

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Journées Dermatologiques de Paris

Compte-rendu réalisé par le Pr B. Cribier

Xérose, faites quelque chose !

La peau sèche : un impact réel sur la vie quotidienne

Pr J. Seneschal et Pr J.-D. Bouaziz

Actualités dans la DA

Pr L. Misery

Douleur et DA

Dr F. Huet

Emollients, une réponse à la douleur ?

Dr C. Taieb

Toujours du neuf dans la DA

Dr S. Séité

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.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguin, Dr P. Beaulieu,
Pr C. Bedane, Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy, Pr B. Cribier,
Pr Y. De Prost, Pr V. Descamps,
Pr L. Dubertret, Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob, Pr J.P. Lacour,
Pr C. Lebbé, Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni, Dr S. Mordon,
Pr J.P. Ortonne, Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat, Dr S. Dahan,
Pr O. Dereure, Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer, Dr I. Morillon,
Dr N. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2020

Sommaire

Janvier 2020
Numéro spécial



Xérose, faites quelque chose !

3 La peau sèche : un impact réel sur la vie quotidienne

D'après les communications du Pr Julien Seneschal et du Pr Jean-David Bouaziz.

4 Actualités dans la dermatite atopique

D'après la communication du Pr Laurent Misery.

5 Douleur et dermatite atopique

D'après la communication du Dr Flavien Huet.

5 Émollients, une réponse à la douleur ?

D'après la communication du Dr Charles Taieb.

6 Toujours du neuf dans la dermatite atopique

D'après la communication du Dr Sophie Séité.

7 Bibliographie

Xérose, faites quelque chose !

Rédaction : Pr B. Cribier
Service de Dermatologie, CHU – Strasbourg

Les laboratoires La Roche-Posay ont organisé dans le cadre des dernières Journées Dermatologiques de Paris un symposium satellite sur le thème : *Xérose, faites quelque chose !* avec la participation des Prs Jean-David Bouaziz, Bernard Cribier, Laurent Misery, Julien Seneschal et des Drs Flavien Huet, Charles Taïeb et Sophie Séité. Nous vous rapportons dans les lignes qui suivent le compte rendu des communications.

La peau sèche : un impact réel sur la vie quotidienne

D'après les communications du Pr Julien Seneschal et du Pr Jean-David Bouaziz.

1. Xérose de l'adulte

La xérose cutanée est un signe très courant en dermatologie ; elle touche principalement l'adulte et a de nombreuses conséquences fonctionnelles, notamment le prurit et des sensations de brûlures ou de picotements. Une étude très récente parue dans le *JAAD* a permis d'examiner plus de 5 500 personnes, montrant que le sexe féminin, la peau foncée ou noire et le tabac sont des facteurs significativement associés à la xérose [1]. Au contraire, l'élévation de l'indice de masse corporelle et une température atmosphérique plus élevée sont des éléments protecteurs. Quand on analyse les différentes maladies associées à la xérose, on trouve bien sûr l'eczéma, la dermatite séborrhéique, mais également certaines maladies générales comme le diabète, les troubles thyroïdiens ou des prises médicamenteuses comme les statines, les diurétiques et les chimiothérapies.

En France, l'étude désormais bien connue "Objectifs peau" [2] a montré que lorsqu'on interroge des Français adultes, 23,8 %

disent avoir la peau sèche, soit 20 % de ceux qui n'ont pas de maladie cutanée et 32,5 % de ceux qui ont une maladie cutanée.

Une récente étude a permis de créer un registre des peaux sèches, en vie réelle, lors de consultations où le diagnostic était posé par un médecin et non par un questionnaire. On a également évalué son association au prurit, sa localisation et le retentissement sur la qualité de vie, notamment le sommeil. En partant de 1188 consultations, on en avait 827 chez des adultes : 101 avaient une xérose sénile et 726 une xérose de l'adulte.

En cas de xérose de l'adulte, il y a un prurit dans 70 % des cas tant chez les hommes que chez les femmes. Les hommes se plaignent principalement de prurit des membres, ce qui est vrai aussi chez les femmes mais elles ont en plus un prurit des zones génitales et des extrémités. On trouvait parmi ces patients 49,8 % de sécheresse sévère, 25,8 % de dermatite atopique (DA), 9 % de psoriasis et 3,9 % d'urticaire. Dans ces 4 catégories, on trouvait un prurit

dans 67,6, 74,3, 80 et 75 % des cas respectivement, avec une surface atteinte d'environ 12 à 14 %. Sur une échelle de 1 à 10, l'intensité moyenne du prurit était de 3,9 pour la sécheresse sévère, 4,7 pour la dermatite atopique, 5,2 le psoriasis et 5,1 l'urticaire. Le plus important est le **retentissement sur le sommeil dans 61 % des cas** : dans l'hypothèse d'un prurit associé à la peau sèche, il y a des troubles du sommeil dans 68 % des cas et sans prurit dans 42 % des cas. Plus la surface atteinte est grande, plus il y a un retentissement sur la qualité de vie mesurée par 3 scores différents : DLQI, SF12 physique et SF12 mental.

Que la xérose soit associée ou non à une dermatose, elle entraîne un prurit qui a lui-même des conséquences sur le sommeil et ainsi sur la qualité de vie.

2. Xérose sénile

Avec l'âge, une xérose sénile peut apparaître, en parallèle avec d'autres signes de vieillissement que sont les rides, l'atrophie, les anomalies pigmentaires, les télangiect-

tasies et le retard à la cicatrisation. Plusieurs phénomènes interviennent, notamment une accumulation des acides gras insaturés responsable d'une dilatation des pores folliculaires, une altération du film hydrolipidique et la diminution de la sécrétion de sébum et de sueur. On appelle "*inflammaging*" le vieillissement cutané qui est provoqué par l'inflammation cellulaire chronique; le vieillissement cellulaire se traduit par un raccourcissement des télomères.

Une étude de 2011 [3] a montré que la xérose sénile touche près de 1 personne sur 2 chez les sujets de plus de 65 ans. La **xérose sénile** représente 14 % des peaux sèches dans le registre des peaux sèches

cité plus haut. Parmi ces 101 personnes, 51,5 % consultaient un dermatologue avec une majorité de femmes (57,4 %). L'âge moyen était de 75,8 ans (73,7-77,9). Il y avait un surpoids avec IMC entre 25 et 30 dans 43 % des cas et une vraie obésité dans 13,4 %. Dans 72 % de ces cas de xérose sénile, un prurit était signalé, plus fréquent chez les hommes (84 %) que chez les femmes (64 %). Les zones qui démangent le plus sont le dos et les membres chez l'homme comme chez la femme. Au total, en cas de xérose sénile, **85 % des patients se plaignent de troubles du sommeil** (90,9 % en cas de prurit et 71,5 % sans prurit). L'impact sur la qualité de vie dépend ici encore de la surface atteinte : le DLQI

dépasse 12 en cas de xérose sur plus de 55 % de la surface corporelle, vs 4 pour une surface < 20 %. Le SF12 physique diminue à 29 et le SF12 mental à 33 vs 46,8 et 45 respectivement pour une surface < 20 %.

Au total, la xérose sénile est un facteur de prurit, de troubles du sommeil et d'altération de la qualité de vie.

Diverses mesures sont recommandées telles qu'arrêter le tabac et diminuer l'exposition aux UV, utiliser des cosmétiques qui renforcent la fonction barrière de la peau et réparent certains signes de vieillissement. Il faut utiliser des détergents doux en évitant le savon, des émollients et des photoprotecteurs.

Actualités dans la dermatite atopique

D'après la communication du Pr Laurent Misery.

La physiopathologie de la dermatite atopique (DA) est de plus en plus complexe car on a découvert de nouveaux facteurs impliqués, mais on la comprend mieux. Il y a tout d'abord une altération de la barrière cutanée en raison d'anomalies de la filaggrine et des réactions immunitaires anormales impliquant les lymphocytes T, principalement Th17 et Th22, mais aussi les lymphocytes B par la production d'IgE. Il existe aussi une hyperactivation des terminaisons nerveuses et, bien sûr, des interactions avec l'environnement.

Il y a eu des avancées thérapeutiques permettant d'agir sur ces divers éléments. On peut retenir tout d'abord le dupilumab qui est le premier biologique ayant une AMM dans la DA et qui cible les interleukines 4 et 13. Pour ceux qui ne sont pas encore commercialisés, le tralokinumab et le lébrikizumab ciblent l'interleukine 13 (IL13), le némolizumab cible l'interleukine 31 (IL31), le tézépélumab cible le TSLP. Le crisaborole, commercialisé aux États-Unis, inhibe la phosphodiesterase 4 par voie topique.

Des antihistaminiques plus spécifiques ciblant le récepteur H4 seraient plus intéressants que les anti-H1 que nous connaissons et qui ne sont pas efficaces.

On insiste de plus en plus sur la **douleur cutanée dans la DA**, dont on ne parle pas beaucoup dans les traités et les revues générales. La douleur peut être consécutive au prurit et donc au grattage, aux anomalies de la barrière cutanée et à des effets de l'inflammation immunogène et neurogène. Ainsi, le prurit comme la douleur sont liés à l'innervation cutanée.

On voit dans une étude permettant une représentation en 3 dimensions une diminution de l'innervation cutanée dans la DA, contrairement à ce qu'on imaginait, ce qui traduit une souffrance neuronale. Cette diminution s'observe dans les lésions mais aussi à l'extérieur de celles-ci, alors que dans le psoriasis ce phénomène n'existe qu'au niveau des lésions.

On constate que douleurs et prurit sont limités aux zones de plaques de psoria-

sis, alors que dans la DA ils sont beaucoup plus diffus.

Le biofilm a un rôle dans la DA [4]. Par définition, il s'agit de polysaccharides sécrétés par des bactéries, qui les protègent contre les cellules immunitaires et les peptides antibactériens [5]. Le biofilm de *Staphylococcus aureus* neutralise la protéine LL-37 au cours de la DA [6]. Le biofilm favorise ainsi la colonisation par *S. aureus*, permet sa prolifération et facilite son rôle pro-inflammatoire. Il s'agit d'un acteur à part entière dans la physiopathologie de la DA.

Enfin, des irritants chimiques, mécaniques (grattage) ou physicochimiques peuvent aggraver la DA, notamment via l'altération de la barrière cutanée. Les irritants, notamment le grattage, activent PAR-2, ce qui entraîne la production d'IL1, puis de TSLP, qui orientent l'immunité dans un sens Th2 et favorisent l'aggravation de la DA. On parle de plus en plus de TSLP, cytokine impliquée dans le prurit et dans la marche atopique.

Douleur et dermatite atopique

D'après la communication du Dr Flavien Huet.

La douleur cutanée est peu étudiée et mal comprise. Ce symptôme participe à l'altération de la qualité de vie et au fardeau psychosocial des dermatoses. Une étude par questionnaire auprès d'un échantillon représentatif de la population française a visé à évaluer la fréquence et les caractéristiques de la douleur chez les patients atteints de dermatite atopique. Elle était évaluée *via* une échelle visuelle analogique (EVA) et l'échelle DN4 pour la composante neuropathique. Cela était complété par deux échelles de qualité de vie : SF12 et DLQI.

Parmi 5 000 personnes adultes, 185 avaient une dermatite atopique, soit 3,7 % de la population. On les a comparées à 3 247 adultes contrôles qui n'avaient pas de dermatose déclarée. On note une douleur cutanée rapportée dans 54,6 % des cas de

DA contre 6 % pour les contrôles et une douleur neuropathique dans 73,6 % des cas de DA contre 48,2 % pour les contrôles. Quand il existe une douleur dans la DA, les patients consultent plus souvent le dermatologue, fument plus et leur qualité de vie est significativement plus altérée que chez les patients ayant une DA et ne déclarant pas de douleur.

Cette étude révèle pour la première fois dans un échantillon aussi important que **la douleur est fréquente et intense au cours de la DA**. À l'endroit des lésions cutanées, le prurit entraîne des lésions de grattage avec érosions et excoriations, qui se traduisent par des douleurs. En-dehors des lésions cutanées, dans la peau non inflammatoire, la douleur existe également et ne semble pas liée aux excoriations. Avec l'échelle DN4, 75 % des patients se plaignent d'une douleur

neuropathique avec brûlures et tiraillements. Cette douleur peut s'expliquer par une sensibilisation du système nerveux central et périphérique qui aggrave l'expérience douloureuse du patient. On peut mettre en cause dans cette composante neuropathique l'inflammation, qui agit non seulement sur le derme et l'épiderme, mais aussi sur la communication entre épiderme et fibres nerveuses qui entraîne une inflammation neurogène. On observe ainsi une coexistence du prurit et des douleurs.

Au total, la douleur dans la DA concerne plus de la moitié des patients. Son intensité est importante puisqu'elle est évaluée à 6/10 avec une échelle visuelle analogique. Elle a une part neuropathique et inflammatoire mais est aussi présente en peau non inflammatoire. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie.

Émollients, une réponse à la douleur ?

D'après la communication du Dr Charles Taieb.

Dans une étude récente montrant une prévalence de la DA de 3,7 % (IC 95 % : 3,2-4,2) on notait que 55 % des patients adultes se plaignent de douleurs cutanées. Pour mieux préciser cette douleur, un nouveau travail a été réalisé en impliquant les patients eux-mêmes.

Une application pour smartphone a été créée en partenariat avec l'Association Française de l'Eczéma. Celle-ci a été utilisée par 45 sujets utilisant un émollissant pendant 14 jours (**fig. 1**). Tous les 2 jours, les sujets cotaient sur leur téléphone la douleur, la gêne en lien avec cette douleur, les troubles du sommeil et l'intensité du prurit. L'efficacité de l'émollissant était évaluée sur l'évolution du score de douleur,



Fig. 1: Présentation de l'application utilisée par les patients.

le taux d'amélioration de la douleur et le score de gêne entraînée par celle-ci.

Au départ, la douleur était cotée $6,4 \pm 2,2$ (score élevé) et, à J14, elle diminuait à $4 \pm 2,7$ ($p < 0,05$). Dès le 2^e jour, 62,5 % des personnes interrogées déclaraient avoir une amélioration de la douleur ressentie. Le score de l'intensité du prurit partait de 7 ± 2 et diminuait à $4,4 \pm 3$ ($p < 0,05$). Enfin, les troubles du sommeil s'amélioraient et passaient de $5,4 \pm 3,1$ à $3,2 \pm 2,7$ ($p < 0,05$).

On a précisé les conséquences de cette douleur, notamment son retentissement

sur le sommeil, la vie quotidienne, l'organisation, les loisirs, etc. Une amélioration a été observée pour tous ces paramètres, mais surtout pour le sommeil. On notait ainsi 77,8 % de personnes déclarant "*ma douleur m'empêche de trouver le sommeil*" contre 28,9 % à J14. On avait aussi 53,3 % de personnes déclarant "*à mon travail, je pense tout le temps à ma douleur cutanée*" vs 17,8 % à 14 jours. La gêne liée à la douleur passait de $7,4 \pm 2,2$ à $5,4 \pm 2,7$.

La quantité d'effets pour chaque critère a ensuite été comparée en fonction du fait que les personnes étaient très obser-

vantes (2 applications d'émollient par jour) ou seulement modérément observantes. On note clairement une différence sur le score de gêne (3 vs 1), sur la démangeaison (3,9 vs 1,2), sur le sommeil (4 vs 0,5) et sur la douleur ressentie (3,9 vs 0,9). L'efficacité est donc meilleure quand on applique bien son émollient 2 fois par jour.

Au total, un émollient permet d'améliorer la douleur cutanée en fonction de la régularité d'utilisation avec une différence significative à 2 semaines, mais observable dès le 2^e jour. Environ 3 sujets sur 5 ont une amélioration du ressenti de la douleur.

Toujours du neuf dans la dermatite atopique

D'après la communication du Dr Sophie Séité.

Depuis 2011, La Roche-Posay a conduit 19 études chez plus de 1200 patients, ayant abouti à 13 publications référencées. Parmi ces travaux, on compte 8 études cliniques sur le microbiome et l'eczéma.

Le microbiome a un rôle très important dans la physiologie cutanée. Il a d'abord un rôle protecteur en participant à la défense antimicrobienne, grâce à des peptides antimicrobiens et à ses propriétés anti-adhésives. Il régule par ailleurs le système immunitaire et la réponse inflammatoire ; il existe des interactions entre les cellules cutanées et les micro-organismes. Le microbiome participe enfin à la réparation cutanée notamment de la barrière cutanée, à la cohésion de l'épiderme, au renouvellement cellulaire et à la cicatrisation.

Pour agir sur le microbiome, on a plusieurs types de stratégies :

- les probiotiques qui sont des micro-organismes vivants ; ils sont difficiles à utiliser dans des cosmétiques ;
- les prébiotiques qui sont des nutriments pour certaines bactéries (eau, carbone, azote, sucres, oligoéléments) ;
- les postbiotiques qui sont des extraits

ou des biomasses bactériennes (incluant bactéries et milieu de culture), mais sans bactéries vivantes.

Bien entendu, les antibiotiques agissent sur le microbiome mais peuvent éliminer certains germes utiles du fait de leur spectre souvent très large et induire des résistances.

On voit sur la **figure 2** la constitution du biofilm du staphylocoque, qui est un système de défense de ce germe. Il a été montré que les staphylocoques qui prolifèrent dans la DA sont ceux capables de former un biofilm. *S. aureus* – avec son biofilm – est un des éléments de la physiopathologie de la DA. Le biofilm est donc une cible de traitement.

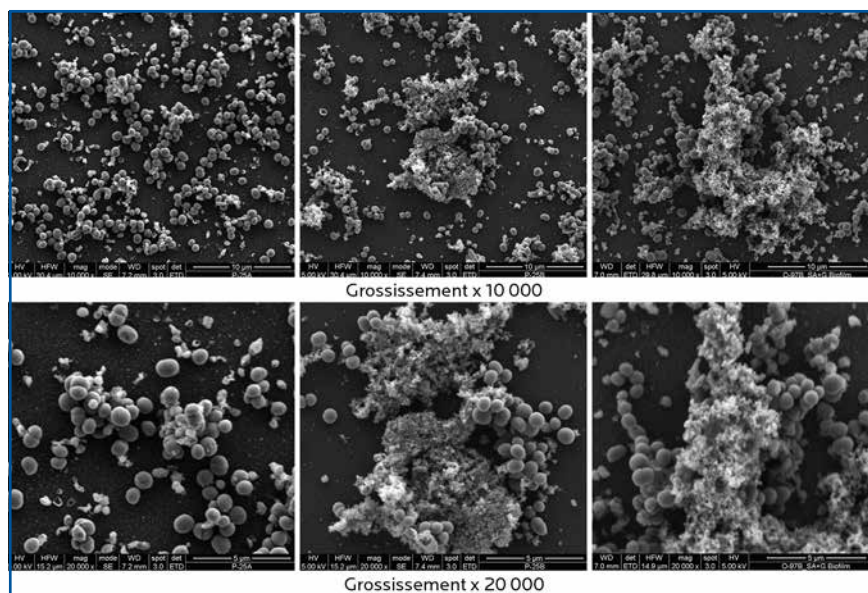


Fig. 2 : Formation du biofilm de *S. aureus* (© SILAB).

Le docteur Séité a présenté un nouvel actif, le Microrésyl, qui a une action particulière sur le biofilm des staphylocoques. Il s'agit d'un produit d'origine naturelle extrait de racines d'*Ophiopogon japonicus*. Le Microrésyl est capable d'inhiber la formation du biofilm du staphylocoque, en empêchant son adhésion à l'épiderme. Les tests *in vitro* montrent bien qu'il y a une nette diminution de la quantité de staphylocoques adhérant à la peau si celle-ci est traitée par Lipikar Baume AP + M (fig. 3). L'eau de La Roche-Posay a une composition bactérienne et minérale unique, et peut être considérée comme un probiotique (lors d'une cure thermique) et lorsqu'elle est utilisée dans des produits dermocosmétiques comme un prébiotique. Lipikar Baume AP + M contient de l'*Aqua Posae Filiformis* (APF) qui est un extrait de la bactérie *Vitreoscilla filiformis* cultivée dans un milieu contenant de l'eau de La Roche-Posay, donc un post-biotique. Le Microrésyl agit comme un anti-biofilm.

Dans la DA, une étude clinique a évalué le profil du microbiome cutané après 15 jours de traitement thérapeutique des lésions (= J0) (réduction du SCORAD d'au moins

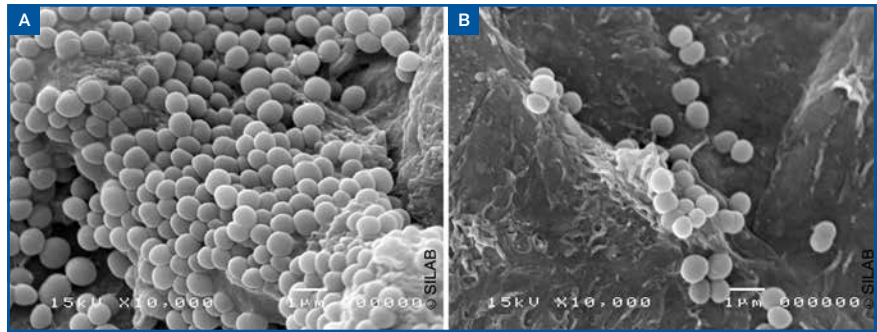


Fig. 3 : Diminution de la quantité de *S. aureus*. Test *in vitro* et visualisation par microscopie à balayage. **A :** Contrôle non traité. **B :** Technologie AP + M Aqua Posae + Microrésyl (© SILAB).

25 %). Le traitement médical était alors interrompu et on appliquait Lipikar Baume AP + M ou un émollient utilisé dans la DA. Après 28 jours d'utilisation, on notait moins de récives et des poussées moins sévères chez les patients traités par Lipikar que pour ceux traités avec le comparateur [7]. Il y avait en parallèle une diminution de la présence de staphylocoques et une augmentation des bactéries du genre *Xanthomonas*, en comparaison avec l'émollient standard où il y avait au contraire une prolifération des staphylocoques.

L'efficacité contribue à améliorer la qualité de vie des patients atteints de DA. En

effet, chez ces patients, la douleur cutanée qui était présente dans 50 % des cas était améliorée chez 64 % des patients ; les problèmes de sommeil qui étaient déclarés par 90 % des patients étaient améliorés chez 65 % d'entre eux ; enfin, on notait des difficultés à l'école dans 60 % des cas, qui étaient améliorées chez 91 % des enfants.

La composition de ce nouveau baume confère donc des propriétés intéressantes en particulier sur la formation du biofilm, luttant ainsi contre le développement de *S. aureus* et conduisant à une amélioration des symptômes ressentis, douleur et prurit, et de la qualité de vie.

Bibliographie

- MEKIĆ S, JACOBS LC, GUNN DA *et al.* Prevalence and determinants for xerosis cutis in the middle-aged and elderly population: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:963-969.
- RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "Objectifs Peau" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1967-1971.
- PAUL C, MAUMUS-ROBERT S, MAZEREUW-HAUTIER J *et al.* Prevalence and risk factors for xerosis in the elderly: a cross-sectional epidemiological study in primary care. *Dermatology*, 2011;223:260-265.
- GONZALEZ T, BIAGINI MYERS JM *et al.* Staphylococcal biofilms in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017;17:81.
- DI DOMENICO EG, CAVALLO I, CAPITANIO B *et al.* Staphylococcus aureus and the cutaneous microbiota biofilms in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Microorganisms*, 2019;7.
- SONESSON A, PRZYBYSZEWSKA K, ERIKSSON S *et al.* Identification of bacterial biofilm and the Staphylococcus aureus derived protease, staphopain, on the skin surface of patients with atopic dermatitis. *Sci Rep*, 2017;7:8689.
- SEITÉ S, ZELENKOVA H, MARTIN R. Clinical efficacy of emollients in atopic dermatitis patients - relationship with the skin microbiota modification. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017;10:25-33.

MICROBIOME
SCIENCE

NOUVEAU

XÉROSES, TENDANCES À L'ECZÉMA ATOPIQUE

LIPIKAR BAUME AP+M
RÉÉQUILIBRE LE MICROBIOME CUTANÉ.
EFFICACITÉ ANTI-GRATTAGE, ANTI-RECHUTE.



LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

MICROBIOME
SCIENCE

NOUVEAU

TENDANCES À L'ECZÉMA ATOPIQUE

LIPIKAR BAUME AP+M

BAUME RELIPIDANT
TRIPLE-RÉPARATION
ANTI-GRATTAGE, ANTI-RECHUTE,
APAISEMENT IMMÉDIAT