

Alessia Cavallo<sup>1</sup>, Maria Mariano<sup>2</sup>, Grazia Bottillo<sup>1</sup>, Miriam Maiellaro<sup>1</sup>, Flavia Pigliacelli<sup>2</sup>, Marlène Chavagnac<sup>3</sup>, Aurélie Fauger<sup>3</sup>, Mauro Truglio<sup>1</sup>, Antonio Cristaudo<sup>2</sup>, Emanuela Camera<sup>1</sup>

1. Laboratoire de physiopathologie cutanée, Institut de dermatologie San Gallicano - IRCCS, Rome, Italie. 2. Service de dermatologie, Institut de dermatologie San Gallicano - IRCCS, Rome, Italie. 3. Département R&D, NAOS, Lyon, France.

## CONTEXTE

La dermatite atopique (DA) est une maladie composite qui se caractérise par un dérèglement de la perméabilité de la barrière cutanée (PBC). Les lipides de la couche cornée (CC), à savoir les céramides (CER), les acides gras libres (AGL) et le cholestérol, sont les principaux acteurs de la fonction barrière de la peau. On sait peu de choses sur le rôle joué par l'activité des glandes sébacées (GS) dans l'intégrité de la SPB dans la DA.

## OBJECTIFS

Étudier les profils lipidomiques des AGL de type sébacé et de type épidermique, ainsi que les niveaux de squalène, de cholestérol, de triglycérides (TG) et d'esters de cire (WE) dans le sébum et la CC. Intégrer la lipidomique du sébum aux acides aminés de la CC.

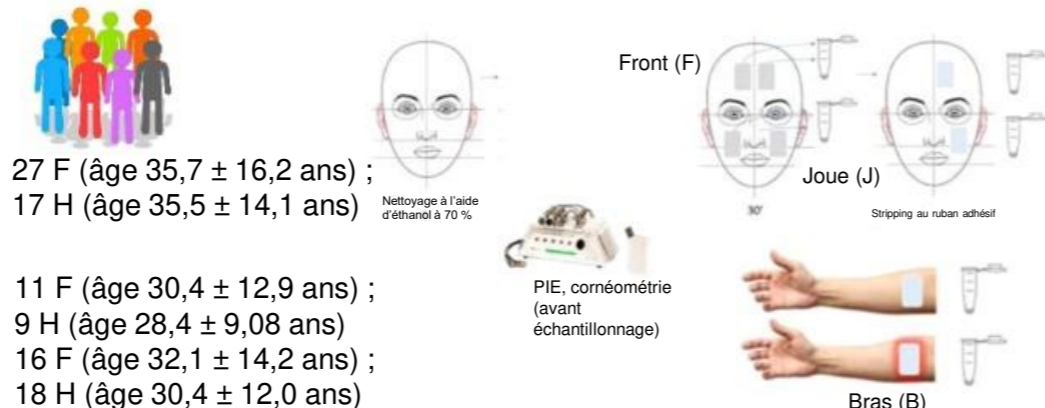
## POPULATION ÉTUDIÉE

• 44 témoins (Ts)

• 54 cas de Dermatite Atopique (DA) :

> 20 (sans atteinte du visage, DAvn)

> 34 (avec atteinte du visage, DAva)



27 F (âge 35,7 ± 16,2 ans) ;  
17 H (âge 35,5 ± 14,1 ans)

11 F (âge 30,4 ± 12,9 ans) ;  
9 H (âge 28,4 ± 9,08 ans)  
16 F (âge 32,1 ± 14,2 ans) ;  
18 H (âge 30,4 ± 12,0 ans)

## MÉTHODES

L'intégrité de la SPB a été vérifiée sur les zones d'échantillonnage par évaluation de la PIE et de l'hydratation de la peau (cornéométrie). Les AGL, le squalène, le cholestérol et la vitamine E du sébum et de la CC, ainsi que les acides aminés présents dans la CC, ont été quantifiés par chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse (GC-MS). Les TG totaux et les WE du sébum ont été déterminés par chromatographie sur couche mince (CCM). Les résultats ont été exprimés en moyenne ± ET. Le test de Kruskal-Wallis suivi du test de comparaisons multiples par paires de Dunn (XLSTAT) ont été utilisés pour comparer les effets des différents cas. Les résultats étaient significatifs à  $p \leq 0,05$ . L'analyse multivariée ANOVA en composantes simultanées (ASCA) a été utilisée pour déterminer l'effet des facteurs étudiés.



Unités : Lipides du sébum (pmol/2\*bandes) ; lipides et acides aminés de la CC (pmol/μg de protéines)

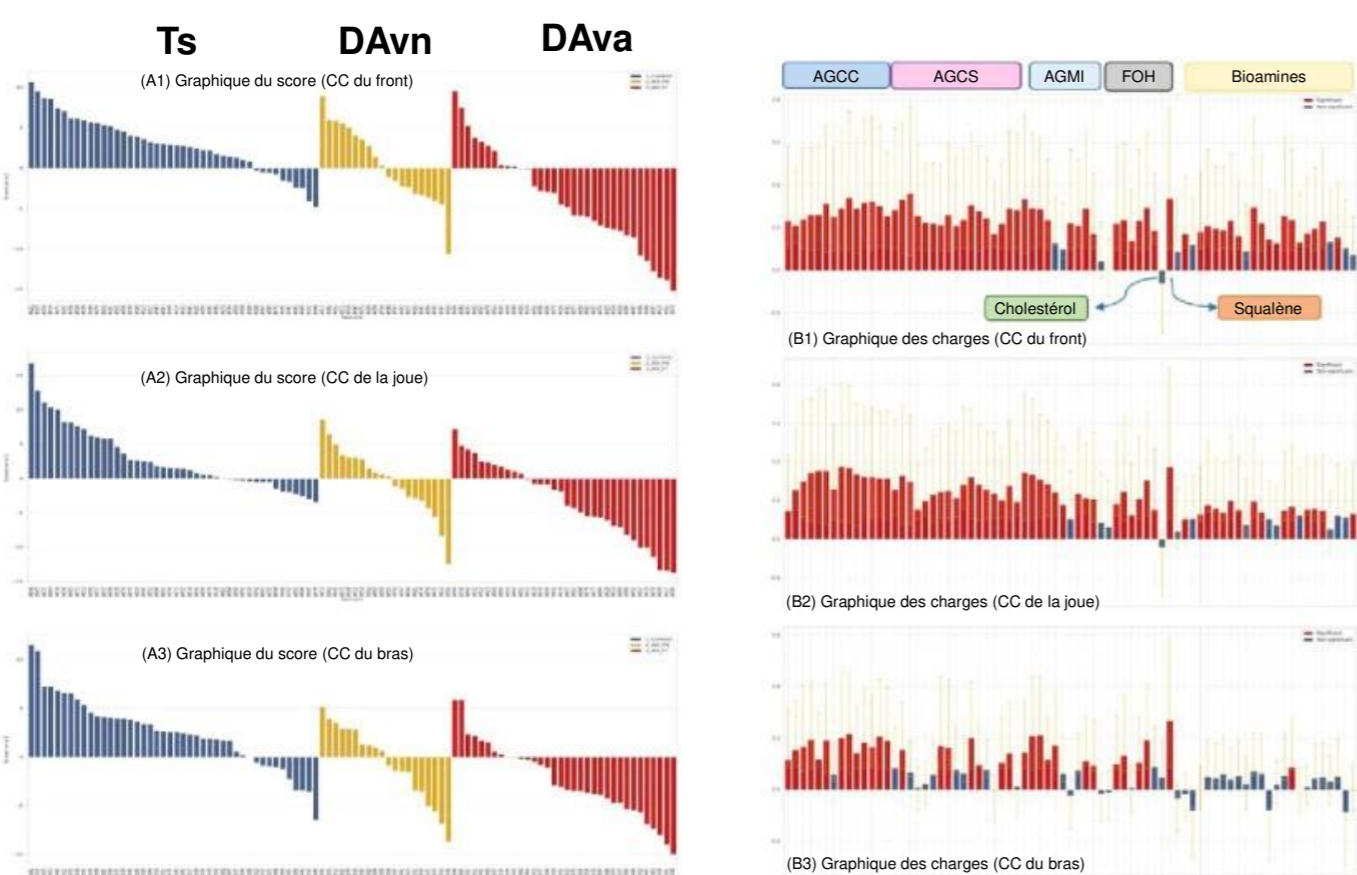
## RÉSULTATS

### Caractéristiques des groupes étudiés : Âge, Eczema Area and Severity Index (EASI) et taux d'excrétion de sébum (SER)

Groupe	Libellé	Nombre	Âge	EASI	SER (F)	SER (J)
Témoins sains	Ts	44	35,6 ± 15,2	SO	5,04 ± 1,91	5,26 ± 2,01
Dermatite atopique Sans atteinte du visage (vn)	DAvn	20	29,5 ± 11,1	28,7 ± 10,8	4,93 ± 1,64	4,65 ± 1,55
Dermatite atopique Avec atteinte du visage (va)	DAva	34	31,2 ± 12,9	36,4 ± 10,6 <sup>#</sup>	3,52 ± 2,13 <sup>###</sup>	3,60 ± 2,87 <sup>###</sup>

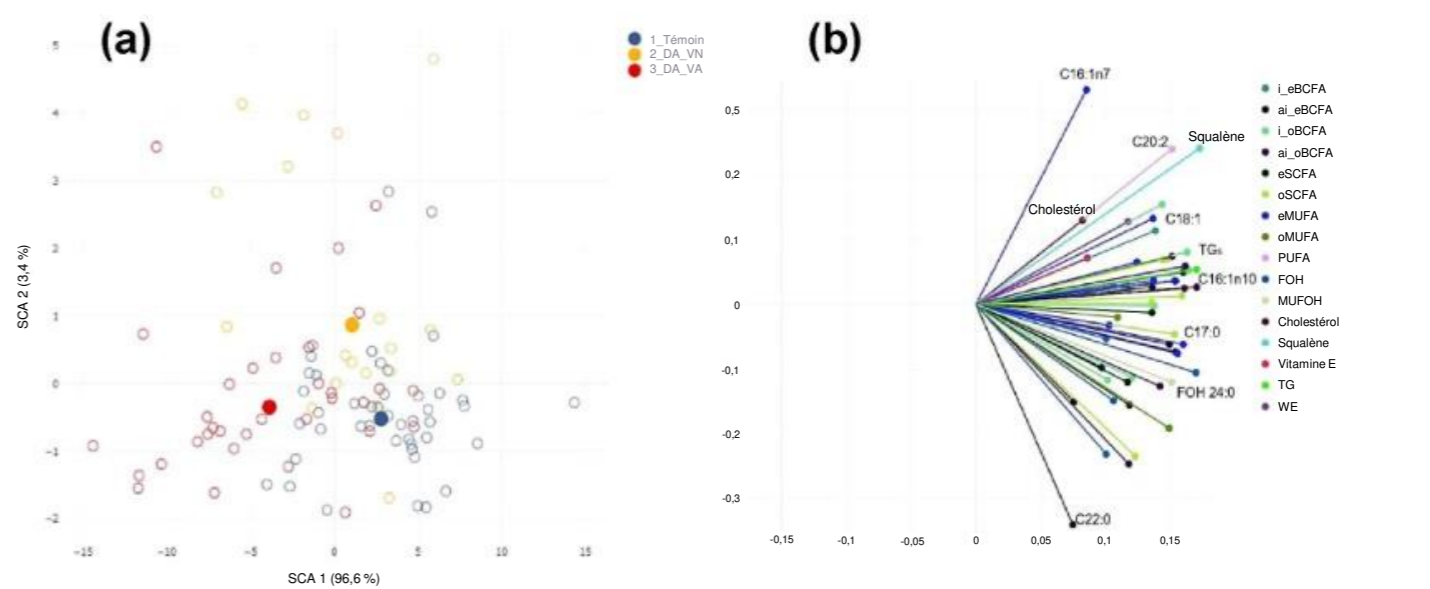
**Tab. 1** <sup>o</sup>Différences entre les sous-groupes témoins et DA et <sup>#</sup>différences entre les sous-groupes DA (niveau de signification corrigé par la méthode de Bonferroni : 0,0167 ; <sup>1</sup>p ≤ 0,0167 ; <sup>2</sup>p ≤ 0,00167 ; <sup>3</sup>p ≤ 0,000167). Les 3 groupes étaient comparables en termes d'âge et d'équilibre F/H. L'EASI était plus élevé pour DAva. Les SER étaient nettement plus bas pour DAva.

### Modèles ASCA de couche cornée sur le front, la joue et le bras



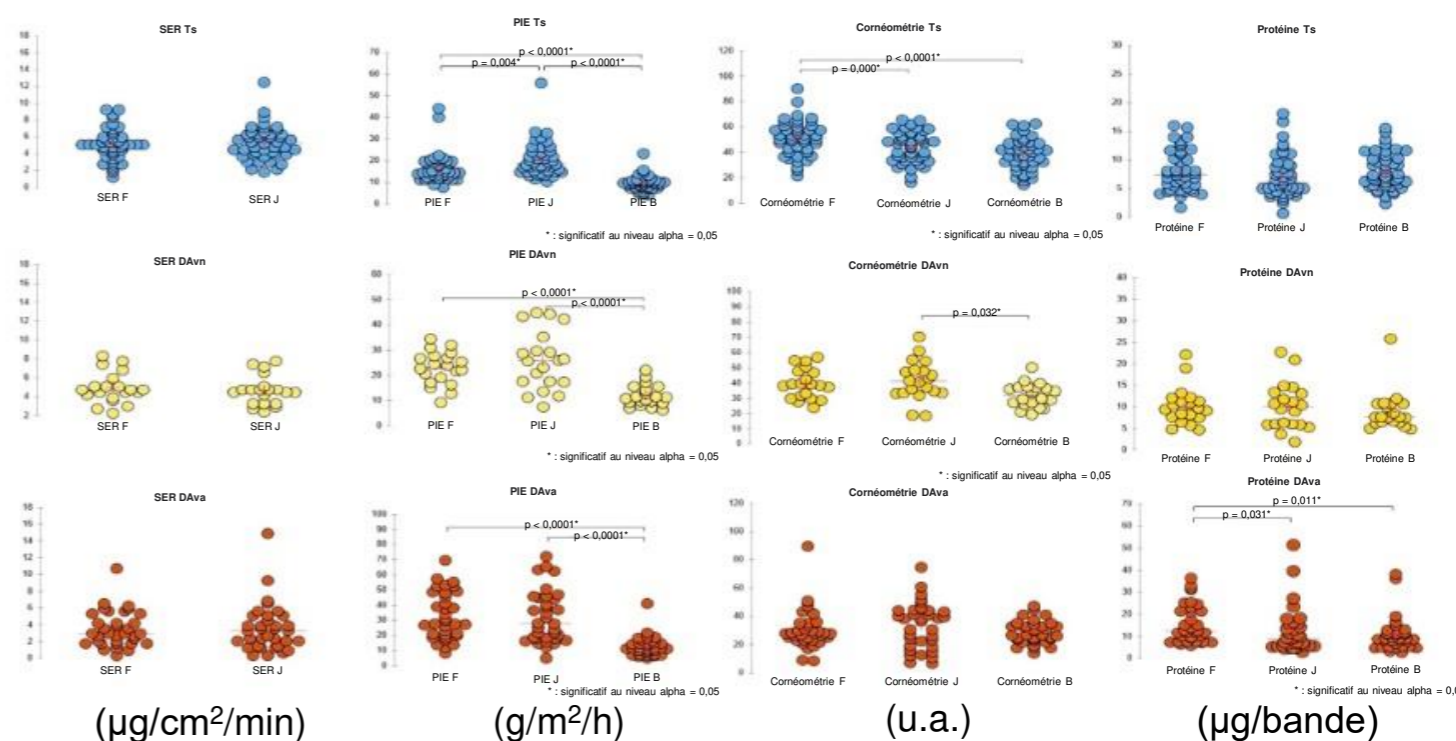
**Fig1.** Analyse SCA sur l'effet matriciel pour les lipides (pmol/μg de protéine) étudiés dans la CC des zones riches en glandes sébacées (RGS) (fronts et joues) et des zones pauvres en glandes sébacées (PGS) (bras) dans les conditions Ts, DAvn et DAva. (A1, A2, A3). Graphiques des scores après projection des résidus sur l'espace couvert par les SCA1 significatifs au niveau du front, de la joue et du bras, respectivement. (B1, B2, B3) Charges variables sur SC1, ainsi que leur intervalle de confiance, des tracés de scores respectifs (A1, A2, A3) ; les barres rouges et bleues indiquent les descripteurs contribuant de manière significative et non significative, respectivement. Les résultats indiquaient que les profils des lipides et des bioamines/aminoacides déterminés dans la CC des zones RGS établissaient une nette distinction entre les conditions Ts et DA. Les domaines des deux métabolites étaient appauvris dans les zones RGS des DA. En revanche, la CC prélevée dans la zone PGS des sujets atteints de DA était déficiente en lipides plutôt qu'en bioamines/aminoacides.

### Modèles ASCA de sébum sur le front et la joue



**Fig. 2** Analyse SCA sur la matrice d'effet pour pmol/2\*bandes de lipides du sébum pour les conditions Ts, DAvn et DAva étudiées dans le sébum des zones RGS. (a) Graphique des scores après projection des résidus sur l'espace couvert par les SCA1 et SCA2 significatifs en considérant les conditions Ts, DAvn et DAva. (b) Charges des variables sur SC1 et SC2. Les variables significatives sont colorées en fonction des espèces/classes de lipides décrites dans la légende. L'analyse SCA montre que la majorité des sujets Ts et DAvn ont des valeurs positives de SCA1. La plupart des sujets DAva ont des valeurs négatives de SCA2. Ce dernier groupe était caractérisé par des niveaux significativement plus faibles de presque tous les composants du sébum.

### Mesures du SER, et des paramètres biophysiques/quantité de protéines dans la CC des Ts et des patients atteints de DA (DAvn et DAva)



**Fig. 3** La PIE était significativement plus faible dans les zones RGS des trois groupes par rapport à la surface du bras PGS. En revanche, la différence de PIE entre F et J n'était significative que dans le groupe Ts. De même, la cornéométrie était significativement différente entre F et J dans le groupe Ts. Les différences de cornéométrie entre RGS et PGS chez les patients atteints de DA étaient faibles ou absentes. Les taux de protéines étaient significativement plus élevés dans la CC des DA (statistiques non présentées). La teneur en protéines dans la CC était comparable dans les trois zones pour les groupes Ts et DAvn. En revanche, l'étendue de la perturbation des protéines était différente dans les 3 zones chez les DAva, le front étant associé à des quantités de protéines plus élevées.

## DISCUSSION/CONCLUSIONS

Globalement, les résultats ont démontré une perturbation de la séboménèse des adultes atteints de DA. La baisse de la sébométrie et la PBC ont été associées à une diminution des niveaux de lipides de type sébacé (squalène, AGMI, AGCC) et de type épidermique (AGCS, C24:0). En particulier, le squalène était significativement déficient dans les zones RGS et PGS. La biosignature du sébum dans la CC en association avec les acides aminés et les propriétés physiques de la peau pourrait permettre de mieux définir les phénotypes de la DA.

## BIBLIOGRAPHIE

Agrawal, Karan et al. "Effects of atopic dermatitis and gender on sebum lipid mediator and fatty acid profiles." *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* vol. 134 (2018): 7-16. Di Nardo, A et al. "Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis." *Acta dermato-venereologica* vol. 78,1 (1998): 27-30. Ludovici, Matteo et al. "Influence of the sebaceous gland density on the stratum corneum lipidome." *Scientific reports* vol. 8,1 11500. 31 Jul. 2018. van Smeden, Jeroen et al. "The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients." *Experimental dermatology* vol. 23,1 (2014): 45-52. Okoro, Obumneme Emeka et al. "Lipidomics of facial sebum in the comparison between acne and non-acne adolescents with dark skin." *Scientific reports* vol. 11,1 16591. 16 Aug. 2021. Yang, Gabsik et al. "Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis." *International journal of molecular sciences* vol. 21,8 2867. 20 Apr. 2020.