



Université de POITIERS

**U.F.R. Santé**

**Année 2024**

**THÈSE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT**

**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

(arrêté du 8 avril 2013)

Présentée et soutenue publiquement

Le 02 Décembre 2024 à POITIERS

**par Monsieur LANG Jim**

Les produits nettoyants et leurs tensioactifs dans la dermatite atopique

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur CARATO Pascal, chimie thérapeutique

**Membre** : Madame KACOU Stéphanie, Docteur en pharmacie

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur OLIVIER Jean-Christophe,  
pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle


**LISTE DES ENSEIGNANTS**

Année universitaire 2024 – 2025

**DEPARTEMENT DE MEDECINE**
**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY Marion, santé publique – **Référente égalité-diversité**
- BINET Aurélien, chirurgie infantile
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biochimie et biologie moléculaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle**
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DONATINI Gianluca, chirurgie viscérale et digestive
- DROUOT Xavier, physiologie – **Assesseur recherche**
- DUFOUR Xavier, oto-Rhino-Laryngologie – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle, stages hospitaliers**
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Rodrigue, cardiologie
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- ISAMBERT Nicolas, oncologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (*en disponibilité*)
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie – **Assesseur 1<sup>er</sup> cycle**
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique (*retraite 01/04/2025*)
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NASR Nathalie, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie – **Doyen, Directeur de la section médecine**
- PELLERIN Luc, biologie cellulaire
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique

- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire – **Assesseur L.AS et 1<sup>er</sup> cycle**
- PERRAUD CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
- PIZZOFRATO Anne-Cécile, gynécologie-obstétrique
- PUYADE Mathieu, médecine interne
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses (*en disponibilité 2 ans à/c 01/08/2024*)
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, gastro-entérologie, hépatologie – **Assesseur 3<sup>e</sup> cycle**
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie – **Assesseur pédagogique médecine**
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation – **Assesseur 1<sup>er</sup> cycle stages hospitaliers**
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- VENDEUVRE Tanguy, chirurgie orthopédique et traumatologique
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- ALLOUCHERY Marion, pharmacologie clinique
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (*en détachement*)
- BILAN Frédéric, génétique (*en mission jusqu'au 31/03/2025*)
- BRUNET Kévin, parasitologie et mycologie
- CAYSSIALS Emilie, hématologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DAVID Romain, médecine physique et de réadaptation
- DIAZ Véronique, physiologie – **Référente relations internationales**
- EGLOFF Matthieu, histologie, embryologie et cytogénétique
- EVRARD Camille, oncologie (*en mission 1 an à/c du 25/10/2024*)
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LARID Guillaume, rhumatologie
- LIUU Evelyne, gériatrie – **Assesseur 1<sup>er</sup> cycle stages hospitaliers**
- MARTIN Mickaël, médecine interne – **Assesseur 2<sup>nd</sup> cycle**
- MOSBAH Hélène, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- PALAZZO Paola, neurologie (*en dispo 5 ans à/c du 01/07/2020*)

- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- RANDRIAN Violaine, gastro-entérologie, hépatologie (*en mission jusqu'au 31/12/2024*)
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire
- VALLEE Maxime, urologie

**Maitre de Conférences des universités de médecine générale**

- MIGNOT Stéphanie

**Professeur associé des universités des disciplines médicales**

- BENATRU Isabelle, neurologie
- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation
- LE MOAL Gwenaél, maladies infectieuses et tropicales

**Professeurs associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Régis
- BONNET Christophe
- DU BREUILLAC Jean
- FORGEOT Raphaële
- JEDAT Vincent
- LUCCHESI PILLET Virginie

**Enseignant contractuel sur chaire professeur junior**

- MELIS Nicolas, biologie cellulaire et moléculaire

**Praticiens Hospitaliers Universitaires (PHU)**

- CARSUZAA Florent, oto-Rhino-Laryngologie
- RAULT Christophe, physiologie

**Professeurs émérites**

- BINDER Philippe, médecine générale (08/2028)
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie (08/2028)
- GIL Roger, neurologie (08/2026)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2026)
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale (08/2025)
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire (08/2028)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (08/2026)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie (08/2026)
- NEAU Jean-Philippe, neurologie (08/2027)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique (08/2027)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2026)
- RICHER Jean-Pierre, anatomie (08/2029)
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation (30/11/2024)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2026)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)

- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émérite)
- GILBERT-DUSSARDIER Brigitte, génétique
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- HERPIN Daniel, cardiologie (ex-émérite)
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## DEPARTEMENT DE PHARMACIE

### *Professeurs des universités-praticiens hospitaliers*

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique
- VENISSE Nicolas, chimie analytique

### *Professeurs des universités*

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle – **réfèrent relations internationales**
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur du département de pharmacie**

### *Maitres de conférences des universités-praticiens hospitaliers*

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique – **encadrement stages hospitaliers**
- CAMBIEN Guillaume, santé publique, épidémiologie
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement – **encadrement stages hospitaliers**

### *Maitres de conférences*

- ARANZANA CLIMENT Vincent, pharmacologie
- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGÉ Marie, chimie analytique
- DELAGÉ Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in – Référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

### *Maitres de conférences associés - officine*

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### *Enseignants contractuels en pratique officinale et soins primaires – DEUST PTP*

- CHASSERIAU Jacques, pharmacien
- VALET Maud, pharmacien

### *A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)*

- AUPY Thomas, toxicologie

### *Professeur émérite*

- COUET William, pharmacie clinique (08/2028)
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie (08/2029)

### *Professeurs et Maitres de Conférences honoraires*

- BARTHES Danièle, chimie analytique (directrice honoraire)
- BRISSON Anne-Marie, chimie thérapeutique-pharmacocinétique
- COURTOIS Philippe, pharmacie clinique-pharmacodynamie (directeur honoraire)
- DE SCHEEMAEKER Henri, botanique et cryptogamie
- FOURTILLAN Jean-Bernard, pharmacologie et pharmacocinétique
- GIRAUD Jean-Jacques, chimie analytique
- GUERIN René, biophysique
- HERISSE Jacques, biologie moléculaire
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique
- JANVIER Blandine, bactériologie, virologie et parasitologie
- JOUANNETAUD Marie-Paule, chimie thérapeutique (directrice honoraire)
- LEVESQUE Joël, pharmacognosie
- MAISSIAT Renée, biologie cellulaire et moléculaire
- METTEY Yvette, chimie organique
- PARIAT Claudine, pharmacodynamie
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques (directeur honoraire)
- VANTELON Nadine, biochimie
- VIOSSAT Bernard, chimie générale et minérale

## DEPARTEMENT D'ODONTOLOGIE

### *Professeur associé des universités des disciplines odontologiques*

- FLORENTIN Franck, réhabilitation orale

## CENTRE DE FORMATION UNIVERSITAIRE EN ORTHOPHONIE (C.F.U.O.)

- GICQUEL Ludovic, PU-PH, **directeur du C.F.U.O.**
- VERON-DELOR Lauriane, maître de conférences en psychologie

## ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

## CORRESPONDANTS HANDICAP

- PERDRISOT Rémy, département de médecine
- RIOUX-BILAN Agnès, département de pharmacie

## Remerciements

Je vous remercie, Monsieur Pascal Carato, de m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse ainsi que pour vos enseignements pharmaceutiques.

Je vous remercie, Monsieur Jean-Christophe Olivier, d'avoir dirigé cette thèse, particulièrement pour votre aide à la rédaction, votre disponibilité et vos remarques pertinentes.

Stéphanie, je vous remercie d'avoir fait partie du jury de thèse, et surtout, de m'avoir accueilli et formé au métier de pharmacien dans votre officine. Je garde un souvenir formidable de cette période et de toute l'équipe de la pharmacie du Planty. Merci encore pour vos encouragements lors de mon redoublement.

À ma famille,

Merci à mes parents de m'avoir donné la chance de réaliser ces études. Merci pour votre soutien durant ces longues années et pour votre amour. Merci maman pour ton dévouement sans faille, et merci papa d'être ma source d'inspiration.

Merci à toi Pierre de remplir ton rôle de grand frère depuis tant d'années. Merci pour ton aide et ta présence lors de mon arrivée à Poitiers, qui m'ont permis d'aborder cette nouvelle étape de ma vie sereinement. Merci à ma belle-sœur, Alix, qui en me conseillant la lecture d'un livre m'a permis de retrouver un apaisement précieux. Je vous souhaite de belles années avec Arthur.

Merci mamie pour ton accueil chaleureux quand je te prévenais à la dernière minute de mes visites et lors de mes révisions. Merci à mes tantes, Chantal et Coco, et mes oncles, Jean-Marc et Daniel, ainsi qu'à mes cousines, Elise et Zoé, et mon cousin Léo. Quelle joie d'avoir pu grandir à vos côtés.

À ma belle-famille,

Merci à mes beaux-parents, Natalie et Hubert, de nous accueillir avec Delphine lors de nos virées saint-quentinoises. Je suis heureux de vous avoir, Gaëtan et Marie, Bruno et Laure, comme beaux-frères et belles-sœurs.

À mes amis,

Merci à mes amis rencontrés à Poitiers, François, Nico, Tibolte, Renard, Popo, LP, Loulou, Frège, Vincent, Henri, Capu, Camille, Pauline, et merci à Bernadette et Philippe qui nous ont permis de vivre de merveilleux moments dans leur brasserie du marché.

Merci à mes amis de Blois et d'ailleurs, Beroui, Max, Bin, Gomie, Fédé, Fano, Sonia, JP, Pupuce, Aurel, Steph, Debdeb, Chacha, Hugo, Caro, Marine, Laurane, Jeannette, pour toute la joie que vous m'avez apportée.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie du Solaise avec qui je passe de magnifiques saisons chaque hiver.

Merci Dat, mon ami et colocataire pendant toutes ces années. Ta passion pour les savons n'est certainement pas étrangère à cette thèse.

À ma chérie Delphine,

Merci pour ton amour et ta présence quotidienne. Merci de m'avoir rassuré et aidé tout au long de ce travail. Quelle chance j'ai de t'avoir rencontrée ! Ta joie et ton sourire rendent chaque jour encore plus agréable à tes côtés. Je t'aime.

## Table des matières

Liste des abréviations .....	12
Liste des figures.....	14
Introduction .....	15
1 Physiologie de l'épiderme.....	16
1.1 Histologie de l'épiderme.....	16
1.1.1 Les cellules épidermiques .....	16
1.1.1.1 Les kératinocytes .....	16
1.1.1.1.1 La couche basale ou germinative .....	16
1.1.1.1.2 La couche épineuse ou stratum spinosum.....	16
1.1.1.1.3 La couche granuleuse ou stratum granulosum.....	16
1.1.1.1.4 La couche cornée ou stratum corneum .....	17
1.1.1.2 Les mélanocytes.....	17
1.1.1.3 Les cellules de Langerhans .....	18
1.1.1.4 Les cellules de Merkel .....	18
1.1.2 Le cytosquelette des kératinocytes .....	18
1.1.3 Les grains de kératohyalines .....	18
1.1.4 Les corps lamellaires ou kératinosomes.....	19
1.1.5 Les jonctions intercellulaires.....	20
1.1.6 L'enveloppe cornée .....	21
1.2 Les lipides intercornéocytaires .....	23
1.2.1 Les céramides .....	23
1.2.2 Le cholestérol .....	24
1.2.3 Les acides gras libres.....	24
1.2.4 Organisation des lipides intercornéocytaires.....	25
1.3 Le pH de l'épiderme .....	26
1.3.1 Film hydrolipidique.....	26
1.3.1.1 Les glandes sébacées.....	26
1.3.1.2 Les glandes sudoripares .....	27
1.3.2 Le microbiote .....	27
1.3.3 Le Facteur Naturel d'Hydratation .....	28
2 La Dermatite atopique.....	29
2.1 Epidémiologie.....	29

2.2	Clinique.....	29
2.3	Diagnostic .....	31
2.4	Evaluation de la gravité .....	32
2.5	Complications .....	33
2.6	Manifestations atopiques associées .....	34
2.7	Les différents types de dermatite atopique .....	35
2.7.1	Dermatite atopique extrinsèque.....	35
2.7.2	Dermatite atopique intrinsèque .....	35
2.8	Physiopathologie de la dermatite atopique .....	35
2.8.1	Prédisposition génétique.....	35
2.8.1.1	Gènes de la barrière cutanée .....	36
2.8.1.1.1	FLG.....	36
2.8.1.1.2	Gènes codant pour les protéines de l'enveloppe cornée .....	36
2.8.1.1.3	SPINK5 .....	36
2.8.1.1.4	CLD-1 .....	36
2.8.1.2	Gènes de l'immunité innée .....	36
2.8.1.2.1	Les récepteurs de l'immunité innée .....	36
2.8.1.2.2	CARD11.....	37
2.8.1.3	Gènes de l'immunité adaptative.....	37
2.8.1.3.1	Gènes des interleukines.....	37
2.8.1.3.2	STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription 6) .....	37
2.8.2	Mécanismes de la réaction inflammatoire et de l'immunopathologie .....	37
2.8.2.1	Anomalie de la barrière cutanée .....	37
2.8.2.2	Phase aiguë.....	38
2.8.2.3	Phase chronique .....	38
2.8.2.4	Prurit .....	38
2.8.3	Rôle de l'environnement .....	39
2.8.4	Rôle du microbiote .....	40
2.8.4.1	Microbiote intestinal .....	40
2.8.4.2	Microbiote cutané .....	40
2.9	Le pH de l'épiderme atopique .....	40
2.9.1	Les mécanismes d'acidification du pH .....	41
2.9.2	Relations entre le pH et le fonctionnement de l'épiderme atopique .....	41
2.9.2.1	Sécrétion des corps lamellaires .....	41
2.9.2.2	Desquamation .....	42
2.9.2.3	Activité enzymatique .....	42

2.9.2.4	Peptides antimicrobiens .....	42
2.9.2.5	Prurit et inflammation cutanée.....	43
2.9.2.6	Composition et organisation des lipides de la matrice extracellulaire du stratum corneum .....	43
2.9.2.6.1	Les céramides.....	43
2.9.2.6.2	Les acides gras libres .....	43
2.9.2.6.3	Organisation lipidique de la matrice extracellulaire du stratum corneum	43
2.9.2.7	La xérose.....	44
2.9.2.8	Facteur Naturel d'Hydratation et pouvoir tampon.....	44
3	Les tensioactifs et les produits nettoyants.....	45
3.1	Propriétés physicochimiques des tensioactifs.....	45
3.1.1	Adsorption aux interfaces.....	45
3.1.2	Micellisation.....	46
3.1.3	Propriétés.....	46
3.2	Classification .....	47
3.2.1	Les tensioactifs anioniques.....	47
3.2.1.1	Tensioactifs à fonction carboxylate.....	47
3.2.1.2	Tensioactifs à fonction sulfate.....	47
3.2.1.2.1	Sulfates d'alkyle.....	48
3.2.1.2.2	Sulfates d'alkyle éther.....	48
3.2.1.2.3	Sulfates d'éther amide.....	48
3.2.1.2.4	Sulfates de glycérides .....	48
3.2.1.3	Tensioactifs à fonction sulfonate.....	48
3.2.1.4	Tensioactifs à fonction sulfosuccinate .....	49
3.2.1.5	Isethionates .....	49
3.2.1.6	Phosphates.....	49
3.2.1.7	Dérivés d'acides aminés .....	49
3.2.2	Les tensioactifs cationiques.....	50
3.2.3	Les tensioactifs amphotères.....	50
3.2.3.1	Les bétaïnes.....	50
3.2.3.1.1	Les bétaïnes d'alkyle.....	50
3.2.3.1.2	Les amidobétaïnes d'alkyle.....	50
3.2.3.1.3	Les esters de bétaïnes.....	50
3.2.3.2	Les dérivés d'imidazoline .....	51
3.2.4	Les tensioactifs non ioniques .....	51
3.2.4.1	Tensioactifs non-ioniques à fonction éther .....	51

3.2.4.2	Tensioactifs non-ioniques à fonction ester.....	51
3.3	Les produits nettoyants .....	52
3.3.1	Les savons .....	52
3.3.2	Syndets ou savons sans savon .....	53
3.3.3	Les excipients des produits nettoyants .....	53
3.3.3.1	Les humectants.....	53
3.3.3.2	Les agents occlusifs .....	54
3.3.4	Les excipients à éviter en cas de dermatite atopique.....	54
4	Interactions des tensioactifs avec l'épiderme .....	55
4.1	Les modèles de pénétration cutanée des tensioactifs.....	55
4.1.1	Le modèle de pénétration par les molécules tensioactives.....	55
4.1.2	Le modèle de pénétration par les micelles .....	55
4.1.3	Modèle corrélé à la densité de charge des tensioactifs.....	55
4.2	Interactions des tensioactifs avec les protéines .....	56
4.2.1	Interactions des tensioactifs ioniques avec les protéines.....	56
4.2.2	Interactions des tensioactifs non-ioniques avec les protéines .....	57
4.3	Méthodes d'évaluation des interactions épiderme-tensioactifs .....	57
4.3.1	Tests in vitro .....	57
4.3.2	Test ex vivo .....	58
4.3.3	Tests in vivo.....	58
4.4	Interactions des tensioactifs avec les protéines de l'épiderme .....	59
4.5	Interactions des tensioactifs avec les lipides de l'épiderme .....	59
4.6	Interactions avec les cellules épidermiques .....	61
4.6.1	Dermatite de contact irritative.....	61
4.6.2	Dermatite de contact allergique.....	62
4.7	Manifestations cliniques induites par les tensioactifs sur l'épiderme .....	62
4.7.1	Tiraillement de la peau .....	62
4.7.2	Peau sèche, squameuse, rugueuse .....	62
4.7.3	Peau irritée.....	63
4.8	Composition chimique du tensioactif et interactions avec l'épiderme .....	63
4.8.1	Longueur de la chaîne alkyle.....	63
4.8.2	Nombre d'éthoxylation.....	64
4.8.3	Influence du contre-ion .....	64
4.8.4	Tensioactifs gemini.....	64
4.8.5	Les tensioactifs anioniques : une famille hétérogène.....	64
4.9	Procédés pour diminuer le potentiel irritant et délipidant des produits nettoyants....	65

4.9.1	Diminution du potentiel irritant.....	65
4.9.1.1	Combinaison de tensioactifs .....	65
4.9.1.1.1	Micelles mixtes de tensioactifs anionique et non-ionique .....	66
4.9.1.1.2	Micelles mixtes de deux tensioactifs anioniques différents .....	66
4.9.1.1.3	Micelles mixtes de tensioactifs anionique et amphotère.....	66
4.9.1.2	Incorporation de polymères .....	67
4.9.1.3	Incorporation d'écotoïne.....	68
4.9.2	Diminution du pouvoir délipidant.....	68
4.9.2.1	Incorporation d'acides gras libres.....	68
4.9.2.2	Incorporation de triglycérides.....	69
4.9.2.3	Synthèse des céramides.....	69
4.10	Le rôle du pH des produits nettoyants .....	70
Conclusion.....		72
5	Références.....	74

## Liste des abréviations

A : Acide gras  $\alpha$ -hydroxylé je remercie  
ADCT : Atopic Dermatitis Control Tool  
AGL : Acide Gras Libre  
ARN : Acide ribonucléique  
BHA : Hydroxyanisole butylé  
BHT : Butylhydroxytoluène  
BSA : Bovine Serum Albumin  
CE : Communauté Européenne  
CER : Céramide  
CMC : Concentration Micellaire Critique  
DA : Dermatite atopique  
DMAPA : Diméthylaminopropylamine  
DS : Dihydrosphingosine  
EASI : Eczema Area and Severity Index  
EO : Acide gras  $\omega$ -hydroxylé et estérifié  
FNH : Facteur Naturel d'Hydratation  
GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor  
H : 6-Hydroxysphingosine  
HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A  
IFN- $\gamma$  : Interféron-gamma  
IgE : Immunoglobuline E  
IL : Interleukine  
JAM : Junctional Adhesion Molecules  
KLK : Kallikrein-related peptidase  
mL : Millilitre  
N : Acide gras Non hydroxylé  
nm : Nanomètre  
NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain  
NRS : Numerical Rating Scale  
P : Phytosphingosine

PAR2 : Protease-Activated Receptors 2  
PCR : Polymerase Chain Reaction  
PEG : Polyéthylène glycol  
pH : Potentiel hydrogène  
S : Sphingosine  
SC : Stratum Corneum  
SCORAD : SCORing Atopic Dermatitis  
SDS : Sodium Dodecyl Sulfate  
SP : Sérine protéase  
SPRR : Small proline-rich proteins  
STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription  
Syndet : Synthetic Detergent  
Th : Lymphocyte T helper  
TLR-2 : Toll-Like Receptor 2  
TRPA : Transient Receptor Potential Ankyrin  
TRPV : Transient Receptor Potential Vanilloid  
TSLP : Thymic stromal lymphopoietin

## Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain [2] ...	17
Figure 2 : Métabolisme de la filaggrine [3].....	19
Figure 3 : Représentation schématique d'un desmosome et cornéodesmosome [3] .....	21
Figure 4 : Formation de l'enveloppe cornée [3] .....	22
Figure 5 : Représentation schématique d'un céramide et des différentes classes [5].....	24
Figure 6 : Organisation lamellaire des lipides intercornéocytaires : phase de longue périodicité [6] .....	25
Figure 7 : Organisation latérale des lipides intercornéocytaires [6].....	26
Figure 8 : lésions aiguës d'eczéma [14].....	30
Figure 9 : lésions chroniques d'eczéma [14] .....	30
Figure 10 Répartition cutanée des lésions d'eczéma en fonction de l'âge [15] .....	31
Figure 11 Impétignisation [18].....	34
Figure 12 Syndrome de Kaposi-Juliusberg [18].....	34
Figure 13 Mécanismes du prurit et de la réaction inflammatoire aiguë et chronique [22] .....	39
Figure 14 : Représentation schématique d'une molécule tensioactive [43].....	45
Figure 15 : Représentation schématique de l'adsorption des molécules tensioactives à l'interface eau-air et des micelles de tensioactifs [43].....	46

## Introduction

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau que l'on rencontre régulièrement à l'officine. Cette pathologie se caractérise par une altération de la barrière cutanée et un déséquilibre du pH, rendant la peau plus vulnérable aux irritants, aux allergènes et aux agents infectieux. En raison de cette fragilité accrue, les recommandations d'hygiène pour les personnes atteintes de dermatite atopique diffèrent de celles pour une peau saine, notamment en ce qui concerne l'utilisation de produits nettoyants adaptés.

Ces recommandations soulignent l'importance d'utiliser un produit sans savon, avec un pH neutre ou physiologique, pour être moins agressif pour la peau atopique. Toutefois, si cette préconisation est bien connue, la composition de ces produits sans savon l'est moins, notamment en termes de molécules actives qui leur confèrent leur pouvoir nettoyant. Ces molécules, appelées tensioactifs, forment une famille chimique très disparate, composée de plusieurs classes. Les interactions qu'entretiennent ces tensioactifs avec l'épiderme ne sont pas équivalentes d'une classe à une autre et même au sein d'une même classe. C'est cette diversité d'interactions qui nécessite une attention particulière dans le choix des tensioactifs, afin de proposer des soins réellement adaptés à la peau atopique.

L'objectif de cette thèse est de mieux comprendre les interactions des tensioactifs avec l'épiderme, pour conseiller le mieux possible les personnes atteintes de dermatite atopique dans leur choix de produits nettoyants. Nous aborderons dans un premier temps la physiologie de l'épiderme et les généralités de la dermatite atopique, avec notamment les altérations que cette pathologie engendre sur l'épiderme atopique. Nous présenterons ensuite les différentes classes de tensioactifs et leurs interactions avec l'épiderme ainsi que les différentes formes galéniques des produits nettoyants. Enfin, nous aborderons les stratégies de formulation des produits nettoyants visant à réduire leurs interactions avec l'épiderme, afin qu'ils soient plus appropriés à la peau atopique.

# 1 Physiologie de l'épiderme

## 1.1 Histologie de l'épiderme

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé, constitué de différentes cellules : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel [1].

### 1.1.1 Les cellules épidermiques

#### 1.1.1.1 Les kératinocytes

Les kératinocytes, cellules majoritaires de l'épiderme, sont organisés en quatre couches (figure 1) définies en fonction de leur différenciation concomitante de leur progression vers la surface de l'épiderme.

##### 1.1.1.1.1 La couche basale ou germinative

La couche basale, couche cellulaire la plus profonde en contact avec la jonction dermo-épidermique est formée par les kératinocytes basaux. Ces derniers comprennent trois sous-populations aux fonctions différentes : les cellules souches, les cellules amplificatrices qui se divisent et entrent dans le processus de différenciation, et les cellules post-mitotiques qui restent en position basale. Les kératinocytes sont liés à la matrice extracellulaire par des hémidesmosomes.

##### 1.1.1.1.2 La couche épineuse ou stratum spinosum

Les cellules à amplification qui ont quitté la couche basale forment les kératinocytes de la couche épineuse. Ces kératinocytes, liés entre eux par des desmosomes qui leurs donnent l'aspect épineux, ont perdu leur potentiel prolifératif mais restent vivants et fonctionnels.

##### 1.1.1.1.3 La couche granuleuse ou stratum granulosum

Progressivement les kératinocytes de la couche épineuse s'aplatissent et des granulations basophiles se forment dans leur cytoplasme. Ce sont des grains de kératohyaline et des corps lamellaires. Ces kératinocytes forment la couche granuleuse.

#### 1.1.1.1.4 La couche cornée ou stratum corneum

Les kératinocytes de la couche granuleuse perdent leur noyau et organites intracellulaires et deviennent des cornéocytes. Les desmosomes deviennent des cornéodesmosomes et la membrane plasmique évolue en enveloppe cornée. Les cornéocytes forment la couche cornée, couche la plus externe de l'épiderme, constituée d'une partie profonde compacte et d'une partie superficielle desquamante.

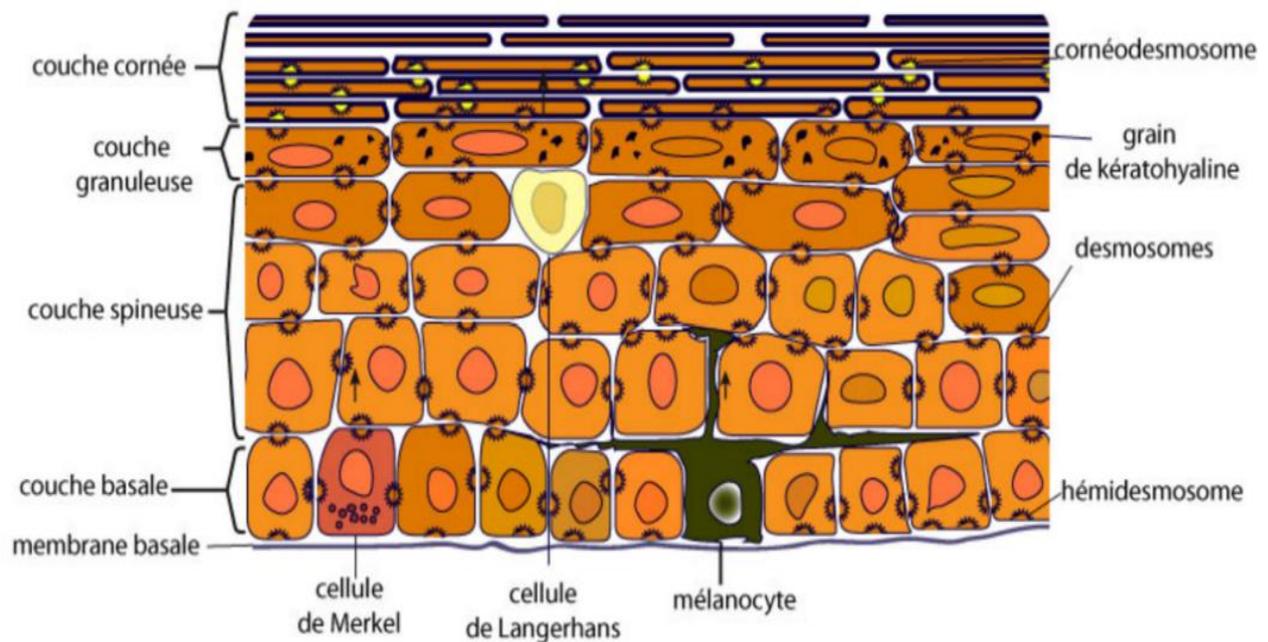


Figure 1 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain [2]

#### 1.1.1.2 Les mélanocytes

Les mélanocytes, deuxième population cellulaire de l'épiderme en nombre, s'intercalent entre les kératinocytes de la couche basale et synthétisent dans les mélanosomes la phéomélanine et l'eumélanine. Les mélanosomes assurent le stockage, le transport, et finalement le transfert de la mélanine vers les kératinocytes. La phéomélanine et l'eumélanine confèrent sa couleur à la peau. L'eumélanine a un rôle photoprotecteur. Il existe quatre stades de maturation des mélanosomes, le dernier stade est phagocyté par les kératinocytes.

### 1.1.1.3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme en nombre, sont produites par la moelle osseuse et migrent ensuite dans l'épiderme. Ce sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Leur rôle est d'internaliser les antigènes, puis de migrer dans les ganglions lymphatiques afin de présenter aux lymphocytes T CD4+ les antigènes sous forme de peptides associés aux molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

### 1.1.1.4 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel, qui représentent la quatrième population cellulaire de l'épiderme en nombre, sont des cellules neuro-épithéliales qui jouent le rôle de mécanorécepteur, et qui ont des fonctions inductive et trophique sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poils, ongles, glandes sudorales). Elles établissent avec les kératinocytes avoisinants des desmosomes.

## 1.1.2 Le cytosquelette des kératinocytes

Les tonofilaments des kératinocytes sont des filaments intermédiaires composés de kératines, plus denses dans la couche épineuse et granuleuse que dans la couche basale. Les kératines de type 1 (acides) et les kératines de type 2 (basiques) forment des hétérodimères et en se polymérisant donnent naissance aux filaments intermédiaires [3]. Les paires K5-K14 et K5-K15 exprimées dans la couche basale laissent place à la paire K1-K10 dans la couche épineuse.

Dans la couche cornée il n'y a plus de tonofilaments mais un réseau de filaments intermédiaires de kératines formant la matrice fibreuse intracornéocytaire. Les molécules de kératines, protéines structurales de l'épiderme les plus importantes en termes de qualité et de quantité, représentent 85 % des protéines de la couche cornée.

## 1.1.3 Les grains de kératohyalines

Les grains de kératohyaline apparaissent dans la couche granuleuse et sont composés d'une protéine : la profilaggrine, qui est constituée de plusieurs unités de filaggrine (figure 2). La

profilaggrine est déphosphorylée et protéolysée en monomères de filaggrine, qui agrègent les filaments intermédiaires de kératines dans la couche cornée et forment la matrice fibreuse intracornéocytaire.

Par la suite la filaggrine perd son affinité avec les filaments de kératines et se protéolyse en, acides aminés polaires libres (glutamine, histidine, arginine), acide urocanique, et acide pyrrolidone carboxylique qui sont les composants majoritaires du Facteur Naturel d'Hydratation (FNH) [4].

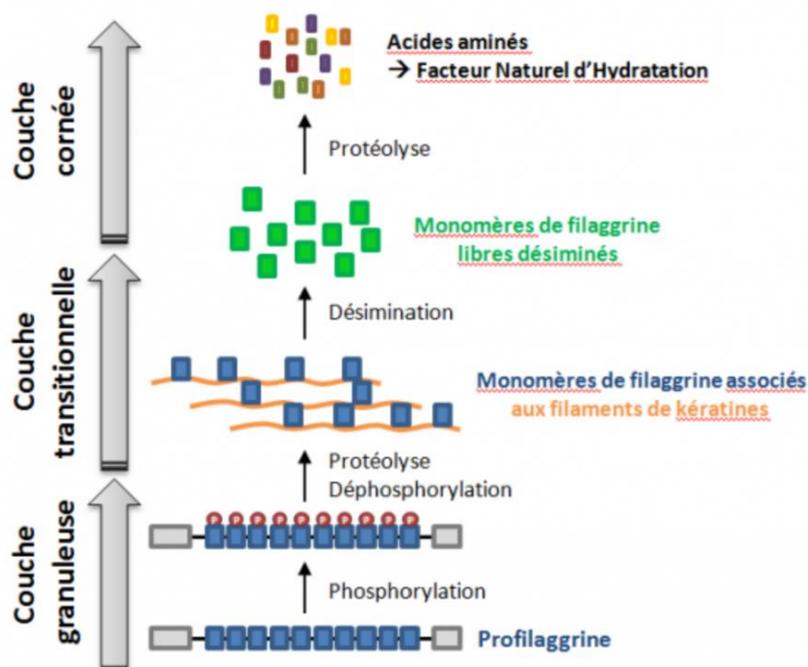


Figure 2 : Métabolisme de la filaggrine [3]

#### 1.1.4 Les corps lamellaires ou kératinosomes

Les corps lamellaires, caractéristiques des kératinocytes de la couche granuleuse, sont formés de deux types de molécules : des lipides et des protéines.

Les lipides des corps lamellaires sont des phospholipides, du cholestérol et des glucosylcéramides qui, dans les espaces intercornéocytaires, se transforment sous l'action d'enzymes, en acide gras libres (AGL), cholestérol, sulfate de cholestérol, et céramides.

Les protéines des corps lamellaires sont des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides telles, la stéroïde sulfatase qui transforme le sulfate de cholestérol en cholestérol libre, des protéases, des antiprotéases, et la cornéodesmosine.

Au niveau du pôle apical de la couche granuleuse, les corps lamellaires fusionnent avec la membrane plasmique, puis déversent dans les espaces intercornéocytaires les lipides qui forment le ciment intercornéocyttaire.

### 1.1.5 Les jonctions intercellulaires

Au sein de l'épiderme on retrouve des systèmes de jonction. Les kératinocytes basaux sont liés à la matrice extracellulaire par l'intermédiaire des hémidesmosomes et les desmosomes fixent les kératinocytes entre eux.

Le nombre de desmosomes (figure 3) augmente dans les couches épineuse et granuleuse par rapport à celui de la couche basale. Ce sont des structures symétriques formées d'une ligne dense extracellulaire, de la membrane plasmique des kératinocytes et d'une plaque attachée à la face interne de cette membrane. Ils sont constitués de molécules transmembranaires et de molécules des plaques. Il existe deux classes de molécules transmembranaires appartenant à la famille des cadhérines desmosomales : les desmoglérines et desmocollines. Au niveau de la plaque on retrouve les protéines de la famille des plakines : les desmoplakines, l'envoplakine, les périplakines, ainsi que les protéines à domaine armadillo avec la plakoglobine, et les plakophilines. Les cadhérines desmosomales se lient aux protéines de la plaque desmosomale.

Lors de la différenciation des kératinocytes, les desmosomes évoluent en cornéodesmosomes dans la couche cornée (figure 3). Les corps lamellaires des kératinocytes de la couche granuleuse sécrètent une nouvelle protéine la cornéodesmosine qui va s'intégrer au cornéodesmosomes dans la couche cornée. La plaque desmosomale des cornéodesmosomes est intégrée à l'enveloppe cornée.

Dans la couche granuleuse, des jonctions serrées, situées au niveau de la membrane apico-latérale des kératinocytes granuleux, jouent un rôle majeur dans l'imperméabilité de l'épiderme. Elles résultent de la fusion des membranes cytoplasmiques des kératinocytes par l'intermédiaire des protéines transmembranaires et de protéines de plaques. Les protéines transmembranaires constituées des occludines, claudines, et JAM (Junctional adhesion molecules), sont reliées au cytosquelette d'actine par l'intermédiaire des protéines Zonula Occludens.

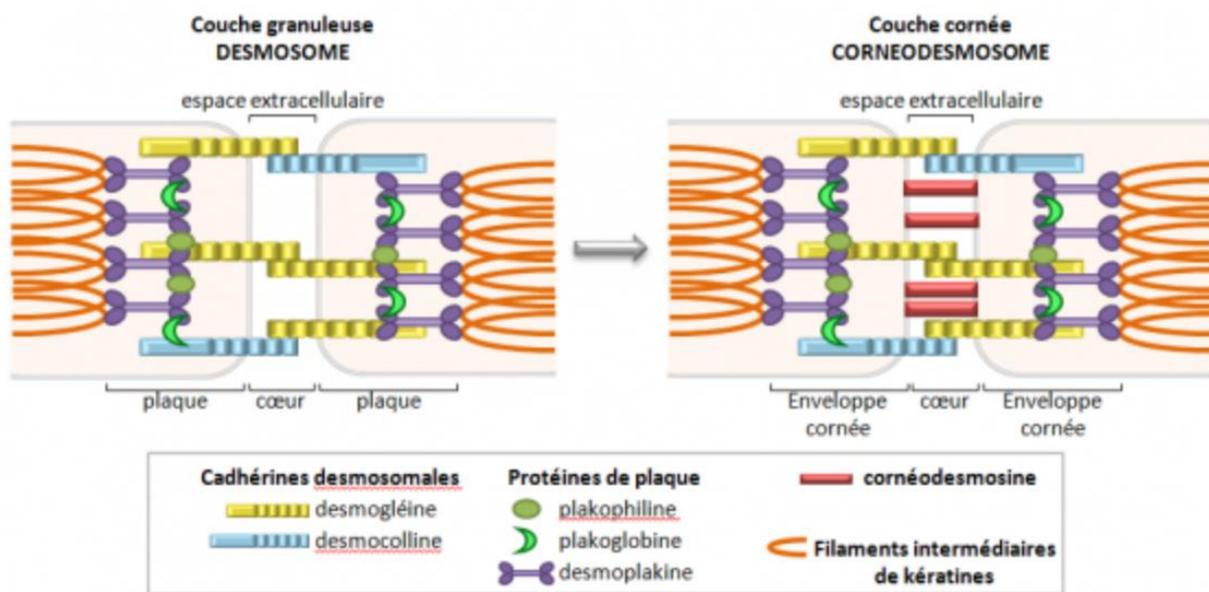


Figure 3 : Représentation schématique d'un desmosome et cornéodesmosome [3]

### 1.1.6 L'enveloppe cornée

La membrane plasmique des kératinocytes évolue dans les cornéocytes en une coque protéique rigide et insoluble : l'enveloppe cornée (figure 4). Au niveau de la membrane plasmique des kératinocytes épineux, les transglutaminases catalysent la formation de liaisons covalentes entre les résidus glutamine et lysine des périplakine, envoplakine et involucrine. Il se forme un réseau protéique sur toute la face interne de la membrane plasmique.

Au fur et à mesure de la différenciation, les acylcéramides des corps lamellaires remplacent progressivement les phospholipides de la membrane plasmique, en établissant des liaisons

covalentes avec les protéines grâce à la transglutaminase et en interagissant avec les lipides intercornéocytaires.

La structure protéique se renforce par la formation d'autres liaisons covalentes avec d'autres protéines telles, la loricrine, la desmoplakine, les small proline-rich proteins (SPRR), l'hornerine, et les protéines de la famille S100. Dans sa structure finale, qui englobe une partie des composants intracellulaires et transmembranaires des cornéodesmosomes, l'enveloppe cornée est liée aux filaments de kératines et à la filaggrine.

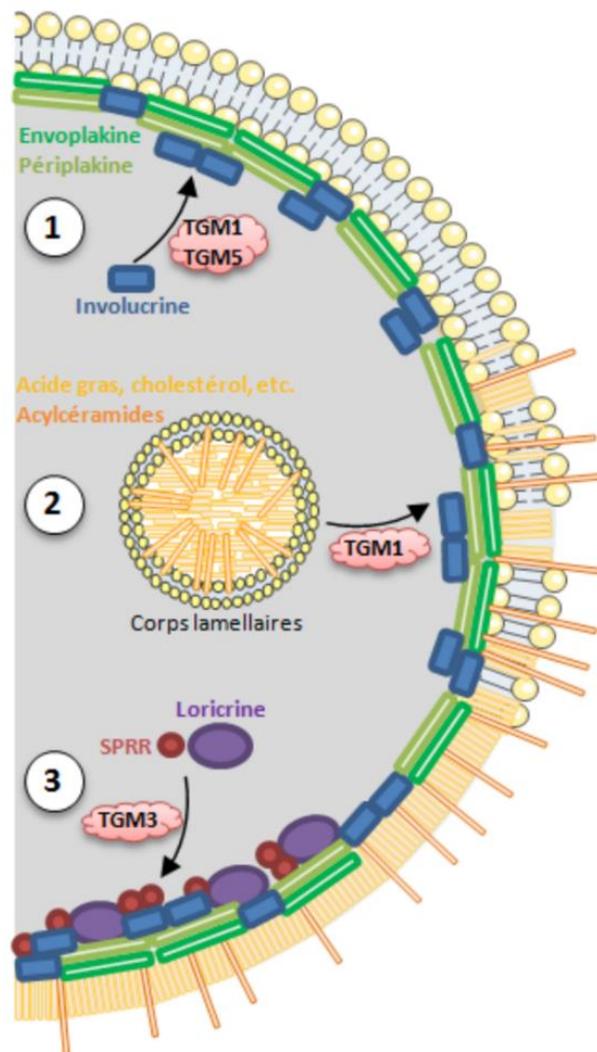


Figure 4 : Formation de l'enveloppe cornée [3]

## 1.2 Les lipides intercornéocytaires

### 1.2.1 Les céramides

Les céramides (CER), qui représentent 50 % de la masse des lipides intercornéocytaires et font partie d'une famille structurellement hétérogène et complexe, sont formés d'une base sphingoïde liée à un acide gras par une liaison amide.

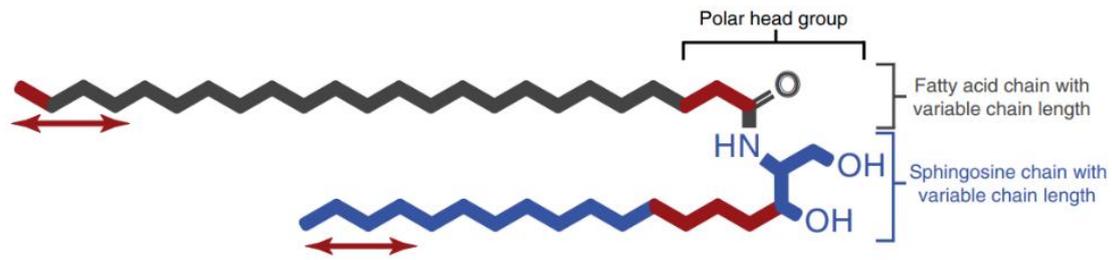
Il existe quatre types de base sphingoïde : la sphingosine (S), la dihydrosphingosine (DS), la phytosphingosine (P), et la 6-hydroxysphingosine (H).

Ces quatre bases sphingoïdes peuvent être liées à trois types d'acide gras : les acides gras non hydroxylés (N), les  $\alpha$ -hydroxylés (A) et, les acides gras  $\omega$ -hydroxylés et estérifiés avec un autre acide gras (EO).

Il existe donc douze classes de céramides différents (figure 5) : CER (NDS), CER (NS), CER (NP), CER (NH), CER (ADS), CER (AS), CER (AP), CER (AH), et CER (EODS) CER (EOS), CER (EOP), CER (EOH).

Ces quatre derniers constituent les acylcéramides qui possèdent les plus grandes chaînes carbonées. Grâce à leur grande longueur de chaîne les acylcéramides peuvent s'ancrer à l'enveloppe cornée lors de sa formation par l'action de la transglutaminase 1 catalysant la formation d'une liaison covalente avec l'involucrine.

Les céramides sont synthétisés selon deux voies principales. La première voie est le catabolisme des précurseurs lipidiques présents dans les corps lamellaires : le glucosylcéramide est dégradé par la  $\beta$ -glucocérébrosidase et la sphingomyéline est dégradée par la sphingomyélinase. La deuxième voie consiste en la synthèse à partir de la condensation de sérine et de palmitoyl-CoenzymeA, catalysée par les enzymes sérine palmitoyltransférase et céramide synthase.



	Non-hydroxy fatty acid, [N]	$\alpha$ -hydroxy fatty acid, [A]	Esterified $\omega$ -hydroxy fatty acid, [EO]
Dihydrosphingosine, [dS]	[NdS]	[AdS]	[EOdS]
Sphingosine, [S]	[NS]	[AS]	[EOS]
Phytosphingosine, [P]	[NP]	[AP]	[EOP]
6-hydroxy sphingosine, [H]	[NH]	[AH]	[EOH]

Figure 5 : Représentation schématique d'un céramide et des différentes classes [5]

## 1.2.2 Le cholestérol

Dans les couches profondes de l'épiderme, le cholestérol est synthétisé à partir d'acétate grâce à l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase). Une petite proportion provient de la réabsorption par les kératinocytes basaux depuis la circulation sanguine. Dans la couche granuleuse, le cholestérol peut être transformé en sulfate de cholestérol par l'action de la sulfotransférase. Le sulfate de cholestérol présent dans l'espace intercornéocytaire peut être transformé en cholestérol grâce à la stéroïde sulfatase.

## 1.2.3 Les acides gras libres

Il existe quatre familles d'acides gras libres (AGL) : les saturés qui représentent la majorité des AGL de la couche cornée, les hydroxylés, les monoinsaturés et les polyinsaturés. Les principaux sont l'acide palmitique, l'acide stéarique, l'acide oléique, l'acide béhénique et l'acide

lignocérique. Les AGL sont principalement produits dans les espaces intercornéocytaires par l'intermédiaire des phospholipases A2 qui catalysent l'hydrolyse des phospholipides.

#### 1.2.4 Organisation des lipides intercornéocytaires

Il existe une organisation en lamelles et une organisation latérale.

Les lipides s'organisent en lamelles superposées (figure 6), dans lesquelles ils sont disposés perpendiculairement entre les cornéocytes adjacents et parallèles entre eux. Deux phases lamellaires coexistent : une petite phase d'une périodicité de 6 nm et une longue, majoritaire, d'une périodicité de 13 nm. Dans ces phases on observe en microscopie électronique à transmission, des bandes claires correspondant aux chaînes aliphatiques positionnées en vis-à-vis et des bande sombres correspondant à la partie polaire.

L'organisation latérale comporte trois états : l'état cristallin ou orthorhombique qui est le plus compact (état solide sur la figure 7), l'organisation hexagonale moins compacte, et l'organisation liquide.

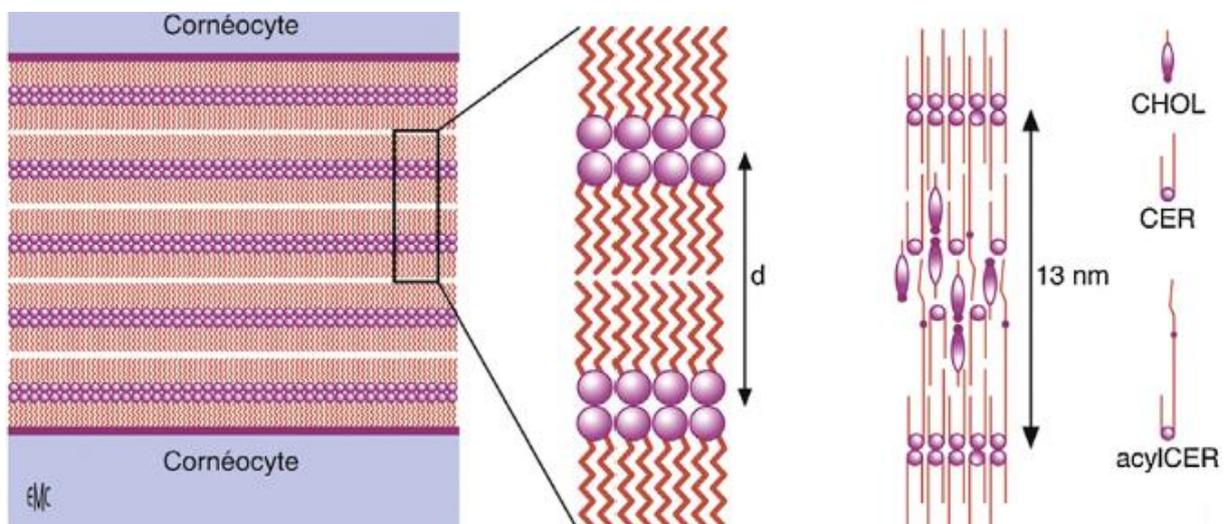


Figure 6 : Organisation lamellaire des lipides intercornéocytaires : phase de longue périodicité [6]

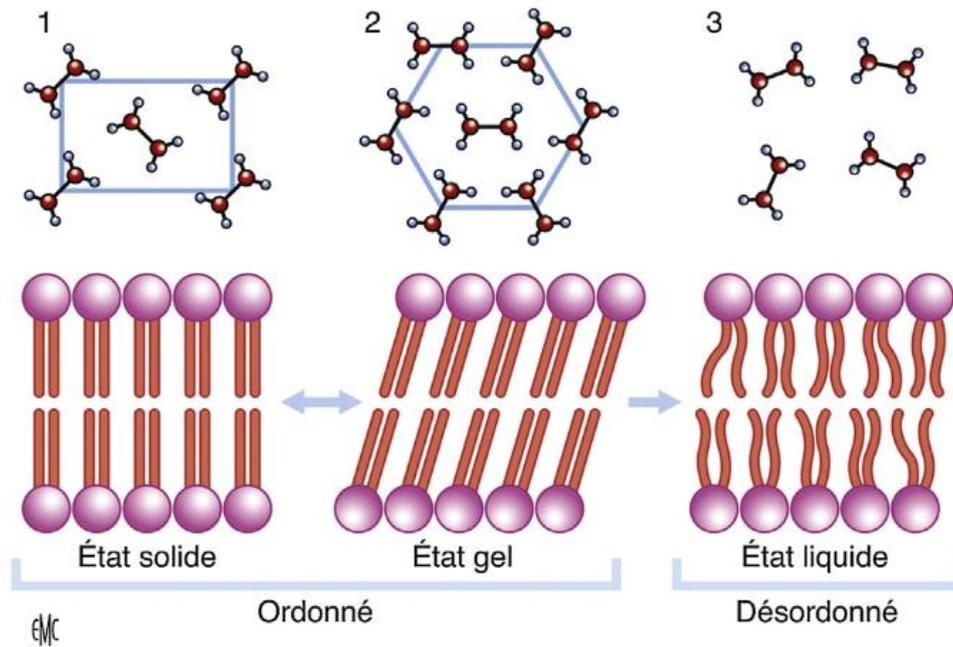


Figure 7 : Organisation latérale des lipides intercornéocytaires [6]

## 1.3 Le pH de l'épiderme

Le pH épidermique, qui est légèrement acide avec des valeurs comprises entre 4 et 6, varie en fonction de nombreux facteurs internes et externes, tels que le sexe, l'âge, la zone anatomique, les produits nettoyants, l'eau... Il exerce un rôle important dans le maintien de la barrière cutanée et dépend du film hydrolipidique, du Facteur Naturel d'Hydratation (FNH), et du microbiote [7].

### 1.3.1 Film hydrolipidique

Le film hydrolipidique protège l'épiderme contre la déshydratation et se compose de sébum sécrété par les glandes sébacées, et de sueur sécrétée par les glandes sudoripares.

#### 1.3.1.1 Les glandes sébacées

Ce sont des glandes exocrines, formées de sébocytes contenant des gouttelettes lipidiques, situées dans le derme et annexées aux poils à l'exception de certaines régions anatomiques. Ce

sont des glandes holocrines : les sébocytes se désagrègent et déversent le sébum dans un canal excréteur qui rejoint le canal pilo-sébacé. Leur activité est régulée par les hormones sexuelles [8].

Le sébum est composé de différents lipides : les triglycérides qui sont majoritaires, les AGL, les esters de cires, les squalènes, et le cholestérol. A la surface cutanée les triglycérides sont hydrolysés en AGL sous l'action de la lipase sécrétée par la bactérie *Propionibacterium acnes*.

### 1.3.1.2 Les glandes sudoripares

Les glandes sudoripares apocrines sont situées au niveau du creux axillaire, du pubis, du scrotum, des petites lèvres, de la région périanale, du conduit auditif externe, et des paupières. Elles se situent dans l'hypoderme et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Leur canal excréteur débouche dans le conduit pilo-sébacé.

Les glandes sudoripares eccrines sont situées sur l'ensemble du corps. Plus superficielles que les glandes sudoripares apocrines, leur portion excrétrice se situe dans le derme profond. Leur canal excréteur débouche à la surface cutanée par l'intermédiaire d'un pore. La perspiration insensible produit environ 200 mL de sueur par heure dans un environnement de 18°C au repos.

Ces deux glandes sécrètent de la sueur mais de composition différente.

La sueur est formée à partir du plasma sanguin. La sueur excrétée par les glandes sudoripares eccrines est principalement constituée d'eau. On retrouve également de l'acide lactique, du glucose, de l'urée, de l'ammoniac, des protéines et lipides.

La sueur excrétée par les glandes sudoripares apocrines est plus concentrée en lipides et en protéines, ainsi qu'en urée et ammoniac.

En raison de la présence d'acide lactique, la sueur acidifie l'épiderme [9].

### 1.3.2 Le microbiote

La flore cutanée est composée de différentes bactéries, virus, et champignons. Les bactéries jouent un rôle important dans le maintien d'un pH acide.

Les principaux genres de bactéries colonisant l'épiderme sont les *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Micrococcus*.

Les bactéries *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium sp.* sécrètent une lipase qui hydrolyse les triglycérides du sébum en AGL, ce qui participe à l'acidification du pH cutané.

### 1.3.3 Le Facteur Naturel d'Hydratation

Le FNH, qui représente jusqu'à 30 % du poids sec total de la couche cornée, est constitué de plus de 50% d'acides aminés libres et de leurs dérivés, tels que l'acide pyrrolidone-carboxylique issu de l'acide glutamique et l'acide urocanique dérivé de l'histidine. Le reste du FNH est composé d'acide lactique, d'urée et de glucides provenant des sécrétions des glandes sébacées. Les acides aminés et leurs dérivés acides proviennent majoritairement du catabolisme de la filaggrine mais aussi de l'hornerine et de la filaggrine-2 [6].

Les molécules composant le FNH sont capables de retenir l'eau (elles sont dites hygroscopiques) et donc d'assurer une hydratation optimale de l'épiderme en empêchant une perte excessive d'eau.

Le film hydrolipidique, le microbiote et le FNH assurent l'acidification du pH épidermique en apportant des composés acides et en limitant la perte excessive d'eau grâce aux lipides et aux molécules hygroscopiques.

## 2 La Dermatite atopique

*La dermatite atopique, ou eczéma atopique, est une dermatose inflammatoire chronique récurrente survenant sur un terrain atopique et caractérisée par des poussées prurigineuses d'eczéma aigu, sur fond de xérose cutanée permanente [10].*

### 2.1 Epidémiologie

Chez les enfants de moins de 6 ans en France, la prévalence de la dermatite atopique est de l'ordre de 18 % [11]. La prévalence est plus élevée dans les pays industrialisés et les zones urbaines que dans les zones rurales. En France, elle touche 2,5 millions d'adulte [12].

La dermatite atopique (DA) débute généralement vers l'âge de 3 mois. L'évolution de la maladie est souvent favorable avec des symptômes qui s'améliorent dans l'enfance. Cependant une étude rétrospective de 725 patients a montré qu'environ 1/3 des patients ayant une dermatite atopique précoce avaient une forme chronique persistante à l'âge adulte et que la maladie se déclarait dans 18,5 % des cas à l'âge adulte [13].

### 2.2 Clinique

La DA évolue en alternance entre des phases de poussées dites inflammatoires ou aiguës et des phases de rémissions. Ces deux phases peuvent même coexister avec des lésions cutanées variées [14].

La phase aiguë (figure 8) est caractérisée par la présence de lésions prurigineuses, érythématosquameuses ou vésiculeuses parfois suintantes ou crouteuses. À cause du grattage, des excoriations peuvent survenir.

La phase chronique (figure 9) est caractérisée par une xérose associée à des lésions lichénifiées s'accompagnant fréquemment d'une hyperpigmentation cutanée.



*Figure 8 : lésions aiguës d'eczéma [14]*



*Figure 9 : lésions chroniques d'eczéma [14]*

La répartition des lésions cutanées évolue avec l'âge (figure 10). Chez le nourrisson il y a une atteinte grossièrement symétrique des parties convexes des membres (face externe des bras et cuisses) et du visage (le front, les joues, le menton), la partie médiane en particulier le nez est épargné. Après 2 ans les lésions sont localisées préférentiellement au niveau des plis de flexion du coude et du genou, du poignet et du cou. Chez l'adulte on observe aussi une atteinte des plis du coude et des genoux mais les lésions sur le cou, le visage, et les mains prédominent.

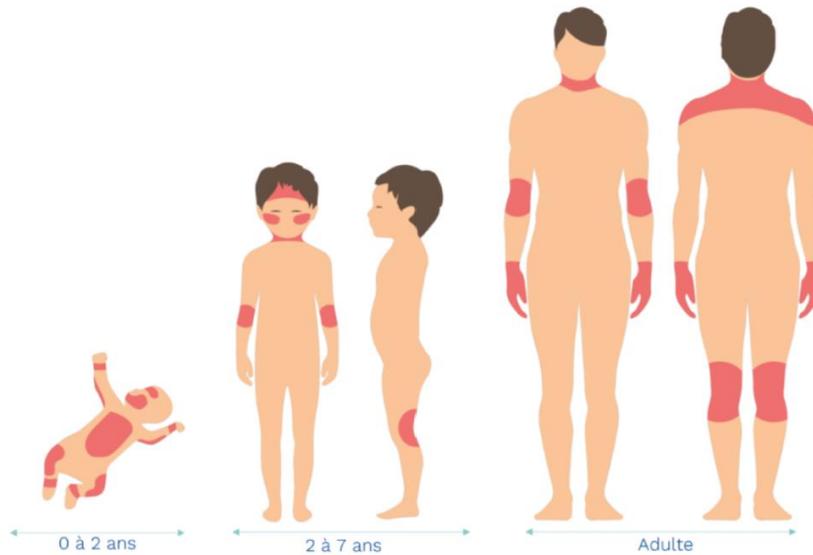


Figure 10 : Répartition cutanée des lésions d'eczéma en fonction de l'âge [15]

## 2.3 Diagnostic

Le diagnostic de la DA est clinique. Il se base sur l'aspect des lésions cutanées et leur localisation, le prurit, l'âge d'apparition de la maladie et les antécédents atopiques personnels ou familiaux. Cependant des tests allergologiques peuvent être utiles dans plusieurs situations [16].

Un bilan allergologique peut être pratiqué chez l'enfant s'il y a :

- Une cassure/stagnation de la courbe pondérale ou des manifestations digestives associées.
- Des manifestations respiratoires associées.
- Suspicion d'eczéma de contact.

Chez l'adulte on recommandera un bilan allergologique en cas d'échec du traitement bien conduit ou de localisations prédominantes anormales.

Le bilan allergologique repose sur différents tests :

- Tests cutanés ou prick-test réalisés en cas de suspicion d'allergies cutanée, alimentaire ou respiratoire.
- Tests épicutanés ou patch tests réalisés en cas de suspicion d'eczéma de contact.
- Dosage sanguin des immunoglobulines E (IgE) spécifiques à un allergène en cas de doute sur les résultats du prick-test.
- Test de provocation orale réalisé s'il subsiste un doute en cas d'allergie alimentaire après un prick-test ou un dosage des IgE.

## 2.4 Evaluation de la gravité

Il existe différents outils d'évaluation de la gravité de la maladie. En voici une liste non-exhaustive :

- Le SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) est l'outil le plus utilisé et le mieux validé. Ce score prend en compte les observations du médecin et du patient. Les critères utilisés sont la surface corporelle touchée par la DA, la sévérité des 6 signes cliniques (érythème, induration/papules, suintement/formation de croûtes, excoriation, lichénification, sécheresse), le prurit et les troubles du sommeil rapportés par le patient. Le score varie de 0 à 103 et détermine 3 stades de sévérité de la maladie : légère < 25, modérée entre 25 et 50, sévère > 50 [17].
- Le score EASI (Eczema Area and Severity Index) évalue l'étendue de l'eczéma sur 4 régions corporelles déterminées (tête/cou, torse, bras/jambes) et mesure la sévérité de 4 signes cliniques (érythème, induration/papules, excoriation, lichénification). Le score varie de 0 à 72 avec 3 stades : léger de 1 à 7, modéré de 7 à 21, et sévère au-delà de 21 [17].
- L'échelle d'évaluation numérique (NRS, Numerical Rating Scale) est un outil validé pour quantifier le prurit rapporté par le patient. Elle repose sur une évaluation simple du prurit de 0 (aucun prurit) à 10 (pire prurit imaginable). Le score NRS se classe en 3 stades : léger  $\leq 3$ , modéré entre 4 et 6, sévère  $\geq 7$  [17].

- L'ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool) a pour objectif d'évaluer le contrôle de la maladie par les patients, et ainsi faciliter les échanges avec son médecin. L'ADCT est un auto-questionnaire adressé au patient, portant sur les signes cutanés, les symptômes et le niveau global de la qualité de vie au cours de la semaine précédente (fréquence et intensité des démangeaisons, sévérité globale des signes et symptômes, niveau de gêne de la dermatite atopique, impact sur le sommeil, incidence sur les activités quotidiennes, impact sur l'humeur) [17].

## 2.5 Complications

Les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus courantes.

Le staphylocoque doré est un germe colonisant la peau atopique. Il peut induire un impétigo (figure 11) formant ainsi des lésions vésiculobulleuses ou pustuleuses et des croûtes jaunâtres.

Le virus de l'herpès peut infecter les lésions cutanées et entraîner un syndrome de Kaposi-Juliusberg (figure 12) avec une modification de l'aspect des lésions, de la fièvre, et une altération de l'état général. Cette complication justifie l'éviction de contact avec une personne ayant un bouton de fièvre.

La complication ophtalmologique la plus fréquente est la kératoconjonctivite allergique. Le kératocône, la cataracte, et le détachement rétinien sont plus rares.

Une localisation inhabituelle ou une persistance des lésions cutanées, malgré un traitement habituel, doit faire penser à un eczéma de contact.

Des retards de croissance peuvent être liés à une DA sévère.

L'érythrodermie est une complication grave de la DA. Elle se caractérise par un érythème généralisé (> 90% du corps), un prurit et une desquamation.



*Figure 11 : Impétignisation [18]*



*Figure 12 : Syndrome de Kaposi-Juliusberg [18]*

## 2.6 Manifestations atopiques associées

*L'atopie est la tendance d'une personne à développer une réaction allergique au contact d'éléments de l'environnement normalement sans effet pour le reste de la population (poussières, pollen, poils d'animaux, métaux, etc) [19].*

Cette réaction allergique est due à la production d'IgE. Chez les patients atteints de DA certains peuvent développer de l'asthme, une rhino-conjonctivite saisonnière, ou une allergie alimentaire.

Les patients présentant une apparition précoce de DA et une évolution chronique persistante à l'âge adulte, ont plus souvent des manifestations atopiques associées que les patients qui déclarent la maladie après 20 ans. Ils présentent aussi le taux le plus élevé d'IgE sérique avec une fréquence élevée d'IgE spécifique d'un allergène [13].

## 2.7 Les différents types de dermatite atopique

### 2.7.1 Dermatite atopique extrinsèque

La DA extrinsèque correspond à une forme allergique. L'anomalie innée de la barrière cutanée induit une pénétration d'allergènes qui stimule la production d'IgE. Les principaux allergènes sont les pneumallergènes (acariens, pollens, poils d'animaux, etc.), mais les trophallergènes (aliments) peuvent jouer un rôle [20]. Cette forme survient sur un terrain atopique, on retrouve 30 % d'association à l'asthme, 60 % à la rhinite allergique et 30 % aux allergies alimentaires chez les enfants de moins de 5 ans avec des DA modérées à sévères [21].

### 2.7.2 Dermatite atopique intrinsèque

La DA intrinsèque se développe sans terrain atopique. Dans cette forme on ne retrouve pas de sensibilisation à un allergène, le taux d'IgE totales est normal, et il n'y a pas d'IgE spécifique d'un allergène. Ce type de DA est lié à un dysfonctionnement du système immunitaire, il en résulte un défaut au niveau de la barrière cutanée. Chez 25 % d'adultes atteints de DA, on retrouve des autoanticorps de type IgE spécifiques de protéines de kératinocytes ou de cellules endothéliales [22].

## 2.8 Physiopathologie de la dermatite atopique

La DA est une maladie multifactorielle et implique généralement une prédisposition génétique. Elle repose sur des mécanismes qui sont liés entre eux : une anomalie de la barrière cutanée, une réaction inflammatoire liée à l'immunité innée et acquise, des facteurs environnementaux et une altération du microbiote.

### 2.8.1 Prédisposition génétique

L'antécédent d'atopie dans la famille est le principal facteur de risque de développer la maladie. En effet, environ 70 % des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [23].

## 2.8.1.1 Gènes de la barrière cutanée

### 2.8.1.1.1 FLG

Le facteur de risque génétique le plus étudié est la mutation du gène FLG codant pour la profilaggrine. Une étude a établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes de gène FLG multipliaient par trois le risque de développer une DA [24]. Cependant seulement 1/3 des personnes atteintes de DA présentent une mutation inactivatrice du gène FLG et elle est retrouvée chez 10 % de la population saine [25].

### 2.8.1.1.2 Gènes codant pour les protéines de l'enveloppe cornée

On retrouve des variations dans les gènes codant pour les protéines loricrine et involucrine chez des personnes ne portant aucune mutation sur le gène FLG [26].

### 2.8.1.1.3 SPINK5

Des polymorphismes du gène SPINK5, qui code pour la protéine LEKTI un inhibiteur de protéase, sont associés à la DA [27].

### 2.8.1.1.4 CLD-1

Le gène CLD-1 code pour la claudine-1, une protéine transmembranaire des jonctions serrées. La mutation de ce gène diminue l'expression de la claudine et donc la cohésion des kératinocytes [28].

## 2.8.1.2 Gènes de l'immunité innée

### 2.8.1.2.1 Les récepteurs de l'immunité innée

Les pathogènes entrant en contact avec la peau présentent des motifs moléculaires associés aux pathogènes à leur surface. Ces motifs moléculaires sont reconnus par les récepteurs de l'immunité innée entraînant une production de cytokines pro inflammatoires. Les récepteurs de l'immunité innée sont principalement retrouvés sur les kératinocytes, les mastocytes et les cellules dendritiques. Dans la DA il existe un polymorphisme de certains récepteurs de l'immunité innée :

- Le TLR-2 (Toll-like receptor 2) reconnaît les lipopolysaccharides, peptidoglycanes, et l'acide lipotéichoïque qui composent la paroi des bactéries et champignons. Il existe plusieurs polymorphismes de ce gène associés à des phénotypes plus graves de DA.
- Les Récepteurs de type NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain) sont une grande famille avec plusieurs sous-types. Ces récepteurs sont exprimés constitutivement dans le cytosol des cellules épithéliales. Dans la DA il existe des polymorphismes de gènes codant pour des récepteurs de type NOD [29].

#### 2.8.1.2.2 CARD11

Le gène CARD11 code pour une protéine impliquée dans la prolifération et différenciation des lymphocytes T. Des mutations sur ce gène peuvent aggraver la réponse inflammatoire [30].

#### 2.8.1.3 Gènes de l'immunité adaptative

##### 2.8.1.3.1 Gènes des interleukines

Des polymorphismes dans les gènes IL-4 et IL-13 codant pour les interleukines 4 et 13 respectivement sont associés à une production accrue d'IgE et une réponse immunitaire des lymphocytes T auxiliaire de type 2 (lymphocytes T helper, Th2).

##### 2.8.1.3.2 STAT6 (Signal Transducer and Activator of Transcription 6)

Le gène STAT6 code pour un facteur de transcription qui active la réponse de type Th2 et régule la production d'IgE. Des polymorphismes dans ce gène peuvent amplifier la réponse Th2 [31].

### 2.8.2 Mécanismes de la réaction inflammatoire et de l'immunopathologie

#### 2.8.2.1 Anomalie de la barrière cutanée

L'altération structurelle et fonctionnelle de la barrière cutanée permet le passage d'allergènes ou pathogènes dans l'épiderme qui stimulent les kératinocytes. Ces derniers sécrètent alors dans un premier temps les cytokines pro-inflammatoires : lymphopoïétine stromale thymique (TSLP), l'IL-25 et l'IL-33 qui vont initier la réponse immunitaire (figure 13).

### 2.8.2.2 Phase aiguë

Les cytokines pro-inflammatoires libérées par les kératinocytes vont activer les cellules dendritiques qui migrent dans les ganglions lymphatiques afin d'induire la différenciation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> en lymphocytes Th2 (figure 13).

Les lymphocytes Th2 sécrètent les cytokines pro-inflammatoires IL-4, IL-13 et IL-31. Les IL-4 et 13 stimulent les lymphocytes B qui produisent des IgE spécifiques d'un allergène. Les IgE se lient aux mastocytes et polynucléaires basophiles induisant leur dégranulation et la libération de leurs médiateurs. L'inflammation de type 2 est associée à une hyperéosinophilie. L'IL-4 et l'IL-13 ont une action sur la barrière épidermique en inhibant l'expression des protéines filaggrine, loricrine et involucrine. L'IL-31 joue un rôle dans le prurit.

### 2.8.2.3 Phase chronique

La maladie évolue vers une forme chronique faisant intervenir des réponses immunitaires différentes avec une polarisation de type Th1 (figure 13).

Sous l'influence des cytokines IL-12, GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) et IFN- $\gamma$  (interféron gamma) les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> se différencient en lymphocytes Th1.

Dans cette phase les cytokines sécrétées engendrent un remodelage cutané avec une hyperplasie épidermique et une inflammation chronique [32].

### 2.8.2.4 Prurit

Le prurit est déclenché par l'activation des récepteurs prurigineux : TRPV1, TRPA1, le récepteur de l'IL-31, et le récepteur de la TSLP, localisés sur les terminaisons nerveuses sensorielles cutanées. L'IL-31 sécrétée par les cellules Th2 se lie à son récepteur spécifique et peut aussi activer les récepteurs TRPV1 et TRPA1 tandis que la TSLP se lie sur son récepteur spécifique [33].

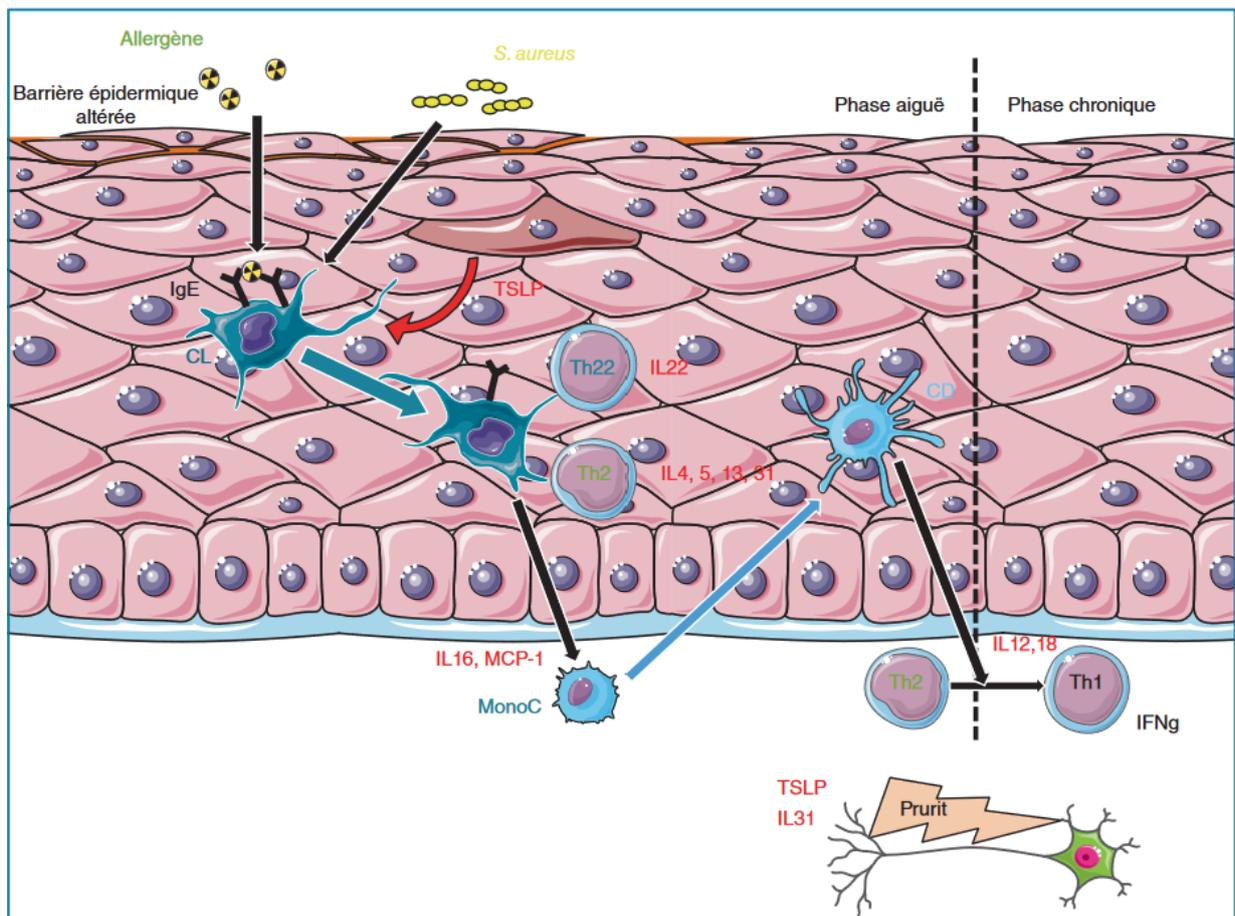


Figure 13 : Mécanismes du prurit et de la réaction inflammatoire aiguë et chronique [22]

### 2.8.3 Rôle de l'environnement

L'augmentation de la prévalence de la DA dans les pays industrialisés suggère que des facteurs environnementaux jouent un rôle dans le déclenchement des poussées inflammatoires et la sévérité des symptômes.

La pollution atmosphérique notamment les particules fines et oxydes d'azote altèrent la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes et des irritants.

L'exposition active ou passive au tabac est associée à un risque accru de développer une DA [34].

Les allergènes environnementaux, comme les acariens de la poussière domestique, le pollen et les squames d'animaux, sont des déclencheurs communs des poussées de DA.

## 2.8.4 Rôle du microbiote

### 2.8.4.1 Microbiote intestinal

Certaines études suggèrent qu'il existe des différences entre le microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une DA et celui des nouveau-nés non à risque. Le microbiote des nouveau-nés à risque de DA est souvent moins colonisé par les bactéries des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* mais plus colonisé par les bactéries du genre *Clostridia*, et des espèces *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* [22].

### 2.8.4.2 Microbiote cutané

On observe une dysbiose cutanée chez les patients atteints de DA avec une réduction de la diversité bactérienne, souvent accompagnée d'une colonisation importante par le staphylocoque doré.

Ces bactéries peuvent induire des lésions épidermiques. En effet les personnes atteintes de DA colonisées par le staphylocoque doré expriment une altération plus importante de la barrière cutanée par rapport aux personnes non colonisées. Le staphylocoque doré exerce aussi un rôle pro inflammatoire [35].

## 2.9 Le pH de l'épiderme atopique

Le pH de la surface cutanée chez les personnes souffrant de DA est modifié. Il subit une augmentation de 0,1 à 0,9 unité pH. Plus la peau présente de lésions cutanées plus le pH est augmenté. Les surfaces cutanées présentant un pH élevé sont plus sujettes à l'irritation [36].

### 2.9.1 Les mécanismes d'acidification du pH

Chez les personnes atteintes de DA, on observe une réduction de la teneur en filaggrine, ce qui induit une réduction des composants du Facteur Naturel d'Hydratation (FNH), ainsi qu'une réduction de la sécrétion de sueur. Par conséquent, le pH est augmenté [37].

Il existe deux autres mécanismes d'acidification du pH cutanée : la dégradation des phospholipides en acides gras libres (AGL) par la phospholipase A2 et le transport de protons dans le compartiment extracellulaire par le transporteur Na/H [38]. Les individus porteurs de mutation sur le gène FLG, en population générale et chez les malades atopiques, présentent une élévation du pH cutanée par rapport aux individus non porteurs. Cependant la dégradation des phospholipides en AGL par la phospholipase A2 et le transport de protons dans le compartiment extracellulaire par le transporteur Na/H peuvent compenser le défaut du FNH et donc assurer le maintien d'un pH acide.

Chez les personnes atteintes de DA l'altération de la composition lipidique et de la sécrétion des corps lamellaires peuvent perturber les activités de la phospholipase A2 et du transporteur Na/H en raison d'une disponibilité amoindrie en lipides et en protons. Il en résulte donc une alcalinisation de l'épiderme.

### 2.9.2 Relations entre le pH et le fonctionnement de l'épiderme atopique

L'activité enzymatique des protéases à sérine (ou sérine protéases (SP)) augmente avec l'alcalinisation du pH ce qui induit des effets négatifs sur la barrière cutanée en inactivant des protéines du stratum corneum (SC), en déstructurant la matrice lamellaire extracellulaire, et en augmentant l'inflammation Th2. Ces enzymes ont un acide aminé sérine dans leur site actif et convertissent des protéines inactives en protéines actives, en coupant des liaisons peptidiques dans ces protéines [36].

#### 2.9.2.1 Sécrétion des corps lamellaires

L'activité enzymatique augmentée des SP diminue le taux de lipides contenu dans la matrice lipidique. En effet les SP se lient à des récepteurs couplés aux protéines G à la surface des kératinocytes, les Protease-Activated Receptors 2 (PAR2), qui une fois activés limitent la

sécrétion des corps lamellaires dans le SC. Il y a donc moins de précurseurs lipidiques dans l'espace intercellulaire.

#### 2.9.2.2 Desquamation

Certaines SP, les Kallikrein-related peptidases 5 et 7 (KLK), jouent un rôle dans le processus de desquamation en dégradant la desmocolline, la desmogléine 1 et les cornéodesmosines des cornéodesmosomes. Ces KLK possèdent un pH optimum légèrement alcalin donc l'augmentation du pH cutané entraîne une augmentation de la desquamation des cornéocytes.

#### 2.9.2.3 Activité enzymatique

L'activité augmentée des SP entraîne une diminution de l'activité de deux enzymes lipidiques : la  $\beta$ -glucocérébrosidase et la sphingomyélinase acide, qui interviennent dans la synthèse des céramides [39]. L'activité de la sphingomyélinase est diminuée sur peau lésée et non lésée chez les personnes atteintes de DA [40].

#### 2.9.2.4 Peptides antimicrobiens

Les peptides antimicrobiens, qui possèdent un spectre antibactérien, antiviral et antifongique, exercent une part importante de l'immunité innée en provoquant la lyse des cellules microbiennes. Certains de ces peptides antimicrobiens sont sensibles au pH cutané.

La dermicidine est un peptide antimicrobien sécrété par les glandes sudoripares, qui possède notamment une activité antibactérienne contre le staphylocoque doré beaucoup plus marquée à pH acide. On observe une diminution du taux de dermicidine dans la sueur des personnes atteintes de DA.

L'activité de la cathélicidine humaine LL-37 est régulée par les KLK5 et KLK7 qui sont sensibles au pH. Chez les personnes atteintes de DA on observe une diminution du taux de cathélicidines sur la peau lésée qui est associée aux exacerbations des infections et corrélée à la résistance aux infections cutanées dues au staphylocoque doré [41].

### 2.9.2.5 Prurit et inflammation cutanée

Les PAR2, activés par les SP sous l'effet d'une augmentation de pH, induisent la libération par les kératinocytes de médiateurs pro-inflammatoires comme les IL-6, 8, et 33 ainsi que le GM-CSF et le TSLP. Ce dernier déclenche des effets pruritogènes en se liant à son récepteur.

### 2.9.2.6 Composition et organisation des lipides de la matrice extracellulaire du stratum corneum

La composition lipidique du SC chez les personnes atteintes de DA est différente de celle d'un épiderme sain. La couche lipidique du SC présente une diminution du ratio Céramides/Cholestérol dans la peau, lésée ou non [42].

#### 2.9.2.6.1 Les céramides

Tous les céramides formés d'un acide gras alpha-hydroxylé (CER-AS, CER-AH, CER-AP, CER-ADS) sont augmentés alors que les acylcéramides, qui présentent les plus grandes longueurs de chaînes carbonées, sont diminués chez les personnes atteintes de DA. Plus particulièrement les CER-NS, AS et AH avec une longueur de chaîne de 34 carbones sont augmentés. La longueur moyenne des chaînes de carbones de tous les céramides est donc diminuée. Ces modifications sont plus prononcées sur la peau lésée par rapport à la peau non lésée.

#### 2.9.2.6.2 Les acides gras libres

On observe une diminution des AGL à longue chaîne carbonée ( $\geq 24$ ) sur la peau lésée et non lésée des personnes atteintes de DA. Le pourcentage d'AGL saturés ne change pas, cependant il y a une diminution des AGL hydroxylés et une augmentation des AGL monoinsaturés. La longueur moyenne des chaînes carbonées des AGL est également réduite, et cela est encore plus prononcé au niveau des lésions cutanées.

#### 2.9.2.6.3 Organisation lipidique de la matrice extracellulaire du stratum corneum

Chez les personnes atteintes de DA, on observe une augmentation des lipides adoptant une organisation hexagonale, qui est moins dense que l'organisation orthorhombique, donc cela facilite la pénétration de molécules étrangères. La diminution du nombre des acylcéramides et

de la longueur des chaînes des céramides entraîne un rétrécissement des répétitions des phases lamellaires.

#### 2.9.2.7 La xérose

La peau des personnes souffrant de DA est particulièrement sèche, cette xérose s'explique par une perte insensible en eau augmentée, constituée par l'évaporation de l'eau à la surface cutanée. En effet, la modification de la composition des lipides et de leur organisation au sein de la matrice extracellulaire entraîne une perte hydrique plus importante. Plus la longueur moyenne des chaînes lipidiques du SC (AGL et céramides) est diminuée plus la perte insensible en eau est augmentée. En effet plus la longueur des chaînes lipidiques est diminuée, plus on observe une organisation hexagonale des lipides et plus la distance des phases lamellaires est diminuée, ce qui favorise la perte en eau.

#### 2.9.2.8 Facteur Naturel d'Hydratation et pouvoir tampon

Le pouvoir tampon fait référence à la capacité de la peau à maintenir son pH à la suite d'une interaction avec une solution ayant un pH différent. Le pH de l'épiderme sain possède un pouvoir tampon compris entre 4 et 8, qui provient de la composition du FNH. Dans la DA le pouvoir tampon est diminué, et résiste donc moins aux conditions pouvant perturber le pH cutané. Il est donc recommandé de se laver avec des produits affichant un pH plus physiologique et moins alcalin que le savon. Les syndets (de synthetic detergents ou détergents synthétiques) sont des produits nettoyants ayant un pH moins élevé que les savons ce qui en fait des produits adéquats et recommandés chez les personnes atteintes de DA.

### 3 Les tensioactifs et les produits nettoyants

#### 3.1 Propriétés physicochimiques des tensioactifs

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles, constituées d'une tête polaire hydrophile et d'une chaîne apolaire hydrophobe, qui possèdent des propriétés d'adsorption aux interfaces et de micellisation (figure 14).

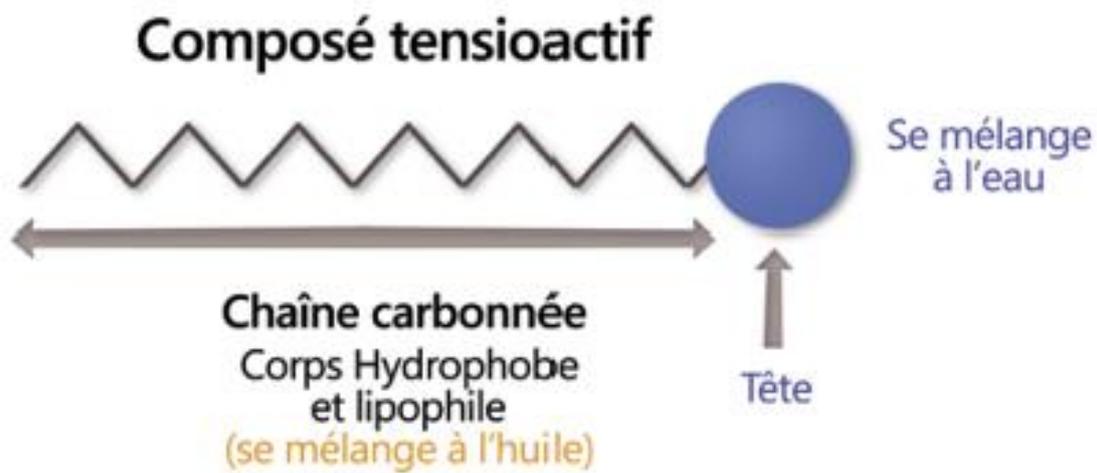


Figure 14 : Représentation schématique d'une molécule tensioactive [43]

##### 3.1.1 Adsorption aux interfaces

Les molécules de tensioactifs réduisent la tension superficielle entre deux phases non miscibles en se concentrant aux interfaces de celles-ci. Ce phénomène d'adsorption (figure 14) peut avoir lieu aux interfaces liquide-liquide, liquide-solide, ou liquide-gaz. Dans une solution aqueuse, les molécules de tensioactifs se placent à l'interface entre l'eau et l'air : la partie polaire en contact avec l'eau et la partie apolaire en contact avec l'air. Ces molécules stabilisent l'interface entre les deux phases et entraînent une chute de la tension superficielle.

### 3.1.2 Micellisation

À partir d'une certaine concentration appelée Concentration Micellaire Critique (CMC), les molécules tensioactives s'agrègent entre elles dans la solution pour former des micelles : les chaînes apolaires des molécules s'orientent vers l'intérieur et leurs têtes polaires s'orientent à l'extérieur en contact avec l'eau (figure 15). Les micelles, qui ont des structures dynamiques dépendantes du tensioactif et de sa concentration, confèrent à certains tensioactifs un pouvoir détergent en internalisant les matières grasses de la peau pour les éliminer par le rinçage.

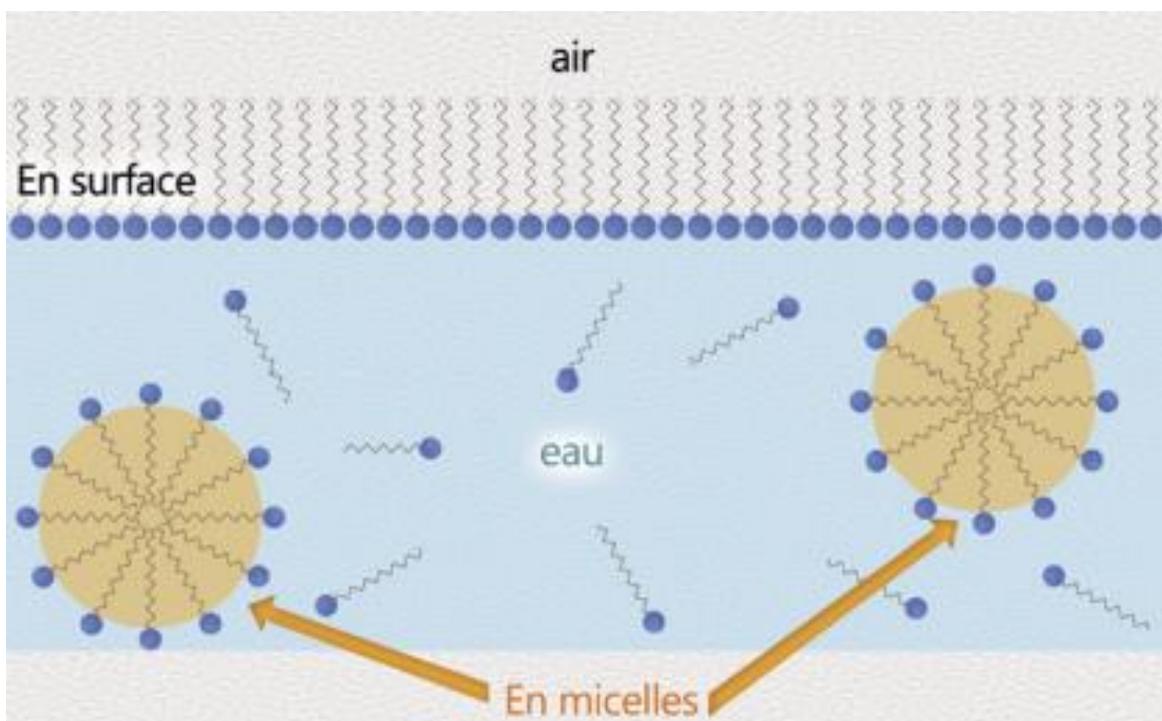


Figure 15 : Représentation schématique de l'adsorption des molécules tensioactives à l'interface eau-air et des micelles de tensioactifs [43]

### 3.1.3 Propriétés

Les phénomènes d'adsorption aux interfaces et de micellisation procurent aux tensioactifs des propriétés utiles en cosmétique [44] :

- Propriétés dispersantes qui augmentent la stabilité de particules solides dans un liquide.
- Propriétés mouillantes qui favorisent l'étalement d'un liquide à la surface d'un solide.
- Propriétés émulsionnantes qui stabilisent la dispersion d'un liquide dans un autre liquide non miscible sous forme de fines gouttelettes.
- Propriétés moussantes ou antimousses pour provoquer ou inhiber la formation de mousse.
- Propriétés solubilisantes qui augmentent la solubilité de composés non ou peu solubles.
- Propriétés détergentes qui résultent de l'association du mouillage et de la solubilisation/dispersion des souillures afin d'être éliminées par le rinçage.

## 3.2 Classification

Les tensioactifs sont d'origine synthétique (issus de la pétrochimie) ou d'origine naturelle. On distingue en fonction de la nature de la partie hydrophile : les tensioactifs ioniques – anioniques ou cationiques – et les tensioactifs non-ioniques [45].

### 3.2.1 Les tensioactifs anioniques

Les tensioactifs anioniques sont capables de s'ioniser en solution aqueuse pour former un anion. Le degré d'ionisation dépend du pH de la phase aqueuse. Il existe plusieurs sous-classes en fonction de l'ion formé.

#### 3.2.1.1 Tensioactifs à fonction carboxylate

Les carboxylates sont représentés par les sels d'acides gras, où la fonction carboxyle forme la tête polaire du tensioactif. En fonction du contre-ion (cation) utilisé on formera un sel différent : carboxylate de sodium, carboxylate de potassium, carboxylate de magnésium...[45]

#### 3.2.1.2 Tensioactifs à fonction sulfate

Les tensioactifs sulfates contiennent dans leur structure chimique un groupement sulfate. On distingue plusieurs sous-classes [45].

#### 3.2.1.2.1 Sulfates d'alkyle

Les tensioactifs sulfates d'alkyle sont des esters d'acide sulfurique et d'alcool gras. Leurs propriétés varient en fonction de la longueur de la chaîne carbonée et de l'ion associé.

Le Lauryl Sulfate de Sodium (en anglais : Sodium Lauryl Sulfate), formé par sulfatation de l'alcool laurique, est le représentant le plus connu. Il sert de référence pour les tests d'irritations des tensioactifs.

D'autres sels du lauryl sulfate existent tels le lauryl sulfate d'ammonium et le lauryl sulfate de magnésium [45].

#### 3.2.1.2.2 Sulfates d'alkyle éther

Les tensioactifs sulfates d'alkyle éther sont des sulfates d'alcools gras éthoxylés. Ils sont produits par sulfatation d'un alcool éthoxylé.

Le Laureth Sulfate de Sodium ou Lauryl Ether Sulfate de Sodium fait partie de cette classe. On retrouve aussi d'autres sels en fonction de l'ion utilisé (ammonium, triéthanolamine, potassium, magnésium) [45].

#### 3.2.1.2.3 Sulfates d'éther amide

Les tensioactifs sulfates d'éther amide sont obtenus par sulfatation d'un amide éthoxylé. On retrouve par exemple le magnésium polyéthylène glycol (PEG) cocamide sulfate, issu de l'huile de coco [45].

#### 3.2.1.2.4 Sulfates de glycérides

Les tensioactifs sulfates de glycérides sont des tensioactifs issus de la sulfatation de glycérides. Le plus connu est le sodium cocomonoglycéride sulfate, obtenu par transestérifications d'huile de coco avec du glycérol puis sulfatation [45].

#### 3.2.1.3 Tensioactifs à fonction sulfonate

Les tensioactifs sulfonates sont une classe de composés contenant un groupe fonctionnel sulfonate. A la différence des tensioactifs de type sulfates où le soufre est lié à la chaîne

carbonée par un atome d'oxygène, dans les dérivés sulfonates le soufre est directement lié à la chaîne carbonée.

On distingue les sulfonates d'alkyle pour lesquels le groupe sulfonate est directement lié à une chaîne alkyle et les sulfonates d'alkyle aryle où le groupe sulfonate est relié à un groupe aryle (souvent du benzène), lui-même lié à une chaîne alkyle.

Le dodecylbenzène sulfonate de sodium est un représentant de ce groupe de tensioactifs [45].

#### 3.2.1.4 Tensioactifs à fonction sulfosuccinate

Les sulfosuccinates sont dérivés de l'acide sulfosuccinique qui est une molécule avec deux fonctions carboxyles et une fonction sulfonate. L'acide sulfosuccinique est estérifié par un alcool gras. On distingue plusieurs sous-classes : les sulfosuccinates d'alkyle, les sulfosuccinates d'alkyle éthoxylés, les sulfosuccinates de dialkyle, les sulfosuccinamates d'alkyle, et les monosulfosuccinates d'alcanolamides d'acides gras [45].

Le laureth sulfosuccinate de disodium est un représentant de cette classe de tensioactifs.

#### 3.2.1.5 Isethionates

Les isethionates sont des tensioactifs produits par la réaction d'estérification d'un acide gras avec l'acide iséthionique. Un représentant de ce groupe de tensioactif est le cocoyl isethionate d'ammonium [45].

#### 3.2.1.6 Phosphates

Les tensioactifs phosphates sont des esters organiques d'acide phosphorique. On distingue les phosphates d'alkyle et les phosphates d'alkyle éther. On retrouve dans cette classe de tensioactifs le lauryl phosphate de sodium [45].

#### 3.2.1.7 Dérivés d'acides aminés

Représentés par les dérivés alaninates, taurates, glycinates, sarcosinates, et glutamates, ils sont formés par la réaction d'un acide aminé avec un acide gras (liaison amide, laissant la fonction carboxylate ou sulfonate libre) [45].

### 3.2.2 Les tensioactifs cationiques

Les tensioactifs appartenant à cette classe ne sont pas utilisés pour les produits nettoyants. On les retrouve dans des après-shampooings pour leurs propriétés conditionneurs (qui possèdent une affinité pour la kératine) ou dans des eaux micellaires pour leurs propriétés conservatrices (antiseptiques) [45].

### 3.2.3 Les tensioactifs amphotères

Ces tensioactifs possèdent à la fois une charge négative et une charge positive, leur comportement varie en fonction du pH : ils agissent comme des tensioactifs anioniques en milieu alcalin et comme des tensioactifs cationiques en milieu acide.

#### 3.2.3.1 Les bétaïnes

##### 3.2.3.1.1 Les bétaïnes d'alkyle

Les bétaïnes d'alkyle possèdent une charge positive portée par un ammonium quaternaire et une charge négative qui peut être portée par un groupe [45] :

- Carboxyle (bétaïne)
- Sulfonate (sulfobétaïne)
- Phosphate (phosphobétaïne)

##### 3.2.3.1.2 Les amidobétaïnes d'alkyle

Les amidobétaïnes d'alkyle sont des dérivés amides des bétaïnes d'alkyle. Ils sont synthétisés par amidation d'un acide gras avec le 3-diméthylaminopropylamine (DMAPA) [46].

##### 3.2.3.1.3 Les esters de bétaïnes

Les esters de bétaïnes sont similaires aux amidobétaïnes d'alkyle mais l'amidation de l'acide gras se fait par un alcool aminé [46].

### 3.2.3.2 Les dérivés d'imidazoline

Les dérivés imidazoline sont obtenus par condensation d'un acide gras avec l' aminoéthyléthanolamine. Parmi les tensioactifs dérivés d'imidazoline on distingue [46] :

- Les amphoacétates et amphodiacétates
- Les amphopropionates et amphodipropionates

### 3.2.4 Les tensioactifs non ioniques

Les tensioactifs non-ioniques ne s'ionisent pas en milieu aqueux : ils ne portent pas de charge. La partie apolaire est constituée par une chaîne hydrocarbonée et la partie polaire porte des fonctions hydroxyles. Ils sont classés en fonction de la nature de la liaison qui lie les parties hydrophile et hydrophobe.

#### 3.2.4.1 Tensioactifs non-ioniques à fonction éther

Les tensioactifs non-ioniques à fonction éther sont des éthers d'alcool gras et de [45] :

- Polyéthylène glycol : dénommés par l'alcool gras qui les compose avec le suffixe « eth » suivi du nombre d'éthoxylation.
- Sucres (généralement le glucose) éthoxylés

#### 3.2.4.2 Tensioactifs non-ioniques à fonction ester

Les tensioactifs non-ioniques à fonction ester sont obtenus par des réactions d'estérification d'acide gras avec [45] :

- Du glycol
- Des glucides
- Du sorbitane commercialisés sous le nom de Span® ou Arlacel®
- Du sorbitane polyoxyéthylénés, ou polysorbates, commercialisés notamment, sous le nom de Tween®

### 3.3 Les produits nettoyants

Les produits nettoyants contiennent des tensioactifs qui leur confèrent leur pouvoir détergent. Ils peuvent se présenter sous différentes textures et contenir des excipients intéressants en cas de DA [47].

#### 3.3.1 Les savons

Les savons sont des sels d'acides gras obtenus par saponification (réaction d'hydrolyse basique d'un ester) d'un corps gras d'origine végétale ou animale avec une base forte. Cette réaction donne un carboxylate. Les savons sont donc constitués de tensioactif anionique.

Les savons solides sont obtenus par réaction avec la soude comme base forte et les savons liquides avec la potasse.

Le pH alcalin du savon, de l'ordre de 9 à 11, dû à la soude ou à la potasse, ne convient pas aux personnes atteintes de DA qui ont un pH épidermique plus élevé par rapport à la population générale. Après lavage avec du savon, la peau subit une élévation de pH qui conduit à un dérèglement de la formation des lipides intercornéocytaires, une augmentation de la desquamation et à un milieu plus propice à la colonisation par le staphylocoque doré.

Dans une étude réalisée pour déterminer l'influence du pH sur l'épiderme, des solutions tampons de pH 4, 6,5 et 10 ont été analysées. Les auteurs ont conclu que plus le pH des solutions tampons était basique, plus ces solutions induisaient un gonflement des protéines épidermiques et plus la fluidité des lipides intercornéocytaires était réduite [48]. Le pH a donc une influence sur l'épiderme. En comparant les changements de pH cutané induits par un savon au pH basique (9,1) et un syndet au pH légèrement acide (5,5), les auteurs d'une étude ont observé une élévation du pH cutané plus importante après lavage avec le savon par rapport au syndet. Le pH cutané revenait plus rapidement à sa valeur initiale après lavage avec le syndet qu'avec le savon. En pratiquant des lavages répétés, l'augmentation du pH cutané était aussi significativement plus élevée avec le savon par rapport au syndet [49]. Différentes études, analysant l'impact du pH d'un produit nettoyant sur le pH cutané, ont observé les mêmes résultats [50].

Pour ces raisons, les recommandations pour l'hygiène corporelle chez les personnes atteintes de DA reposent sur l'utilisation de syndets qui peuvent être ajustés au pH physiologique.

### 3.3.2 Syndets ou savons sans savon

Les syndets sont des produits nettoyants dans lesquels le savon ou sel d'acide gras est remplacé par un ou plusieurs tensioactifs de synthèses de même classe ou de classes différentes. Le pH du produit peut être ajusté au pH épidermique, limitant ainsi les effets négatifs d'un pH alcalin sur la peau. Il existe différentes formulations :

- Les pains dermatologiques sont des produits d'hygiène de forme solide.
- Les gels lavants sont des gels aqueux.
- Les émulsions nettoyantes sous la forme d'un « lait » si le produit est de faible viscosité ou d'une crème si la viscosité est plus élevée.
- Les huiles lavantes se composent d'huiles minérale, végétale, ou synthétique.

### 3.3.3 Les excipients des produits nettoyants

L'eau est un des excipients les plus retrouvés dans les formulations de produits nettoyants. Certaines eaux thermales peuvent être utilisées pour leur propriétés anti-inflammatoires afin de jouer un rôle adoucissant dans ces cosmétiques.

#### 3.3.3.1 Les humectants

Ce sont des molécules hygroscopiques qui se fixent au stratum corneum et apportent un effet hydratant en retenant l'eau dans la peau. Dans cette catégorie on retrouve par exemple :

- La glycérine
- Le sorbitol
- Le polyéthylène glycol (PEG)
- Le propylène glycol

### 3.3.3.2 Les agents occlusifs

Les agents occlusifs réduisent la perte insensible en eau en formant un film étanche à la surface cutanée. La paraffine et la vaseline, agents occlusifs de la famille des dérivés du pétrole (hydrocarbures), sont des ingrédients inertes, non rancescibles, non irritants et non allergisants. Parmi les agents occlusifs on trouve également des huiles végétales, des cires et des alcools gras.

### 3.3.4 Les excipients à éviter en cas de dermatite atopique

Plusieurs excipients d'un produit nettoyant peuvent être susceptibles de déclencher des dermatites de contact, aussi bien allergiques qu'irritatives.

Toutes les substances allergènes, parfums, ou huiles essentielles doivent être proscrites. Depuis la directive 2003/15/CE, la présence d'une substance allergène doit être mentionnée dans la liste des ingrédients lorsque sa concentration est supérieure à 0,01% dans les produits à rincer. Actuellement, 24 substances allergisantes figurent sur l'annexe III du règlement (CE) n° 1223/2009. Prochainement, 56 autres substances allergisantes compléteront cette liste [51].

Les conservateurs antimicrobiens générateurs de formol (ou formaldéhyde) sont responsables de dermatites allergiques de contact et sont donc à proscrire [52]. Il s'agit : du glutaral, de l'imidazolidinylurée, de la diazolidinylurée, de la DMDM hydantoïne, du bronopol, du bronidox, de la méthénamine, et du benzylhémiformal [53].

D'autres conservateurs antimicrobiens responsables d'allergies sont aussi à éviter tels la méthylchloroisothiazolinone et la méthylisothiazolinone, ainsi que des conservateurs antioxydants tels l'hydroxyanisole butylé (BHA) et le butylhydroxytoluène (BHT).

## 4 Interactions des tensioactifs avec l'épiderme

### 4.1 Les modèles de pénétration cutanée des tensioactifs

#### 4.1.1 Le modèle de pénétration par les molécules tensioactives

Le modèle de pénétration par les molécules tensioactives s'appuie sur la corrélation observée entre la quantité de molécules tensioactives en solution et les dommages cutanés causés. Selon ce modèle, seules les molécules de tensioactifs sont susceptibles de pénétrer dans l'épiderme et d'induire un effet sur celui-ci. Cependant selon ce modèle, à partir de la CMC le niveau de pénétration des molécules tensioactives devrait être maximal, donc au-delà de cette concentration les tensioactifs ne devraient plus avoir d'effet sur la peau. Mais l'irritation induite par les tensioactifs augmente avec la concentration croissante en tensioactifs même au-delà de la CMC [54].

#### 4.1.2 Le modèle de pénétration par les micelles

La pénétration de tensioactif dans l'épiderme augmente proportionnellement à l'augmentation de sa concentration au-delà de la CMC [55]. Afin d'expliquer l'effet dose-dépendant observé de l'irritation induite par les tensioactifs, les chercheurs proposent que l'activité des molécules tensioactives augmente au-delà de la CMC, et que les micelles solubilisent les lipides cutanés. Au contraire on observe une légère réduction de l'activité des molécules tensioactives à des concentrations juste supérieures à la CMC. L'augmentation du nombre de micelles après la CMC explique l'augmentation de la capacité à solubiliser les lipides, mais n'explique pas selon le modèle de pénétration par les molécules tensioactives, l'augmentation de la pénétration des tensioactifs observée dans la peau. Les micelles sont donc, comme les molécules tensioactives, capables de pénétrer dans la peau, très certainement au travers des pores cutanés [56].

#### 4.1.3 Modèle corrélé à la densité de charge des tensioactifs

Pour les tensioactifs anioniques, les modèles de pénétration par les monomères et les micelles ne suffisent pas à expliquer leur interaction avec l'épiderme. Une hypothèse nouvelle suggère

une pénétration à court terme en fonction de la concentration en molécules tensioactives, et une pénétration à long terme résultant des dommages induits par le tensioactif sur la barrière cutanée. Une étude montre une corrélation entre la valeur du potentiel zêta des solutions de tensioactifs anioniques et la quantité de tensioactifs anioniques ayant pénétré dans la peau [57]. Le potentiel zêta (ou potentiel électrocinétique zêta) représente la différence de potentiel entre la surface de la particule, recouverte d'ions opposés et solidement fixés, et le point de neutralité [58]. Plus le potentiel zêta d'un tensioactif anionique est élevé, plus sa charge de surface est négative, plus il pourra se lier aux charges positives portées par les protéines, ce qui entraîne leur gonflement et la pénétration plus importante du tensioactif.

## 4.2 Interactions des tensioactifs avec les protéines

Les interactions des tensioactifs avec les protéines de l'épiderme ont une influence sur leur structure native (fonctionnelle), promouvant ou inhibant leur dénaturation, l'agrégation et la perte d'activité enzymatique. Les tensioactifs interagissent avec les protéines de l'épiderme en faisant intervenir différentes forces. Les principaux paramètres qui ont un effet sur les interactions protéines-tensioactifs sont : la concentration en tensioactif, la nature du tensioactif, et la structure secondaire de la protéine (hélice-alpha ou feuillet bêta) [59]. La charge ionique d'un tensioactif détermine sa capacité à se lier aux protéines et à les dénaturer. Les tensioactifs non-ioniques sont beaucoup moins susceptibles de dénaturer les protéines sauf quelques exceptions [60].

En deçà de la CMC, les protéines subissent une série de changements conformationnels en se liant à un nombre croissant de molécules de tensioactif ionique, alors qu'il y a de très faibles interactions avec les tensioactifs non ioniques. Le dépliement des protéines tend à se stabiliser autour de la valeur de la CMC, mais à des concentrations bien supérieures à la CMC le taux de dépliement augmente considérablement.

### 4.2.1 Interactions des tensioactifs ioniques avec les protéines

La liaison des tensioactifs ioniques aux protéines se déroule en plusieurs étapes. Dans un premier temps les molécules de tensioactifs ioniques se lient aux protéines par des interactions électrostatiques. Les tensioactifs anioniques se lient aux chaînes latérales cationiques (groupe

amine) des acides aminés lysine, arginine et histidine. Les tensioactifs cationiques se lient aux chaînes latérales anioniques (groupe carboxylate) des acides aminés glutamate et aspartate. Dans un deuxième temps les chaînes alkyles hydrophobes des tensioactifs interagissent avec les résidus hydrophobes des acides aminés. À des concentrations plus importantes, quand les sites des liaisons initiales sont saturés, la liaison d'un plus grand nombre de molécules tensioactives peut entraîner la formation d'amas qui déclenchent le dépliement de la protéine. Ces amas rassemblent plusieurs molécules de tensioactifs en petits agrégats souvent en association avec plusieurs protéines formant ainsi des micelles partagées. Une fois que la concentration en tensioactif est suffisante les micelles partagées se transforment progressivement en micelles individuelles liées à une seule protéine. Ces micelles provoquent un dépliement plus important des protéines menant à leur dénaturation.

#### 4.2.2 Interactions des tensioactifs non-ioniques avec les protéines

Les tensioactifs non-ioniques interagissent avec les protéines par des interactions hydrophobes. À des concentrations inférieures à la CMC, ils exercent un rôle stabilisateur sur les protéines. À des concentrations supérieures à la CMC, ils exercent un rôle déstabilisateur en empêchant les protéines de se replier afin de retrouver une structure fonctionnelle. Les tensioactifs non-ioniques sont donc peu ou pas dénaturants par rapport aux tensioactifs ioniques.

### 4.3 Méthodes d'évaluation des interactions épiderme-tensioactifs

Il existe plusieurs tests *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* pour évaluer les interactions des tensioactifs avec l'épiderme.

#### 4.3.1 Tests *in vitro*

Plusieurs tests *in vitro* sont pratiqués pour évaluer l'effet des tensioactifs sur des kératinocytes :

- Le test d'hémolyse des globules rouges (en anglais Red Blood Cell test)
- Le test sur l'albumine de sérum bovin (en anglais Bovine Serum Albumin (BSA)) mesure l'augmentation du pH d'une solution de BSA en présence d'une solution de tensioactifs.

- Le test sur des feuilles de collagène détermine la masse du collagène après exposition avec une solution de tensioactifs. Plus le collagène est dénaturé, plus sa masse est importante car le collagène a gonflé en absorbant de l'eau. Plus un tensioactif est irritant plus il entraîne un gonflement du collagène.
- Le test sur la protéine zéine, une protéine insoluble dans l'eau, mesure le pourcentage de solubilisation de cette protéine après dénaturation par une solution de tensioactifs [61].

Ces tests ont pour objectif d'évaluer le potentiel dénaturant des tensioactifs sur les protéines. Il existe aussi des tests pratiqués sur des modèles d'épiderme humain reconstruit (en anglais Reconstructed Human Epidermis (RHE)) tels que EpiDerm™ SIT, EpiSkin™ et SkinEthic™ RHE [62].

#### 4.3.2 Test ex vivo

La cornéosurfamétrie pratiquée sur des biopsies cutanées de surface permet d'évaluer le potentiel irritant des tensioactifs. Cette méthode détermine la coloration du stratum corneum après incubation des biopsies avec une solution de tensioactifs et coloration par une solution de fuchsine basique et de bleu de toluidine [63].

#### 4.3.3 Tests in vivo

Les tests in vivo évaluent la compatibilité du tensioactif avec l'épiderme. Il existe des tests d'usage et des tests épicutanés.

Parmi les tests d'usage, on différencie les tests réalisés à domicile ou au laboratoire dans des conditions normales d'exposition et les tests de lavage et de rinçage en conditions exagérées réalisés en laboratoire. Pour ces derniers tests il existe différents protocoles standardisés dans lesquels le produit testé est appliqué de manière répétée. Un des représentants de ces tests est la technique d'application contrôlée sur l'avant-bras (en anglais forearm-controlled application technique) [63].

Parmi les tests épicutanés, on différencie les tests ouverts en application unique ou répétée, et les tests occlusifs ou semi-occlusifs en application unique ou répétée.

L'évaluation des réactions de ces tests se fait visuellement en fonction de l'érythème, de la desquamation et des fissures, mais aussi par des mesures de différents paramètres, telles la perte insensible en eau pour évaluer l'intégrité de la fonction barrière du stratum corneum, la mesure de l'érythème par un colorimètre, et la conductance électrique de la peau pour évaluer son hydratation [63].

#### 4.4 Interactions des tensioactifs avec les protéines de l'épiderme

En se liant aux protéines, les tensioactifs anioniques des produits nettoyants, entraînent une hyperhydratation accompagnée d'un gonflement transitoire du stratum corneum, suivi par l'évaporation de l'eau provoquant une sécheresse cutanée. En effet, en dénaturant la structure en hélice alpha de la kératine, les tensioactifs augmentent sa capacité à fixer des molécules d'eau et induisent un gonflement de la couche cornée. L'eau contenue dans la peau s'évapore après lavage et les perturbations structurales des protéines induites par les tensioactifs réduisent leur capacité à fixer l'eau ultérieurement. La peau, après lavage, ne récupère pas son niveau d'hydratation antérieur. En revanche les tensioactifs non-ioniques n'induisent pas d'hyperhydratation du stratum corneum du fait qu'ils n'ont pas ou peu d'effet dénaturant sur les protéines [64]. Le gonflement des cellules épidermiques facilite la pénétration du tensioactif dans les couches plus profondes ce qui peut induire une réponse inflammatoire. Le pouvoir dénaturant des tensioactifs anioniques est fonction de la nature de leur partie polaire, ils sont capables de solubiliser les protéines du stratum corneum et les acides aminés qui composent le FNH, à la différence des tensioactifs non-ioniques [65].

La densité de charge des têtes polaires de tensioactifs est corrélée avec leur pouvoir dénaturant sur les protéines [66]. Plus la densité de charges des tensioactifs est élevée, plus ils sont dénaturants, or le potentiel irritant des tensioactifs est établi en fonction de leurs interactions avec les protéines. On classe donc du plus irritant au moins irritant les tensioactifs dans cet ordre : anioniques > amphotères > non-ioniques.

#### 4.5 Interactions des tensioactifs avec les lipides de l'épiderme

Il est possible de différencier trois mécanismes d'interactions entre les tensioactifs et les lipides du stratum corneum :

- L'extraction des lipides de surface par l'action détergente des tensioactifs.
- La modification de l'organisation de la matrice lipidique intercornéocytaire par insertion de tensioactifs dans celle-ci.
- La solubilisation et l'extraction des lipides du stratum corneum par les tensioactifs.

Initialement, on pensait que pour nettoyer la peau, les produits nettoyants éliminaient seulement le film hydrolipidique [67]. En s'intéressant aux interactions des tensioactifs avec les lipides cutanés, des chercheurs se sont aperçus que les lipides intercornéocytaires pouvaient également être impactés. Les molécules de tensioactifs s'intercalent dans les bicouches lipidiques et désorganisent la structure de la matrice lipidique intercornéocytaire, ce qui augmente la perméabilité du stratum corneum, permettant aux molécules de tensioactifs de pénétrer encore plus profondément dans l'épiderme et d'accentuer l'irritation cutanée. Une fois la concentration en tensioactifs suffisante (autour de la CMC), les micelles de tensioactifs solubilisent les lipides intercornéocytaires ce qui entraîne la perte de la fonction barrière du stratum corneum, caractérisée par une perte en eau plus importante et une sécheresse cutanée [68].

L'application cutanée d'une solution de lauryl sulfate de sodium (sodium dodecyl sulfate ou SDS) entraîne d'une part, une extraction des lipides sébacés atteignant un plateau après 1 minute de traitement, et d'autre part, lors d'une application de la solution pendant 30 minutes, une extraction croissante des lipides composant la matrice intercornéocytaire. On observe également à certains endroits une absence de lamelles intercornéocytaires due au traitement par le lauryl sulfate de sodium. Les auteurs observent également que les quantités de lipides extraites sont en proportions de chaque classe de lipides sauf pour le cholestérol et surtout pour les acides gras libres (AGL) qui sont libérés à des taux bien supérieurs par rapport à leur proportion relative dans la matrice lipidique. Les AGL sont donc les lipides les plus facilement extraits par les tensioactifs. Or, l'organisation de la matrice lipidique intercornéocytaire est dépendante de sa composition lipidique et du ratio entre ses différentes classes lipidiques (céramides, cholestérol, et AGL). Si cette matrice contient moins d'AGL, elle se désorganise et ne remplit plus ses fonctions de barrière hydrique. L'altération de la capacité de la couche cornée à retenir l'eau est donc directement liée à l'altération de sa composition lipidique [69].

Dans une étude plus récente, les auteurs observent que le lauryl sulfate de sodium altère et désorganise la phase de longue périodicité lamellaire. En revanche il n'a aucun effet sur la phase lamellaire de petite périodicité et sur l'organisation latérale de la matrice lipidique [70].

Dans une étude, le tensioactif non-ionique de type polyglucoside d'alkyle testé solubilise plus l'acide stéarique (AGL) par rapport au lauryl sulfate de sodium. Le mélange des tensioactifs laureth sulfate de sodium et de bétaïne de cocamidopropyle (tensioactifs anionique et amphotère) solubilisent plus l'acide stéarique par rapport au lauryl sulfate de sodium mais moins que le tensioactif non-ionique de type polyglucoside d'alkyle. Le cocoyl iséthionate de sodium (tensioactif anionique) solubilise moins l'acide stéarique par rapport au lauryl sulfate de sodium. Une observation au microscope électronique à transmission objective l'altération plus importante de la matrice lipidique par un tensioactif non-ionique par rapport au cocoyl iséthionate de sodium [71]. Les tensioactifs non-ioniques et amphotères seraient donc plus délipidants que les tensioactifs anioniques. Ainsi le potentiel délipidant des tensioactifs n'est pas le même que leur potentiel dénaturant sur les protéines. Lors d'évaluations du potentiel délipidant de tensioactifs sur des liposomes, des chercheurs ont observé une plus grande solubilisation des lipides de la part du laurate de sodium, du polyglucoside d'alkyle, et de la bétaïne de cocamidopropyle, par rapport au cocoyl iséthionate de sodium et au laureth sulfate de sodium. Cependant à partir d'une certaine concentration, le laureth sulfate de sodium solubilisait autant les lipides que le savon et les tensioactifs amphotère et non-ionique. Ce résultat était en accord avec l'évaluation clinique de la sécheresse cutanée induite par ces tensioactifs lors de tests d'application contrôlée sur l'avant-bras [66].

## 4.6 Interactions avec les cellules épidermiques

### 4.6.1 Dermatite de contact irritative

L'altération des protéines et des lipides du stratum corneum augmente la perméabilité de celui-ci, ce qui permet aux tensioactifs d'atteindre les kératinocytes. Suite aux interactions de leurs protéines avec les tensioactifs, les kératinocytes perdent leur structure cytoplasmique provoquant ainsi leur mort cellulaire et induisent une réponse inflammatoire appelée dermatite de contact irritative. La capacité d'un tensioactif à endommager les cellules vivantes de l'épiderme fait référence à la toxicité cutanée. Le processus inflammatoire se limite à la zone de contact avec le tensioactif.

## 4.6.2 Dermatite de contact allergique

La dermatite de contact allergique est à différencier de la dermatite de contact irritative. Elle comprend deux phases : une phase de sensibilisation à l'allergène et une phase de réaction allergique après réexposition. Lors de la sensibilisation, l'allergène qui pénètre dans la peau est présenté aux lymphocytes T par l'intermédiaire des cellules de Langerhans. Lors de la phase de réexposition, les lymphocytes T reconnaissent l'allergène et induisent une réponse inflammatoire. La réaction n'est pas limitée localement, mais elle est diffuse.

## 4.7 Manifestations cliniques induites par les tensioactifs sur l'épiderme

### 4.7.1 Tiraillement de la peau

La sensation de peau tirillée est la conséquence de l'évaporation rapide du surplus d'eau absorbée par la couche cornée lors du lavage, et de la délipidation. Quelques minutes après le lavage la peau, avec l'évaporation de l'eau, a un taux d'hydratation inférieur à sa valeur de base, créant cet inconfort.

### 4.7.2 Peau sèche, squameuse, rugueuse

Certains produits nettoyants entraînent une peau sèche, qui devient squameuse et rugueuse. Cependant, l'irritation n'est pas une condition préalable à la sécheresse cutanée. Effectivement, certains solvants lipidiques tels que l'acétone ou l'alcool, ou certains tensioactifs non-ioniques qui ne sont pas ou peu irritants, induisent une sécheresse cutanée. Il semble donc y avoir un lien entre l'élimination des lipides et la sécheresse cutanée. Il existe une corrélation entre le manque d'hydratation cutanée et la sécheresse cutanée, mais pas nécessairement avec l'augmentation de la perte insensible en eau. Une rupture importante de la barrière cutanée n'est pas une condition nécessaire à la sécheresse cutanée. Il est donc possible de présenter une sécheresse cutanée en ayant une barrière cutanée intacte. En revanche, une sécheresse cutanée qui se perpétue peut induire des fissures et des gerçures entraînant une rupture de la barrière cutanée et une irritation [71].

La délipidation intercornéocytaire induite par les tensioactifs peut entraîner une liaison anormale directe des cornéocytes de couches inférieures et supérieures. Lors du processus de desquamation, les amas de cornéocytes sont éliminés ensemble, formant ainsi des squames de peau sèche [68].

#### 4.7.3 Peau irritée

Une peau irritée se manifeste par un érythème parfois accompagné de prurit ou de sensations de brûlure. C'est la capacité de pénétration d'un tensioactif dans l'épiderme qui cause ces réponses inflammatoires.

### 4.8 Composition chimique du tensioactif et interactions avec l'épiderme

Il existe des différences d'interactions entre les tensioactifs, ioniques et non-ioniques, et les protéines, mais aussi entre des tensioactifs de la même classe. En effet, selon leur composition chimique, les tensioactifs d'une même classe ou sous-classe peuvent avoir des interactions plus ou moins fortes avec les protéines de l'épiderme et donc un pouvoir irritant plus ou moins important.

#### 4.8.1 Longueur de la chaîne alkyle

Dans la famille des sulfates d'alkyle de sodium, la longueur de la chaîne carbonée a une incidence sur l'irritation induite par ces tensioactifs. La perte insensible en eau, corrélée à l'irritation cutanée induite par un tensioactif, augmente avec le nombre de carbones contenus dans la chaîne alkyle avec un minimum pour une chaîne de 8 carbones et un maximum pour une chaîne de 12 carbones. Pour les tensioactifs à 14 carbones et 16 carbones on observe une diminution de l'irritation et de la perte insensible en eau [64]. De la même manière, l'érythème induit par cette famille de tensioactif, et qui est corrélé à la perte insensible en eau, croît avec la longueur de la chaîne alkyle avec un maximum atteint pour une chaîne de 12 carbones, puis décroît pour les chaînes à 14 et 16 carbones [72].

#### 4.8.2 Nombre d'éthoxylation

L'étude des interactions entre le collagène et le lauryl sulfate d'ammonium et ses homologues éthoxylés (lauryl éther sulfate d'ammonium) a montré une corrélation entre le nombre d'éthoxylation des tensioactifs et le gonflement et donc la dénaturation du collagène induits par ces tensioactifs [73]. En effet, le lauryl sulfate d'ammonium induit le gonflement le plus important du collagène, et plus le nombre d'éthoxylation sur le tensioactif est grand moins le gonflement du collagène est important. Plus le nombre d'éthoxylation est grand, moins l'irritation induite par le tensioactif est importante.

#### 4.8.3 Influence du contre-ion

Différents sels de lauryl sulfate ont des interactions différentes avec les protéines de l'épiderme. En évaluant, par la solubilisation de la protéine zéine, le potentiel irritant de différents sels de lauryl sulfate, des chercheurs ont observé un potentiel irritant moindre du lauryl sulfate de magnésium par rapport au lauryl sulfate de sodium [74].

#### 4.8.4 Tensioactifs gemini

Les tensioactifs gemini sont formés de deux chaînes hydrophobes et de deux têtes polaires identiques reliées par une courte chaîne hydrophobe [75]. L'irritation induite par le tensioactif anionique dérivé de l'acide aminé aspartate, tel le dodécanoyl aspartate de sodium, est plus élevée que celle induite par le tensioactif gemini homologue dérivé de l'acide aminé aspartate [76].

#### 4.8.5 Les tensioactifs anioniques : une famille hétérogène

Les tensioactifs anioniques forment une famille très disparate, aussi bien au niveau de leurs structures chimiques que de leurs interactions avec l'épiderme. Les auteurs d'une étude investiguant la liaison de différents tensioactifs anioniques avec le stratum corneum, ont remarqué une liaison très faible du lauroyl iséthionate de sodium comparé au lauryl sulfate de sodium [77]. Dans une autre étude, l'influence sur la perméabilité cutanée de tensioactifs anioniques, notamment dérivés d'acides aminés, a été évaluée sur des peaux de souris [78]. Les

tensioactifs dérivés de l'acide glutamique entraînaient une perméabilité cutanée similaire à celle du lauryl sulfate de sodium et du savon. Cependant, les tensioactifs dérivés des acides aminés alanine, glycine et taurine, n'avaient presque pas d'effet sur la perméabilité cutanée. Ces observations suggèrent que les tensioactifs dérivés de l'acide glutamique altèrent la barrière cutanée autant que le lauryl sulfate de sodium et le savon, à l'inverse des tensioactifs dérivés des acides aminés alanine, glycine, et taurine qui ont moins d'effets sur la barrière cutanée. Cependant une autre étude observait un potentiel irritant bien inférieur pour le tensioactif cocoyl glutamate de triéthanolamine par rapport au lauryl sulfate de sodium [79].

## 4.9 Procédés pour diminuer le potentiel irritant et délipidant des produits nettoyants

### 4.9.1 Diminution du potentiel irritant

Le potentiel irritant des tensioactifs anioniques est plus élevé par rapport aux tensioactifs amphotères ou non-ioniques en raison du pouvoir dénaturant plus important qu'ils exercent sur les protéines épidermiques. Pour diminuer le potentiel irritant des tensioactifs anioniques il est possible de :

- Diminuer la concentration en molécules tensioactives
- Augmenter la taille des micelles
- Améliorer la stabilité des micelles

#### 4.9.1.1 Combinaison de tensioactifs

Une solution constituée d'un mélange de tensioactifs non-ionique et anionique améliore les propriétés détergentes de la solution. La stabilité de la mousse générée par un tensioactif anionique est améliorée par l'ajout d'un tensioactif amphotère dans une solution. Pour augmenter la taille des micelles et leur stabilité, une des méthodes les plus simples est d'associer différentes classes de tensioactifs dans un produit nettoyant. Le mélange de différents tensioactifs diminue la CMC globale et donc la concentration en molécules tensioactives libres, ce qui a pour effet de diminuer le potentiel irritant du produit nettoyant.

Les micelles formées par un même tensioactif anionique sont relativement petites, ce qui leur permet de pénétrer plus facilement dans l'épiderme. Les répulsions électrostatiques, qui ont lieu entre les têtes hydrophiles des molécules de tensioactifs anioniques contenues dans la micelle, réduisent la stabilité des micelles entraînant leur déstructuration en molécules libres [67].

#### 4.9.1.1.1 Micelles mixtes de tensioactifs anionique et non-ionique

Les micelles mixtes, formées d'un tensioactif anionique et d'un tensioactif non-ionique, sont de tailles plus importantes et la tête polaire des tensioactifs non-ioniques étant relativement grande, la distance séparant les têtes polaires des tensioactifs anioniques est plus grande donc les répulsions électrostatiques entre celles-ci sont moins importantes, ce qui améliore la stabilité des micelles.

#### 4.9.1.1.2 Micelles mixtes de deux tensioactifs anioniques différents

Les micelles mixtes, formées de deux tensioactifs anioniques différents, acquièrent aussi une plus grande stabilité par rapport aux micelles formées d'un même tensioactif anionique. Cependant la stabilité de ces micelles mixtes est moins importante que celle procurée par le mélange de tensioactifs non-ionique et anionique. La stabilité des micelles mixtes formées de différents tensioactifs anioniques augmente avec la différence de taille de leur partie hydrophobe : plus la différence de taille entre leur chaîne hydrophobe est grande, meilleure est la stabilité de leurs micelles.

#### 4.9.1.1.3 Micelles mixtes de tensioactifs anionique et amphotère

L'ajout d'un tensioactif amphotère à un tensioactif anionique augmente la taille des micelles formées et leur stabilité est aussi améliorée mais dépend du pH de la solution. À pH acide, le tensioactif amphotère agit comme un tensioactif cationique, les micelles sont formées de tensioactif anionique et cationique, à pH basique elles sont formées de deux tensioactifs anioniques différents.

Plusieurs études corroborent ces théories, en effet on observe une diminution de l'irritation induite par le lauryl sulfate de sodium quand il est associé avec un tensioactif amphotère ou non-ionique. Les auteurs ont observé une corrélation entre le potentiel irritant des mélanges de tensioactifs et la valeur de la CMC : plus la CMC est basse plus le potentiel irritant des

tensioactifs est bas [80]. Dans une autre étude, les auteurs ont observé une diminution du pouvoir irritant du lauryl sulfate de sodium, par la mesure de la perte insensible en eau, en le combinant avec un autre tensioactif anionique, le lauroyl glutamate de sodium [81]. Dans une autre étude, on observe une diminution de l'érythème induit par le lauryl sulfate de sodium lorsqu'il est associé à son homologue éthoxylé (laureth sulfate de sodium) ou un tensioactif amphotère ou non-ionique [82].

La combinaison de tensioactifs anioniques avec des tensioactifs amphotères ou non-ioniques diminue l'interaction de ces tensioactifs avec les protéines, mais elle a aussi une incidence sur les interactions avec les lipides. Or, les tensioactifs amphotères et non-ionique ont tendance à plus solubiliser les lipides que les tensioactifs anioniques. Lors de l'ajout d'un tensioactif amphotère dans une solution contenant un tensioactif anionique, la solubilité de la protéine zéine diminue en raison d'une diminution de la densité de charge des micelles, mais la solubilisation de l'acide stéarique (AGL) augmente. Il faut donc rechercher à équilibrer les interactions avec les lipides et les protéines lorsque l'on combine des tensioactifs de classes différentes, dans le but de formuler des produits nettoyants les moins délipidants et irritants possibles [66].

#### 4.9.1.2 Incorporation de polymères

Afin de réduire le potentiel irritant des tensioactifs, il est possible de créer des complexes de tensioactifs et de polymères tels que les silicones, le polyéthylène glycol, les carbomères, l'acide hyaluronique... À des concentrations faibles en tensioactifs, les molécules tensioactives s'adsorbent à l'interface air-eau ainsi que sur les chaînes de polymères. Les chaînes de polymères dans la solution constituent en effet une interface supplémentaire pour l'adsorption des molécules tensioactives. À partir d'une concentration en tensioactifs appelée concentration d'agrégation critique, qui est inférieure à la CMC, des micelles se forment et se lient aux chaînes de polymères. L'agrégation des polymères et des tensioactifs réduit la mobilité des têtes polaires des molécules tensioactives dans les micelles, ce qui stabilise ces agrégats. Les polymères augmentent aussi la taille des micelles. Lorsque les chaînes de polymères sont saturées en micelles (ce qui forme une structure en « collier de perles »), des micelles non liées aux polymères se forment dans la solution.

L'ajout de polymères dans une solution de tensioactifs permet donc de former des micelles à des concentrations plus faibles en tensioactifs par l'interaction des molécules tensioactives avec les chaînes de polymères. La stabilité et la taille des micelles sont augmentées par rapport à une préparation contenant le tensioactif seul. En fonction de la structure du polymère et du tensioactif, divers types d'interactions s'établissent entre les deux. Dans une étude comparant, notamment chez des personnes atteintes de DA, deux produits nettoyants dont un contenant des polymères hydrophobes modifiés, le produit le moins irritant était celui formulé avec ces polymères [83].

#### 4.9.1.3 Incorporation d'éctoïne

L'éctoïne est un acide aminé hétérocyclique, produit par des micro-organismes pouvant vivre dans des conditions extrêmes. Une étude a évalué son influence sur l'interaction entre l'épiderme et des solutions de tensioactifs anioniques [84]. Le potentiel irritant, évalué par la solubilisation de la protéine zéine, de plusieurs tensioactifs anioniques associés à de l'éctoïne a été testé. Les auteurs de l'étude ont observé une réduction du potentiel irritant pour chaque tensioactifs testés lorsqu'ils étaient associés à l'éctoïne. Une réduction de la solubilisation des lipides pour chaque tensioactifs a aussi été observée.

#### 4.9.2 Diminution du pouvoir délipidant

Les tensioactifs éliminent le film hydrolipidique mais aussi le cholestérol et les AGL de la couche cornée. Les AGL étant les lipides les plus solubilisés par les tensioactifs, l'incorporation d'AGL dans la formulation des produits nettoyants permet de minimiser l'impact des tensioactifs sur ces lipides.

##### 4.9.2.1 Incorporation d'acides gras libres

L'incorporation d'AGL dans les produits nettoyants, peut prévenir leur solubilisation et renouveler ceux éliminés par le lavage. Des chercheurs ont comparé l'influence sur la solubilité de la protéine zéine et des liposomes, de différentes longueurs de chaînes d'AGL ajoutées à une solution de cocoyl iséthionate de sodium. Ils ont observé une moindre solubilisation de la protéine zéine et des liposomes avec l'acide palmique (16 carbones) et l'acide stéarique (18 carbones), par rapport aux chaînes d'AGL plus courtes. L'incorporation de ces deux AGL réduit

non seulement la délipidation induite par ce tensioactif, mais aussi ses interactions avec les protéines. L'évaluation de la sécheresse cutanée et de la perte insensible en eau, induites par cette solution de tensioactif enrichie en acide palmique et acide stéarique, par rapport à une solution de tensioactif seule, corrobore ces résultats. La perte insensible en eau et la sécheresse cutanée induites par la solution enrichie en AGL, étaient réduite par rapport à la solution sans AGL [66].

#### 4.9.2.2 Incorporation de triglycérides

Dans la même étude, les auteurs ont pratiqué des tests épicutanés dans le but de comparer le potentiel irritant de deux solutions de cocoyl iséthionate de sodium, l'une formulée avec de la vaseline, et l'autre avec des triglycérides issus de l'huile de soja. Ils ont observé une diminution du potentiel irritant de la solution enrichie en triglycérides par rapport à celle formulée avec de la vaseline [66].

Dans une autre étude, les auteurs ont évalué le pourcentage d'incorporation d'acide stéarique dans le stratum corneum à partir de deux produits nettoyants enrichis en acide stéarique, l'un formulé avec des triglycérides issus de l'huile de soja et l'autre avec de la vaseline. La quantité d'acide stéarique pénétrée dans le stratum corneum était supérieure avec le produit nettoyant formulé avec l'huile de soja par rapport à celui formulé avec de la vaseline [85].

#### 4.9.2.3 Synthèse des céramides

Les tensioactifs ne solubilisent que très peu les céramides, il n'est donc pas envisagé d'en apporter par le moyen d'un produit nettoyant. Cependant, certains tensioactifs anioniques ont un fort pouvoir dénaturant sur les protéines, il est possible alors que des enzymes impliquées dans la synthèse de céramides soient altérées.

Dans une étude réalisée sur une culture de kératinocytes humains, l'expression de l'ARN messager d'enzymes du métabolisme lipidique a été analysée par réaction en chaîne par polymérase (en anglais Polymerase Chain Reaction, PCR) en temps réel après 24 heures d'exposition à différents tensioactifs. L'expression de l'ARN messager d'enzymes impliquées dans la synthèse des céramides, notamment la  $\beta$ -glucocérébrosidase, était augmentée après exposition séparée des kératinocytes au lauryl sulfate de sodium, au lauryl éther sulfate de

sodium, et à la bétaine de cocamidopropyle (tensioactif amphotère). Les autres tensioactifs, le cocoamphoacétate de sodium (tensioactif amphotère) et le glucoside de coco (tensioactif non-ionique), n'avaient pas d'incidence sur la transcription des ARN messagers de ces enzymes. Les résultats de cette étude montrent que les différents tensioactifs influencent de manière variable l'expression des enzymes de synthèse des céramides, et que l'augmentation de l'expression des ARN messagers de ces enzymes est une réponse à l'altération de ces enzymes induite par ces tensioactifs. Les tensioactifs cocoamphoacétate de sodium (tensioactif amphotère) et glucoside de coco (tensioactif non-ionique) ont des effets mineurs sur l'expression de ces enzymes, suggérant une moindre interaction avec celles-ci. En revanche, les deux tensioactifs anioniques (lauryl sulfate de sodium et lauryl éther sulfate de sodium) ainsi que le tensioactif amphotère (bétaine de cocamidopropyle) semblent interagir plus fortement avec ces enzymes. Il est intéressant de noter la différence des réponses induites par les deux tensioactifs amphotères sur l'expression de ces enzymes [86].

Afin de diminuer les interactions avec ces enzymes et donc finalement avec les céramides, il est préférable d'utiliser des tensioactifs avec un faible pouvoir dénaturant sur les protéines, tels les tensioactifs non-ioniques.

#### 4.10 Le rôle du pH des produits nettoyants

Pour les personnes atteintes de DA, il est recommandé d'éviter les produits nettoyants possédant un pH basique. En revanche, qu'en est-il des produits nettoyants à pH acide ?

Dans le but d'évaluer l'effet du pH d'un produit nettoyant sur la peau, deux produits nettoyants identiques, un à pH neutre et le deuxième à pH acide, ont été testés sur l'avant-bras de volontaires sains. Le produit nettoyant au pH neutre entraînait une perte insensible en eau et une sécheresse cutanée moins importantes que celui à pH acide [87]. Des résultats similaires ont été obtenus avec un produit nettoyant formulé avec un mélange d'un tensioactif anionique, le laureth sulfate de sodium, et d'un tensioactif amphotère, la bétaine de cocamidopropyle [88]. Pour évaluer l'influence du pH d'une solution de tensioactif sur sa liaison au stratum corneum, les auteurs d'une étude ont mesuré la radioactivité résiduelle d'échantillons de stratum corneum humain traités avec des solutions de cocoyl iséthionate de sodium radiomarquées au carbone

14. Ils ont observé une liaison plus importante au stratum corneum pour les solutions à pH acide par rapport à celle à pH neutre [77].

Un des facteurs qui affecte l'interaction entre un tensioactif anionique et le stratum corneum est sa charge électrostatique à l'interface épiderme-solution. Les points isoélectriques du stratum corneum et de la kératine, qui se situent autour du pH 4-5, représentent le moment où sa charge nette est nulle (potentiel zêta). A un pH supérieur au point isoélectrique, le stratum corneum présente un excès de charges négatives et, à des valeurs inférieures au point isoélectrique, le stratum corneum présente un excès de charges positives. Lorsque la peau est exposée à des solutions dont le pH est supérieur au point isoélectrique, à pH neutre par exemple, il y aura moins de charges positives pour la fixation de tensioactifs anioniques. A l'inverse lorsque le pH est abaissé en dessous du point isoélectrique le nombre de charges positives augmente et la liaison des tensioactifs anioniques aussi. Par conséquent, en présence de lauryl sulfate de sodium, il a été observé une augmentation considérable de la valeur du potentiel zêta du stratum corneum, due à la liaison du tensioactif avec le stratum corneum.

Un produit nettoyant formulé à pH acide n'est donc pas forcément adapté pour les personnes atteintes de DA. Lorsque le produit nettoyant est composé de tensioactifs anioniques, il est préférable pour des personnes atteintes de DA d'utiliser des produits nettoyants à pH neutre ou légèrement acide.

## Conclusion

Pour les personnes atteintes de dermatite atopique, il est essentiel de privilégier des produits nettoyants qui respectent l'intégrité de leur épiderme, déjà fragilisé par des altérations de la barrière cutanée. Il est désormais bien établi que les produits sans savon, contrairement aux savons au pH alcalin, permettent de maintenir un pH plus adapté aux besoins des peaux atopiques et leur sont donc recommandés. Cependant, ces produits sans savon contiennent une grande diversité de tensioactifs, issus de plusieurs classes chimiques, chacun ayant des interactions spécifiques avec les composants de l'épiderme. Certaines classes de tensioactifs ont des interactions importantes avec les protéines épidermiques, déstructurant la couche cornée et entraînant une perte d'hydratation. D'autres, en perturbant les lipides intercornéocytaires, peuvent compromettre la fonction barrière de la peau. Il convient de conseiller aux personnes atteintes de dermatite atopique un produit nettoyant contenant des tensioactifs qui ne dénaturent pas ou peu les protéines, qui solubilisent le moins possible les lipides épidermiques, et qui est enrichi en substances humectantes, émoullientes et relipidantes.

Les tensioactifs anioniques, du fait de leurs structures chimiques et de leurs charges ioniques, dénaturent les protéines épidermiques à la différence des tensioactifs non-ioniques qui n'ont pas ou peu d'effet dénaturant. Toutefois, la classe des tensioactifs anioniques étant très diverse, certaines sous-classes sont moins dénaturantes que d'autres. Le lauryl sulfate de sodium est un tensioactif irritant, son homologue éthoxylé, le laureth sulfate de sodium, l'est un peu moins. Tous deux sont à éviter pour les peaux atopiques. Les tensioactifs anioniques que l'on peut proposer aux peaux atopiques sont les sulfonates, les sulfosuccinates, les iséthionates, et les dérivés d'acides aminés. Cependant, il est préférable de recommander un produit nettoyant ne contenant que des tensioactifs non-ioniques ou une association de tensioactifs anioniques et amphotères.

S'ils ont moins d'effets délétères sur les protéines que les tensioactifs anioniques, les tensioactifs non-ioniques et amphotères solubilisent plus les lipides de la couche cornée par rapport aux tensioactifs anioniques. Il peut alors être conseillé d'opter pour un produit nettoyant composé de différentes classes de tensioactifs afin d'équilibrer les interactions entre protéines et lipides. En outre, l'association de tensioactifs anioniques avec des tensioactifs amphotères, non-ioniques, ou des polymères diminue leur potentiel irritant. Parmi les lipides épidermiques,

les tensioactifs solubilisent surtout les acides gras : il faut donc conseiller pour les personnes atteintes de dermatite atopique des produits nettoyants enrichis en acide gras afin de compenser la perte lipidique. Le choix d'un tensioactif non-ionique limite le risque de dénaturation des enzymes impliquées dans la synthèse des céramides.

Enfin, il est préférable de s'abstenir d'utiliser un produit nettoyant au pH inférieur au pH de l'épiderme atopique s'il est composé de tensioactifs anioniques. Même si l'on pourrait penser que la diminution du pH cutané soit une bonne chose dans cette pathologie, les interactions entre les tensioactifs anioniques et l'épiderme pourraient être décuplées.

Cette thèse relève l'importance du choix pour les personnes atteintes de dermatite atopique, d'un produit nettoyant formulé avec des tensioactifs adaptés à leur épiderme, afin de limiter l'altération de la barrière cutanée.

## 5 Références

- [1] Groupe éditorial CEDEF (2005) Comprendre la peau: histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Venereol* 132:8S5–48.
- [2] Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes 2015. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>.
- [3] Simon M, Reynier M. L'EPIDERME, UNE BARRIERE SUR TOUS LES FRONTS. <https://biologiedelapeau.fr> 2016. <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>.
- [4] Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2018;145:293–301. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.12.001>.
- [5] Van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2014;1841:295–313. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.11.006>.
- [6] Duplan H, Nocera T. Hydratation cutanée et produits hydratants. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2018;145:376–84. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.03.004>.
- [7] Schmid-Wendtner M-H, Korting HC. The pH of the Skin Surface and Its Impact on the Barrier Function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006;19:296–302. <https://doi.org/10.1159/000094670>.
- [8] Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2009;136:S247–51. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)72527-X](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)72527-X).
- [9] Rippke F, Schreiner V, Schwanitz H-J. The Acidic Milieu of the Horny Layer: New Findings on the Physiology and Pathophysiology of Skin pH. *American Journal of Clinical Dermatology* 2002;3:261–72. <https://doi.org/10.2165/00128071-200203040-00004>.
- [10] Recommandations Dermatite atopique de l'enfant. VIDAL. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dermatite-atopique-de-l-enfant-1712.html> (accessed November 9, 2024).
- [11] Silverberg JI, Barbarot S, Gadkari A, Simpson EL, Weidinger S, Mina-Osorio P, Rossi AB, Brignoli L, Saba G, Guillemin I, Fenton MC, Auziere S, Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2021;126:417-428.e2. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.12.020>.
- [12] Société Française de Dermatologie. Etude Objectifs peau. Dans la peau des français. Dossier de presse 2017. <https://www.sfdermato.org/upload/presse/sfd-dossier-de-presse-dans-la-peau-des-francais-698b341f63725ea142271ed9b39e0980.pdf>
- [13] Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68:498–506. <https://doi.org/10.1111/all.12112>.
- [14] Ruenger TM. Dermatite atopique (eczéma) - Troubles dermatologiques. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-atopique-eczema>.
- [15] Conseils pour prévenir la dermatite atopique. <https://www.pharmacielafrayette.com/enseigne/blog/sante/Conseils-pour-prevenir-la-dermatite-atopique> (accessed November 8, 2024).
- [16] Dermato-info le site grand-public de la société française de dermatologie 2021. <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-de-l%E2%80%99enfant/la-dermatite-atopique>.
- [17] Site Web <https://pro.campus.sanofi.fr/dermatite-atopique/ressources/comment-evaluer-la-dermatite-atopique>.

- [18] Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. La Revue de Médecine Interne 2016;37:91–9. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.10.345>.
- [19] Dermatite atopique (Eczéma) - symptômes, causes, traitements et prévention. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique.html>.
- [20] J.F. Nicolas, A. Nosbaum, F. Berard Comprendre la dermatite atopique Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie numéro 213 Février 2012.
- [21] Wang D, Beck LA. Immunologic Targets in Atopic Dermatitis and Emerging Therapies: An Update. Am J Clin Dermatol 2016;17:425–43. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0205-5>.
- [22] Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 2017;144:S14–20. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(17\)31037-2](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(17)31037-2).
- [23] Wen H, Chen P, Chiang T, Lin S, Chuang Y, Guo Y. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. British Journal of Dermatology 2009;161:1166–72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09412.x>.
- [24] Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJD, O'regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WHI. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nat Genet 2006;38:441–6. <https://doi.org/10.1038/ng1767>.
- [25] Barbarot S. Physiopathologie de la dermatite atopique et perspectives thérapeutiques systémiques. Réalités thérapeutiques en dermato-vénéréologie 2016;256.
- [26] Lang C, Kypriotou M, Christen-Zaech S. Pathogenèse de la dermatite atopique. Rev Med Suisse 2010;246:860–5.
- [27] Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, Esnouf RM, Ubhi B, Lawrence R, Wong K, Abecasis GR, Jones EY, Harper JJ, Hovnanian A, Cookson W O.C.M. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. Nat Genet 2001;29:175–8. <https://doi.org/10.1038/ng728>.
- [28] Simon M. La dermatite atopique est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique? Revue Française d'Allergologie 2013;53:125–8. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.031>.
- [29] Levin J, Fallon Friedlander S, Del Rosso JQ. Atopic Dermatitis and the Stratum Corneum: Part 3: The Immune System in Atopic Dermatitis. J Clin Aesthet Dermatol 2013;6:37–44.
- [30] Ma CA, Stinson JR, Zhang Y, Abbott JK, Weinreich MA, Hauk PJ, Reynolds P.R, Lyons J.J, Nelson C.G, Ruffo E, Dorjbal B, Glauzy S, Yamakawa N, Arjunaraja S, Voss K, Stoddard J, Niemela J, Zhang Y, Rosenzweig SD, McElwee JJ, DiMaggio T, Matthews HF, Jones N, Stone KD, Palma A, Oleastro M, Prieto E, Bernasconi AR, Dubra G, Danielian S, Zaiat J, Marti MA, Kim B, Cooper M.A, Romberg ND, Meffre E, Gelfand EW, Snow AL, Milner JD. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. Nat Genet 2017;49:1192–201. <https://doi.org/10.1038/ng.3898>.
- [31] Lee YL, Yen JJ-Y, Hsu L-C, Kuo N-W, Su M-W, Yang M-F, Hsiao Y-P, Wang I-J, Liu F-T. Association of *STAT6* genetic variants with childhood atopic dermatitis in Taiwanese population. Journal of Dermatological Science 2015;79:222–8. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.05.006>.

- [32] Waton J. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2017;144:VS8–14. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(18\)30086-3](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(18)30086-3).
- [33] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *The Lancet* 2020;396:345–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1).
- [34] Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2016;75:1119–1125.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.017>.
- [35] Braun C, Nosbaum A. Histoire naturelle de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2019;146:12S58–66. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(20\)30015-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(20)30015-6).
- [36] Danby SG, Cork MJ. pH in Atopic Dermatitis. In: Surber C, Abels C, Maibach H, editors. *Current Problems in Dermatology*, vol. 54, S. Karger AG; 2018, p. 95–107. <https://doi.org/10.1159/000489523>.
- [37] Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI. Stratum Corneum pH in Atopic Dermatitis: Impact on Skin Barrier Function and Colonization with *Staphylococcus Aureus*. *American Journal of Clinical Dermatology* 2004;5:217–23. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405040-00002>.
- [38] Fluhr JW, Elias PM. Stratum corneum pH: Formation and Function of the ‘Acid Mantle.’ *Exog Dermatol* 2002;1:163–75. <https://doi.org/10.1159/000066140>.
- [39] Hachem J-P, Man M-Q, Crumrine D, Uchida Y, Brown B.E, Rogiers V, Roseeuw D, Feingold K.R, Elias P.M. Sustained Serine Proteases Activity by Prolonged Increase in pH Leads to Degradation of Lipid Processing Enzymes and Profound Alterations of Barrier Function and Stratum Corneum Integrity. *THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY* 2005;125:510–520.
- [40] Jensen J-M, Fölster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, Schütze S, Proksch E. Impaired Sphingomyelinase Activity and Epidermal Differentiation in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;122:1423–31. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.22621.x>.
- [41] Suwanchote S, Waitayangkoon P, Chancheewa B, Inthanachai T, Niwetbowornchai N, Edwards SW, et al. Role of antimicrobial peptides in atopic dermatitis. *Int J Dermatology* 2022;61:532–40. <https://doi.org/10.1111/ijd.15814>.
- [42] Van Smeden J, Bouwstra JA. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. In: Agner T, editor. *Current Problems in Dermatology*, vol. 49, S. Karger AG; 2016, p. 8–26. <https://doi.org/10.1159/000441540>.
- [43] Agouridas C, Bernier J-C. Les produits d’hygiène et de soins corporels. [https://www.mediachimie.org/sites/default/files/CJ-VieQuotidienne\\_5.pdf](https://www.mediachimie.org/sites/default/files/CJ-VieQuotidienne_5.pdf)
- [44] Beylot G. Les produits d’hygiène corporelle. *Actualités Pharmaceutiques* 2011;50:57–60. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(11\)71030-8](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(11)71030-8).
- [45] Louis Oldenhove de Guertechin. Surfactants: Classification. In: Barel AO, Paye M, Maibach HI, editors. *Handbook of cosmetic science and technology*. 3. ed, New York: Informa Healthcare USA; 2009, p. 769–86.
- [46] Clendennen SK, Boaz NW. Betaine Amphoteric Surfactants—Synthesis, Properties, and Applications. *Biobased Surfactants*, Elsevier; 2019, p. 447–69. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812705-6.00014-9>.
- [47] Couteau C, Coiffard L. Les produits cosmétiques à l’officine: comprendre leur composition pour bien les conseiller. Puteaux: les Éditions “Le Moniteur des pharmacies”; 2017.

- [48] Ananthapadmanabhan KP, Lips A, Vincent C, Meyer F, Caso S, Johnson A, Subramanyan K, Vethamuthu M, Rattinger G, Moore D.J. pH-induced alterations in stratum corneum properties. *International Journal of Cosmetic Science* 2003;25:103-12.
- [49] Gunathilake HMDR, Sirimanna GMP, Schürer NY. The pH of commercially available rinse-off products in Sri Lanka and their effect on skin pH. *Sri Lanka Medical Journal*. 2007 ; Volume 52(4) ; 125-129.
- [50] Blaak J, Staib P. The Relation of pH and Skin Cleansing. In: Surber C, Abels C, Maibach H, editors. *Current Problems in Dermatology*, vol. 54, S. Karger AG; 2018, p. 132–42. <https://doi.org/10.1159/000489527>.
- [51] Règlement (UE) 2023/1545 de la Commission du 26 juillet 2023 modifiant le règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la mention de substances parfumantes allergisantes sur l'étiquette des produits cosmétiques. *Journal officiel de l'Union européenne*.
- [52] Goossens A, Aerts O. Contact allergy to and allergic contact dermatitis from formaldehyde and formaldehyde releasers: A clinical review and update. *Contact Dermatitis* 2022;87:20–7. <https://doi.org/10.1111/cod.14089>.
- [53] Regard sur les cosmétiques. <https://www.regard-sur-les-cosmetiques.fr/nos-regards/les-generateurs-de-formaldehyde-une-fort-mauvaise-idee-dans-le-domaine-cosmetique-2725/> (accessed October 29, 2024).
- [54] Li Z. Modern Mild Skin Cleansing. *JCDSA* 2020;10:85–98. <https://doi.org/10.4236/jcda.2020.102009>.
- [55] Moore P, Puvvada S, Blankshtein D. Challenging the surfactant monomer skin penetration model: Penetration of sodium dodecyl sulfate micelles into the epidermis. *Journal of Cosmetic Science* 2003;54:29–46.
- [56] Lu G, Moore DJ. Study of surfactant–skin interactions by skin impedance measurements. *Intern J of Cosmetic Sci* 2012;34:74–80. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2011.00683.x>.
- [57] Morris SAV, Thompson RT, Glenn RW, Ananthapadmanabhan KP, Kasting GB. Mechanisms of anionic surfactant penetration into human skin: Investigating monomer, micelle and submicellar aggregate penetration theories. *Intern J of Cosmetic Sci* 2019;41:55–66. <https://doi.org/10.1111/ics.12511>.
- [58] Potentiel zêta. Wikipédia 2024. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Potentiel\\_z%C3%AAAta&oldid=213755104](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Potentiel_z%C3%AAAta&oldid=213755104) (accessed November 9, 2024).
- [59] Fatma I, Sharma V, Thakur RC, Kumar A. Current trends in protein-surfactant interactions: A review. *Journal of Molecular Liquids* 2021;341:117344. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117344>.
- [60] Otzen D. Protein–surfactant interactions: A tale of many states. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 2011;1814:562–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.03.003>.
- [61] Draelos ZD. Cosmeceuticals. *Dermatologic Clinics* 2019;37:107–15. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.001>.
- [62] Lemery E. Structure et physicochimie des tensioactifs, leurs impacts sur la toxicité cutanée et la fonction barrière. [Thèse] Claude Bernard-Lyon 1, 2015.
- [63] Corazza M, Lauriola M, Zappaterra M, Bianchi A, Virgili A. Surfactants, skin cleansing protagonists. *Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03349.x>.

- [64] Wilhelm K-P, Cua AB, Wolff HH, Maibach HI. Surfactant-Induced Stratum Corneum Hydration In Vivo: Prediction of the Irritation Potential of Anionic Surfactants. *Journal of Investigative Dermatology* 1993;101:310–5. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12365467>.
- [65] Prottey C, Ferguson T. Factors which determine the skin irritation potential of soaps and detergents. *JOURNAL OF THE SOCIETY OF COSMETIC CHEMISTS* 1975;26:29-46.
- [66] Ananthapadmanabhan KP, Yang L, Vincent C, Tsaor L, Vetro K, Foy V, Zhang S, Ashkenazi A, Pashkovski E, Subramanian V. A Novel Technology in Mild and Moisturizing Cleansing Liquids. *Cosmetic Dermatology* 2009;22(6)307-16.
- [67] Seweryn A. Interactions between surfactants and the skin – Theory and practice. *Advances in Colloid and Interface Science* 2018;256:242–55. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.04.002>.
- [68] Ananthapadmanabhan K p., Mukherjee S, Chandar P. Stratum corneum fatty acids: their critical role in preserving barrier integrity during cleansing. *International Journal of Cosmetic Science* 2013;35:337–45. <https://doi.org/10.1111/ics.12042>.
- [69] Imokawa G, Akasaki S, Minematsu Y, Kawai M. Importance of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin. *Arch Dermatol Res* 1989;281:45–51. <https://doi.org/10.1007/BF00424272>.
- [70] Yanase K, Hatta I. Disruption of human stratum corneum lipid structure by sodium dodecyl sulphate. *Intern J of Cosmetic Sci* 2018;40:44–9. <https://doi.org/10.1111/ics.12430>.
- [71] Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004;17:16–25. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04S1002.x>.
- [72] Wilhelm K-P. Effects of Surfactants on Skin Hydration I. In: Surber C, Elsner P, Bircher AJ, editors. *Current Problems in Dermatology*, vol. 22, S. Karger AG; 1995, p. 72–9. <https://doi.org/10.1159/000424235>.
- [73] Blake-Haskins J, Scala D, Rhein L, Robbins C. Predicting surfactant irritation from the swelling response of a collagen film. *Journal of the society of cosmetic chemists* 37 (1986): 199-210.
- [74] Cohen L, Martin M, Soto F, Trujillo F, Sanchez E. The Effect of Counterions of Linear Alkylbenzene Sulfonate on Skin Compatibility. *J Surfact & Detergents* 2016;19:219–22. <https://doi.org/10.1007/s11743-015-1765-8>.
- [75] Ghosh S, Ray A, Pramanik N. Self-assembly of surfactants: an overview on general aspects of amphiphiles. *Biophysical chemistry* 2020; 265 <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2020.106429>.
- [76] Tsubone K, Ogawa T, Mimura K. Surface and aqueous properties of anionic gemini surfactants having dialkyl amide, carboxyl, and carboxylate groups. *Journal of surfactants and detergents* 2003.
- [77] Ananthapadmanabhan KP, Yu KK, Meyers CL, Aronson MP. Binding of surfactants to stratum corneum. *JOURNAL OF THE SOCIETY OF COSMETIC CHEMISTS* 1996; 47: 185-200.
- [78] Okasaka M, Kubota K, Yamasaki E, Yang J, Takata S. Evaluation of anionic surfactants effects on the skin barrier function based on skin permeability. *Pharmaceutical Development and Technology* 2019;24:99–104. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1425885>.

- [79] Kawai M, Imokawa G. The induction of skin tightness by surfactant. *Journal of the society of cosmetic chemists* Volume 35, 147-156 (May/June 1984).
- [80] Hall-Manning TJ, Holland GH, Rennie G, Revell P, Hines J, M.D. Barratt, Basketter D.A. Skin irritation potential of mixed surfactant systems. *Food and Chemical Toxicology* 1998;36:233–8. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(97\)00144-0](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(97)00144-0).
- [81] Lee CH, Kawasaki Y, Maibach HI. Effect of surfactant mixtures on irritant contact dermatitis potential in man: sodium lauroyl glutamate and sodium lauryl sulphate. *Contact Dermatitis* 1994;30:205–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb00644.x>.
- [82] Dillarstone A, Paye M. Antagonism in concentrated surfactant systems. *Contact Dermatitis* 1993; 28:198 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03398.x> n.d.
- [83] Draelos Z, Hornby S, Walters RM, Appa Y. Hydrophobically modified polymers can minimize skin irritation potential caused by surfactant-based cleansers. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2013;12:314. <https://doi.org/10.1111/jocd.12061>.
- [84] Bujak T, Zagórska-Dziok M, Nizioł-Łukaszewska Z. Complexes of Ectoine with the Anionic Surfactants as Active Ingredients of Cleansing Cosmetics with Reduced Irritating Potential. *Molecules* 2020;25:1433. <https://doi.org/10.3390/molecules25061433>.
- [85] Mukherjee S, Edmunds M, Lei X, Ottaviani MF, Ananthapadmanabhan KP, Turro NJ. Original Contribution: Stearic acid delivery to corneum from a mild and moisturizing cleanser. *J of Cosmetic Dermatology* 2010;9:202–10. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2010.00510.x>.
- [86] Wei T, Geijer S, Lindberg M, Berne B, Törmä H. Detergents with different chemical properties induce variable degree of cytotoxicity and mRNA expression of lipid-metabolizing enzymes and differentiation markers in cultured keratinocytes. *Toxicology in Vitro* 2006;20:1387–94. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.06.002>.
- [87] Ananthapadmanabhan K, Leyden J, Hawkins S. Recent Advances in Mild and Moisturizing Cleansers. *Journal of Drugs in Dermatology* 2019;18:80–8.
- [88] Hawkins S, Dasgupta BR, Ananthapadmanabhan KP. Role of pH in skin cleansing. *International Journal of Cosmetic Science* 2021;43:474–83. <https://doi.org/10.1111/ics.12721>.



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,  
De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,  
De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

## Résumé

Les savons, naturellement alcalins, perturbent la barrière cutanée déjà affaiblie des personnes atteintes de dermatite atopique. Cependant, il existe des produits nettoyants sans savon et à pH neutre ou physiologique. Ces produits visent à nettoyer efficacement tout en minimisant les effets négatifs sur l'épiderme atopique. Les tensioactifs contenus dans ces différents produits ne sont pas équivalents, bien au contraire. Certains, à l'instar des savons, ne devraient pas se retrouver dans les salles de bain des personnes atopiques. Le rôle du pharmacien est de proposer un produit nettoyant adapté à la peau d'une personne atteinte de dermatite atopique. Il convient pour cela de connaître les différentes classes de tensioactifs et leurs interactions avec l'épiderme, afin de conseiller un produit ayant le moins d'effets néfastes sur la barrière cutanée.

### Mots-clés :

- Dermatite atopique
- pH
- Barrière cutanée
- Savons
- Produits nettoyants
- Syndet
- Interactions tensioactifs-épiderme
- Micelles
- Perte insensible en eau
- Tensioactif