

INTÉRÊT DE L'EAU THERMALE D'AVÈNE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Didier GUERRERO¹, Victor GEORGESCU², Catherine JEAN-DECOSTER², Ulrike SATTLER²

Résumé

La dermatite atopique, maladie fréquente chez les jeunes enfants, est considérée comme une très bonne indication de cure à la station thermale d'Avène. Cette affection se caractérise par des désordres chroniques de la barrière cutanée et une réponse immune perturbée. Les évaluations cliniques réalisées auprès des curistes, utilisant Scorad et échelles de qualité de vie, ont permis d'objectiver le bénéfice immédiat et différé de la cure sur une cohorte de plus de 10.000 patients. Les travaux pharmaco-cliniques menés en parallèle montrent l'intérêt de l'eau thermale sur différentes composantes de la peau atopique : modulation du profil lymphocytaire, induction de la différenciation kératinocytaire et élimination de staphylocoques présents à la surface de la peau au profit d'une flore non pathogène. Ces observations confirment à la fois l'efficacité globale de la cure et l'intérêt spécifique de l'eau thermale dans la prise en charge de la dermatite atopique.

Mots-clés : dermatite atopique, thermalisme, eau thermale Avène, barrière épidermique

Abstract

Role of Avène Thermal Spring Water in the management of Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis is a very common skin disorder in children, and is considered as a good indication for hydrotherapy in Avène Hydrotherapy Centre.

Symptoms of atopic dermatitis are linked to chronic disorders of barrier function and anomalies of immune response.

Clinical evaluations carried out among Avène patients, using Scorad index and Quality of Life scales, have demonstrated the short- and long-term benefits of the treatment, in a population of more than 10.000 patients.

Pharmaco-clinical studies highlight the interest of Avène Thermal Spring Water on the different parameters of atopic skin : change in lymphocyte balance, improvement of epidermis differentiation, and elimination of staphylococcus on the surface of the skin, which are replaced by non-pathogen germs.

Both these results prove the global efficacy of Avène treatment in atopic patients and the specific interest of Avène Thermal Spring Water in this skin disorder.

Key-words : atopic dermatitis, crenotherapy, Avène springs waters, epidermis barrier

¹ Dermatologue, Conseiller Médical, Les Thermes d'Avène, F-34260 Avène

Courriel : didier.guerrero@wanadoo.fr

² Direction Médicale des Laboratoires Dermatologiques Avène F-81506 Lavaur

La dermatite atopique (DA) représente la première indication de cure thermale dans l'orientation thérapeutique Dermatologie. C'est une affection en constante augmentation, avec une forte incidence pédiatrique, la grande majorité des patients en développent les signes cliniques caractéristiques dans les deux premières années de la vie.

Avec le psoriasis, la dermatite atopique est l'exemple typique de ces affections dermatologiques chroniques dont la pathogénie est de mieux en mieux cernée, mais dont l'approche thérapeutique reste incomplètement satisfaisante. Le fait que les dermocorticoïdes et les immunosuppresseurs soient les piliers du traitement est à l'origine d'un phénomène fréquent de rejet, la mauvaise image de la cortisone restant fortement ancrée dans les esprits de même que les craintes vis-à-vis d'un traitement "nouveau".

Pour beaucoup de médecins et plus particulièrement de dermatologues, le recrutement de la cure thermale dans la prise en charge de la DA ne tiendrait qu'à ces deux paramètres : absence de thérapeutique curative et corticophobie. Le résultat de la cure serait conditionné pour l'essentiel par la climatologie et la dimension "psychologique" du séjour. Ce sont des arguments tout à fait recevables mais ce serait totalement méconnaître la cure thermale que de ramener son intérêt à ce simple constat.

Le développement des connaissances sur la physiopathologie de la DA et les plus récentes recherches sur le mécanisme d'action des eaux thermales apportent un grand nombre de points de convergence susceptibles d'expliquer les bienfaits de la cure. C'est cette corrélation entre connaissances fondamentales et évaluation clinique que nous avons essayé de mener à bien à la station thermale d'Avène-les-Bains.

1. Généralités sur la dermatite atopique

La DA est une maladie non seulement fréquente mais surtout en constante augmentation sur les dernières décennies [1-2].

Elle débute dans la petite enfance, période durant laquelle seront observées les formes les plus sévères. Cette incidence pédiatrique peut aller jusqu'à 20 % des enfants, les chiffres les plus élevés étant retrouvés dans les pays d'Europe du Nord.

La fréquence de la DA paraît bien corrélée avec le niveau socio-économique du pays : ainsi, "paradoxalement" le nombre de cas est maximal dans les pays à haut niveau de vie et bénéficiant d'une politique sociale de très bonne qualité. C'est sur ce constat qu'a été bâtie pour partie la théorie hygiéniste de la maladie, que caractérise une adaptation inadéquate à l'environnement du fait d'un développement de l'enfant en milieu surprotégé vis-à-vis des microorganismes et allergènes potentiels.

La DA est une maladie complexe, plurifactorielle, qui survient le plus souvent sur un terrain génétiquement déterminé, le terrain atopique, et s'inscrit dans une marche atopique qui caractérisent successivement eczéma, asthme et rhinite allergique.

La peau atopique se caractérise par une fonction barrière épidermique altérée, manquant à la fois de lipides et d'eau. Une des avancées récentes dans la connaissance de la physiopathologie de la DA a été la mise en évidence chez certains atopiques d'une défaillance dans le processus de différenciation épidermique, liée à des anomalies de la production de protéines impliquées dans ce processus (anomalies de certains marqueurs

comme les cytokératines et l'involucrine) et sur les gènes codant la synthèse d'une protéine-clé pour la fonction barrière et l'hydratation épidermique, la filaggrine [5]. Cette barrière cutanée altérée va faciliter le développement d'une colonisation staphylococcique quasi constante retrouvée de manière importante sur les zones inflammatoires de la DA, mais aussi à un moindre degré sur les zones xérotiques, que l'on doit considérer comme des territoires d'eczéma latent. Le staphylocoque doré joue vis-à-vis de la DA un rôle antigénique et sa prolifération excessive débouche sur une surinfection clinique se traduisant par une impétiginisation des lésions d'eczéma.

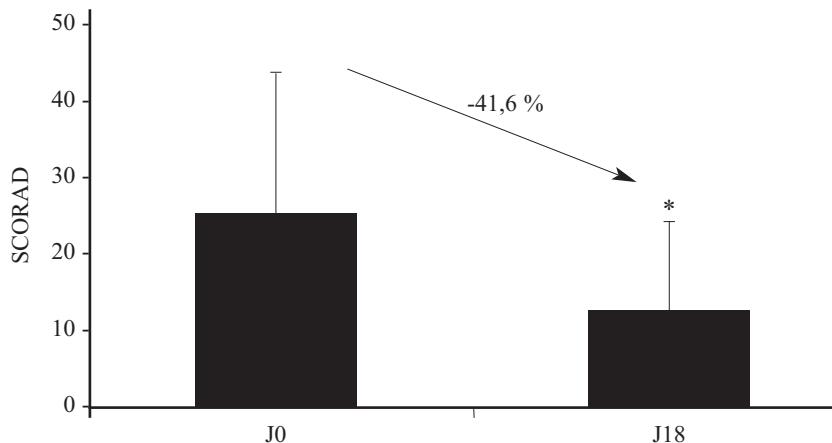
La barrière cutanée altérée facilite la pénétration antigénique trans-épidermique. Une des autres caractéristiques de la DA repose sur une anomalie de la réponse immune orientée dans le sens de l'hyperproduction d'immunoglobulines de type E et est reliée à un déséquilibre entre les sous-populations lymphocytaires TH1 et TH2. La connaissance de ces désordres immunitaires est en constante évolution et remet souvent en cause ce qui paraissait pourtant bien acquis....

La démarche scientifique qui a été mise en place à la station thermale d'Avène depuis plus de vingt ans, avec en particulier la création d'un laboratoire de recherche entièrement dédié aux études sur l'eau thermale, a permis de confronter le bénéfice clinique de la cure [7-9] et la pharmacologie de l'eau thermale à ces différentes approches physiopathologiques de la DA, de mesurer l'impact du traitement thermal sur la restauration de la barrière cutanée et enfin d'approfondir les mécanismes par lesquels l'eau développe ces actions [10].

2. Objectivation clinique des bénéfices de la cure à Avène

2a. Étude de large cohorte

Une très large étude de cohorte [11] a permis de recueillir des données épidémiologiques et cliniques sur plus de 10.000 patients dont 5916 souffraient de DA.



* $p<0.0001$ vs J0 ; Wilcoxon's test ; n=5093

Figure 1: Amélioration du SCORAD après 3 semaines d'hydrothérapie.

La répartition par sexe s'établissait à 56 % pour la population féminine et 44 % pour la population masculine. La population pédiatrique dépassait 60 % de la cohorte.

Dans 45,5 % des cas on retrouvait à l'interrogatoire des antécédents familiaux de DA.

L'évaluation clinique a été faite en utilisant l'index Scorad (SCORing Atopic Dermatitis) [12] qui inclut à la fois, par une mesure chiffrée, les signes objectifs de la maladie et deux critères subjectifs (prurit et insomnie) côteés par le patient lui-même sur une échelle analogique.

Le Scorad est calculé par le médecin thermal en début et en fin de cure. La diminution moyenne de ce score a été de 41,6 % (de $27,6 \pm 15,8$ à $14,9 \pm 10,8$, n = 5093 ; $p < 0,0001$).

L'amélioration a porté aussi bien sur les signes objectifs que sur les signes subjectifs composant le Scorad

Si l'on segmente la population étudiée en fonction de la sévérité du Scorad en début de cure, on constate une amélioration significative dans tous les sous-groupes particulièrement nette pour les Scorad les plus élevés.

SCORAD (n patients)	< 25 (n=2523)	> 25 < 50 (n=2064)	> 50 (n=506)
J0	$15,5 \pm 6,1$	$35,0 \pm 6,8$	$60,5 \pm 8,8$
J18	$9,1 \pm 7,0^*$	$18,5 \pm 9,3^*$	$29,6 \pm 12,2^*$
Évolution entre J18 et J0	- 35,8 %	- 46,6 %	- 51,0 %

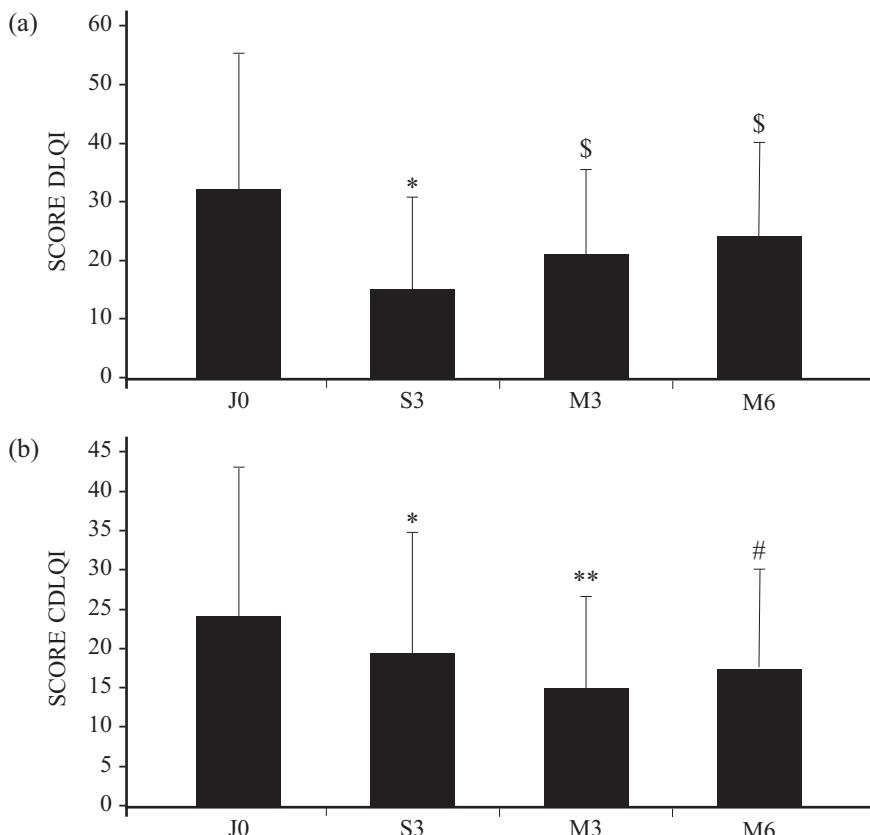
Tableau 1 : Évolution du SCORAD en fonction de la sévérité

2b. Cure thermale et qualité de vie

Le Scorad est une mesure ponctuelle de la sévérité de la dermatite atopique. Une autre façon d'apprécier le bénéfice de la cure est d'évaluer la qualité de vie sur la période de 6 mois suivant le traitement thermal [13].

Une amélioration significative de la qualité de vie [14] des patients atopiques adultes (n=174) a pu être objectivée à l'aide de l'échelle DLQI (Dermatology Life Quality Index) incluant six groupes d'items : symptômes, activités quotidiennes, loisirs, travail, relation aux autres et traitements [15].

Le même constat a été établi dans une population d'enfants (n=400 dont 89,5 % avec un diagnostic de DA) en utilisant le questionnaire spécifique CDLQI (version du DLQI adapté à la population pédiatrique, associant questionnaire et supports imagés [16-17]).



* $p<0,001$ vs J0 ; # $p<0,05$ vs J0 ; \$ $p<0,01$ vs J0 ; ** $p<0,005$ vs J0

Figure 2 : Amélioration des scores DLQI des patients atopiques adultes (a) et CDLQI des patients atopiques enfants (b)

3. Les données pharmacologiques récentes sur l'eau d'Avène : une explication de son effet favorable sur la DA ?

3a. Immunomodulation induite par l'eau thermale d'Avène

En 2001, une équipe de chercheurs étudie les modifications induites par l'eau thermale d'Avène sur les cytokines exprimées par les lymphocytes TH1 et TH2 de sujets sains et de sujets atopiques [18]. Ils démontrent ainsi que sur des lymphocytes de sujets atopiques stimulés *in vitro* par divers mitogènes, il existe une augmentation de la production d'interleukine (IL2) et d'interféron gamma (IFN- γ), deux cytokines connues pour avoir un impact bénéfique sur la DA. Dans le cadre de l'étude faite à Avène, cette modification du profil immunologique TH2 de l'atopique est corrélée avec l'amélioration clinique des patients chez qui les échantillons à analyser ont été prélevés.

3b. Effet de l'eau thermale d'Avène sur la différenciation kératinocytaire

La différenciation kératinocytaire est une étape déterminante pour l'homéostasie épidermique et plus globalement pour l'équilibre structurel et fonctionnel de la peau. Il existe de nombreuses pathologies au cours desquelles cette différenciation est perturbée : la dermatite atopique en fait partie [5,19].

La différenciation épidermique est un processus directement lié à la présence de canaux calciques à la surface des kératinocytes. Ces canaux vecteurs d'échange sont dénommés TRP-V6 (Transient Receptor Vanilloid-6) [20].

Dans cette étude comparative *versus* témoin, il a été démontré que l'eau thermale d'Avène était susceptible de faciliter l'apparition des canaux TRP V-6 à la surface des kératinocytes [21], que cette modification s'accompagnait effectivement d'une augmentation du flux calcique et qu'au final, on retrouvait une action positive de l'eau thermale sur la synthèse des cytokératines 1 et 10 qui sont des marqueurs biologiques précoce de différenciation, ainsi que sur la mesure par microscopie confocale de l'expression de l'involucrine, marqueur de la phase tardive différenciation. Un effet favorable est également observé sur la synthèse du marqueur d'hydratation que constitue la filaggrine [22].

3c. Cure thermale et microflore cutanée

La colonisation staphylococcique est un facteur déterminant dans l'entretien et l'aggravation de la dermatite atopique

Une étude a été menée à Avène sur des patients atopiques chez qui a été évaluée en début et fin de cure la population staphylococcique présente à la surface de l'épiderme. Pour cela ont été quantifiés les gènes codant pour la protéine A (spa) ou pour l'entérotoxine (sed) du staphylocoque. Cette mesure a été complétée par un dosage de l'interleukine-8 (IL-8) dont le rôle de marqueur de la réponse inflammatoire est parfaitement documenté [23-24].

Les échantillons prélevés par écouvillonnage sur les lésions inflammatoires et les zones sèches des patients atopiques montrent une diminution de la population staphylococcique sur ces deux zones, avec réduction concomitante du taux d'IL-8.

Ces modifications sont parfaitement corrélées à l'évolution du Scorad de ces patients entre le début et la fin de la cure.

	IL-8 (pg/mL)	spa x 10 ³		sed x 10 ³	
		(nb de copies par 10 cm ²)	Zone inflam.	Zone sèche	Zone inflam.
J0	3060 ± 2289	433 ± 893	147 ± 365	93 ± 273	8,4 ± 16
J18	1949 ± 2380 ¹	526 ± 908	15 ± 32 ²	3,6 ± 11 ³	0 ⁴

¹*p* < 0,005 en comparaison avec J0 ²*p* < 0,05 en comparaison avec J0
³*p* < 0,01 en comparaison avec J0 ⁴*p* = 0,062 en comparaison avec J0

Tableau 2 : Variations des taux de IL-8 et des marqueurs de staphylocoques dans les zones inflammatoires (infl.) et les zones sèches chez les patients atopiques avant (J0) et après (J18) hydrothérapie

Un travail complémentaire mené à la station thermale en 2010 a montré que cette diminution de la colonisation staphylococcique s'accompagnait d'une émergence de la flore cutanée non pathogène nécessaire à une bonne fonctionnalité de la barrière épidermique. Un tel résultat ne peut être obtenu par une approche médicamenteuse qui se traduira par une diminution des staphylocoques mais collatéralement par une destruction considérable de la flore non pathogène.

4. Discussion et conclusion

La DA est une maladie complexe dans sa pathogénie, ce qui en rend la prise en charge difficile mais cette complexité ouvre aussi le champ à de multiples approches dans son traitement. Au-delà du traitement médicamenteux, la cure thermale peut apporter un bénéfice considérable dans cette indication.

D'une manière générale, on s'accorde à reconnaître les bienfaits psychologiques d'un séjour en station, l'intérêt du climat et la puissance de la relation équipe soignante-patient.

Un autre aspect positif de la cure est la possibilité durant ces 3 semaines de disponibilité du patient, d'engager un programme d'éducation à la santé. C'est ainsi, par exemple, que la station thermale d'Avène dispose de plusieurs ateliers pédagogiques ouverts à tous, dans lesquels sont abordés des thèmes aussi divers que l'hydratation et l'hygiène de la peau, les alternatives au grattage, l'apprentissage de la relaxation pour toutes les tranches d'âge, la nutrition, le maquillage médical correcteur, sans oublier les conférences médicales qui font un point exhaustif actualisé sur la DA et sa prise en charge.

Ces différentes approches ne doivent surtout pas nous éloigner de ce qui est la base de la cure thermale : l'utilisation d'une eau ayant "des propriétés médicales reconnues et validées par l'Académie Nationale de Médecine".

Le travail qui est mené à Avène depuis plus de 20 ans s'attache à démontrer les propriétés pharmacologiques de l'eau thermale, à les mesurer sur des modèles ayant un lien direct avec les pathologies traitées et surtout à valider le fait qu'il existe bien une corrélation entre les données du laboratoire et l'amélioration clinique des patients.

Cette démarche est particulièrement riche de découvertes dans le domaine de la DA : l'eau thermale est susceptible d'améliorer les paramètres essentiels de la physiopathologie de cette affection dans le domaine de l'immunité, de la fonction barrière et de la colonisation microbienne, en relation directe avec le bénéfice thérapeutique observé.

Tout ceci nous amène à la conclusion que la cure thermale telle qu'elle est faite à Avène est un traitement de choix de cette affection, en donnant au patient une palette d'outils dans laquelle climatologie, psychothérapie, éducation à la santé et hydrothérapie ont leur place sans priorité ni exclusive. Mais à l'heure où le thermalisme cherche sa caution scientifique, il est fondamental de mettre en exergue le fait que l'eau thermale est une eau "pas comme les autres" et que le thermalisme n'est pas une simple méthode, un protocole transposable d'un lieu à un autre, mais bien un programme élaboré autour de

l'eau thermale qui reste le pivot du traitement. Si nos anciens avaient identifiés de manière empirique les bienfaits des eaux thermales, il appartient aux générations actuelles de valider par des méthodes scientifiques la pertinence de ce choix. L'expérience d'Avène montre que l'eau thermale est bel et bien un actif, un vecteur d'équilibre parfaitement adapté au traitement de la dermatite atopique et que les modifications qu'elle apporte à la fonction barrière épidermique sont vraisemblablement les principaux responsables de son efficacité et de la pérennité du résultat.

Bibliographie

1. Catteau B. Dermatite Atopique : épidémiologie et données actuelles. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2002;42:373-7.
2. Williams H et al. Is eczema really on the increase worldwide ? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:947-954.
3. Guerrero D. Eczéma sévère de l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46 Suppl.1:S3-S6.
4. Sibaud V, Redoules D. La barrière épidermique. *EMC Cosmétologie et Dermatologie Esthétique* 50-020-B-10.
5. Dereure O. Filaggrine et genodermatoses : implication dans l'ichtyose vulgaire et la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:Issue 4,Part 1:146.
6. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:167-177.
7. Gianetti A. The hydrotherapy centre in Avène-les-Bains. A controlled study in atopic dermatitis. *Ann Dermato Venereol* 2005;132:6S12-6S15.
8. Pigatto P. The efficacy of Avène thermal spring water in light to moderate atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:6S16-6S18.
9. Guerrero D. Approche scientifique du traitement de la dermatite atopique à Avène-les-Bains. *Press Therm Climat* 1998;135:7-12.
10. Merial-Kieny C, Castex-Rizzi N, Selas B, Mery S, Guerrero D. Avene Thermal Spring Water : an active component with specific properties. *JEADV* 2011;25(Suppl.1):2-5.
11. Merial-Kieny C, Mengual X, Guerrero D, Sibaud V. Clinical efficacy of Avène hydrotherapy measured in a large cohort of more than atopic and psoriatic patients. *JEADV* 2011;25(Suppl.1):30-34.
12. Severity scoring of atopic dermatitis : the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
13. Taieb C, Myon E. Dermatite atopique : impact de l'hydrothérapie sur la qualité de vie. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:6S19-6S21.
14. Taieb C, Sibaud V, Merial-Kieny C. Impact of Avene hydrotherapy on the quality of life of atopic and psoriatic patients. *JEADV* 2011;25(Suppl.1):24-29.
15. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-216.
16. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children' Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995;132:942-949.
17. Holm SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children' Dermatology Life Quality Index : validation of the cartoon version. *Br J Dermatol* 2003;148:285-290.
18. Portalès P, Ariès MF, Licu D et al. Immunomodulation induced Avène spring water on Th1- and Th2-dependent cytokine production in healthy subjects and atopic dermatitis patients. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001;14:234-242.

19. Bodemer C, Bourrat E, Mazereew-Hautier J, et al. Short and medium efficacy of specific hydrotherapy in inherited ichthyosis. *Br J Dermatol* 2011;165:1087-1094.
20. Lehen'kyi V, Beck B, Polakowska R et al. TRPV6 is a calcium entry channel essential for Ca-induced differentiation of human keratinocytes. *J Biol Chem* 2007;282:22582-22591.
21. Lehen'kyi V, Vandenberghe M, Belaubre F et al. Acceleration of keratinocyte differentiation by transient receptor potential vanilloid (TRPV6) channel activation. *JEADV* 2011;25 (Suppl.1):12-18.
22. Dechelette C, Belaubre F, Julie S, Charveron M. Avene thermal spring water enhances normal human keratinocyte differentiation. Poster at *World Congress of Dermatology, Buenos-Aires*, 2007.
23. Casas C, Ginisty H, Alvarez-georges S et al. Molecular characterization of inflammation and S.Aureus colonization of involved skin in atopic dermatitis patients. A non-invasive approach. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:260-268.
24. Casas C, Ribet V, Alvarez-Georges S, Sibaud V, Guerrero D, Schmitt A-M, Redoules D. Modulation of Interleukin-8 and staphylococcal flora by Avene hydrotherapy in patients suffering from chronic inflammatory dermatoses. *JEADV* 2011;25(Suppl.1):19-23.

