

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Journées Dermatologiques de Paris - Symposium satellite

La dermatite atopique : quoi de neuf ?

Rédaction : Dr Audrey Lasek

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

Édition réalisée avec le soutien institutionnel des Laboratoires Dermatologiques d'Uriage

URIAGE

EAU THERMALE



L'EFFICACITÉ D'UNE EAU THERMALE
NATURELLEMENT ACTIVE
AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

La dermatite atopique : quoi de neuf ?

Compte rendu rédigé par le Dr Audrey Lasek

Service de dermatologie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, LILLE.

La dermatite atopique (DA) est une affection très fréquente qui touche 10 à 25 % des enfants de moins de 5 ans mais aussi de nombreux adultes dans les pays économiquement développés. Ce chiffre a triplé en 30 ans, reflétant l'influence de l'environnement sur le génotype reliant les modifications immunologiques à la diminution de l'exposition aux agents infectieux.

Complexe et multifactorielle, la DA résulte de l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et d'un dysfonctionnement de la réponse immunitaire innée et/ou adaptative avec une hyperpolarisation vers une réponse Th2.

La prise en charge de la dermatite atopique nécessite une approche globale, centrée sur les différents axes physiopathogéniques mis en jeu. Si l'arsenal thérapeutique de la DA est en plein essor avec le développement de nombreuses molécules nouvelles, il n'en reste pas moins que les traitements locaux, et en particulier les émollients, restent à la base du traitement de cette pathologie affichante altérant de façon prononcée la qualité de vie.

Le microbiome, l'immunité innée et les peptides antimicrobiens

D'après la communication du Dr Michel Rybojad, Hôpital Saint-Louis, Paris.

1. Les anomalies de la barrière cutanée

La barrière cutanée est défectueuse en peau lésée et non lésée. Il existe des mutations de la filaggrine dans 1/3 des cas. D'autres protéines (CDE, *Tight Junction*) peuvent être défectueuses : loricrine, involucrine, cornéodesmosine, claudine 1... On peut retrouver également des anomalies innées d'activité de certains inhibiteurs de protéases (LEKTI).

La filaggrine est une protéine clé de la barrière épidermique et de l'hydratation de la couche cornée dont le rôle est essentiel dans la fonction de barrière cutanée. Dans les couches superficielles de la couche granuleuse, les filaments intermédiaires de kératine sont agrégés par la filaggrine. Dans les kératinocytes terminaux, la filaggrine est cross-

liée à l'enveloppe des cornéocytes, elle est ensuite relâchée et clivée en acides aminés qui est un facteur d'hydratation naturelle de l'épiderme : le NMF (*Natural Moisturizing Factor*).

Au cours de la DA, le déficit en filaggrine n'est pas uniquement d'origine génétique, il peut être acquis. Les cytokines inflammatoires Th2 (IL4 et IL13) sont surexprimées dans la peau atopique et inhibent l'expression de la filaggrine [1]. Les dermocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine pourraient restaurer la production d'une filaggrine fonctionnelle [2].

L'activité métabolique de la couche cornée est très perturbée dans la DA avec une augmentation de la perte en eau à travers l'épiderme, une augmentation du pH de la peau, des anomalies de per-

méabilité de la barrière épidermique et une pénétration accrue des allergènes de l'environnement conduisant à une inflammation cutanée.

2. Peptides antimicrobiens et DA

L'épithélium est capable de produire sa propre batterie d'armes chimiques défensives : les peptides antimicrobiens (β -défensines et cathélicidines) qui jouent un rôle dans l'immunité cutanée innée. Ils sont produits par différentes cellules (kératinocytes, mastocytes, polynucléaires, sébocytes, glandes eccrines) mais également par les bactéries commensales et synthétisés de manière constitutive mais aussi induite par des signaux de danger. Ces peptides antimicrobiens ont une action *antibiotic-like* contre les pathogènes – notamment

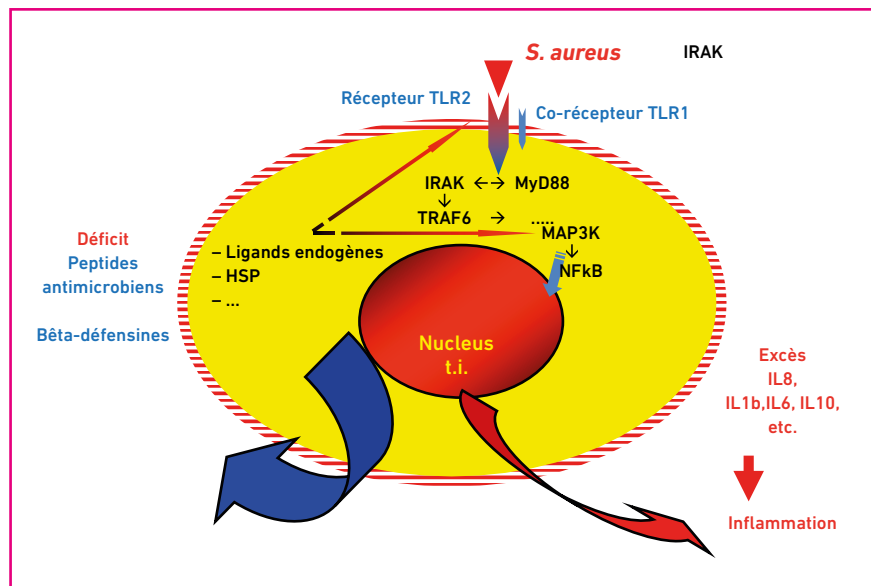


Fig 1 : Le toll-like récepteur 2 (TLR2) et la diminution des peptides antimicrobiens.

le staphylocoque doré – recrutent les cellules inflammatoires et favorisent la production de cytokines.

L'inflammation est en partie associée à des anomalies de l'immunité innée de la barrière cutanée. L'expression et la fonction des *toll-like* récepteurs sont modifiées au niveau des kératinocytes et les peptides antimicrobiens diminués dans la peau des patients atopiques (fig. 1). Leur production est inhibée par les cytokines Th2 [3]. Ces données expliqueraient la colonisation de la peau atopique par le staphylocoque doré et la susceptibilité des patients atopiques aux infections.

3. Inflammation au cours de la DA

L'inflammation aiguë de la peau est associée à une importante activation des cytokines :

- Th2 : IL4, IL13, TSLP, IL31 ;
- Th22 : IL22, responsable d'une hyperplasie kératinocytaire et d'une altération de la barrière cutanée.

Elle engendre une polarisation de la réponse immune vers la voie Th2 :

- profil de sécrétion : IL4, IL13, TSLP, IL31 ;

- diminution de la production d'INF γ (voie Th1) ;
- déséquilibre des voies Th17 et Treg.

L'ensemble de ces effets est responsable d'une pérennité de l'inflammation et de la colonisation à staphylocoque doré chez 90 % des atopiques.

En phase de rémission, la xérose persiste et la barrière reste altérée [4].

4. Microbiome cutané et DA

Dès la naissance, une multitude de microorganismes commensaux colonisent la surface cutanée. Ceux-ci créeront à terme une flore cutanée appelée microbiote. Composée de milliers d'espèces bactériennes, le microbiome cutané peut être considéré comme un organe à part entière (second soi). Cette symbiose s'illustre *via* un processus co-évolutif d'interactions bénéfiques entre le microbiote et la barrière cutanée décrit comme une association intime et durable entre deux organismes hétérospécifiques appartenant à des espèces différentes [5, 6].

La peau du nourrisson est colonisée dès le plus jeune âge, prin-

cipalement par des firmicutes (*Staphylococcus* et *Streptococcus*), des *Actinobacteria* (*Propionibacterium* et *Corynebacterium*), des *Proteobacteria* et des bactéroïdes. Cette répartition contraste avec le microbiote de l'adulte où les *Proteobacteria* dominent, suivies des *Actinobacteria* et des firmicutes.

Les différences anatomiques et l'augmentation de la diversité microbienne avec l'âge indiquent que le microbiome cutané chez le nourrisson est instable. Cette instabilité peut être propice à un développement anormal de la fonction immunitaire de la peau dans le cas où l'installation physiologique du microbiote commensal est interrompue. La composition et la stabilité du microbiote à l'âge adulte peuvent également en être affectées.

L'établissement d'un microbiote cutané sain joue un rôle central dans la prévention de la colonisation de la peau par des microbes potentiellement infectieux.

>>> DA et *Staphylococcus aureus*

La colonisation par le staphylocoque doré au moment des poussées de la maladie est bien établie par la mise en culture de prélèvements cutanés mais sa signification physiopathologique reste encore mal comprise. L'efficacité de certaines mesures comme le recours aux antibiotiques ou les bains à l'eau de Javel diluée pourrait être expliquée par la diminution de la réponse immune de la flore cutanée en réponse à une réduction de la charge bactérienne.

L'étude métagénomique du microbiome cutané de la peau atopique montre que c'est "l'espèce staphylocoque" qui est augmentée pendant les poussées. Cette augmentation concerne non seulement *Staphylococcus aureus* mais également *Staphylococcus epidermidis*. Ces données laissent supposer des interactions étroites entre les différentes flores d'une part, et entre microbiome et système immunitaire de l'hôte d'autre part [7].

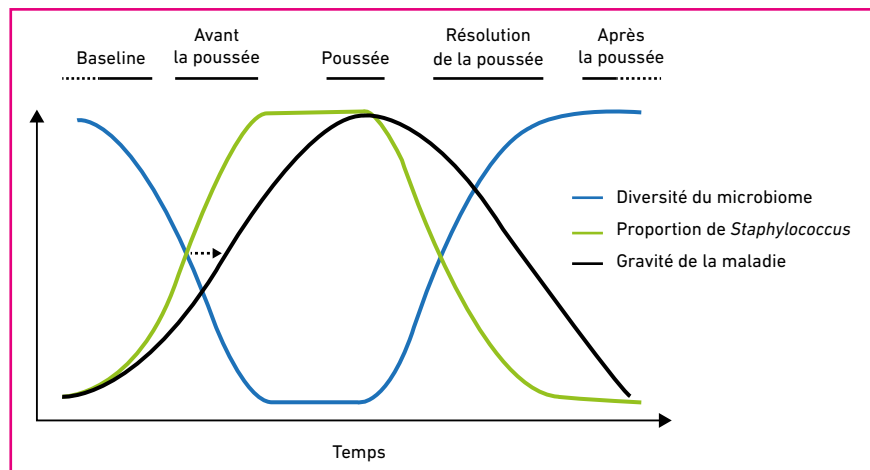


Fig. 2 : Modifications du microbiome en fonction de l'évolution de la maladie.

>>> Étude du microbiome cutané chez des enfants atteints de DA

Le microbiome des sujets atteints de DA est totalement différent de celui des

sujets témoins. La diversité microbienne durant les poussées est plus grande chez les patients traités récemment, y compris chez ceux traités de façon proactive par les dermocorticoïdes. Lors des pous-

sées, la communauté de staphylocoques dorés est très augmentée, le staphylocoque *epidermidis* est également sur-représenté et il existe une corrélation étroite avec la gravité de la maladie. Le microbiome cutané se modifie ainsi avec la progression de la maladie et le traitement immunosuppresseur [8] (fig. 2).

>>> Biofilm bactérien

Le biofilm est constitué d'un agglomérat de bactéries associé à un feutrage de polysaccharides sous forme de microbilles plus ou moins coalescentes. On retrouve un biofilm constitué de *S. aureus* dans les *infundibulum* des glandes eccrines dans la DA, ce qui entraîne une véritable occlusion sudorale. Ce phénomène pourrait être à l'origine du classique prurit thermo-induit.

Dermatite atopique : traitements actuels et futurs

D'après la communication du Pr Jean-Philippe Lacour, Centre Hospitalier Universitaire, Nice.

Après une longue période pauvre en nouveautés thérapeutiques, nous entrons dans une ère nouvelle où les progrès récents dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la DA laissent enfin envisager de nouvelles cibles thérapeutiques prometteuses. Les principes du traitement de la DA reposent sur :

1. L'éducation thérapeutique

Quelle que soit la sévérité de la DA, l'éducation thérapeutique du patient et de son entourage a une importance capitale afin d'identifier les poussées pour les traiter tôt et suffisamment. Elle permet aussi d'adopter une hygiène adaptée afin de prévenir l'irritation non spécifique de la peau. La lutte contre la corticophobie est également un enjeu capital.

2. Les traitements locaux

La prescription doit être la plus simple possible afin d'augmenter l'adhésion du patient au projet thérapeutique.

>>> Les émollients

Les émollients sont le traitement de base et de 1^{re} intention des DA légères, et un traitement complémentaire et indispensable des DA modérées à sévères. Ils permettent une amélioration de l'hydratation cutanée et de la fonction barrière de la peau, et ont démontré leur efficacité sur la xérose cutanée, les poussées de DA et le prurit. L'émollient doit être appliqué 1 à 2 fois par jour au long cours sur l'ensemble du corps. On évitera les zones actives en poussées. Le choix du bon émollient dépend de chaque patient, en privilégiant le produit le mieux toléré afin d'optimiser l'observance.

>>> Les dermocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine topique

L'objectif est ici de lutter contre l'inflammation et le prurit. Le traitement des poussées (fig. 3) consiste en l'application de dermocorticoïdes (1 fois par jour en bonne couche) ou d'inhibiteur de la calcineurine topique (2 fois par jour) jusqu'à la régression complète des lésions. Le trai-



Fig 3 : Dermatite atopique en poussée.

tement d'entretien est indiqué en relais, de façon préventive, avec 2 applications par semaine sur les zones à risque.

Une étude en ouvert a montré l'intérêt du traitement "pro-actif" dans la DA. 348 patients, âgés de 3 mois à 65 ans, atteints de DA stabilisée (score IGA ≤ 2 ou score érythème/prurit/papules/infiltration/œdème ≤ 1) ont été inclus. Les délais de rechute ont été comparés sous traitement dermocorticoïde (fluticasone 0,05 % crème 4×/semaine pendant 4 semaines puis 2×/semaine pendant 24 semaines) contre placebo. La durée médiane avant rechute a été de 4,7 semaines dans le groupe placebo *versus* absence de rechute constatée à 20 semaines pour le groupe fluticasone [9].

3. Traitements systémiques en cas de DA sévère

>>> Mesures générales

Une hospitalisation pour soins locaux peut parfois être proposée. Les traitements anti-infectieux sont indiqués en cas de surinfection herpétique ou bactérienne.

>>> Photothérapie

La photothérapie, type UVB TL01, UVA1 ou PUVA, peut être proposée chez les adultes atteints de DA. Le nombre de séances est limité en raison du risque de cancers cutanés induits à long terme.

>>> Immunosuppresseurs

La ciclosporine est le seul traitement systémique ayant une AMM dans la DA. Sa toxicité à long terme (insuffisance rénale, hypertension artérielle) en limite la durée d'utilisation. Sa tolérance et son efficacité sont satisfaisantes chez l'enfant présentant une DA sévère, à la posologie de 2 à 4 mg/kg/j. D'autres traitements systémiques peuvent être proposés hors AMM : méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil.

>>> Biothérapies

L'amélioration récente des connaissances sur la physiopathologie de la DA a permis le développement de nouvelles cibles thérapeutiques.

● **Le dupilumab** est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'IL4 et de l'IL13. Il dispose d'une AMM européenne depuis le 27 septembre 2017 et est actuellement disponible par un système dérogatoire post-ATU. Sa commercialisation en France est prévue pour le début de l'année 2019. Il est indiqué chez les adultes présentant une DA modérée à sévère éligibles à un traitement systémique en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux traitements systémiques disponibles. Des études sont en cours chez l'enfant à partir de 6 ans et l'adolescent. Il s'administre par voie sous-cutanée (SC) à la posologie de 600 mg à la première injection puis de 300 mg tous les 15 jours.

Les études SOLO 1 (n = 671) et SOLO 2 (n = 708) sont des essais de phase III, randomisés, contre placebo, menés chez

des adultes ayant une DA modérée à sévère non contrôlée par des traitements topiques [2]. Les patients étaient randomisés en 3 bras de taille identique : bras dupilumab SC 300 mg/semaine (dupi/s), dupilumab SC 300 mg/2 semaines (dupi/2s) et placebo pendant 16 semaines : – un score IGA ≤ 1 avec diminution du score d'au moins 2 points était retrouvé dans respectivement 37,9 % et 37,2 % des bras dupi/2s et dupi/s *vs* 10,3 % dans le bras placebo (étude SOLO 1) (p < 0,0001) (**fig. 4**) ; – l'objectif EASI 50 était obtenu à 16 semaines dans respectivement 51,3 % et 52,5 % des bras dupi/2s et dupi/s *vs* 14,7 % dans le groupe placebo (étude SOLO 1) (p < 0,0001) ; – on notait également une diminution du score du prurit à S16, respectivement -51,0 % et -48,9 % des bras dupi/2s et dupi/s *versus* -26,1 % du bras placebo (étude SOLO1) (p < 0,0001).

Il n'existait pas de différence significative concernant des effets indésirables graves entre les 3 groupes [10]. Les événements indésirables fréquents du dupilumab concernent les rhinopharyngites, les hyperéosinophilies, les



Fig. 4 : Évolution des lésions cutanées de DA avant et après 16 semaines de dupilumab, d'après [10].

réactions aux sites d'injection (brèves et transitoires). La survenue de conjonctivites, dont la nature reste à préciser, est fréquente et généralement bénigne et transitoire.

● **D'autres anticorps monoclonaux sont en développement, ciblant :**

- l'IL13 : tralokinumab dont les études de phase III (ECZTRA) et une étude chez l'enfant de 12 à 18 ans (à venir en France) sont en cours ; lebrikizumab dont les études de phase II sont en cours, avec des études de phase III prévues en 2019 ;
- l'IL31, cytokine particulièrement impliquée dans le prurit de la DA : nemolizumab [11] dont la publication des résultats des essais de phase II est imminente ;
- l'IL22 : fezakinumab [12] ;

- le TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) : tezepelumab ;
- l'IL33 : AMG 282 et REGN 3500.

>>> **Inhibiteurs de JAK**

Le JAK-STAT est un système enzymatique par l'intermédiaire duquel les cytokines agissent avec les cellules. Les inhibiteurs de JAK sont étudiés dans de nombreuses maladies inflammatoires et prolifératives, notamment dans la DA par voie orale et topique :

- par voie orale : le baricitinib est un inhibiteur de JAK 1 et 2. Les essais de phase II ont montré une réduction significative du score EASI de départ, évalué à 61 % dans le bras baricitinib 4 mg *versus* 37 % dans le bras placebo à S16 ($p = 0,027$) [13]. Des essais de phase III sont en cours dans

la DA de l'adulte et des études chez l'enfant de plus de 2 ans sont programmées. L'upadacitinib et le PF-04965842 sont des inhibiteurs de JAK 1 à l'étude également ;

- par voie topique : le tofacitinib et le ruxolitinib ont montré des résultats encourageants en études de phase II.

>>> **Inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (IPDE4)**

Ils ciblent le déficit cellulaire en AMP cyclique observé dans l'atopie. Par voie orale, l'aprémilast a montré des résultats décevants en étude de phase II, non publiées. Le crisaborole est un IPDE4 topique approuvé par la FDA en décembre 2016, en cours d'étude par l'EMA. Un autre topique, OPA-15406 est en étude de phase II.

Les récepteurs *toll-like*, les lipoxines et “les barrières” de la peau atopique

D'après la communication du Dr Marius-Anton Ionescu, Hôpital Saint-Louis, Paris.

La prise en charge de la DA nécessite une approche globale, centrée sur les différents axes physiopathogéniques mis en jeu. Les émollients font partie intégrante du traitement avec un niveau de preuve A sur la réduction de la sévérité de la maladie et sur la diminution des médicaments [14]. Ils constituent également l'une des composantes du traitement d'entretien et de la prévention des poussées [15-17].

La conception d'un produit émollient vise à cibler les différentes composantes physiopathogéniques connues dans la DA :

- la modulation du microbiote, en diminuant l'adhésion cutanée et la virulence des bactéries ;
- la modulation de la barrière immune, en agissant sur le *toll-like* récepteur et les peptides antimicrobiens hBD2 ;
- la réparation de la barrière physique, en réparant les acides gras type céramides, oméga 3 et 6, et en stimulant les protéines

essentielles de la barrière cutanée (filaggrine et claudines).

1. Le baume oléo-apaisant Xémose d'Uriage

Le baume oléo-apaisant Xémose d'Uriage dispose de 3 brevets : Chronoxine, TLR2 Regul et Célastérol 2F, associés à l'Eau Thermale Uriage :

>>> **Le brevet Chronoxine** stimule la production des lipoxines et des marésines provenant de la transformation d'un acide gras insaturé de type oméga 3. Leur sécrétion permet l'accélération de la résolution du processus inflammatoire [18].

>>> **Le complexe TLR2 Regul** module l'action du *toll-like* récepteur 2. Cette modulation a deux conséquences : d'une part, une augmentation de l'expression des peptides antimicrobiens β -défensines hBD2 dans la peau en contact avec

S. aureus, donc un renforcement de la barrière de défense innée ; d'autre part, une diminution de l'expression d'IL8 dans la peau en contact avec *S. aureus* permettant une modulation de la réponse inflammatoire [19, 20].

>>> **Le Célastérol 2F** permet une restauration des céramides du ciment intercornéocytaire, et donc un renforcement de la barrière physique cutanée [21].

>>> Enfin, l'Eau Thermale d'Uriage augmente l'expression de la filaggrine (**fig. 5**) et des claudines 4 afin de permettre un renforcement de la barrière cutanée [22, 23]. Elle rééquilibre également la barrière microbienne en diminuant l'adhésion du *S. aureus* aux kératinocytes (**fig. 6**) [24].

Xémose baume oléo-apaisant est un **baume de galénique à transformation “balm-to-oil”**. Il s'agit d'une émulsion huile dans eau (H/E), constituée de

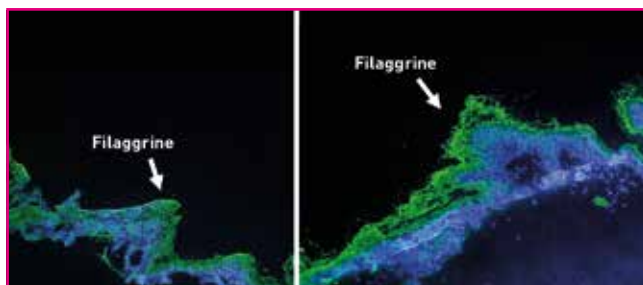


Fig. 5 : Étude immunohistochimique de la présence de filaggrine dans l'épiderme, sur peau traitée par émulsion huile dans eau et eau distillée, versus peau traitée par émulsion huile dans eau et Eau Thermale d'Uriage. Majoration de la présence de filaggrine dans le groupe traité par Eau Thermale d'Uriage.

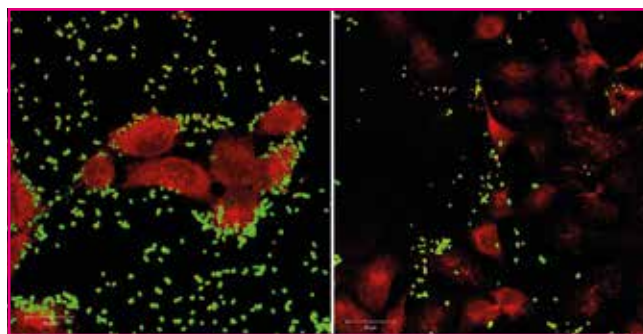


Fig. 6 : Étude en immunofluorescence montrant une diminution du nombre de germes de *S. aureus* en présence d'Eau Thermale d'Uriage.

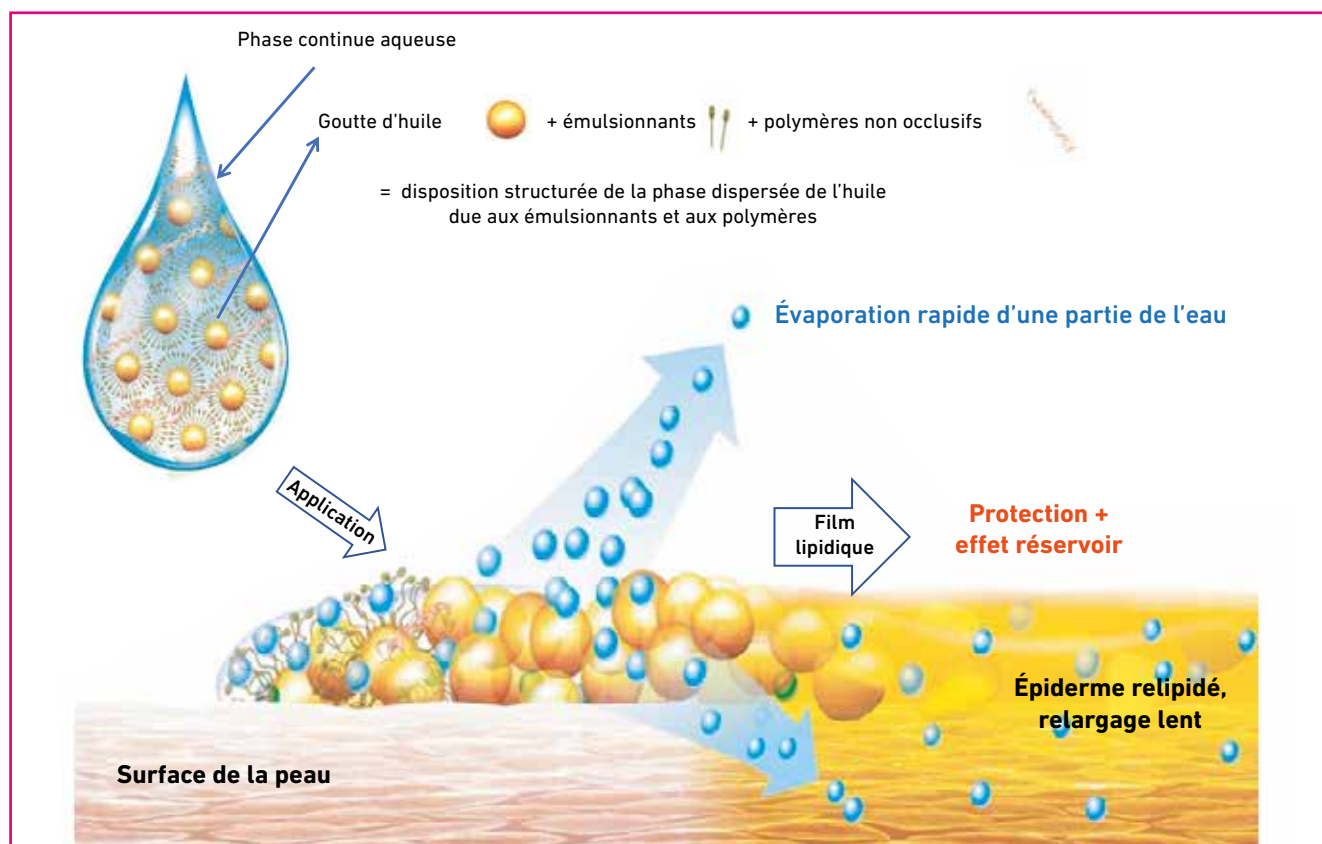


Fig. 7 : Composition et effets du baume oléo-apaisant Xémose d'Uriage: galénique à transformation baume à huile ("balm-to-oil") de l'émulsion huile dans l'eau vers un film lipidique protecteur.

gouttes d'huile avec émulsionnants et polymères non occlusifs, contenus dans une phase continue aqueuse (fig. 7). À l'application, il existe une évaporation rapide d'une partie de l'eau et la création d'un film épidermique lipidique protecteur avec effet réservoir à relargage lent.

2. Études sur le baume oléo-apaisant Xémose d'Uriage

>>> Étude biométopologique

Une étude en cornéométrie intra-individuelle a été menée chez des adultes atopiques à peau sèche. Après une

application unique, on constate une hydratation significative de la zone traitée par le baume Xémose à 8 h, 24 h et 48 h comparativement à une zone traitée par son excipient seul. Les pourcentages de différences d'hydratation sont de + 23 %, + 10 % et + 8 % aux différents temps de mesure.

>>> Étude clinique chez des enfants ayant une DA

Il s'agit d'un essai en ouvert, prospectif, multicentrique, mené par des dermatologues ayant inclus des nourrissons et des enfants de moins de 4 ans porteurs d'une DA ne nécessitant pas de traitement systémique. Le baume Xémose était appliqué matin et soir en monothérapie pendant 1 mois. La toilette était réalisée avec un syndet sans savon et sans parfum pendant toute la durée de l'étude. L'investigateur évaluait à J0 et J30 plusieurs scores. Une évaluation par les parents était également réalisée.

Au total, 38 enfants, 20 garçons et 18 filles, ont été inclus. Leur âge moyen

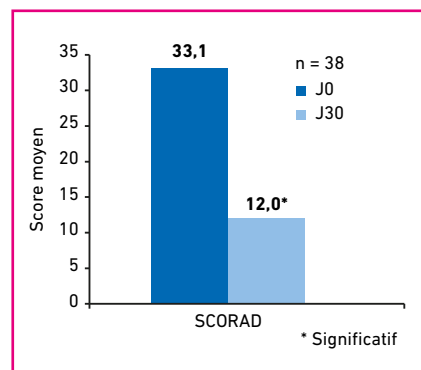


Fig. 8 : Évaluation par les dermatologues de l'évolution du SCORAD dans une série d'enfants atopiques.

était de 2,6 ans. Les évaluations par les dermatologues investigateurs à J0 et J30 montraient ($p < 0001$):

- une réduction significative du SCORAD de 33,1 à 12,0 (**fig. 8**);
- une réduction significative du score SRRC (squames, rougeurs, rugosité, craquelures) de 4,7 à 1,8, avec diminution significative du critère squames de 1,2 à 0,4, du critère rugosité de 1,6 à 0,8, du critère érythème de 1,5 à 0,7 et du critère fissures/craquelures de 0,7 à 0,1;
- une diminution significative des signes et des symptômes: lichénification (-84 %), sécheresse cutanée des zones

saines (-51 %), prurit (-65 %) et troubles du sommeil (-73 %);

- une réduction significative du score de qualité de vie de 6,6 à 2,3.

Enfin, les évaluations par les parents montraient une diminution significative des scores de prurit et de qualité de vie à J30.

La **figure 9** montre l'évolution de l'état cutané d'une joue chez un enfant traité par le baume Xémose 2×/j pendant 30 jours.



Fig. 9 : Baume Xémose dans la dermatite atopique de l'enfant à J0 et J30 (monothérapie).

Bibliographie

1. NOVAK N, LEUNG DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*, 2011;23:778-783.
2. IRVINE AD, MCLEAN WH, LEUNG DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2011;365: 1315-1327.
3. ONG PY, OHTAKE T, BRANDT C *et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2002;10,347:1151-1160.
4. WATON J. Atopic Dermatitis Physiopathology. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:VS8-VS14.
5. GRICE EA, SEGRE JA. The skin microbiome. *Nat Rev microbiol*, 2011;9:244-253.
6. KONG HH, SEGRE JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol*, 2012;132:933-939.
7. KUO IH, YOSHIDA T, DE BENEDETTO A *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
8. KONG HH, OH J, DEMING C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 2012;22:850-859.
9. HANIFIN J, GUPTA AK, RAJAGOPALAN R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol*, 2002;147:528-537.
10. SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
11. RUZICKA T, HANIFIN JM, FURUE M *et al.* Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-835.
12. GUTTMAN-YASSKY E, BRUNNER PM, NEUMANN AU *et al.* Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:872-881.
13. GUTTMAN-YASSKY E, SILVERBERG JL, NEMOTO O *et al.* Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*, 2018 Feb 1. [Epub ahead of print]
14. EICHENFELD LF, TOM WL, BERGER TG *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;71:116-132.
15. 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.
16. HON KL, CHING GK, LEUNG TF *et al.* Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol*, 2010;35:22-26.
17. CHAMLIN SL, KAO J, FRIEDEN IJ *et al.* Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:198-208.
18. IONESCU MA, LEFEUVRE L *et al.* *J Am Acad Dermatol*, 2016;74 suppl: P3777.
19. IONESCU MA, LEFEUVRE L *et al.* Toll-like receptor-2 and interleukin-8 down-regulation in microbial-stimulated human skin explants. *J Am Acad Dermatol*, 2009; (60)3:AB84 (P1625).
20. GOUGEROT A, LEFEUVRE L *et al.* *Nouv Dermatol*, 2010;29:387-390.
21. GOUGEROT A, LEFEUVRE L *et al.* *Nouv Dermatol*, 2008;27:353-357.
22. JOLY F, GARDILLE C, BARBIEUX E *et al.* Beneficial effect of a thermal spring water on the skin barrier recovery after injury: evidence for Claudin-6 expression in human skin. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 2012;2:273-276.
23. IONESCU MA, JOLY F, LEFEUVRE L. Up-regulation of epidermal differentiation markers filaggrin/claudins in dry skin. *AAD*, 2014 P8337.
24. MIJOUIN M, LEFEUVRE L, RAMDANI Y *et al.* Effects of a skin neuropeptide (substance p) on cutaneous microflora. *PLoS One*, 2013;8:e78773.

URIAGE

EAU THERMALE

À la source d'une meilleure qualité de vie



**Un environnement privilégié
au cœur des Alpes près de
Grenoble**

**Aujourd'hui, 4500 curistes par an à
l'Etablissement Thermal d'Uriage**

**Dermatologie/ORL/Rhumatologie
Double orientation(DER/RH-DER/ORL-
ORL/RH)**

Dermatoses chroniques inflammatoires :
Psoriasis, Dermatite Atopique, Rosacée,
Dermatite séborrhéique

Efficacité de la cure observée

Suivi de 1000 patients porteurs d'un
psoriasis pendant 3 ans–Patients très
améliorés avec 3 cures consécutives
($p < 0,001\%$)*.

Nouveauté 2016 aux Thermes d'Uriage :

Mise en place d'ateliers d'Education
Thérapeutique.

Programme PS'EAUX intégré à votre cure
thermale avec bilans personnalisés.

**Objectif : Diminuer l'impact négatif de
votre maladie sur votre vie quotidienne.****



Renseignements sur centre-thermal.uriage.com

*Chanteau. Setal. NouvDermatol2013;18:418-20

**Pour plus de renseignements sur ce programme s'adresser à votre médecin thermal.

URIAGE

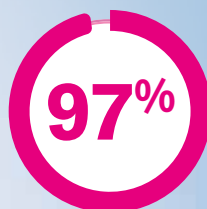
EAU THERMALE

XÉMOSE BAUME OLÉO-APAISANT ANTI-GRATTAGE

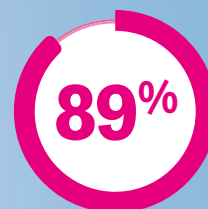
INNOVATION 1^{ER} BAUME EN HUILE



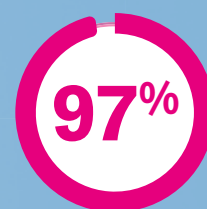
LA SOLUTION POUR LES SÉCHERESSES
CUTANÉES SÉVÈRES ET LES PEAUX ATOPIQUES



Hydratation¹



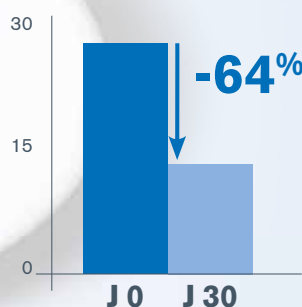
Anti-prurit²



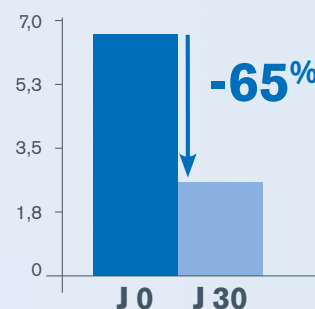
Apaisante²

AMÉLIORATION SIGNIFICATIVE

SCORAD⁴



QUALITÉ DE VIE⁵



Étude sous contrôle dermatologique sur 38 sujets (Âge moyen 2,6 ans). Application biquotidienne pendant 1 mois : 1. % de satisfaction. 2. Évaluation par le dermatologue.
3. Questionnaire d'évaluation du prurit et du confort 48 h après l'arrêt des applications. 4. Cotation clinique. 5. Questionnaire IDQOL (Lewis Jones et Finlay-2000).