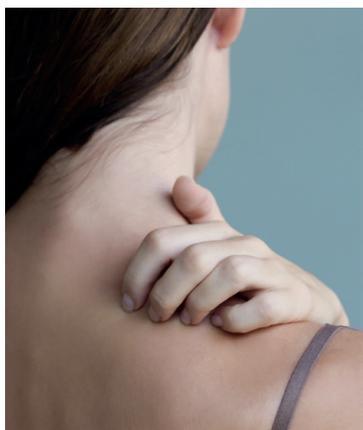


BIODERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



ACTUALITÉS EN DERMATOLOGIE **ATOPIE**



N A O S
ECO BIOLOGY

| AU CŒUR DE LA
DERMATOLOGIE

ÉDITO



Stéphane FAUVERGHE

*Directeur des relations médicales
internationales NAOS*

Chères consœurs, chers confrères,

J'ai le plaisir de vous présenter la première édition des Actualités BIODERMA consacrée à l'atopie.

Depuis 2020, BIODERMA organise régulièrement des e-symposiums internationaux dédiés à la dermatologie, à destination des dermatologues et de tous les professionnels de santé intéressés par la dermatologie, toujours présentés par des experts reconnus dans leur domaine.

Dans cette première publication, vous trouverez le résumé du récent e-symposium sur **l'atopie : Faits marquants et nouvelles perspectives**, avec le Professeur Carsten FLOHR du Royaume-Uni, le Professeur Laurent MISERY de France et le Docteur Sandy SKOTNICKI du Canada comme intervenants.

Au cours de cet e-symposium, Carsten FLOHR a présenté de nouvelles données sur les traitements systémiques pour les enfants atteints d'atopie, Laurent MISERY a fait le point sur le prurit et, enfin, Sandy SKOTNICKI a présenté le rôle des soins de la peau dans la prise en charge de l'atopie et son impact sur la barrière cutanée.

Je vous souhaite à tous une lecture agréable, enrichissante et intéressante.

SYNTHÈSE

4

COURTE BIOGRAPHIE
DES INTERVENANTS

9

DERMATITE ATOPIQUE PÉDIATRIQUE
COMPLEXE : IMPORTANCE DES
TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES
PROFESSEUR CARSTEN FLOHR
(ROYAUME-UNI)

17

DERMATITE ATOPIQUE :
AU-DELÀ DU PRURIT
PROFESSEUR LAURENT MISERY
(FRANCE)

25

RÔLE DES SOINS DE LA PEAU DANS
LA PRISE EN CHARGE DE L'ATOPIE :
IMPACT SUR LA BARRIÈRE CUTANÉE
DOCTEUR SANDY SKOTNICKI
(CANADA)

COURTE BIOGRAPHIE DES INTERVENANTS



Professeur Carsten FLOHR
Royaume-Uni

Le Professeur Carsten FLOHR est titulaire de la Chaire de Dermatologie et de Sciences de la Santé des Populations au St John's Institute of Dermatology, King's College, Londres, où il dirige l'Unité Recherche en dermatologie basée sur les populations.

Il a étudié dans les Universités de Cambridge et d'Oxford, puis a suivi une formation en pédiatrie et en dermatologie.

Carsten FLOHR a été le premier clinicien-chercheur en dermatologie du National Institute for Health Research (NIHR) britannique (2009-2014) et le seul dermatologue à avoir reçu une bourse de développement de carrière du NIHR (2014-2019).

Il s'intéresse particulièrement aux nouvelles méthodes de prévention de la dermatite atopique (DA) (facteurs de risque en début de vie) et de traite-

ment, notamment de la DA sévère.

Il est l'investigateur principal de l'étude britannico-irlandaise TREAT (Treatment of severe eczema in children Trial [Essai sur le traitement de l'eczéma sévère chez l'enfant]), qui compare la ciclosporine au méthotrexate chez les enfants atteints d'eczéma atopique réfractaire. Il est également l'investigateur principal de l'essai SOFTER (Softened water for eczema prevention [Eau douce pour la prévention de l'eczéma]) et du registre britannico-irlandais des traitements systémiques de l'eczéma atopique (A-STAR), ainsi que des consortiums BIOMAP et TransFoods financés par l'UE.

Le Professeur FLOHR est Directeur fondateur de l'International Eczema Council et ancien Président de la British Society of Paediatric Dermatology, ainsi que Membre honoraire de la Société Française de Dermatologie.

Il est également Rédacteur fondateur de la section Evidence-Based Dermatology du British Journal of Dermatology et Rédacteur des essais cliniques de la section F1000 Atopic Dermatitis.



Professeur Laurent MISERY

France

Après ses études et ses premières années professionnelles à Lyon et Saint-Étienne, Laurent MISERY est devenu Professeur de dermatologie à l'Université de Brest.

Il dirige actuellement le Service de dermatologie de l'Hôpital universitaire de Brest.

Laurent MISERY a fondé et dirige le Laboratoire sur les Interactions Neuronnes-Kératinocytes (LINK) et le Centre expert sur le prurit. Son équipe se consacre à la recherche translationnelle sur le prurit, depuis les aspects fondamentaux (biologiques et physiologiques) jusqu'aux aspects physiopathologiques, cliniques, psychologiques et thérapeutiques.

Il s'intéresse particulièrement à la relation entre la peau et le système nerveux, du point de vue biologique (co-cultures entre cellules cutanées et neurones) au point de vue clinique (prurit, peau sensible) ou psychologique.

Le Professeur MISERY est Président du groupe de travail de l'EADV sur la psychodermatologie.

Ses domaines de recherche sont la peau sensible, l'irritation cutanée, les irritants, la sensibilité, les produits de soins de la peau.

Il a reçu le prix Herman Musaph en 2017.



Docteur Sandy SKOTNICKI *Canada*

Le Dr Sandy SKOTNICKI est la Directrice fondatrice du centre Bay Dermatology Centre et Professeure adjointe au Département de médecine de l'Université de Toronto, dans les divisions Dermatologie et Santé professionnelle et environnementale. Le Dr SKOTNICKI a créé le Bay Dermatology Centre en 2006 dans le but d'offrir un centre de Dermatologie à service complet axé sur le patient et non sur les procédures.

Elle est diplômée de l'American Board of Dermatology et est Membre de la Canadian Medical Association, de la Canadian Dermatology Association, de l'American Dermatology Association et de l'American Contact Dermatitis Society.

Le Dr SKOTNICKI est dermatologue consultante à l'Hôpital St. Michael de Toronto et experte en maladies allergiques de la peau. Elle est également

consultante auprès du Workplace Safety Insurance Board.

Active dans la recherche et l'éducation, le Dr SKOTNICKI enseigne aux résidents en dermatologie, allergie et médecine familiale de l'Université de Toronto à sa clinique de l'Hôpital St. Michael depuis 1999. Elle est également Membre du Centre for Research Expertise in Occupational Disease et a publié de nombreux articles sur différents aspects des maladies allergiques de la peau.

Largement considérée comme la dermatologue de référence au Canada en ce qui concerne les réactions et la sécurité d'emploi des ingrédients, elle propose régulièrement des commentaires et contribue aux revues médicales, aux médias et aux conférences sur les réactions aux produits chimiques dans l'industrie des soins de la peau.

DERMATITE ATOPIQUE PÉDIATRIQUE COMPLEXE : IMPORTANCE DES TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

PROFESSEUR CARSTEN FLOHR

Service de dermatologie pédiatrique,

St John's Institute of Dermatology, Londres, Royaume-Uni.
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, King's College, Londres, Royaume-Uni.



Bien que la révolution thérapeutique des traitements systémiques de la dermatite atopique (DA) soit aujourd'hui impressionnante, elle se concentre encore principalement sur les adultes, tandis que les essais pédiatriques sont généralement réalisés une fois que les études sur les adultes ont été achevées. Avec la mise sur le marché de plusieurs nouveaux traitements systémiques, il existe de plus en plus de nouvelles options thérapeutiques pour la population pédiatrique.

Cet article fournit des informations sur les options thérapeutiques conventionnelles et nouvelles dans la DA, ainsi qu'une explication de leurs cibles dans les voies inflammatoires complexes de la DA. En outre, il présente trois cas d'eczéma pédiatrique sévère et leur prise en charge.

Une meilleure compréhension des voies immunologiques de la DA a permis d'identifier un grand nombre de

cibles thérapeutiques. Il s'agit notamment de cytokines, telles que l'interleukine-33 (IL-33) ciblée par le lébrikizumab, la cytokine lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) ciblée par le tralokinumab et la voie de signalisation Th2 ciblée par le dupilumab⁽¹⁻⁴⁾.

Le dupilumab, l'agent biologique le plus fréquemment utilisé, est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la sous-unité de l'IL-4R α des récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13^(5, 6).

Une étude clinique menée sur le dupilumab chez des enfants âgés de 6 à 11 ans a donné des résultats similaires à ceux obtenus chez des adolescents atteints de DA modérée à sévère non contrôlée^(7, 8). Il a été globalement bien toléré, même si des cas d'éosinophilie et de conjonctivite ont été rapportés^(9, 10). À l'inverse, l'inhibition de la signalisation des IL-5, IL-22 et IL-23 n'a pas donné de résultats très prometteurs dans la DA et les résultats des études pédiatriques sur le némolizumab, qui cible la cytokine IL-31 responsable du prurit, font défaut⁽¹¹⁾. Les inhibiteurs sélectifs de JAK, dont l'effet anti-inflammatoire est plus large, sont très attendus, tandis que les données sur l'omalizumab dans la DA pédiatrique n'ont pas montré d'amélioration au niveau d'une différence minimale cliniquement importante (DMCI) de la sévérité de la maladie⁽¹²⁾.

À ce jour, la ciclosporine A reste le seul traitement systémique conventionnel autorisé chez les patients atteints de DA âgés de plus de 16 ans, ce qui explique en grande partie pourquoi elle est encore largement prescrite⁽¹⁹⁾.

Dans l'ensemble, il n'existe que peu de données sur l'utilisation de médicaments systémiques dans les populations pédiatriques atteintes de DA, principalement des séries de cas et des études cas-témoins. Lorsqu'il existe des données pédiatriques issues d'essais cliniques, les traitements évalués ne sont souvent pas couramment utilisés, voire pas du tout. En outre, il est fréquent que les données relatives aux patients pédiatriques ne soient pas fournies séparément dans les études cliniques⁽¹⁹⁻²⁶⁾.

Actuellement, il n'existe qu'un seul essai clinique pédiatrique publié sur la DA qui a évalué l'efficacité du méthotrexate et de la ciclosporine A, suggérant que les deux traitements sont aussi efficaces l'un que l'autre, avec une réduction du SCORAD légèrement inférieure à 50 % après 24 semaines. Les deux médicaments ont été bien tolérés⁽²⁷⁾. Toutefois, l'étude étant de petite taille (20 participants par bras), sa puissance statistique a donc été limitée et les agents sous-dosés : 2,5 mg/kg/jour pour la ciclosporine A et une dose fixe de 7,5 mg par semaine pour le méthotrexate.

À l'inverse, au Royaume-Uni et dans de nombreux autres pays où les procédures d'autorisation ne sont pas importantes, le méthotrexate s'est imposé comme le traitement systémique conventionnel de première ligne de la DA dans la plupart des services. Cependant, comme pour tous les médicaments immunosuppresseurs, il pose des problèmes de sécurité et les données de sécurité à long terme issues de cohortes de patients atteints

de DA font actuellement défaut⁽²⁸⁾. Il est intéressant de noter que les dernières recherches indiquent que le méthotrexate agit comme un inhibiteur sélectif de Janus kinase⁽²⁹⁾. Les effets indésirables connus du méthotrexate comprennent les nausées, les troubles hépatiques et, dans de rares cas, une myélosuppression. Toutefois, il est généralement considéré comme sûr en cas d'administration à long terme chez les patients pédiatriques. Son délai d'action est relativement lent et, bien qu'il n'existe pas de preuves cliniques, il est supposé avoir le potentiel d'induire une rémission à long terme⁽³⁰⁾.

Par conséquent, le traitement d'une forme sévère de la DA ne se limite pas à l'administration d'un médicament systémique. La DA est une maladie multifactorielle complexe, entraînant un cercle vicieux de prurit et de grattage. Le prurit peut profondément perturber le sommeil et de nombreux patients présentent des comorbidités psychologiques et psychiatriques⁽³¹⁾. Les grattages provoquent fréquemment des infections cutanées, contribuant aux poussées et à la chronicité de la maladie, et de nombreux patients font également état d'allergies alimentaires et respiratoires concomitantes qui alimentent le processus pathologique⁽³²⁾. De ce fait, le traitement de la DA sévère devrait toujours être une approche pluridisciplinaire. Idéalement, une équipe multidisciplinaire comprenant des dermatologues pédiatriques, du personnel infirmier clinique spécialisé, des allergologues pédiatriques et des psychologues cliniques, des experts en médecine respiratoire pédiatrique et, le cas échéant, une équipe de recherche permettant d'accéder à de nouveaux traitements, contribue à traiter la DA pédiatrique sévère de manière holistique.



Dans les paragraphes suivants, nous présentons trois cas d'enfants atteints de DA sévère qui ont été traités dans notre clinique.

CAS N°1

Le premier cas concerne le parcours thérapeutique d'un garçon de 8 ans présentant une forme sévère de DA depuis son plus jeune âge et souffrant également de rhume des foins et d'asthme. Il était dépendant de puissants corticoïdes topiques et de prednisolone par voie orale, présentait des exacerbations infectieuses récurrentes et avait été hospitalisé à plusieurs reprises pour cette raison. De plus, en raison des fréquentes prises de sang de sécurité, il avait développé une importante phobie des aiguilles. Sa DA s'est aggravée avec la photothérapie et il a développé une hypertension artérielle et une insuffisance rénale sous ciclosporine A. Malgré des taux de métabolites adéquats, il n'a pas répondu à l'azathioprine, au méthotrexate et au mycophénolate mofétil. Il a ensuite reçu avec succès du dupilumab dans le cadre d'un usage compassionnel, avec un résultat remarquable, même après 10 mois d'utilisation continue.

CAS N°2

Le deuxième cas concernait une fillette de 10 ans chez qui tous les traitements conventionnels s'étaient révélés inefficaces. Elle a reçu du mycophénolate mofétil (après avoir été traitée sans succès avec de la ciclosporine A et du méthotrexate) ainsi que des antibiotiques prophylactiques par voie orale pour ses infections cutanées bactériennes récurrentes, avec un résultat thérapeutique insuffisant. Elle a ensuite reçu 200 mg de dupilumab, ce qui a permis d'éliminer la DA au bout de six semaines. Cependant, après environ quatre mois de traitement par dupilumab, elle a encore développé une nouvelle poussée sévère liée à une infection, et sa DA ne s'est pas suffisamment stabilisée, une fois l'infection cutanée traitée de manière adéquate. Le méthotrexate a ensuite été ajouté au dupilumab, mais cela n'a pas non plus permis de contrôler la maladie de manière adéquate. Elle est maintenant passée à l'abrocitinib avec un bon effet thérapeutique.

Malheureusement, elle a déjà présenté plusieurs épisodes d'infection à herpès simplex depuis le début du traitement, ce qui a nécessité une prophylaxie par valaciclovir.

CAS N°3

Le troisième cas concernait une fillette de 10 ans souffrant depuis toujours d'une DA sévère, d'un asthme fragile, d'un rhume des foins sévère et de nombreuses allergies, et pour qui tous les traitements conventionnels s'étaient révélés inefficaces. Elle n'a pu participer à aucun essai clinique, par exemple avec le baricitinib, car elle devait prendre de la prednisolone par voie orale et être hospitalisée pendant la période sans traitement.

Selon les données susmentionnées et les expériences observées dans sa clinique, Carsten FLOHR estime qu'il est urgent de mettre au point de nouveaux traitements pour traiter la DA pédiatrique. En outre, des études comparatives entre les traitements conventionnels et les nouveaux traitements devraient être réalisées pour évaluer directement l'efficacité clinique des différents traitements systémiques de la DA, ce qui permettrait d'établir un classement en termes d'efficacité. En attendant, des méta-analyses en réseau permettent de multiples comparaisons des traitements dans le cadre d'une analyse unifiée, incluant non seulement des données d'études comparatives directes, mais également des comparaisons indirectes de traitements à partir d'essais contrôlés contre placebo^(33, 34). Une mise à jour de Drucker et al. sur cette question a été publiée en 2020⁽³⁵⁾.

En outre, les registres de traitement seront des outils utiles pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme des nouveaux médicaments systémiques et des médicaments systémiques conventionnels, notamment parce que de nombreux patients sont exclus de la participation aux essais cliniques en raison de critères d'inclusion assez stricts.

À cette fin, le registre britannique-irlandais A-STAR et d'autres registres nationaux de traitement systémique de la DA fournissent des données « en situation réelle » sur la sécurité d'emploi et l'efficacité à plus long terme des médicaments systémiques de l'eczéma atopique, en comparant les agents conventionnels et les nouveaux agents. Certains registres comprennent également une évaluation de l'impact économique sur la santé et une bioressource pour les études moléculaires et de stratification.

MESSAGES CLÉS

- Dans la plupart des pays, les traitements systémiques conventionnels demeurent les traitements de première ligne de référence pour la DA pédiatrique sévère
- Parmi ceux-ci, le méthotrexate (0,4 mg/kg/semaine) est aujourd'hui de plus en plus utilisé
- La ciclosporine A à la dose de 4-5 mg/kg/jour peut être indiquée pour un délai d'action plus rapide, mais les données issues d'un essai clinique randomisé à la puissance statistique suffisante comparant la ciclosporine A au méthotrexate font actuellement défaut
 - Le dupilumab est désormais autorisé pour les enfants à partir de 6 ans
- Les inhibiteurs de JAK (abrocitinib et upadacitinib) sont de nouveaux traitements prometteurs, même chez les patients dont le traitement par dupilumab s'est révélé inefficace
- Des registres de traitement sont nécessaires pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité des traitements à long terme, ainsi que des études davantage comparatives (plutôt que des études contrôlées contre placebo)
- Les méta-analyses en réseau nous permettent de comparer l'efficacité des différents traitements conventionnels et nouveaux traitements, même si la plupart des données proviennent d'essais contrôlés contre placebo

RÉFÉRENCES

- Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. *Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial*. *JAMA Dermatol*. 2020;156(4):411-20.
- Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. *Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)*. *Br J Dermatol*. 2021;184(3):437-49.
- Hendricks AJ, Yosipovitch G, Shi VY. *Dupilumab use in dermatologic conditions beyond atopic dermatitis - a systematic review*. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(1):19-28.
- Harb H, Chatila TA. *Mechanisms of Dupilumab*. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):5-14.
- Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. *Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases*. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;3(5):425-37.
- Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. *Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial*. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1165-73.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. *Efficacy and Safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial*. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1282-93.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ, et al. *Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial*. *JAMA Dermatol*. 2020;156(1):44-56.
- Fachler T, Shreberk-Hassidim R, Molho-Pessach V. *Dupilumab-induced ocular surface disease: A systematic review*. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(2):486-7.
- Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, et al. *Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review*. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2022.
- Xiao X, Lin L, Zhu C, Yang X, Ni Y, Zhipeng L, et al. *Efficacy and Safety of Nemolizumab for Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(2):190-2.
- Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. *Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond*. *Br J Dermatol*. 2019;180(3):464-74.
- Fadlalmola HA, Albadrani MS, Elhusein AM, Mohamedsali WE, Swamy VDS, Mamano DM. *Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials*. *Dermatol Res Pract*. 2021;2021:8382761.
- Le M, Berman-Rosa M, Ghazawi FM, Bourcier M, Fiorillo L, Gooderham M, et al. *Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis*. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:682547.
- Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroul et al. *Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1554-73.e12.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. *Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis*. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-26.
- Jacquet L, Gaunt DM, Garfield K, Ridd MJ. *Diagnosis, assessment, and treatment of childhood eczema in primary care: cross-sectional study*. *BJGP Open*. 2017;1(2):bjgpopen17X1000821.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. *J Am Acad Dermatol Venerol*. 2018;32(6):850-78.
- Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear P, Lewis-Jones S, et al. *Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study*. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(6):1016-21.
- Daclani C, Orlov SJ. *Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature*. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):316-40.
- Heller M, Shin HT, Orlov SJ, Schaffer JV. *Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients*. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):127-32.
- Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. *Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy*. *Br J Dermatol*. 2000;142(1):52-8.
- Jee SJ, Kim JH, Baek HS, Lee HB, Oh JW. *Long-term Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Moderate to Severe Childhood Atopic Dermatitis*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(2):89-95.
- LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, et al. *Consumption of dairy in teenagers with and without acne*. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(2):318-22.
- Pei AY, Chan HH, Leung TF. *Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pilot study*. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2001;12(3):154-8.
- Murphy LA, Atherton D. *A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression*. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):308-15.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. *Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt*. *Eur J Pediatr*. 2013;172(3):351-6.
- Flohr C, Irvine AD. *Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults*. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(3):774-e6.
- Alqarni AM, Zeidler MP. *How does methotrexate work?* *Biochem Soc Trans*. 2020;48(2):559-67.
- Wang W, Zhou H, Liu L. *Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review*. *Eur J Med Chem*. 2018;158:502-16.
- Becker-Haimes EM, Diaz KI, Haimes BA, Ehrenreich-May J. *Anxiety and Atopic Disease: Comorbidity in a Youth Mental Health Setting*. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017;48(4):528-36.
- Davidson WF, Leung DYM, Beck LA, Berin CM, Boguniewicz M, Busse WW, et al. *Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on "Atopic dermatitis and the atopic march": Mechanisms and interventions*. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2019;143(3):894-913.
- Silverberg JL, Thyssen JP, Fahrback K, Mickle K, Cappelleri JC, Romero W, et al. *Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis*. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021;35(9):1797-810.
- Sieglers D, Heratizadeh A, Abraham S, Binmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. *Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis*. *Allergy*. 2021;76(4):1053-76.
- Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. *Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis*. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):659-67.

DERMATITE ATOPIQUE : AU-DELÀ DU PRURIT

PROFESSEUR LAURENT MISERY

Service de dermatologie,

Hôpital universitaire de Brest, France.

Laboratoire de Neurosciences, Université Bretagne Occidentale, France.

La dermatite atopique (DA), une affection cutanée inflammatoire chronique récurrente, a un impact considérable sur la qualité de vie des patients. La DA est causée à une interaction complexe entre une dysrégulation immunitaire, des mutations génétiques au niveau de l'épiderme et des facteurs environnementaux qui perturbent l'épiderme, entraînant des lésions cutanées intensément prurigineuses. Le prurit chronique constitue un lourd fardeau, près d'un tiers des patients d'une étude européenne déclarant que le prurit est horrible et la moitié d'entre eux qu'il est réfractaire⁽¹⁾.

Le prurit, principal symptôme de la DA, est un problème difficile à éliminer. La répartition des lésions cutanées est hétérogène, avec des lésions internes et externes⁽²⁾. La maladie a un impact important sur le sommeil, la cognition, l'apparence (mouvements de grattage et lésions), le bien-être psychologique, la qualité de vie, la vie sexuelle, etc. Jusqu'à présent, son mécanisme d'action était mal compris et les effets des traitements étaient décevants. Le prurit peut être exacerbé par divers facteurs, notamment la sécheresse cutanée, la chaleur, la sueur, le prurit contagieux, l'anxiété, la dépression et le stress. En outre, les vêtements en laine, le fait de se grat-

ter (cycle démangeaison-grattage), les habitudes irrégulières, l'insomnie, le comportement nocturne et l'inflammation peuvent également exacerber le prurit⁽³⁾.

Le prurit est causé par une interface complexe entre la peau, les kératino-cytes, les fibres nerveuses cutanées, les molécules pruritogènes et les systèmes nerveux périphérique et central. La sensation de démangeaisons émane de l'activation des terminaisons nerveuses autour de la jonction dermo-épidermique⁽⁴⁾. Ces fibres nerveuses appartiennent à une classe spécialisée de neurones provoquant des démangeaisons (« pruricepteurs ») et se caractérisent par un mode d'activation spatiale très focalisé⁽⁵⁾. L'identification des récepteurs du prurit spécifiques ou sélectifs dans la peau a constitué une découverte majeure⁽⁶⁾. Les neurones sensoriels primaires responsables du prurit sont équipés de récepteurs et de canaux ioniques distincts pour la transduction du prurit, notamment les récepteurs de type Mas couplés aux protéines G (Mrgprs), les récepteurs activés par les protéases, les récepteurs de l'histamine, les récepteurs des acides biliaires, les récepteurs de type Toll et la sous-famille de canaux à potentiel de récepteur transitoire V1/A1 (TRPV1/A1)^(7,8).

La pathogénèse de la DA englobe diverses voies immunitaires, et de nombreux médiateurs pruritogènes sont en jeu^(3, 8, 9). Les médiateurs pruritogènes sont des protéases, des médiateurs lipidiques, des neuropeptides, des opioïdes et diverses cytokines. Divers récepteurs [canal à potentiel de récepteur transitoire ankyrine 1 (TRPA1), TRPV1, récepteur activé par les protéases 2 (PAR2), récepteur des peptides de libération de la gastrine (GRPR) et protéines G liées à Mas], molécules sécrétées (histamine, facteur de croissance du nerf (NGF), substance P (SP) et protéases) et cytokines/chimiokines (lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), interleukines (IL)-2, IL-4, IL-13 et IL-31) sont impliquées comme médiateurs du prurit chronique⁽⁹⁾. Le rôle de l'histamine en tant que pruritogène est très discuté, et les effets de l'histamine peuvent être limités au prurit aigu⁽¹⁰⁾. Ces médiateurs chimiques proviennent d'interactions complexes entre les kératinocytes, les cellules inflammatoires et les terminaisons nerveuses, associées à des cascades immunitaires régulées à la hausse, à la fonction de barrière épidermique et à la pénétration potentielle d'allergènes de type I dans la peau⁽¹¹⁾. Plusieurs facteurs, dont le gradient de pH, l'intégrité de la barrière cutanée, l'exposition aux irritants et le microbiome, modulent l'impact de ces interactions sur les neurones⁽¹²⁾. Les lésions cutanées dues à la sécheresse cutanée, aux lésions génétiques ou au grattage chronique entraînent la libération de cytokines produites par les cellules épithéliales, telles que la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) et l'IL-33, qui peuvent activer directement les pruricepteurs⁽¹³⁾. Les protéases dérivées des kératinocytes, telles que les kallikrines (KLK) et la cathepsine S, peuvent également déclencher un prurit par l'activation par clivage de

PAR2 et de MrgprC11. Toutefois, on ne sait pas encore si les KLK activent directement le PAR2 neuronal⁽¹³⁾. Les cellules immunitaires peuvent moduler les neurones sensoriels responsables du prurit par l'expression de certaines cytokines, telles que l'IL-4 des cellules T helper 2 (Th2), des mastocytes et des basophiles, qui peuvent exacerber la sensation de démangeaisons dans la dermatite atopique. L'histamine et la tryptase provenant des mastocytes et des basophiles peuvent activer des récepteurs couplés aux protéines G tels que H1/4R, ainsi que PAR2. Bien que ces interactions récepteur-ligand aient été associées au prurit et que l'on sache que les cellules immunitaires produisent ces ligands (médiateurs), les sources cellulaires précises dans le contexte de troubles spécifiques liés au prurit font encore l'objet d'études⁽¹³⁾.

La TSLP est une cytokine IL-7 produite par les kératinocytes et les mastocytes. Elle joue un rôle clé dans le prurit par l'intermédiaire de son récepteur spécifique présent sur les neurones, sans l'intervention des lymphocytes⁽¹⁴⁾. Sa production est fortement accrue dans la DA et déclenche une réponse inflammatoire T helper de type 2 (Th2) activée par les cellules dendritiques⁽¹⁵⁾. La voie de signalisation calcique Orai1/facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT) est un régulateur essentiel de la libération de TSLP par les kératinocytes, les principales cellules épithéliales cutanées. La TSLP agit alors directement sur un sous-ensemble de neurones sensoriels TRPA1-positifs afin de déclencher un prurit intense⁽¹⁵⁾.

L'IL-31 est une autre cytokine principalement sécrétée par les cellules Th2 activées⁽¹⁶⁾. L'IL-31 induit un programme transcriptionnel distinct dans les neurones sensoriels et la prolifération des neurones sensoriels de façon

STAT3 dépendante⁽¹⁷⁾. L'effet translationnel de l'IL-31 (allongement des terminaisons nerveuses) peut être impliqué dans l'hypersensibilité cutanée aux facteurs déclencheurs prurito-gènes, en particulier chez les patients atteints de DA⁽¹⁷⁾. **Le prurit prolongé peut être déclenché par la surexpression de l'IL-31 ainsi que par la prolifération et la stimulation des neurones sensoriels⁽¹⁸⁾.**

L'inflammation immunitaire de type 2, la voie dominante impliquée dans le prurit, est causée par les cellules Th2 et ILC de type 2 innées ainsi que par leurs cytokines, telles que l'IL-4 et l'IL-13⁽¹⁹⁾. L'IL-4 et l'IL-3 activent directement les neurones sensoriels chez la souris et chez l'homme⁽¹⁰⁾. Le prurit chronique dépend de la signalisation neuronale de l'IL-4R α et de la Janus kinase 1 (JAK1)⁽¹⁰⁾. Les patients présentant un prurit chronique réfractaire qui n'a pas répondu à d'autres traitements immunosuppresseurs ont vu leur prurit s'atténuer nettement lorsqu'ils ont été traités avec des inhibiteurs de JAK⁽¹⁰⁾.

Des études histologiques ont montré que la densité des fibres nerveuses épidermiques est plus élevée dans la peau des patients atteints de DA^(20, 21). L'hyperinnervation épidermique est probablement causée par un déséquilibre entre les facteurs d'allongement des terminaisons nerveuses, tels que le facteur de croissance du nerf (NGF), et les facteurs de répulsion des cellules nerveuses, tels que la sémaphorine 3A (Sema3A), produits par les kératinocytes⁽²²⁾.

Le prurit chronique présente des similitudes avec la douleur chronique⁽²³⁾. Le prurit chronique peut être associé à des démangeaisons spontanées, à une hyperkinésie (prurit accru suite à un stimulus entraînant un prurit normal) et à une allokinésie (prurit provoqué par un stimulus tactile inoffensif).

Trois mécanismes généraux peuvent contribuer au prurit chronique : la sensibilisation périphérique qui peut se produire par l'intermédiaire de PAR-2, la sensibilisation centrale qui peut se produire par l'intermédiaire de TLR3 et le dysfonctionnement des interneurons inhibiteurs⁽²⁴⁾.





On sait depuis longtemps que la fonction de barrière est réduite dans la peau des patients atteints de DA. **La filaggrine (FLG) joue un rôle structurel et fonctionnel clé dans l'épiderme et est importante pour la formation du cornéocyte, ainsi que pour la génération de ses métabolites intracellulaires, qui contribuent à l'hydratation et au pH de la couche cornée.** Un épiderme fonctionnel protège l'homme des facteurs de stress exogènes et contribue à maintenir l'homéostasie interne des fluides et des électrolytes. Les mutations de perte de fonction du gène FLG entraînent une réduction (hétérozygote) ou une absence totale (homozygote) de FLG épidermique et de ses produits de dégradation, ce qui conduit à un dysfonctionnement de l'épiderme et à une réduction de la fonction de barrière^(12, 25).

Le prurit déclenche un besoin de se gratter. Le grattage soulage temporairement les sensations de démangeaisons grâce à l'activation des fibres sensorielles de la douleur, qui peuvent inhiber les sensations de démangeaisons au niveau de la moelle épinière⁽²⁶⁾. Cependant, les sensations de démangeaisons chroniques peuvent entraîner des réactions de grattage persistantes qui, à leur tour, provoquent une perturbation mécanique de la peau. Les sensations de démangeaisons chroniques et les comportements de grattage qui y sont associés sont des composantes d'un processus pathologique dynamique connu sous le nom de cycle démangeaison-grattage⁽¹⁵⁾. Les comportements de grattage exacerbent les sensations de démangeaisons en endommageant les cellules épithéliales de la peau. La réponse épithéliale au stress libère des cytokines, des pro-

téases et des peptides antimicrobiens (PAM) qui peuvent activer les cellules immunitaires et favoriser l'inflammation. Les kératinocytes peuvent également activer les neurones sensoriels responsables du prurit directement par l'intermédiaire de médiateurs solubles tels que les cytokines et les protéases. La libération de neuropeptides par les neurones peut également provoquer une inflammation neurogène. En revanche, les cytokines et les protéases produites par les cellules immunitaires interagissent avec le système nerveux sensoriel afin d'induire le prurit⁽¹³⁾.

Dans la DA, la prise en charge du prurit et de la douleur repose principalement sur un traitement topique, bien qu'il existe d'autres options thérapeutiques telles que les médicaments systémiques, la photothérapie, la balnéothérapie et le contrôle des déclencheurs environnementaux⁽²⁷⁾. Les progrès actuels en termes de connaissances sur le processus de démangeaison, ainsi que sur les nombreux médiateurs et récepteurs impliqués, ont conduit à de nombreuses voies thérapeutiques possibles. Actuellement, les inhibiteurs de l'IL-31, de l'IL-4/13, des récepteurs neurokinine-1 (NK1), des opioïdes et des cannabinoïdes, de JAK, de l'inhibiteur de la phosphodiesterase-4 (PDE4) ou de la TRP sont les principaux composés faisant l'objet d'essais cliniques. Cependant, de nombreuses nouvelles cibles, telles que les récepteurs de type Mas couplés aux protéines G (GPCR) et de nouvelles voies inattendues doivent également être explorées⁽²⁷⁾.

Le traitement du prurit chronique doit être ciblé, multimodal et réalisé par étapes, ce qui nécessite une approche interdisciplinaire. La directive européenne actualisée et consensuelle (S2k) sur le prurit chronique, qui fournit des directives spécifiques à la DA, a été publiée en 2019⁽²⁸⁾. Un document

de synthèse sur la prise en charge du prurit et de la douleur dans la DA a été rédigé par onze membres du groupe de travail de l'International Society of Atopic Dermatitis (ISAD/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) et publié en 2021⁽²⁹⁾.

En conclusion, les connaissances sur le processus de démangeaison sont en constante évolution. Il est essentiel d'adopter une approche holistique pour le traitement des patients atteints de DA. Dans tous les cas, il est bénéfique de rompre le cycle prurit/grattage^(3, 29).



MESSAGES CLÉS

- Le prurit constitue la principale préoccupation des patients atteints de dermatite atopique (et de leurs parents/amis)
 - La recherche sur le prurit (en particulier dans la dermatite atopique) fournit de nombreuses cibles pour l'atténuation du prurit
 - Les émollients sont utiles pour lutter contre la sécheresse cutanée et pour soulager le prurit

RÉFÉRENCES

1. Steinke S, Zeidler C, Riepe C, Bruland P, Soto-Rey I, Storck M, et al. *Humanistic burden of chronic pruritus in patients with inflammatory dermatoses: Results of the European Academy of Dermatology and Venereology Network on Assessment of Severity and Burden of Pruritus (PruNet) cross-sectional trial*. J Am Acad Dermatol. 2018;79(3):457-63 e5.
2. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, et al. *Distribution of atopic dermatitis lesions in United States adults*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(7):1341-8.
3. Murota H, Katayama I. *Exacerbating factors of itch in atopic dermatitis*. Allergol Int. 2017;66(1):8-13.
4. Misery L, Brenaut E, Le Garrec R, Abasq C, Genestet S, Marcorelles P, et al. *Neuropathic pruritus*. Nat Rev Neurol. 2014;10(7):408-16.
5. Lin SH, Steinhoff M, Ikoma A, Chang YC, Cheng YR, Chandra Kopparaju R, et al. *Involvement of TRPV1 and TDAG8 in Pruriception Associated with Noxious Acidosis*. J Invest Dermatol. 2017;137(1):170-8.
6. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. *Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin*. J Neurosci. 2003;23(15):6176-80.
7. Liu T, Ji RR. *New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms?* Pflugers Arch. 2013;465(12):1671-85.
8. Ji RR. *Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms?* Pulm Pharmacol Ther. 2015;35:81-6.
9. Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. *Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out?* Clin Rev Allergy Immunol. 2016;51(3):263-92.
10. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. *Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch*. Cell. 2017;171(1):217-28 e13.
11. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Jr., Chiu IM. *Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation*. Trends Immunol. 2017;38(1):5-19.
12. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Stander S, Schmelz M. *Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions*. Acta Derm Venereol. 2019;99(13):1201-9.
13. Mack MR, Kim BS. *The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective*. Trends Immunol. 2018;39(12):980-91.
14. Misery L. *[TSLP, the key of pruritus in atopic dermatitis]*. Med Sci (Paris). 2014;30(2):142-4.
15. Wilson SR, The L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. *The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch*. Cell. 2013;155(2):285-95.
16. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, Bilsborough J, Rosenfeld-Franklin M, Presnell SR, et al. *Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice*. Nat Immunol. 2004;5(7):752-60.
17. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, Katayama S, Lewis K, Muirhead G, et al. *The pruritus- and TH2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves*. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(2):500-8 e24.
18. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. *Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis*. Exp Dermatol. 2018;27(4):327-31.
19. Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. *The Pathology of Type 2 Inflammation-Associated Itch in Atopic Dermatitis*. Diagnostics (Basel). 2021;11(1):2090.
20. Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. *The neurobiology of itch*. Nat Rev Neurosci. 2006;7(7):535-47.
21. Tominaga M, Takamori K. *Recent advances in pathophysiological mechanisms of itch*. Expert Rev Dermatol. 2010;5:197-212.
22. Tominaga M, Takamori K. *An update on peripheral mechanisms and treatments of itch*. Biol Pharm Bull. 2013;36(8):1241-7.
23. Yosipovitch G, Carstens E, McGlone F. *Chronic itch and chronic pain: Analogous mechanisms*. Pain. 2007;131(1-2):4-7.
24. Akiyama T, Carstens E. *Neural processing of itch*. Neuroscience. 2013;250:697-714.
25. McPherson T. *Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis*. Indian J Dermatol. 2016;61(6):649-55.
26. Ross SE. *Pain and itch: insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease*. Curr Opin Neurobiol. 2011;21(6):880-7.
27. Misery L, Brenaut E, Pierre O, Le Garrec R, Gouin O, Lebonvallet N, et al. *Chronic itch: emerging treatments following new research concepts*. Br J Pharmacol. 2021;178(24):4775-91.
28. Weisshaar E, Szepletowski JC, Dalgard FJ, Garcovich S, Gieler U, Gimenez-Arnau AM, et al. *European S2k Guideline on Chronic Pruritus*. Acta Derm Venereol. 2019;99(5):469-506.
29. Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M, Chernyshov P, von Kobyletzki L, Heratizadeh A, et al. *A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(4):787-96.

RÔLE DES SOINS DE LA PEAU DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE : IMPACT SUR LA BARRIÈRE CUTANÉE

DOCTEUR SANDY SKOTNICKI

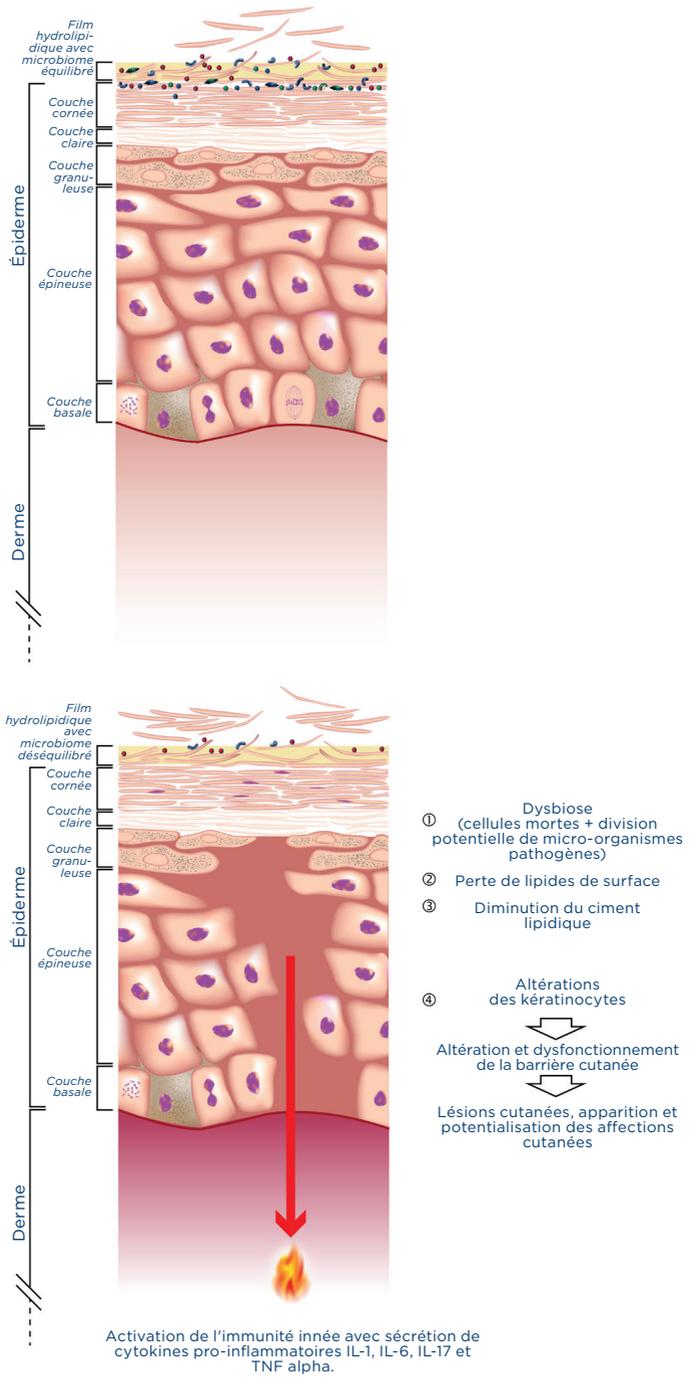
Department of Occupational Health and Dermatology,
Université de Toronto, Toronto, Canada.

Le rôle principal de la peau est de servir de barrière afin de protéger l'organisme contre les agressions potentielles de micro-organismes, de substances toxiques et d'autres facteurs externes physiques, chimiques ou organiques, et de limiter la perte insensible en eau (PIE)^(1, 2).

Dans une peau saine, la prédominance de substances hydrophobes (ciment lipidique) dans les éléments intercellulaires est un facteur important de régulation de l'activité enzymatique et de la déshydratation de la peau. Avec les éléments intracellulaires, le film hydrophile est présent sur la peau sous

forme d'émulsion et est formé à partir de l'excrétion de sébum et de sueur. Il recouvre l'épiderme, renforçant ainsi la barrière cutanée et aidant la peau à défendre l'organisme contre la PIE ou l'hyperhydratation, notamment lors des variations de climat⁽³⁾. Les céramides sont liés aux protéines de l'enveloppe cornée et constituent le pilier de l'ajout ultérieur de céramides libres, d'acides gras libres et de cholestérol dans la couche cornée, tandis que la filaggrine est réticulée à l'enveloppe cornée et regroupe les filaments de kératine en macrofibrilles^(4, 5).

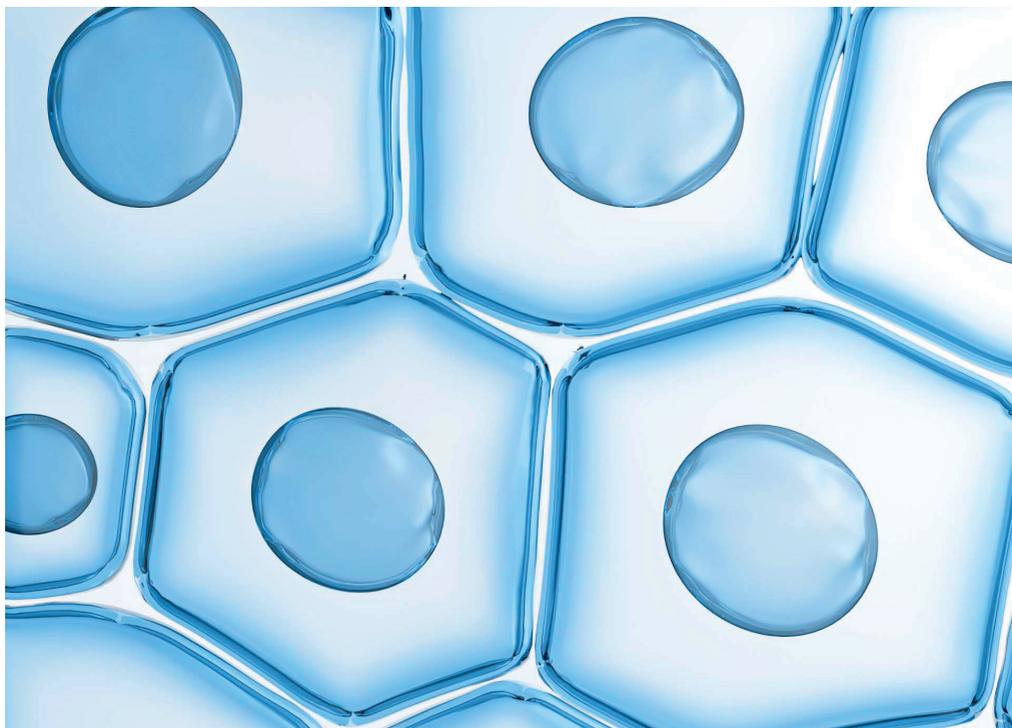




La dermatite atopique (DA) est la maladie inflammatoire chronique de la peau la plus courante⁽⁶⁾. La prédisposition génétique, l'altération de la barrière épidermique et la dysrégulation du système immunitaire sont quelques-unes des composantes essentielles de la DA. Les variations de la différenciation épidermique et de la composition lipidique entraînent une perturbation de la barrière cutanée, par le biais d'une carence en protéines de la barrière, notamment en protéines de l'involucre et des jonctions serrées, d'un pH modifié et d'une dysbiose, d'une modification de la diversité du microbiote cutané avec une augmentation du nombre de *Staphylococcus aureus* pendant les poussées et une altération de la réponse immunitaire conduisant à l'apparition ou à l'aggravation de la DA (*Figure 1*)⁽⁷⁾.

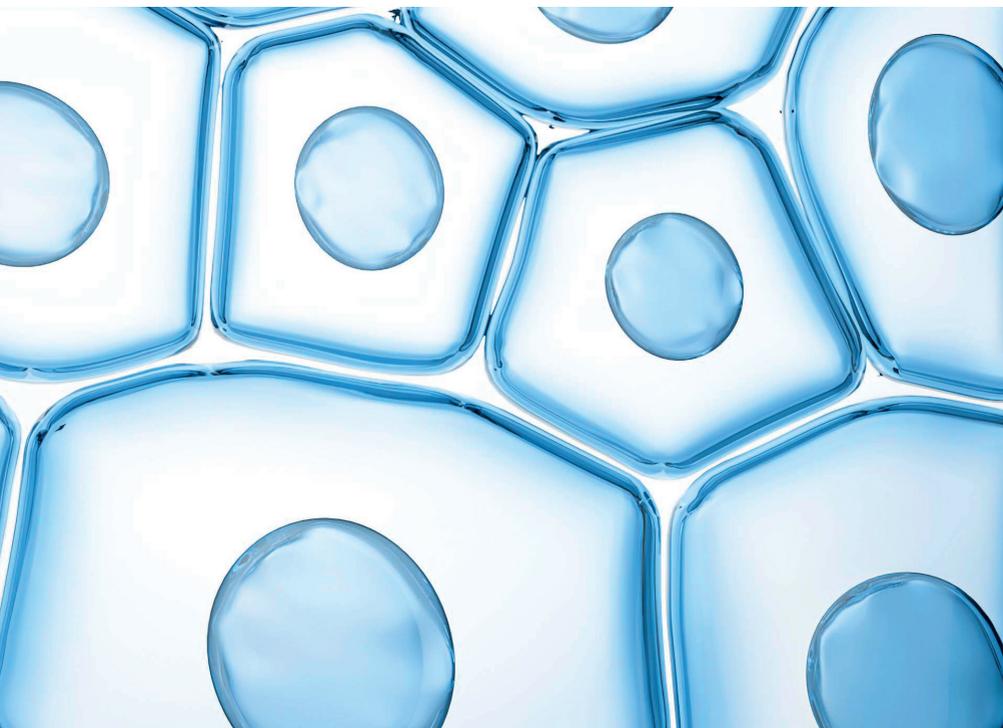
Une telle altération de la barrière cutanée favorise la pénétration des allergènes dans la peau, réduit le facteur naturel d'hydratation (FNH) lié au déficit en filaggrine, entraîne une inflammation cutanée et des signes cliniques de DA et augmente la PIE, liée à la défaillance du film hydrolipidique et à l'inadéquation du rapport céramides/cholestérol⁽⁸⁾.

L'application fréquente de crèmes hydratantes et d'émollients appropriés, tels que les mélanges de lipides physiologiques et les lipides à prédominance de céramides, contribue à réduire la PIE, à améliorer l'hydratation de la peau, à réduire la colonisation bactérienne et à améliorer la fonction barrière de la peau, ce qui réduit le besoin d'une corticothérapie topique^(8, 9).



Les directives internationales pour le traitement de la DA recommandent l'utilisation régulière de crèmes hydratantes^(8, 10), qui comprennent les émoullients, des tensioactifs et les agents occlusifs. Les directives européennes recommandent la prescription de crèmes hydratantes en quantités adéquates et leur utilisation généreuse et fréquente, tant chez les enfants que chez les adultes⁽⁸⁾. Les produits à forte teneur en lipides devraient toujours être privilégiés pendant l'hiver. Dans la DA légère à modérée, l'utilisation régulière d'un émoullient s'est avérée bénéfique comme effet d'épargne cortisonique à court et à long terme. Cependant, une induction de la rémission avec des corticoïdes topiques ou des inhibiteurs de la calcineurine

topiques est nécessaire en premier lieu. Les directives américaines recommandent l'application de crèmes hydratantes comme partie intégrante du traitement des patients atteints de DA, avec des preuves solides indiquant que leur utilisation réduit la sévérité de la maladie et la nécessité d'une intervention pharmacologique⁽¹⁰⁾.



Selon ces directives et d'autres, les crèmes hydratantes doivent être appliquées quotidiennement^(8, 10-13). De plus, une quantité optimale est recommandée pour améliorer l'évolution de la DA⁽¹⁴⁾. Fleischer et al. suggèrent que les quantités optimales à appliquer par semaine sont, pour les enfants, 150 à 200 g/semaine, et pour les adultes 500 g/semaine de crème hydratante ; 125 à 250 g de pommade pour les enfants, et 260 à 330 g pour les adultes ; et 140 à 275 g de crème pour les enfants, et 290 à 330 g pour les adultes. **Malgré ces indications claires des directives et des publications, différentes études ont montré que seul un patient atteint de DA sur trois respecte le traitement topique prescrit et qu'un sur deux utilise une quantité d'émollients inférieure à celle qui est recommandée^(15, 16).**

À ce jour, il existe différents types d'émollients qui contiennent, entre autres, des céramides et du cholestérol pour restaurer une barrière cutanée efficace, de la phytosphingosine qui

est un constituant naturel des céramides et qui stimule la production de nouveaux lipides, ainsi que des acides gras essentiels et de l'avoine colloïdale qui possède des propriétés anti-prurigineuses, anti-inflammatoires et antioxydantes⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Dans la DA en particulier, les crèmes hydratantes doivent être très efficaces, à extrême tolérance, ne pas provoquer d'effets indésirables tels que des sensations de brûlure ou de picotement, et avoir une excellente sensorialité afin d'encourager l'observance du traitement et d'offrir ainsi un bénéfice durable.

À titre d'exemple, une crème hydratante spécifique (**ATODERM® INTENSIVE BAUME**) a été développée par les Laboratoires NAOS. Cette crème hydratante contient le complexe Lipigenium™ composé de phytosphingosine qui aide la peau à reconstruire sa barrière en activant la néosynthèse des céramides, et qui s'est révélé restaurer l'expression de la filaggrine 37 fois plus après sept jours^(20, 21). En outre, il





contient des lipides biomimétiques (céramides 1, 3 et 6, cholestérol, acides gras essentiels) qui reconstituent la barrière lipidique, de l'énoxolone, qui a des propriétés anti-inflammatoires et anti-prurigineuses grâce à une réduction de l'expression de la TSLP par les cellules épidermiques en milieu atopique, et du palmitoyléthanolamide, qui est anti-prurigineux et améliore le confort cutané et la qualité de vie des patients⁽²²⁻²⁴⁾. Une étude de 6 mois, non encore publiée, menée auprès de 130 patients atteints de DA modérée et âgés de 6 mois à 15 ans, a confirmé que le score SCORAD des médecins et des patients/aidants avait diminué de manière significative ($p < 0,05$) après 6 mois, le score SCORAD des patients ayant déjà changé de manière significative après 4 mois ($p = 0,0086$). En outre, la qualité de vie des patients, mesurée à l'aide du score IDQoL, s'est améliorée de manière significative ($p = 0,0337$) de 89 % entre le début et la fin de l'étude ; 76 % des sujets n'ont pas signalé de rechute de leur DA après 6 mois et, en cas de rechute, le délai de rechute a été retardé de plus de 20 jours.

Une autre étude clinique non publiée testant les propriétés anti-prurigineuses d'une formulation en gel contenant le complexe Lipigenium™ a montré que le score moyen de prurit auto-rapporté a immédiatement et significativement diminué ($p < 0,0001$) de 18 % après la première application et a continué à diminuer après un jour (-46 %) et 21 jours (-70 %).

Outre l'hydratation de la peau, le nettoyage de la peau avec des produits spécifiquement adaptés (à pH neutre ou faible, hypoallergéniques et sans parfum) joue un rôle clé dans la prise en charge générale de la DA. La peau doit être parfaitement nettoyée, mais avec douceur et précaution, afin de se débarrasser des croûtes et d'éliminer mécaniquement les contaminants bactériens en cas de surinfection bactérienne. Les huiles de bain constituent un complément précieux pour les soins de la peau, en particulier chez les bébés et les enfants^(8, 10).

Il est important de sécher la peau en douceur après le bain et d'appliquer systématiquement des émollients par la suite afin d'améliorer la fonction barrière cutanée et d'hydrater la peau^(25, 26).

MESSAGES CLÉS

- Les produits de soins de la peau sont utiles pour la protection et le renforcement de la barrière cutanée chez les patients atteints de dermatite atopique
- Les soins de la peau doivent comprendre à la fois des émoullients et des produits de nettoyage/de bain
 - Le traitement topique doit être adapté aux besoins spécifiques de chaque patient
- Les émoullients et les produits nettoyants doivent être bien tolérés et agréables à utiliser afin d'encourager une bonne observance de la part des patients

RÉFÉRENCES

1. Grice EA, Segre JA. *The skin microbiome*. *Nature reviews Microbiology*. 2011;9(4):244-53.
2. Grice EA. *The skin microbiome: potential for novel diagnostic and therapeutic approaches to cutaneous disease*. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(2):98-103.
3. Pons-Guiraud A. *Dry skin in dermatology: a complex physiopathology*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21 Suppl 2:1-4.
4. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. *The skin: an indispensable barrier*. *Exp Dermatol*. 2008;17(12):1063-72.
5. Jensen JM, Proksch E. *The skin's barrier*. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144(6):689-700.
6. Ständer S. *Atopic Dermatitis*. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1136-43.
7. Kim J, Kim BE, Leung DYM. *Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications*. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(2):84-92.
8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. *Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850-78.
9. Kim BE, Leung DYM. *Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(3):207-15.
10. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(1):116-32.
11. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. *Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012*. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):295-9. e1-27.
12. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. *Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(9):1176-93.
13. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindsløv-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, et al. *Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults*. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRAC-TALL Consensus Report*. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):152-69.
14. Fleischer DM, Udokoff J, Borok J, Friedman A, Nicol N, Bienstock J, et al. *Atopic dermatitis: skin care and topical therapies*. *Semin Cutan Med Surg*. 2017;36(3):104-10.
15. Aubert H, Barbarot S. *[Non adherence and topical steroids]*. *Ann Dermatol Venereol*. 2012;139 Suppl 1:S7-12.
16. Choi JY, Dawe R, Ibbotson S, Fleming C, Doney A, Foerster J. *Quantitative analysis of topical treatments in atopic dermatitis: unexpectedly low use of emollients and strong correlation of topical corticosteroid use both with depression and concurrent asthma*. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):1017-25.
17. Capone K, Kirchner F, Klein SL, Tierney NK. *Effects of Colloidal Oatmeal Topical Atopic Dermatitis Cream on Skin Microbiome and Skin Barrier Properties*. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(5):524-31.
18. Školová B, Kovačik A, Tesář O, Opálka L, Vávrová K. *Phytosphingosine, sphingosine and dihydrosphingosine ceramides in model skin lipid membranes: permeability and biophysics*. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(5):824-34.
19. Wohlrab J, Gebert A, Neubert RHH. *Lipids in the Skin and pH*. *Curr Probl Dermatol*. 2018;54:64-70.
20. Choi HK, Cho YH, Lee EO, Kim JW, Park CS. *Phytosphingosine enhances moisture level in human skin barrier through stimulation of the filaggrin biosynthesis and degradation leading to NMF formation*. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(10):795-803.
21. Choi GH, Wahid F, Kim YY. *The effect of a phytosphingosine-like substance isolated from *Asterina pectinifera* on involucrin expression in mite antigen-stimulated HaCaT cells*. *Nat Prod Commun*. 2010;5(7):1081-4.
22. Liu YJ. *Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation*. *J Exp Med*. 2006;203(2):269-73.
23. Kowalska A, Kalinowska-Lis U. *18β-Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications*. *Int J Cosmet Sci*. 2019;41(4):325-31.
24. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. *Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study)*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(1):73-82.
25. Chiang C, Eichenfield LF. *Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol*. 2009;26(3):273-8.
26. Berardesca E, Mortillo S, Cameli N, Ardigo M, Mariano M. *Efficacy of a shower cream and a lotion with skin-identical lipids in healthy subjects with atopic dry skin*. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(3):477-83.

**À VOS CÔTÉS,
POUR VOUS ACCOMPAGNER DANS
VOTRE PRATIQUE QUOTIDIENNE**



**SUIVEZ L'ACTUALITÉ
DERMATOLOGIQUE**

Consultez nos comptes-
rendus de congrès



ENTRAÎNEZ-VOUS

Cas cliniques rédigés
par des experts



INFORMEZ-VOUS

Webinaires, vidéos de
formation, publications
scientifiques réalisés par
des spécialistes



DÉCOUVREZ NAOS

Fiche posologiques,
catalogues produits, analyse
de nos formules

Retrouvez tous nos services sur
www.asknaospro.fr

