Étude clinique

Sévérité de la dermatite atopique : influence de l'environnement et évolution sous Topicrem® DA-Baume Émollient

RÉSUMÉ : Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA), dans la survenue des poussées mais aussi dans sa sévérité. En identifiant 2 groupes de sévérité différente par technique des clusters, cette étude observationnelle prospective confirme l'influence des facteurs d'environnement extérieurs et domestiques sur la sévérité de la DA. Elle montre aussi que Topicrem® DA-Baume Émollient est capable d'améliorer les symptômes et le retentissement de la DA sur la qualité de vie, indépendamment de sa sévérité initiale.

J.-Ph. LACOUR[1], F.-A. ALLAERT (†)[2]
[1] Service de Dermatologie, CHU de NICE.
[2] Chaire d'évaluation des allégations de santé BSB Université de Bourgogne Franche Comté et Cenbiotech, DIJON.

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire prurigineuse chronique due à des altérations génétiquement déterminées de la barrière épidermique et à des anomalies immunologiques avec hyperréactivité des lymphocytes Th2 [1]. L'environnement a un rôle important dans la physiopathologie de la DA, favorisant à la fois sa survenue et ses poussées [2]. Très schématiquement, certains facteurs environnementaux (allergènes, climat, hygrométrie, agents infectieux, facteurs chimiques…) entraînent, du fait de l'altération de la couche cornée, une activation inappropriée des lymphocytes Th2 et la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire cutanée, du prurit et de l'aggravation secondaire des altérations de la barrière épidermique. Les modifications récentes de l'environnement expliquent en partie l'augmentation régulière de la prévalence de la DA ces dernières décennies [3, 4]. Ainsi, dans les pays industrialisés, elle touche 15 à 20 % des enfants et environ 10 % des adultes.

Les facteurs environnementaux, et notamment les facteurs de l'environnement domestique, pourraient non seulement favoriser la survenue de la DA et la fréquence des poussées, mais aussi influencer sa sévérité et donc la réponse au traitement, en particulier aux émollients.

Pour confirmer et mieux préciser les relations entre environnement et DA, nous avons conduit une étude observationnelle nationale prospective dont l'objectif principal était d'évaluer l'influence de l'environnement extérieur et de l'environnement domestique sur la sévérité de la DA et sur sa réponse au traitement par Topicrem® DA-Baume Émollient. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer l'altération de la qualité de vie induite par la DA et son évolution sous traitement, et de recueillir l'opinion des patients sur l'amélioration de leur DA et sur les caractéristiques cosmétiques de cet émollient.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique observationnelle conduite en France entre novembre 2018 et mars 2019.

Étude clinique

1. Déroulement de l'étude

Les investigateurs (médecins libéraux pédiatres et dermatologues) devaient inclure consécutivement les 5 premiers patients enfants ou adultes consultant pour poussée ou suivi de DA auxquels ils conseillaient l'application de Topicrem® DA-Baume Émollient, à raison d'une ou 2 fois par jour pendant 4 semaines.

Lors de la visite initiale d'inclusion (J0), le médecin complétait un questionnaire sur les caractéristiques de la DA et le patient (ou ses parents) sur les caractéristiques de son environnement extérieur et domestique et la sévérité de sa DA. Le patient remplissait ensuite à domicile des auto-questionnaires au cours de la 1re et de la 4e semaine, soit sur papier, soit à l'aide d'une application de recueil de données sur mobile (Nurstrial®).

2. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la sévérité de la DA, évaluée sur l'intensité du prurit ressenti lors de la journée et de la nuit par échelle visuelle analogique (EVA, 0 à 100), sur l'intensité des manifestations cutanées (EVA, 0 à 100) et sur le retentissement du prurit sur la vie des patients (échelle *5D-Itch Scale*, 5 à 25).

Les critères de jugement secondaires étaient :
– la qualité de vie évaluée par le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI, 0-30) chez les patients de 12 ans et plus et par le *Children's DLQI* (CDLQI, 0-30) pour les patients de moins de 12 ans [5, 6] ;
– la fréquence d'application quotidienne de l'émollient et la fréquence d'application concomitante éventuelle de dermocorticoïdes ;
– l'évolution globale de la DA décrite par le *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) et la satisfaction des patients (ou des parents des patients de moins de 12 ans) par l'observance au traitement, le renouvellement du traitement émollient et sa recommandation à des tiers ;
– l'opinion des patients sur l'odeur, la texture et la rapidité de pénétration de l'émollient étaient évaluées par échelle de Likert.

3. Produit à l'étude

Le produit étudié était Topicrem® DA-Baume Émollient dont l'efficacité et la tolérance au cours de la DA ont déjà été démontrées [7].

4. Statistiques

Les groupes de sévérité de DA ont été déterminés selon la méthode d'analyse en cluster (partitionnement des données) pour identifier objectivement les patients présentant une DA modérée ou sévère à partir de l'ensemble de leurs caractéristiques (intensité du prurit et des symptômes de DA). Le lien entre groupes de sévérité et exposition aux facteurs environnementaux a été évalué par test de Student et par tests du Chi2. Le calcul des effectifs requis a été réalisé avec le logiciel Pass 15, au risque alpha = 0,05 et faisait état de la nécessité d'inclure 142 patients.

5. Éthique

Tous les patients ont donné leur accord de participation après avoir été informés des procédures de suivi, des objectifs de l'étude et des modalités de traitement des données.

Résultats

1. Caractéristiques des patients

Cent quarante-trois patients ont été inclus. L'âge médian était de 29 ans (0,4-85) ; 21,7 % avaient moins de 12 ans. 67,8 % étaient de sexe féminin ; 54,5 % consultaient pour une poussée de DA ; 89,5 % avaient déjà eu des manifestations de DA dont l'ancienneté remontait en moyenne à 6,5 ans ; 49,0 % avaient un membre de leur famille également atteint ; 45,7 % déclaraient des intolérances : acariens (26,6 %), poils d'animaux (20,3 %), certains aliments (16,8 %), laine (8,4 %), produits ménagers (8,4 %).

2. Caractéristiques de la DA

À la visite d'inclusion, 43,4 % des patients avaient plus de 3 localisations de leur DA. Ils présentaient les signes cliniques suivants d'intensité modérée à importante : sécheresse (90,8 %), érythème (60,6 %), excoriations (46,8 %), suintement/croûtes (30,8 %), lichénification (27,2 %) et œdème (24,2 %).

L'intensité moyenne du prurit (EVA) était de 53,6 le jour précédant l'inclusion et de 29,2 la nuit précédente. L'importance moyenne du prurit dans la semaine précédant l'inclusion (*5D-Itch Scale*) était de 13,2. Le DLQI moyen était à 7,6 chez les patients de plus de 12 ans et le CDLQI de 5,2 chez les enfants de 12 ans et moins. Le score de qualité de vie moyen tous âges confondus était à 7,1.

3. Identification de groupes de sévérité

L'analyse des caractéristiques cliniques des patients permettait d'identifier 2 clusters de sévérité différente :
– le premier (C1) correspondant aux patients ayant une DA modérée comprenait 44,8 % (n = 64) des patients ;
– le second (C2) correspondant à des patients ayant une DA sévère comprenait 55,2 % des patients (n = 79).

4. Caractéristiques de l'environnement extérieur et domestique

- ***Environnement extérieur (fig. 1)***

28,3 % des patients habitaient dans des villes de 100 000 habitants ou plus, 26,1 % de 30 000 à 100 000, 30,3 % de 2000 à 30 000 habitants et 15,5 % de moins de 2000 habitants. 35,0 % vivaient à proximité d'une industrie : chimie/pharmacie (14,0 %), agroalimentaire (14,7 %), centrale d'épuration ou d'incinération

Étude clinique

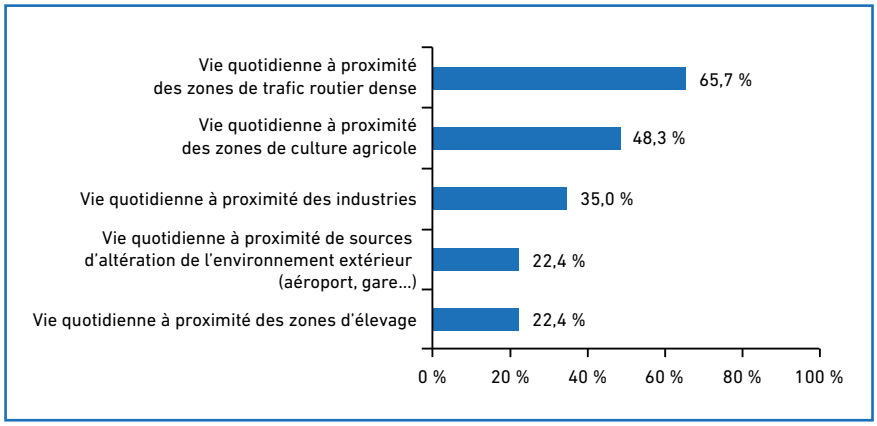

Fig. 1 : Caractéristiques de l'environnement extérieur.

(7,0 %), métallurgie (5,6 %), raffinerie (2,1 %), nucléaire (2,1 %). 48,3 % vivaient à proximité de zones de culture agricole : blé/orge/avoine (25,9 %), maraîchère (16,8 %), maïs (16,1 %), vignes (15,4 %), colza (12,6 %). 22,4 % habitaient à proximité de zones d'élevage : bovins (16,1 %), volailles (9,1 %), ovins et caprins (5,6 %), porcins (3,5 %). Un trafic routier dense, des gares ou aéroports étaient présents dans l'environnement de respectivement 65,7 % et 22,4 % des patients.

- ***Environnement domestique (fig. 2)***

On notait la présence d'animaux à fourrure ou à poils dans 38,5 % des cas, d'un tabagisme, d'une climatisation, de plantes d'intérieur en grand nombre, de moquettes ou tapis, d'oiseaux dans respectivement 28,0 %, 20,3 %, 13,3 %, 12,6 %, et 2,1 % des cas. Des adoucisseurs d'eau équipaient 17,5 % des domiciles et des systèmes de traitement d'air 9,2 %. L'utilisation de parfums d'intérieur était notée dans 35,7 % des cas. Un assouplissant pour le linge, de la lessive liquide, de la lessive hypoallergénique ou biologique, de la lessive au savon de Marseille et de la lessive en poudre étaient utilisés respectivement dans 47,6 %, 58,7 %, 35,7 %, 11,2 % et 6,3 % des foyers.

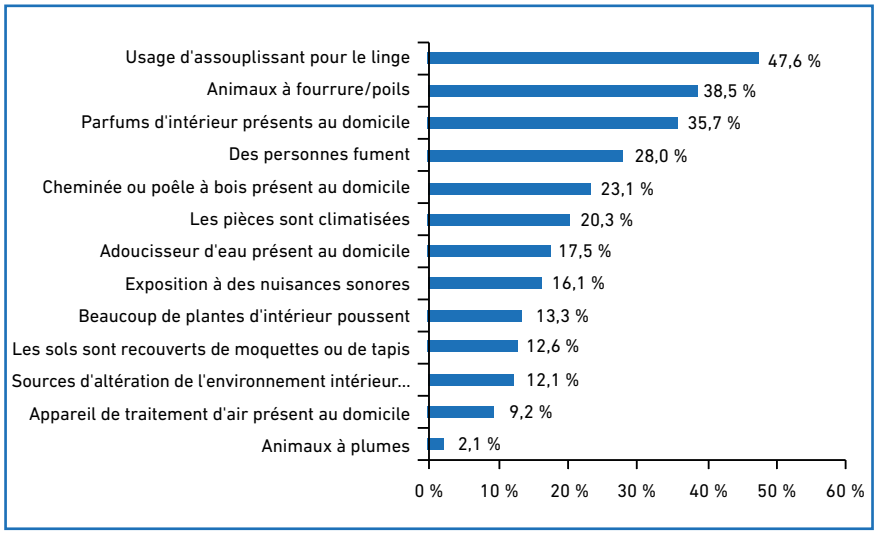

Fig. 2 : Caractéristiques de l'environnement intérieur.

5. Facteurs environnementaux influençant la sévérité

La comparaison de ces facteurs d'environnement entre les 2 groupes de DA de sévérité différente, identifiés par la méthode de clusters, a montré les résultats suivants (***fig. 3***) :

- ***Environnement extérieur***

Les patients présentant les DA les plus sévères (C2) habitaient plus fréquemment dans la région parisienne (16,7 % du C2 *vs* 6,5 % du C1) et dans la région Nord (35,9 % du C2 *vs* 29,0 % du C1) et à l'inverse beaucoup moins fréquemment dans le Centre (7,7 % du C2 *vs* 22,6 % du C1 ; $p < 0,05$). Ils habitaient beaucoup moins fréquemment dans les villes de plus de 500 000 habitants (3,8 % du C2 *vs* 20,3 % du C1 ; $p < 0,05$) ; la proximité d'industries était plus importante mais non statistiquement significative (41,6 % du C2 *vs* 27,0 % du C1 ; $p = 0,07$).

La proximité des lieux de vie avec des zones de culture agricole ou d'élevage était comparable entre les 2 clusters.

- ***Environnement domestique***

Les patients présentant les DA les plus sévères étaient plus exposés au tabagisme (36,7 % du C2 *vs* 17,2 % du C1 ; $p < 0,01$), leur foyer était moins souvent équipé d'un d'adoucisseur d'eau (26,6 % du C1 *vs* 10,1 % du C2 ; $p < 0,05$) et ils utilisaient moins souvent de lessive biologique ou hypoallergénique (40,6 % du C1 *vs* 27,8 % du C2 ; $p = 0,1076$, non significatif).

La présence dans les lieux de vie des patients de climatisation, de moquettes et/ou tapis, d'animaux à fourrure, à poils ou à plumes, de nombreuses plantes d'intérieur ou de parfums d'intérieur était comparable entre les 2 clusters. Il n'y avait pas non plus de différence dans l'utilisation d'assouplissants, de lessive au savon de Marseille ou de lessive en poudre.

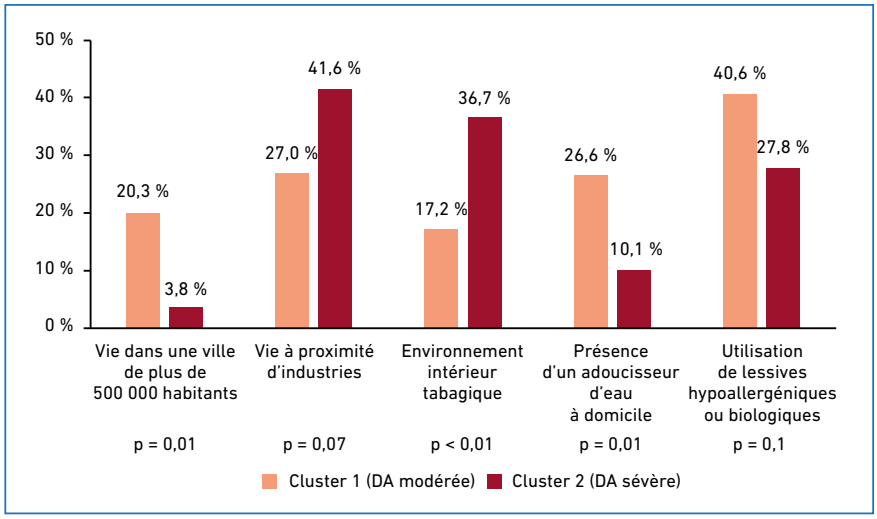

Fig. 3 : Paramètres de l'environnement extérieur ou intérieur ayant une influence sur la sévérité de la dermatite atopique.

6. Évolution sous traitement

Soixante-seize patients (sur les 143 inclus) ont terminé l'étude et ont renvoyé l'auto-questionnaire à J28 (par courrier ou *via* l'application Nurstrial®). Les caractéristiques de ces patients ne différaient pas de celles des patients perdus de vue. En particulier, le taux de suivi était de 57,8 % dans le groupe C1 et de 49,4 % dans le groupe C2.

Topicrem® DA-Baume Émollient a été recommandé à la posologie d'une application par jour dans 58,6 % des cas, de 2 applications par jour dans 41,4 % des cas. Une prescription de dermocorticoïdes était associée dans 66,4 % des cas. 48,7 % des patients en ont appliqué (45,2 % des cas pendant la 1re semaine, 30,3 % pendant la 4e semaine) ; 51,3 % ont appliqué seulement le Topicrem® DA-Baume Émollient pendant la durée de l'étude.

La fréquence d'utilisation de dermocorticoïdes associés à Topicrem® DA-Baume Émollient était plus importante dans le cluster de DA plus sévères (81,0 % pour C2 *vs* 48,4 % pour C1 ; p < 0,0001).

Pour les 76 patients, qu'ils aient reçu ou non des dermocorticoïdes, le score de prurit *5D-Itch Scale* diminuait de 13,7 à J0 à 8,8 à J28, soit 32,9 % (p < 0,0001) après 1 mois. L'intensité du prurit ressenti dans la journée passait de 54,7 à J0, à 19,3 à J7 et à 8,4 à J28, soit une amélioration de 62,4 % à J7 et de 81,8 % à J28 (p < 0,0001) et celle ressentie durant la nuit de 32,1 à 11,9 et à 5,4, soit des améliorations de 58 % à J7 et 74,5 % à J28 (p < 0,0001). L'intensité des manifestations cutanées diminuait de 53,1 à 17,3 et à 14,5, soit une réduction de 47,4 % à J7 et de 70,6 % à J28 (p < 0,0001).

Le score de qualité de vie passait de 8,3 à 5,9 (- 21,7 % ; p < 0,0001) à J7 et à 2,9 (- 59,9 % ; p < 0,0001) à J28. Les résultats étaient comparables dans les 2 groupes d'âge.

Ces améliorations significatives étaient observées indépendamment de l'adjonction d'un dermocorticoïde en complément de Topicrem® DA-Baume Émollient (*5D-Itch Scale*, intensité du prurit diurne et nocturne, qualité de vie et intensité des manifestations cutanées) (***fig. 4***).

Au 7e jour, 95,8 % des patients déclaraient que l'état de leur peau était amélioré (dont 50,7 % beaucoup ou considérablement) et 94,4 % que leurs démangeaisons avaient diminué (dont 50,0 % beaucoup ou considérablement). Au 28e jour, le pourcentage des patients se jugeant améliorés restait similaire mais le nombre de patients qui se jugeaient beaucoup ou considérablement améliorés augmentait respectivement à 75,0 % et 71,2 %.

7. Influence des facteurs environnementaux sur l'évolution de la DA

L'impact des différents facteurs environnementaux externes et domestiques identifiés comme influençant la sévérité de la DA a été évalué sur son évolution sous traitement : ils n'influençaient pas la réponse au traitement (***fig. 5***).

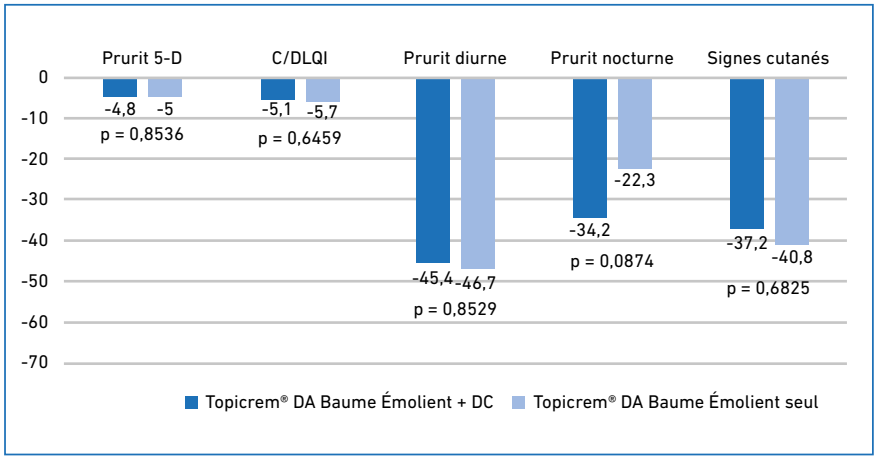

Fig. 4 : Évolution des critères d'évaluation après 1 mois d›application de Topicrem® DA-Baume Émollient (en fonction de l'association ou non de Topicrem® DA-Baume Émollient à un DC). DC : dermocorticoïde.

Étude clinique

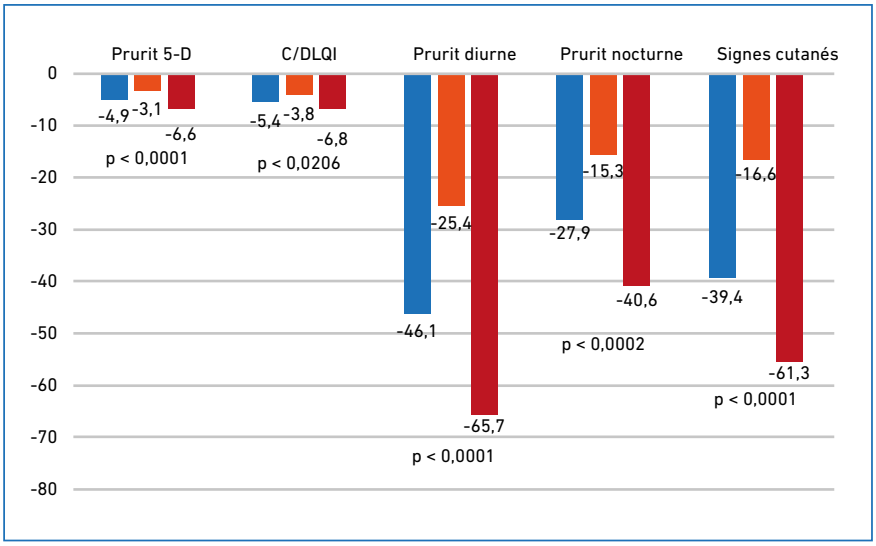

Fig. 5 : Évolution des critères d'évaluation après 1 mois d'application de Topicrem® DA-Baume Émollient (en fonction des clusters).

8. Opinion et satisfaction des patients vis-à-vis de Topicrem® DA-Baume Émollient

Dès la 1re utilisation, 84,8 % des patients déclaraient apprécier la texture de Topicrem® DA-Baume Émollient, 58,3 % son odeur et 83,1 % jugeaient sa pénétration rapide ou instantanée. Ces chiffres restaient stables à J7 et J28.

Au bout d'un mois d'utilisation, 85,0 % trouvaient leur peau moins sèche qu'avant et 91,7 % étaient globalement satisfaits de Topicrem® DA-Baume Émollient. 83,3 % déclaraient qu'ils poursuivraient sûrement ou sans hésitation son utilisation pour prévenir le prurit, 84,7 % qu'ils l'utiliseraient à nouveau en cas de réapparition du prurit. 88,3 % le recommanderaient à un proche.

Discussion

Cette étude montre l'influence de l'environnement sur la sévérité de la DA et confirme le bénéfice de l'application de Topicrem® DA-Baume Émollient, y compris dans les formes les plus sévères.

De nombreuses études épidémiologiques de grande envergure ont montré que des facteurs environnementaux peuvent conduire à l'apparition de la DA sur un terrain génétique prédisposé [3, 4]. L'ensemble de ces facteurs auxquels un individu est exposé tout au long de sa vie est maintenant baptisé "exposome" [2]. On sait ainsi que la prévalence de la DA est plus importante dans les grandes métropoles, dans les pays industrialisés et à niveau socio-économique élevé, dans les familles peu nombreuses et à revenu élevé. À l'inverse, un environnement rural semble protecteur. Ces études ont également montré l'augmentation de l'incidence de la DA au cours du temps dans certains pays, parallèlement au développement économique [4].

Des facteurs climatiques jouent également un rôle. Ainsi, la prévalence de la DA est plus élevée dans les zones à faible humidité, à haut niveau de précipitations et de chauffage de l'habitat que dans les zones au climat humide avec faibles précipitations et niveau élevé de rayonnement UV [8]. L'influence de l'environnement sur la sévérité de l'eczéma est moins connue. On sait que l'exposome peut jouer un rôle sur les poussées de DA. Ainsi, le port de nylon, la poussière, les animaux non familiers, la transpiration, les shampoings peuvent favoriser les poussées [9].

Notre étude apporte des informations complémentaires. Elle montre en particulier que la sévérité de la DA est plus importante dans les régions du Nord et d'Ile-de-France. Cette différence peut être liée à des facteurs climatiques, mais elle pourrait aussi être en rapport avec l'exposition aux polluants industriels car, dans notre étude, la sévérité de la DA semble plus élevée chez les patients dont l'habitat est proche d'industries.

Alors que l'on sait que la prévalence de la DA est plus importante dans les grandes villes, notre étude montre que les DA y sont moins sévères que dans les petites agglomérations. Cela suggère qu'habiter dans une grande ville favorise la survenue de la DA, mais qu'une fois installée, elle y est moins sévère. Il existe probablement des facteurs confondants, l'accès au soin dans les grandes villes pouvant en être un.

En ce qui concerne les facteurs environnementaux domestiques, notre étude apporte plusieurs informations. La sévérité plus importante dans les foyers sans adoucisseur d'eau suggère une fois de plus le rôle de la dureté de l'eau, connue comme un facteur favorisant une prévalence élevée de la DA [10]. À l'inverse, les études sur l'intérêt des adoucisseurs sur la prévention des poussées de DA ont donné des résultats discordants, mais dans l'ensemble plutôt négatifs [11].

Notre étude suggère aussi le rôle protecteur joué par l'utilisation de lessive biologique ou hypoallergénique, mais sans atteindre la significativité statistique. On sait que l'utilisation de savons détergents aggrave l'altération de la barrière épidermique, mais les résultats de cette étude ne sont pas suffisants pour donner aux patients des recommandations en faveur de l'utilisation de lessives biologiques ou hypoallergéniques. Il semble par contre raisonnable de

POINTS **FORTS**

- Des facteurs environnementaux externes et domestiques jouent un rôle sur la sévérité de la DA.
- Parmi les facteurs d'environnement domestiques, le tabagisme, la dureté de l'eau et peut-être certaines lessives semblent aggraver la sévérité de la DA.
- Topicrem® DA-Baume Émollient, seul ou en association avec les dermocorticoïdes, permet de diminuer le prurit et d'améliorer la qualité de vie des enfants et des adultes atteints de DA.
- Topicrem® DA-Baume Émollient est efficace quelle que soit la sévérité de la DA.

sensibiliser les parents et les patients sur le rôle néfaste de l'environnement tabagique connu et confirmé par cette étude, d'autant qu'il joue également un rôle sur le développement potentiel de l'asthme chez l'enfant.

Notre étude confirme par ailleurs l'efficacité de Topicrem® DA-Baume Émollient sur le prurit et la qualité de vie. L'efficacité de Topicrem® DA-Baume Émollient avait déjà été démontrée dans une étude hospitalière multicentrique contre comparateur [7]. Notre étude montre que ces résultats sont également observés dans la vraie vie en situation observationnelle, chez l'enfant comme chez l'adulte. Elle montre également que son efficacité sur le prurit est observée quels que soient le niveau de sévérité de la DA et les facteurs environnementaux, en association ou non avec les dermocorticoïdes.

Conclusion

Cette étude confirme l'influence des facteurs environnementaux externes mais aussi domestiques sur la sévérité des DA et une information sur ces derniers doit être faite auprès des patients. L'utilisation de Topicrem® DA-Baume Émollient apporte une grande satisfaction aux patients en diminuant l'intensité des manifestations cutanées de la DA et en particulier du prurit, ce qui améliore de façon importante leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2011;242:233-246.
2. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*, 2019 Jun 13. [Epub ahead of print]
3. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 1998;351:1225-1232.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006;368:733-743.
5. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 1994;19:210-216.
6. Holme S A, Mann I, Sharpe JL *et al.* The Childrens' Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. *Br J Dermatol*, 2003;148:285-290.
7. Cambazard F, Lanz S, Natalizio A *et al.* Evaluation de l'efficacité de Topicrem® DA-Baume Émollient *versus* comparateur sur les poussées de dermatite atopique chez l'enfant. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2016;253:47-51.
8. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1752-1759.
9. Langan SM, Silcocks P, Williams HC. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol*, 2009;161:640-646.
10. Engebretsen KA, Bager P, Wohlfahrt J *et al.* Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth: Cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1568-1574.
11. Thomas KS, Dean T, O'Leary C *et al.* A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med*, 2011;8:e1000395.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires Nigy.