

-80%*

à 21 jours

* Moyenne pour toute population après 21 jours sur 1759 sujets. Étude phase 4.
NAOS France, SAS au capital de 10 091 400€, RCS Lyon 817 485 725,
75 Cours Albert Thomas 69003 Lyon CV-AB[0038] Janv 2017

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique ?

Compte rendu rédigé par C. VELTER
Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

C'est dans le cadre des dernières *Journées Dermatologiques de Paris* (JDP) que le Laboratoire BIODERMA a organisé un symposium satellite placé sous la présidence du Pr F. Cambazard et consacré au thème suivant : *Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique* ? Nous rapportons dans les lignes qui suivent les points forts des communications présentées.

Comment la barrière épidermique détermine la dermatite atopique

D'après la présentation du Pr Franck Boralevi (CHU, Bordeaux).

La dermatite atopique (DA) résulte d'une anomalie de fonctionnement de la barrière épidermique où plusieurs acteurs sont déterminants : la barrière épidermique en elle-même, l'environnement et les microbiotes cutané et digestif.

Le rôle de barrière épidermique est déterminé par de nombreux composants. La filaggrine participe à l'agrégation des filaments de kératinocytes et joue un rôle dans l'hydratation cutanée : une synthèse insuffisante ou déficiente de filaggrine sera associée à une perméabilité accrue de la barrière cutanée et à une xérose [1]. Les jonctions serrées et les desmosomes sont à l'évidence impliqués puisqu'ils participent physiologiquement à l'étanchéité de la peau. Par ailleurs, en élevant le pH cutané au niveau optimal pour l'activité des protéases, les savons et les détergents favorisent la desquamation et contribuent à l'altération de la barrière cutanée. On en rapproche l'augmentation de la perméabilité cutanée induite par les acariens et liée à leurs propriétés activatrices des protéases. Enfin, l'inhibition de la synthèse de la filaggrine liée à l'inflammation Th2 dégrade aussi la barrière épidermique [2].

L'altération de la barrière épidermique peut être mesurée par la perte insensible en eau qui est corrélée à la prévalence de la DA [3]. Une étude japonaise, menée chez des nouveau-nés à haut risque de dermatite atopique, a démontré que la probabilité de développer une DA dans la 1re année était plus élevée chez les nouveau-nés ayant une perte insensible en eau élevée mesurée dès 7 jours de vie [4]. Concernant la question du lien entre la fonction de barrière cutanée et le risque d'allergie alimentaire chez le nourrisson, des chercheurs ont observé, dans une cohorte de 1903 nouveau-nés, qu'une perte insensible élevée en eau à 2 jours de vie était un facteur prédictif d'une allergie alimentaire à 2 ans (OR : 4,1) [5].

Des altérations de la barrière épidermique existent dans la peau de patients atteints de DA, même en dehors des lésions et même avant le développement de la DA.

Dysbiose : mythe ou réalité ?

D'après la présentation du Pr Pierre Vabres (CHU, Dijon).

Le microbiome humain évolue tout au long de la vie et selon les pathologies. Les outils bio-informatiques modernes, permettant de caractériser l'arbre phylogénique du microbiome de l'hôte, ont permis de montrer que les germes retrouvés étaient différents selon les zones anatomiques – muqueuse, revêtement cutané, cuir chevelu ou encore tube digestif –, chacun contenant une proportion variable de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ou d'*Actinobacteria*. Cette variabilité intra-individuelle selon le site est aussi inter-individuelle, chaque individu ayant un microbiote spécifique qui lui est propre.

Le concept de dysbiose correspond à une mauvaise adaptation entre l'hôte et son microbiome, aboutissant à une perturbation de sa composition. De nombreux facteurs vont influencer ces modifications : âge, sexe, hormones, pilosité, pH, application de cosmétiques, prises médicamenteuses, hygiène corporelle ou mode de vie. L'hypothèse de certains auteurs est que la dysbiose serait à l'origine des poussées de DA au cours desquelles est retrouvée une perte de la diversité du microbiome. C'est ainsi que les zones habituellement touchées dans la DA sont très riches en *Firmicutes*, espèce à laquelle appartient le *Staphylococcus*.

Pourtant, Kennedy *et al.* ont montré qu'une colonisation précoce par des staphylocoques commensaux à l'âge de 2 mois était associée à un risque faible de développer une DA à 1 an. La colonisation par *Staphylococcus* n'est en réalité retrouvée que lors de l'apparition de la DA [6]. La présence de staphylocoques commensaux préviendrait l'implantation du *Staphylococcus aureus via* la stimulation de l'immunité innée et celle des *toll-like* récepteurs. Des chercheurs asiatiques ont montré que le microbiome des sujets atopiques en poussée comportait plus de *Streptococcus* produisant des cytokines inflammatoires, plus de *Gemella* et moins de *Dermacoccus* (produisant des molécules protectrices) [7]. De plus, toujours dans ce travail, les auteurs ont rapporté un effondrement de certains types de *Malassezia* chez les patients en poussée.

La dysbiose favorise les bactéries qui alcalinisent le pH cutané par la production d'ammoniac, ce qui, comme nous l'avons vu précédemment, altère la barrière épidermique et favorise la DA. Ainsi, pourrait se créer un véritable cercle vicieux : la xérose favoriserait certaines espèces du microbiome cutané, créant de la dysbiose – condition favorable au *Staphylococcus* – à l'origine d'une mauvaise stimulation de l'immunité innée et de l'altération de la barrière épidermique, l'ensemble conduisant à une augmentation de la fréquence des poussées [7].

Dermatite atopique et prévention, où en est-on ?

D'après la présentation du Dr Sébastien Barbarot (CHU, Nantes)

Les stratégies de prévention de la DA sont multiples et variées (***fig. 1***). Sur la base de certaines études, il faudrait intervenir le plus tôt possible, voire au moment de la grossesse. Quelques travaux sur des populations souffrant de famine ont, en effet, montré que la santé de l'enfant était influencée par l'âge gestationnel au moment de la carence [8]. Les premiers mois de vie et de grossesse seraient donc essentiels pour la prévention et il existe plusieurs déterminants sur lesquels agir pour prévenir l'apparition de la DA.

Zolkipli *et al.* ont montré, chez 111 enfants de moins de 1 an, qu'une désensibilisation orale pendant 1 an permettait une réduction de 16 % du risque de sensibilisation "globale" chez les sujets jugés à risque, mais qu'il n'y avait pas, en revanche, d'effet sur la DA [9]. Une étude anglaise récente sur la dureté de l'eau a indiqué que la probabilité de DA à 3 mois chez des sujets atteints d'une mutation de la filaggrine était linéairement corrélée à la dureté de l'eau [10]. Un autre travail suggère qu'une exposition aux antibiotiques après la naissance augmenterait le risque de DA jusqu'à 40 % et qu'il y aurait 7 % d'augmentation de ce risque pour chaque nouvel antibiotique administré pendant la première année de vie [11]. À l'inverse, les prévalences de l'asthme et de la DA sont plus faibles chez les enfants vivant à la campagne [12] et chez ceux dont les mères étaient entourées d'animaux pendant leur grossesse. Il existerait même une corrélation positive entre le nombre d'animaux et la diminution du risque de DA [13]. Enfin, une méta-analyse a montré que les probiotiques (bactéries non pathogènes ayant un effet bénéfique sur la santé) administrés en préventif réduisaient le risque de DA d'environ 20 % [14].

La prévention de la dermatite atopique passe, bien sûr, par l'hydratation cutanée. Deux études notables, l'une américaine et l'autre japonaise, ont ainsi montré, en comparant deux groupes d'enfants recevant ou non des émollients appliqués dès la naissance, une diminution du risque de DA dans le groupe

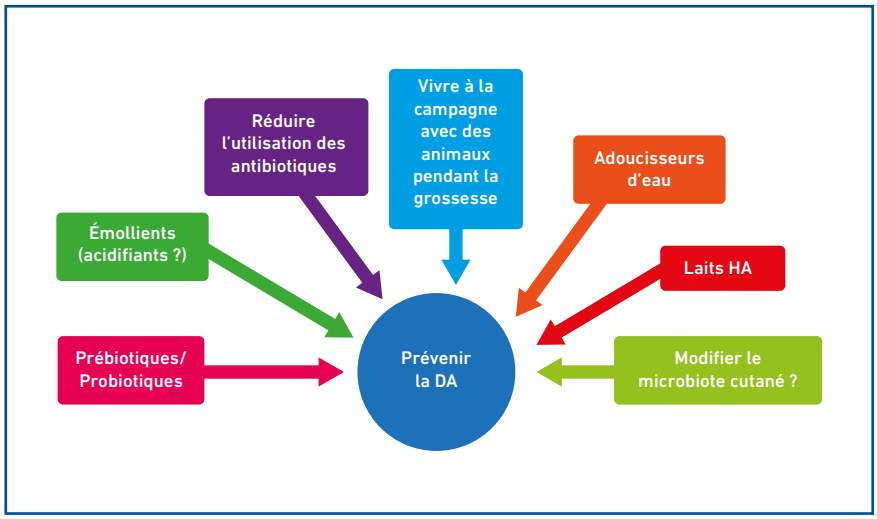

Fig. 1 : Stratégies de prévention de la dermatite atopique.

émollients. Chez les petits Américains, les auteurs rapportent une réduction relative du risque de DA à 6 mois de 50 % (IC 95 % : 0,28-0,9 ; p = 0,017) et, chez les petits Japonais, de 52 % à 8 mois (IC 95 % : 0,27-0,86 ; p = 0,012 [15, 16]. Cependant, la stabilité et la pérennité de ces résultats devront être confirmées par l'étude en cours, la BEEP *study*.

Par ailleurs, des travaux sont en cours pour savoir si la prévention de la DA pourrait avoir un effet sur la prévention de la marche atopique. En effet, sur un modèle murin prédisposé à la marche atopique, l'application d'un topique diminue les manifestations inflammatoires et l'évolution vers l'asthme [17].

Reconstruction biologique de la peau dans la dermatite atopique

D'après la présentation du Dr Éric Jourdan (Laboratoire Bioderma, Lyon).

La prévalence de la DA a été multipliée par 3 en 30 ans et elle atteindrait aujourd'hui entre 20 et 25 % des enfants. La composante génétique est indiscutable : en effet, avec un parent atopique, le risque d'avoir un enfant atopique est de 50 % et, avec deux parents atopiques, ce risque est de 70 à 80 %.

Les déficits en protéines (filaggrine, involucrine), la prolifération du *Staphylococcus aureus* qui augmente la réponse inflammatoire, et le déficit en lipides (céramides, sphingosines et acides gras polyinsaturés) représentent les principales cibles physiopathologiques sur lesquelles il est possible d'agir pour limiter la maladie.

La crème émolliente Atoderm Intensive, développée par le Laboratoire BIODERMA, forme un film biomimétique à la surface de la peau pour un effet immédiat et reconstruit biologiquement la barrière cutanée pour un effet durable en bloquant la pénétration des allergènes, en luttant contre la xérose et en prévenant l'adhésion du *S. aureus*.

Ces propriétés ont été validées par trois études cliniques :

>>> Dans la première, Atoderm Intensive Baume a été prescrit, pendant 28 jours, à 20 nourrissons et enfants ayant une peau sèche ou très sèche et des antécédents familiaux de DA, à raison de 2 applications/jour sur le corps et le visage sauf une jambe (zone témoin choisie de façon randomisée). L'évaluation de la réparation de la barrière cutanée a été réalisée par visualisation *in situ* grâce à la microscopie confocale par laser et les lipides intercornéocytaires de même que les longueurs des chaînes lipidiques (céramides 1, 3 et 6, cholestérol) ont été mesurés *in vivo*. La microscopie confocale par laser a montré qu'Atoderm reconstruit la barrière cutanée défaillante (lipides + protéines) pour étanchéifier la peau. De même, le volume des lipides du ciment augmente de 17 % (lipides totaux : 17 % ; céramide 6 : 14 %) témoignant de la reconstruction biologique de la fonction barrière [18].

>>> La deuxième étude, contrôlée, randomisée, double aveugle *versus* émollient, menée sur 2 groupes de 65 nourrissons et enfants ayant une peau sèche ou très sèche et des antécédents familiaux de dermatite atopique, a évalué Atoderm Intensive Baume à raison de 2 applications/jour sur le corps et le visage pendant une durée de 6 mois. L'analyse des résultats montrait, *versus* émollient, une amélioration continue des scores de qualité de vie de 89 % et une diminution significative du nombre de poussées de DA et de leur intensité de 49 % [19].

>>> Enfin, une troisième étude a évalué l'intérêt d'Atoderm Intensive Baume chez 1 759 sujets ayant une DA en poussée ou une peau très sèche avec démangeaisons. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique, réalisée

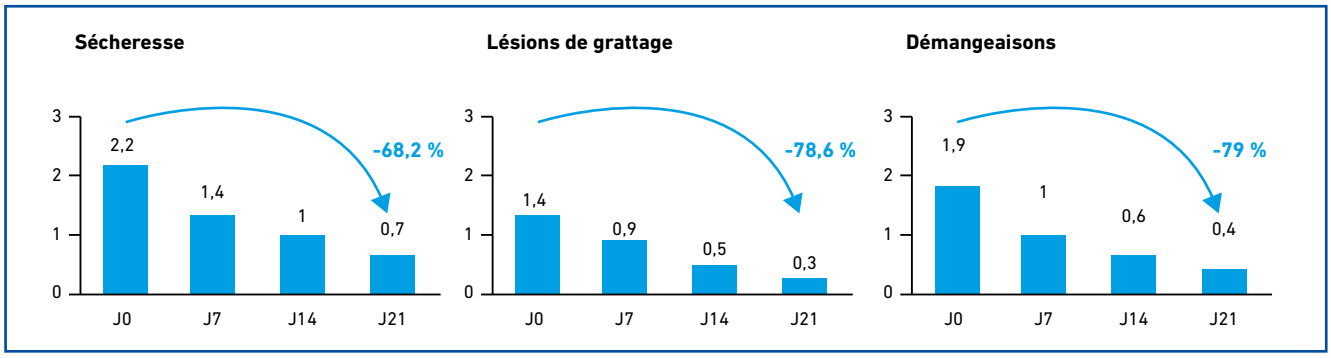

Fig. 2 : Résultats sur les signes cliniques de la DA.

par 810 dermatologues et pédiatres français, entre novembre 2014 et juin 2015. Le médecin réalisait un examen clinique initial et prescrivait éventuellement un traitement médical et le patient remplissait un questionnaire à son domicile à J7, J14 et J21. Les auteurs de ce travail ont montré qu'Atoderm Intensive Baume, en association aux dermocorticoïdes, aidait à réduire de manière significative les signes cliniques de la DA ($p < 0,001$) dès J7 (***fig. 2***) et diminuait de manière également significative les signes cliniques de la peau très sèche et des démangeaisons ($p < 0,001$) dès J7. Les patients rapportaient une amélioration globale de l'état de leur peau pour 97,1 % d'entre eux, une texture agréable (98,3 %) et une facilité d'application (98,5 %). Enfin, la tolérance a été jugée très satisfaisante [20].

BIBLIOGRAPHIE

1. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR *et al.* Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*, 2007;39:650-654.
2. Howell MD, Kim BE, Gao P *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124(3 Suppl 2): R7-R12.
3. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C *et al.* Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*, 2008;63:205-210.
4. Horimukai K, Morita K, Narita M *et al.* Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int*, 2016;65:103-108.
5. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C *et al.* Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137: 1111-1116.
6. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO *et al.* Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. pii:S0091-6749(16)30893-4.
7. Chng KR, Tay ASL, Li C *et al.* Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol*, 2016;1:16106.
8. Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*, 2013 ;56:511-519.
9. Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V *et al.* Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1541-1547.
10. Perkin MR, Craven J, Logan K *et al.* Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:509-516.
11. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L *et al.* Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*, 2013;169:983-991.
12. Ege MJ, Mayer M, Normand AC *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 2011;364:701-709.
13. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R *et al.* Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:179-185.
14. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012;23:402-414.
15. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
16. Horimukai K, Morita K, Narita M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.
17. Lee HJ, Lee NR, Jung M *et al.* Atopic March from Atopic Dermatitis to Asthma-Like Lesions in NC/Nga Mice Is Accelerated or Aggravated by Neutralization of Stratum Corneum but Partially Inhibited by Acidification. *J Invest Dermatol*, 2015;135:3025-3033.
18. Etude conduite en Allemagne en 2013 avec Proderm.
19. Gayraud F, Sayag M, Jourdan E. Efficacy and tolerance assessment of a new type of dermocosmetic in infants and children with moderate atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol*, 2015;14:107-112.
20. Étude Phase IV France 2015-2016, Direction scientifique Bioderma.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Extrait de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*_n°258 – Janvier 2017 – Cahier 1
Éditeur : Performances Médicales – 91, avenue de la République – 75011 Paris
Numéro de commission paritaire : 0117 T 81119 – ISSN : 1155-2492
Directeur de la Publication : Dr Richard Niddam
Image de couverture : ©Sergey Molchenko@Shutterstock.com
Imprimerie : Trulli – Vence

C'EST DANS LA PEAU

QUE BIODERMA A TROUVÉ
LA SOLUTION POUR RECONSTRUIRE
SA BARRIÈRE PROTECTRICE.
DURABLEMENT.

Atoderm
Huile de douche

24H D'HYDRATATION ET CONFORT
IMMÉDIAT DÈS LA DOUCHE*

Cette huile est onctueuse et soyeuse, délicatement parfumée et non grasse. Sa mousse ultra-légère a été spécialement conçue pour respecter les peaux les plus sensibles.
La peau est satinée et ultra-confortable.

* Test d'hydratation sur 28 jours auprès de 11 volontaires
Test d'usage sous contrôle dermatologique et ophtalmologique sur 1 semaine auprès de 19 volontaires.

NAOS FRANCE, RCS Lyon 817 485 725 - LL-AB(0082)Fev 2017

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE