

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2016

THÈSE 2016 / TOU3 / 2068

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par Diane BAYLÉ
Le 02 décembre 2016 à Toulouse

**L'ATOPIE DU JEUNE ENFANT
ET SA PRISE EN CHARGE EN DERMATOLOGIE**

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Cendrine CABOU

Jury

Président : Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA

1^{er} assesseur : Madame le Docteur Cendrine CABOU

2^{ème} assesseur : Madame le Docteur Françoise PUECH

3^{ème} assesseur : Madame le Docteur Fanny BERGOT



REMERCIEMENTS

A mes parents,

Pour votre soutien pendant ces six dernières années d'études en Pharmacie.
Pour m'avoir fait confiance et avoir respecté mes choix d'études et professionnels – mon année à HEC, mon VIE en Belgique.
J'espère que vous êtes fiers de moi et que vous le serez encore longtemps !

A Marianne,

Tu t'extasiais d'effroi devant tous ces polys de pharmacie qui s'empilaient sur mon bureau d'année en année. Celui-ci en sera le dernier, le point final. Je suis fière de ce que tu as accompli – et continues d'accomplir – dans tes études. J'espère que tu seras aujourd'hui tout aussi fière de ta grande sœur !

A Mamie Jacqueline et Papi Loulou,

Pour votre amour inconditionnel, votre soutien constant et vos encouragements permanents.
Ca y est, première petite-fille pharmacienne !

A 할머니 et 할아버지,

2016 est une année forte car j'ai quitté la France pour la Belgique, 2016 est une année forte car tu nous as quittés 할아버지 en février. Mais 2016 sera une belle année car en ce mois de décembre, ta 보배 a abouti ses six années d'études scientifiques. Et j'espère que de là-haut, tu seras fier de moi.
할머니, 할아버지, 사랑해요.

A Charlotte et Clémence,

Pour votre soutien et vos encouragements lors de la rédaction de cette thèse.
Pour votre belle amitié, qui reste intacte malgré les années qui passent et la distance qui nous sépare (Toulouse – Strasbourg – Bruxelles, ce n'est pas si loin que ça !).

REMERCIEMENTS

A mes juges,

Madame le Docteur Cendrine CABOU,

Maître de Conférences en Physiologie

Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse – Laboratoire de Physiologie humaine

Docteur en Pharmacie, Docteur de l'Université

Pour avoir accepté de diriger ma thèse malgré nos contraintes de temps et de distance,

Pour vos enseignements dispensés au sein de la Faculté de Pharmacie, qui ont nourri mon projet professionnel, qui m'ont permis de me faire une place dans l'Industrie Dermo-cosmétique, et qui m'épaulent au quotidien dans mon poste de pharmacien-marketeur,

Pour votre grande pédagogie et votre forte implication auprès de vos étudiants,

Pour votre disponibilité et votre compréhension,

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de toute ma gratitude.

Madame le Docteur Françoise PUECH,

Titulaire à Cologne (Gers)

Docteur en Pharmacie

Ma chère Fanchon,

Pour ta bonne humeur et ton vif enthousiasme lorsque tu as accepté de lire et juger ma thèse,

J'ai fort pensé à toi en la rédigeant et j'espère qu'elle te sera utile dans ta pratique officinale,

Sois assurée de ma plus profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Fanny BERGOT,

Praticien hospitalier
Centre Hospitalier de Millau
Docteur en Pharmacie

Pour m'avoir fait l'immense plaisir et honneur de siéger dans mon jury de thèse,
Pour avoir été mon mentor pendant ces trois mois de stage hospitalier au sein du
Service Dermatologie de l'Hôpital Larrey,
Pour ta joie de vivre et cet enthousiasme qui ne te quittent jamais,
Pour ta grande pédagogie et tout ce que tu m'as appris et transmis,
Tu fais partie des personnes qui ont marqué mon cursus en Pharmacie.
Cette expérience hospitalière – fort enrichissante – restera à jamais une étape clé
dans ma construction professionnelle,
Sois assurée de mon plus grand respect et de ma sincère sympathie.

A mon Président de Thèse,

Madame le Professeur Sophie GIROD-FULLANA

Professeur en Pharmacie Galénique
CIRIMAT - UMR 5085 UPS-INPT-CNRS - Institut Carnot
Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse – Laboratoire de Pharmacie
galénique
Docteur en Pharmacie

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ma thèse et d'en présider la
soutenance,
Pour vos enseignements dispensés à la Faculté de Pharmacie et qui me sont
aujourd'hui très précieux dans mon quotidien de pharmacien industriel,
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes plus
profonds remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES ILLUSTRATIONS	10
LISTE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	12
PREMIERE PARTIE : ATOPIE, EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE PREDISPOSITION DE LA DERMATITE ATOPIQUE	14
CHAPITRE I – ATOPIE ET MARCHE ATOPIQUE	14
SECTION I – DEFINITION DE L’ATOPIE SELON LA NOMENCLATURE DE L’ALLERGIE.....	14
SECTION II – LA « MARCHE ATOPIQUE », HISTOIRE NATURELLE DES MANIFESTATIONS ATOPIQUES ...	15
A – Définition de la marche atopique	15
B – La marche atopique, un concept controversé.....	18
C – Mécanismes biologiques potentiels de la marche atopique.....	21
CHAPITRE II – LA DERMATITE ATOPIQUE : EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE PREDISPOSITION	24
SECTION I – EPIDEMIOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	24
SECTION II – FACTEURS DE PREDISPOSITION DE LA DERMATITE ATOPIQUE	26
A – Facteurs génétiques	26
1 – Facteurs génétiques impliqués dans la barrière cutanée.....	27
2 – Facteurs génétiques impliqués dans le système immunitaire	28
B – Facteurs environnementaux.....	30
1 – Mode de vie.....	30
2 – Expositions environnementales	31
3 – Nutrition	36
CHAPITRE III – LA PEAU DU NOURRISSON ET SES PARTICULARITES	39
SECTION I – STRUCTURE DE LA PEAU	40
SECTION II – FONCTIONS DE LA PEAU	40
A – Perte insensible en eau	40
B – Absorption cutanée	41
C – Protection contre les micro-organismes	42
DEUXIEME PARTIE : PATHOGENESE, MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ LE JEUNE ENFANT	45
CHAPITRE I – PATHOGENESE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	45
SECTION I – ALTERATION DE LA BARRIERE CUTANEE.....	45
A – Dysfonctionnements de la barrière cutanée	46
1 - Déficit en filagrine dans les cornéocytes	46

2 – Déficit en lipides dans le ciment intercornéocytaire	47
3 – Augmentation de la desquamation des cornéocytes	48
B – Interactions gènes / facteurs environnementaux dans l'altération de la barrière cutanée	49
1 – Savons et détergents.....	49
2 – Acariens et staphylocoque doré	51
SECTION II – DYSFONCTIONNEMENTS DE L'IMMUNITE INNEE ET ACQUISE	52
A – Anomalies de l'immunité acquise.....	53
1 – Activation biphasique des lymphocytes T, d'un profil Th2 à un profil Th1.....	53
2 – Surexpression des récepteurs FcεRI à la surface des cellules présentatrices d'antigène	55
3 – Réactions aberrantes des kératinocytes.....	56
B – Anomalies de l'immunité inné	56
CHAPITRE II – MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE	58
SECTION I – FORME CLINIQUE CLASSIQUE DE LA DERMATITE ATOPIQUE	58
A – La phase du nourrisson (de 0 à 2 ans)	58
B – La phase de l'enfant (de 2 ans à 12 ans).....	61
C – La phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans).....	62
SECTION II – FACTEURS AGGRAVANTS DE LA DERMATITE ATOPIQUE	63
A – Substances irritantes	63
B – Aéroallergènes.....	64
C – Trophallergènes des produits alimentaires.....	64
D – Agents pathogènes microbiens	64
SECTION III – COMPLICATIONS DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	65
A – Surinfections cutanées bactériennes et virales.....	65
1 – Staphylococcus aureus	65
2 – Herpès simplex virus (HSV-1 essentiellement).....	66
B – Eczéma de contact.....	66
C – Retard de croissance	67
CHAPITRE III – DIAGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE	67
SECTION I – CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	68
A – Critères diagnostiques historiques d'Hanifin et Rajka.....	68
B – Critères diagnostiques simplifiés de la United Kingdom Working Party.....	71
SECTION II – DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	72
A – Autres dermatoses.....	72
1 – Dermite séborrhéique.....	72
2 – Eczéma de contact	73
3 – Psoriasis	73
4 – Dermatite atopiforme	73
B – Infections	74
C – Déficits immunitaires.....	74
SECTION III – SCORES DE GRAVITE	74
A – SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)	75
B – EASI (Eczema Area and Severity Index).....	78
C – POEM (Patient-Oriented Eczema Measure).....	78
SECTION IV – ECHELLES DE QUALITE DE VIE	79

A – IDQOL (Infants’ Dermatitis Quality Of Life index)	79
B – DFIQ (Dermatitis Family Impact Questionnaire)	80
SECTION V – PLACE DES TESTS ALLERGOLOGIQUES DANS LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE.....	81
A – Indications des explorations allergologiques	81
B – Tests allergologiques disponibles	82
1 – Prick-tests cutanés	82
2 – Dosage des IgE sériques spécifiques	83
3 – Tests épicutanés (patch-tests)	83
4 – Régime d’éviction alimentaire à visée diagnostique	84
5 – Test de provocation orale (TPO)	84

TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE ET PREVENTION DE LA DERMATITE ATOPIQUE

CHEZ LE JEUNE ENFANT **86**

CHAPITRE I – PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ LE JEUNE ENFANT **86**

SECTION I – TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX POUR LES DERMATITES ATOPIQUES LEGERES A MODEREES.....	86
A – Dermocorticoïdes (corticostéroïdes topiques)	86
1 – Molécules disponibles.....	87
2 – Effets indésirables	88
3 – Modalités d’utilisation	90
B – Inhibiteurs de la calcineurine	94
1 – Molécules disponibles.....	95
2 – Effets indésirables	95
3 – Modalités d’utilisation	96
C – Antihistaminiques	97
D – Anti-infectieux.....	98
SECTION II – TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX D’EXCEPTION POUR LES DERMATITES ATOPIQUES SEVERES.....	99
A – Définition de la dermatite atopique sévère	99
B – Thérapeutiques à envisager.....	100
1 – Photothérapie.....	100
2 – Ciclosporine.....	101
3 – Autres immunosuppresseurs	102
4 – Corticothérapie générale	103
5 – Antileucotriènes	103
SECTION III – MESURES ADJUVANTES	104
A – Emollients.....	104
1 – Efficacité des émollissants	104
2 – Emollients disponibles	105
3 – Modalités d’utilisation	106
4 – Conseils aux enfants et à leurs parents	107
B – Mesures d’hygiène et vestimentaires	107
C – Prise en charge psychologique	109
D – Autres mesures adjuvantes non validées	110
1 – Cures thermales.....	110

2 – Médecines d'exercice particulier.....	110
SECTION IV – EDUCATION THERAPEUTIQUE DU PATIENT (ETP).....	111
A – Objectifs de l'éducation thérapeutique.....	111
B – Modalités de l'éducation thérapeutique.....	112
1 – Cadre juridique	112
2 – Les 4 étapes d'un programme d'éducation thérapeutique	113
C – L'Ecole de l'Atopie, une déclinaison de l'éducation thérapeutique	115
D – Journée nationale de formation sur l'ETP dans la dermatite atopique	115
SECTION V – AUTRES MODALITES D'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT.....	116
A – Pharmaciens et conseils en officine.....	116
B – Association de patients et Fondation pour la Dermatite Atopique	118
CHAPITRE II – PREVENTION DE LA DERMATITE ATOPIQUE	119
SECTION I – PREVENTION PRIMAIRE	120
A – Probiotiques et prébiotiques.....	120
B – Endotoxines : animaux de la ferme et lait non pasteurisé.....	122
C – Animaux domestiques	122
D – Infections	123
E – Antibiotiques	123
F – Modifications de régime alimentaire	123
1 – Régime alimentaire maternel.....	124
2 – Laits infantiles	124
3 – Allaitement maternel.....	125
G – Les émoullients, une nouvelle approche en prévention primaire	126
SECTION II – PREVENTION SECONDAIRE	127
A – Traitements anti-inflammatoires « proactifs ».....	128
B – Emoullients.....	128
CONCLUSION	131
BIBLIOGRAPHIE	133
SUMMARY	139

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Tracé du profil de prévalence de la dermatite atopique, de l'asthme et de la rhinite allergique issu de deux cohortes de nouveau-nés.....	16
Figure 2. Résultats de multi-morbidités de la dermatite atopique, de l'asthme et de la rhinite allergique, issus de l'étude de cohorte allemande MAS	17
Figure 3. Profils de co-manifestations des maladies atopiques mis en évidence dans les études longitudinales de cohortes de naissance MAAS et ALSPAC.....	20
Figure 4. Proposition d'un mécanisme pour expliquer la progression de la marche atopique	22
Figure 5. Lésions de dermatite atopique typiquement situées sur le visage d'un nourrisson	60
Figure 6. Fiche d'évaluation du score SCORAD selon la <i>European Task Force on Atopic Dermatitis</i>	77

Tableau 1. Comparaison de la structure de la peau entre le prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte.....	40
Tableau 2. Absorption cutanée du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant, comparée à l'adulte.....	42
Tableau 3. Colonisation bactérienne chez le nouveau-né en fonction de la zone du corps.	43
Tableau 4. Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après Hanifin et Rajka	70
Tableau 5. Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après la <i>United Kingdom Working Party</i>	71
Tableau 6. Dermocorticoïdes indiqués dans le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant, répertoriés par classe d'activité selon l'AMM française.	88

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ALSPAC** : Avon Longitudinal Study of Parents and Children
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ARS** : Agence Régionale de Santé
- CHU** : Centre hospitalier universitaire
- DFIQ** : Dermatitis Family Impact Questionnaire
- EASI** : Eczema Area and Severity Index
- ETP** : Education Thérapeutique du Patient
- HAS** : Haute Autorité de Santé
- HPST** : Hôpital, patients, santé et territoire
- IDEC** : Inflammatory dendritic epidermal cells
- IDQOL** : Infants' Dermatitis Quality Of Life
- Ig(E)** : Immunoglobuline d'isotype E
- IL** : Interleukine
- ISAAC** : *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*
- LEKTI** : Lymphoepithelial Kazal-type 5 serine protease inhibitor
- MAAS** : Manchester Asthma and Allergy Study
- MAS** : Multicentre Allergy Study
- NMF** : Natural Moisturizing Factor
- OMS** : Organisation mondiale de la Santé
- POEM** : Patient-Oriented Eczema Measure
- SCORAD** : SCORing Atopic Dermatitis
- SPINK5** : Serine Protease Inhibitor Kazal-Type 5
- SCCE** : Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme
- Th1/Th2** : Lymphocyte T helper de type 1 ou de type 2
- TPO** : test de provocation orale
- TSLP** : Thymic Stromal Lymphopoietin
- WAO** : World Allergy Organization

INTRODUCTION

Lorsque l'on évoque l'atopie, nous sommes nombreux à l'associer directement et exclusivement à la dermatite atopique. Or, il s'agit d'un terme beaucoup plus générique qui englobe deux autres pathologies allergiques – l'asthme bronchique allergique et la rhinoconjonctivite allergique. Ces trois maladies atopiques sont par ailleurs fortement liées les unes aux autres. A titre d'exemple, ne connaissez-vous pas un enfant ayant souffert d'eczéma pendant sa petite enfance, et qui a par la suite développé un asthme à l'âge scolaire ? Cet enfant sera très certainement sujet à une rhinoconjonctivite allergique – telle que le rhume des foins – à l'âge adulte. Cette progression dans le temps de ces trois maladies allergiques constitue la « marche atopique », dont le point de départ est souvent la dermatite atopique.

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique affectant la peau et caractérisée par un prurit intense. Elle évolue par poussées aiguës qui s'alternent avec des phases de rémission plus ou moins longues. Il s'agit de la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquemment rencontrée chez le nourrisson et l'enfant. De fait, la dermatite atopique atteint essentiellement les enfants : dans près de 90% des cas, la maladie débute pendant l'enfance, au cours des cinq premières années de vie.

La dermatite atopique est une maladie excessivement banalisée et souvent sous-estimée par la population générale. En effet, contrairement aux cancers ou encore aux maladies cardiovasculaires, la dermatite atopique n'induit pas de mortalité et touche essentiellement les enfants. Or, elle est un problème de santé publique plus important qu'on ne le croit. Nous avons affaire à une pathologie mondiale, en pleine croissance, qui touche aussi bien les pays industrialisés que les pays en développement. Son incidence a été multipliée par trois au cours des dernières décennies et sa prévalence varie entre 10% à 20% chez l'enfant, dans les pays industrialisés. Aussi, contrairement à certaines idées reçues, elle porte un fardeau économique comparable à celui de l'asthme. Par ailleurs, le stress des familles inhérent aux soins apportés à leur enfant eczémateux est supérieur à celui des enfants atteints d'un diabète de type I. Enfin, l'altération de la qualité de vie au cours d'une dermatite atopique sévère est égale voire supérieure à celle de l'asthme et du diabète – pathologies plus graves en termes de morbidité.

Les connaissances dans le domaine de la dermatite atopique semblent acquises. En effet, les traitements par dermocorticoïdes ont fait leurs preuves depuis de nombreuses années ; les manifestations cliniques sont quant à elles parfaitement caractérisées. Néanmoins, nous avons affaire à une pathologie complexe et multifactorielle dont beaucoup de composantes demeurent inconnues, insuffisamment documentées voire controversées. Les facteurs de prédisposition de la maladie sont majoritairement hypothétiques ; beaucoup reste à découvrir dans le domaine de la génétique. Certains mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la maladie sont encore inconnus. Aussi, il est étonnant de voir que les pratiques thérapeutiques divergent d'un praticien à l'autre, suscitant ainsi la crainte des patients, alimentant les croyances infondées telles que la corticophobie et mettant à mal l'adhésion aux traitements. Enfin, la littérature regorge de mesures de prévention, étudiées depuis des décennies, mais aucune n'est encore validée à ce jour.

Banale aux premiers abords, la dermatite atopique est en réalité un sujet passionnant, tant il reste à découvrir ! Elle touche au quotidien le pharmacien d'officine, mais aussi le pharmacien hospitalier ainsi que le pharmacien industriel exerçant dans les laboratoires dermocosmétiques. Cette thèse a pour objectif de dresser un état des lieux des connaissances actuelles – qu'elles soient validées ou encore à l'état d'hypothèses, des dernières avancées dans ce domaine et des nouvelles pistes de recherche. J'ai également souhaité mettre en exergue les grandes études publiées sur la dermatite atopique et mondialement reconnues, ainsi que les dernières recommandations officielles issues de la conférence de consensus de la dermatite atopique qui s'est tenue en 2005 sous les auspices de la Société Française de Dermatologie. Dans un premier temps, nous replacerons la dermatite atopique dans son contexte plus général qu'est l'atopie, puis nous dresserons son tableau épidémiologique et ses facteurs de prédisposition. Après s'être intéressés aux particularités de la peau du nourrisson, nous présenterons dans un second temps les mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la maladie, ses manifestations cliniques chez le nourrisson et l'enfant, puis les modalités de son diagnostic. Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous passerons en revue les thérapeutiques et mesures adjuvantes actuellement disponibles, ainsi que les mesures de prévention primaire et secondaire de la maladie.

La dermatite atopique touchant essentiellement les enfants, cette thèse abordera cette pathologie principalement sous l'angle du nourrisson et du jeune enfant.

PREMIÈRE PARTIE :

ATOPIE, ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE PRÉDISPOSITION DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Chapitre I – Atopie et marche atopique

Le terme « atopie » dérive du mot grec *atopia* qui signifie « étrangeté », « état de ce qui n'est pas à sa place ». Il a été introduit pour la première fois en 1923 par les médecins Arthur Coca et Robert Cooke [1]. L'atopie est souvent et exclusivement associée à la dermatite atopique. Or, ce terme englobe également d'autres maladies atopiques telles que l'asthme bronchique allergique et la rhinoconjonctivite allergique. Ainsi, ce premier chapitre vise à replacer la dermatite atopique dans son contexte plus général qu'est l'atopie.

Dans cette thèse, nous utiliserons indifféremment les termes « dermatite atopique », « eczéma atopique » et « eczéma » comme synonymes, selon les recommandations de la *World Allergy Organization* (WAO) [2].

Section I – Définition de l'Atopie selon la nomenclature de l'Allergie

La terminologie de l'allergie et des maladies allergiques associées est complexe. En 2013, la *World Allergy Organization* (WAO) a mis en place une nomenclature mondiale et standardisée de l'allergie, afin de permettre une communication claire et consensuelle entre les professionnels de santé [2].

Selon la WAO, l'allergie correspond à une réaction d'hypersensibilité initiée par des mécanismes immunologiques spécifiques. Elle peut être médiée par des anticorps ou par des cellules. Les anticorps mis en jeu dans l'allergie sont généralement d'isotype IgE – on parle alors d'allergie à médiation IgE. Une réaction allergique peut également être médiée par des anticorps d'isotype IgG [2].

L'atopie est définie comme une prédisposition personnelle et/ou familiale à développer une sensibilisation marquée par la production d'anticorps IgE, en réponse à des expositions banales à des antigènes environnementaux qualifiés d'allergènes. Ces sensibilisations surviennent habituellement pendant l'enfance ou l'adolescence. Cette définition suggère, d'une part, que tout le monde est exposé à

ces allergènes mais seule une minorité d'individus développe une réponse IgE contre ceux-ci. D'autre part, cela signifie que la sensibilisation à médiation IgE est une condition nécessaire pour pouvoir employer le terme d'atopie. Cette sensibilisation peut être mise en évidence par un test cutané ou par la mesure du taux d'IgE dans le sérum. Néanmoins, un test cutané positif ou un taux d'IgE sériques totales élevé ne représente pas un critère diagnostique exclusif de l'atopie [2]. En effet, d'autres affections peuvent être à l'origine d'une élévation des IgE sériques totales, telles que certaines parasitoses (helminthiases), des déficits immunitaires (maladie de Hodgkin¹), la lèpre ou encore le syndrome néphrotique² [3].

Suite à une sensibilisation aux allergènes environnementaux, les individus atopiques sont susceptibles de développer des symptômes cutanés et/ou respiratoires. Ces signes sont les manifestations cliniques respectives de la dermatite atopique, de l'asthme bronchique allergique et de la rhinoconjonctivite allergique. Ces trois maladies atopiques sont traditionnellement regroupées sous le concept de « marche atopique ».

Section II – La « marche atopique », histoire naturelle des manifestations atopiques

A – Définition de la marche atopique

La marche atopique, également appelée marche allergique, réfère à l'histoire naturelle des manifestations atopiques. Elle est caractérisée par la progression typique dans le temps de diverses réponses à médiation IgE et de leurs symptômes cliniques associés. Ces derniers se manifestent généralement dès la première année de vie, peuvent persister pendant des années voire des décennies, et régressent spontanément avec l'âge dans la majorité des cas [4].

L'atopie revêt deux grands types de manifestations : des manifestations cutanées d'une part, et des manifestations respiratoires d'autre part. Les maladies atopiques regroupent ainsi la dermatite atopique, l'asthme bronchique allergique et la

¹ Affection cancéreuse touchant essentiellement les ganglions lymphatiques et les autres organes lymphoïdes (rate, foie) sous forme de lymphome.

² Syndrome caractérisé par une protéinurie abondante, une hypoprotidémie, une hyperlipidémie et des œdèmes, qu'on rencontre notamment au cours des néphropathies glomérulaires.

rhinoconjonctivite allergique. Les manifestations de l'atopie sont donc variées mais fortement intriquées. En effet, un même individu prédisposé à l'atopie est fréquemment sujet à plusieurs manifestations atopiques. La dermatite atopique est associée à un asthme allergique dans 50% des cas et à une rhinite allergique dans deux tiers des cas [5]. Outre cette multi-morbidité, la singularité de cette association des maladies atopiques réside dans l'ordre chronologique selon lequel elles se manifestent. Cette succession temporelle, qui est âge-dépendante, est en effet typique : le nourrisson est d'abord sujet à la dermatite atopique, puis l'asthme se manifeste chez l'enfant d'âge préscolaire ou en début de scolarité, suivi de la rhinite allergique chez le grand enfant [6].

Le concept de marche atopique est appuyé, entre autres, par des approches purement épidémiologiques basées sur la prévalence des maladies atopiques à l'échelle d'une population. Il a ainsi été observé que la prévalence de la dermatite atopique est particulièrement élevée en début de vie ; elle est ensuite suivie d'une augmentation de la prévalence de l'asthme allergique, elle-même associée à une élévation subséquente de la prévalence de la rhinite allergique [7, 8]. Ces approches épidémiologiques reflètent bien le caractère chronologique de la marche atopique.

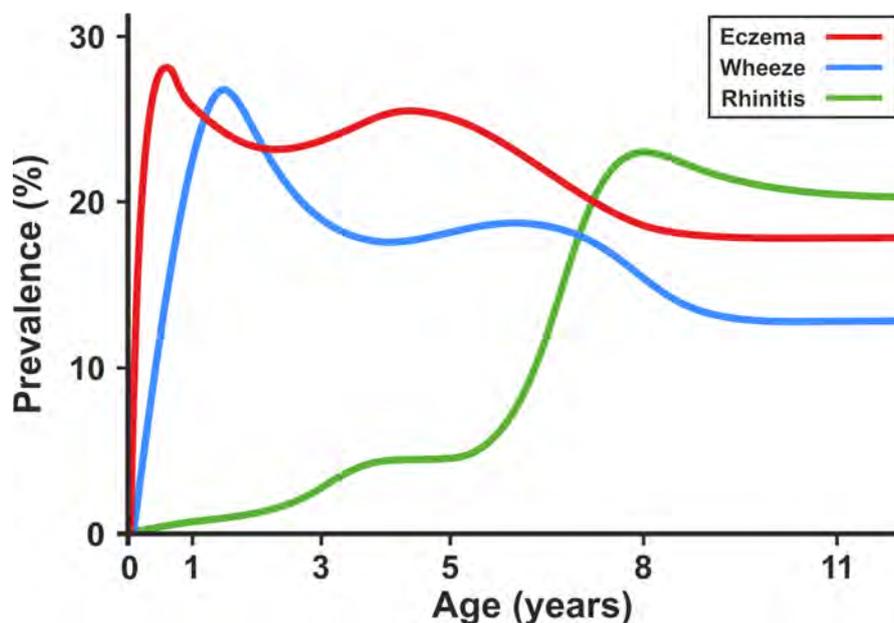


Figure 1. Tracé du profil de prévalence de la dermatite atopique (*eczema*), de l'asthme (*wheeze*) et de la rhinite allergique (*rhinitis*) issu de deux cohortes de nouveau-nés, la cohorte *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)* et la cohorte *Manchester Asthma and Allergy Study (MAAS)* – 9081 enfants au total [7, 8].

Le concept de marche atopique est également soutenu par de nombreuses études longitudinales, ces dernières étant les plus pertinentes compte tenu du caractère séquentiel de la marche atopique. Ainsi, pas moins de 17 études longitudinales publiées entre 1950 et 2013 ont mis en évidence une ou plusieurs associations statistiquement significatives entre une dermatite atopique précoce et le développement subséquent d'autres maladies atopiques [9]. Parmi ces études, la plus connue et fréquemment citée est l'étude longitudinale prospective allemande *Multicentre Allergy Study* (MAS) [10]. Il s'agit de la première étude de cohorte à avoir examiné la multi-morbidité de la dermatite atopique, de l'asthme allergique et de la rhinite allergique chez des nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 20 ans. Cette étude a mis en évidence l'association des maladies atopiques et leur progression temporelle, les multi-morbidités allergiques devenant de plus en plus fréquentes avec l'âge [11].

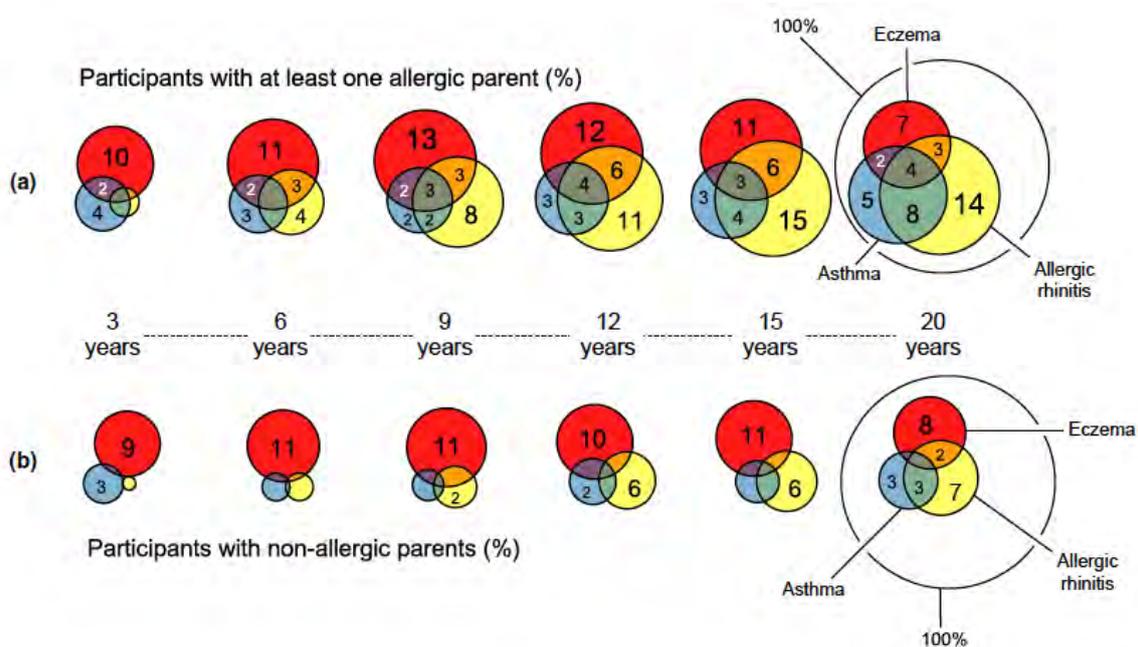


Figure 2. Résultats de multi-morbidités de la dermatite atopique, de l'asthme allergique et de la rhinite allergique, issus de l'étude de cohorte allemande MAS [11].

(a) Pourcentage de participants ayant des parents allergiques, (b) Pourcentage de participants ayant des parents non-allergiques. Multi-morbidité de l'asthme allergique, de la dermatite atopique et de la rhinite allergique jusqu'à l'âge de 20 ans (n= 941), par antécédent d'allergie et par âge.

Première manifestation clinique de l'atopie, la dermatite atopique semble jouer un rôle clé dans la progression de la marche atopique. Néanmoins, sa relation exacte aux autres maladies atopiques demeure inconnue. Nous savons aujourd'hui que la

dermatite atopique représente un facteur de risque majeur pour le développement subséquent d'un asthme allergique et d'une rhinite allergique. Il a été observé que plus la dermatite atopique est sévère et de déclenchement précoce, plus le risque de développer un asthme allergique est important. En effet, environ 70% des patients présentant une dermatite atopique sévère développent un asthme allergique, contre 20 à 30% des patients ayant un eczéma modéré et environ 8% dans la population générale saine [16]. Seules les formes les moins graves de la maladie ne débouchent ni sur un asthme allergique ni sur une rhinite allergique [12]. Néanmoins, il n'existe pas de preuve définitive démontrant un lien de causalité direct entre la dermatite atopique et les manifestations atopiques respiratoires – l'asthme allergique et la rhinite allergique.

Bien que les diverses maladies atopiques soient étroitement liées, la nature exacte de la relation entre la dermatite atopique, l'asthme allergique et la rhinite allergique est encore débattue. Il semblerait qu'elle soit plus complexe que la simple progression chronologique d'une manifestation atopique vers une autre [11]. Alors que certains auteurs soutiennent cette progression temporelle de la marche atopique dont le point d'entrée serait la dermatite atopique, d'autres remettent en question ce concept de marche atopique.

B – La marche atopique, un concept controversé

La marche atopique est un paradigme qui a été essentiellement établi sur l'observation clinique de la progression des manifestations atopiques, au cours d'études longitudinales et d'analyses épidémiologiques [11]. Cette association temporelle, qui lie la dermatite atopique à une progression vers l'asthme allergique et la rhinite allergique, apparaît alors comme évidente. Néanmoins, il n'est pas définitivement prouvé que la marche atopique repose sur une relation causale stricte entre les différentes manifestations atopiques. Aussi, rien ne démontre avec certitude que la dermatite atopique est la cause du développement subséquent de l'asthme allergique et de la rhinite allergique [7].

Au cours de ces dernières décennies, il a été largement observé que les signes cliniques de la dermatite atopique surviennent souvent en début de vie, tandis que les symptômes de l'asthme allergique et de la rhinite allergique apparaissent plus tard. Cette observation a mené à la conclusion générale que la dermatite atopique est le « point d'entrée » causal dans le développement subséquent des maladies

atopiques respiratoires. Ainsi, elle a encouragé un grand nombre d'auteurs à concentrer leurs recherches sur la mise en évidence d'un mécanisme de causalité pour expliquer la progression temporelle typique de la marche atopique. Or, ce mécanisme de causalité demeure hypothétique et certains auteurs remettent en question cette évolution temporelle caractéristique de la marche atopique.

Comme exposé précédemment, deux études longitudinales de cohortes de naissance – les études MAAS et ALSPAC – ont mis en évidence le caractère chronologique de la marche atopique à l'échelle d'une population. Néanmoins, analysés par la suite à l'échelle de l'individu, les résultats sont tout autres. En effet, huit profils distincts – décrivant différentes co-manifestations de la dermatite atopique, de l'asthme allergique et de la rhinite allergique – ont été observés. Au final, seuls 3,1% des enfants ont présenté un profil similaire à celui de la marche atopique, c'est-à-dire une dermatite atopique précoce et un asthme allergique suivis d'une rhinite allergique. Dans les autres profils, seules une ou deux des trois manifestations atopiques étaient présentes. Cela signifie que la majorité des enfants atopiques n'ont pas suivi la progression temporelle typique de la marche atopique [7].

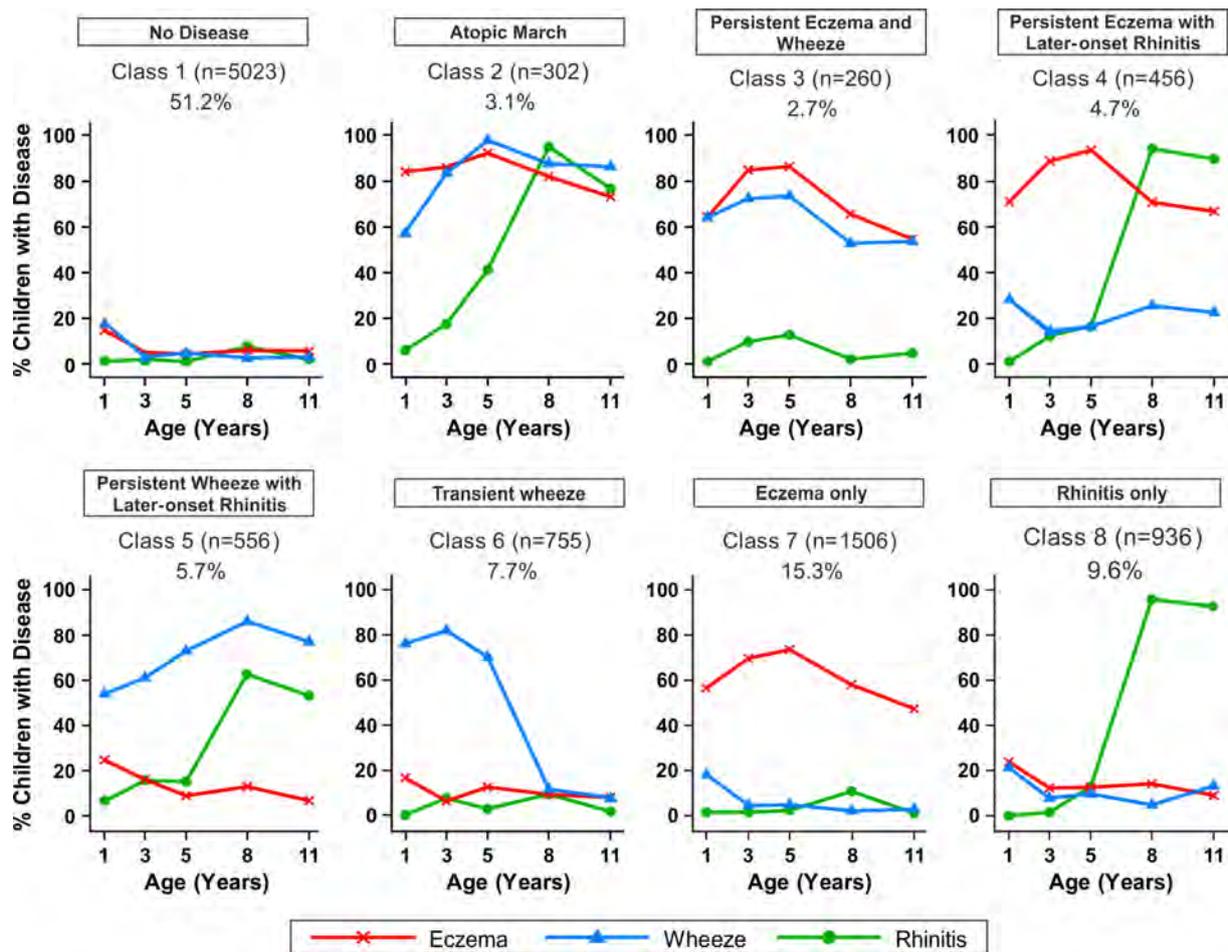


Figure 3. Profils de co-manifestations des maladies atopiques mis en évidence dans les études longitudinales de cohortes de naissance MAAS (*Manchester Asthma and Allergy Study*) et ALSPAC (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*).

Huit profils distincts ont été identifiés. Le nombre d'enfants et les proportions de la population étudiée sont indiqués pour chaque profil. Les tracés représentent les trajectoires longitudinales de la dermatite atopique, de l'asthme allergique et de la rhinite allergique au sein de chaque profil [7, 8].

D'autres études ont remis en question la succession temporelle de la marche atopique. Parmi elles, une étude prospective a analysé l'évolution clinique de 692 enfants âgés entre 6 ans et 9 ans, et présentant un asthme allergique au début de l'étude. Ces derniers ont été suivis pendant 9 ans pour voir s'ils développaient d'autres maladies atopiques, dont la dermatite atopique. A l'issue des 9 ans d'étude, seuls 20% de ces enfants ont développé une dermatite atopique. D'une part, cela signifie que tous les enfants atopiques ne suivent pas nécessairement la progression temporelle de la marche atopique telle que communément décrite dans la littérature. D'autre part, cette étude démontre que la dermatite atopique n'est pas

nécessairement le point de départ de la marche atopique, la dermatite atopique pouvant être subséquente à un asthme allergique [13].

La marche atopique – progression temporelle des manifestations atopiques selon un ordre chronologique typique – est un concept qui a été historiquement adopté et largement banalisé. Cependant, il est aujourd’hui sujet à débat. En effet, observée à l’échelle de l’individu, la progression chronologique de la marche atopique est inconstante. Les profils évolutifs de la marche atopique sont hétérogènes, cette dernière pouvant suivre des trajectoires qui diffèrent d’un individu à un autre. Ainsi, alors qu’une minorité d’enfants atopiques développeront les trois maladies atopiques au cours de leur vie, d’autres n’en présenteront que deux voire une seule [7]. Certains auteurs réfutent donc l’approche selon laquelle les maladies atopiques respiratoires seraient conditionnées par le déclenchement préalable d’une dermatite atopique. Au contraire, ils considèrent la dermatite atopique, l’asthme allergique et la rhinite allergique comme des maladies indépendantes et distinctes, pouvant suivre divers schémas de co-manifestations [7]. Aussi, il est reconnu qu’une dermatite atopique précoce est un facteur de risque majeur pour le développement subséquent d’un asthme allergique et d’une rhinite allergique. Néanmoins, tous les enfants présentant un eczéma précoce ne développent pas nécessairement de maladies atopiques respiratoires [13]. La dermatite atopique n’est donc pas l’unique point d’entrée de la marche atopique. D’autres mécanismes physiopathologiques sont certainement impliqués dans la progression de la maladie atopique, mettant en jeu à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux [7].

Malgré les nombreux débats soulevés autour de la marche atopique – relation de causalité ou simple co-manifestation des maladies atopiques ? – les mécanismes qui en sous-tendent la progression n’ont pas encore été élucidés.

C – Mécanismes biologiques potentiels de la marche atopique

Alors qu’un important débat persiste autour de la nature de la relation entre les trois maladies atopiques, rares sont les auteurs qui se sont aventurés dans l’élucidation des mécanismes biologiques qui seraient à l’origine de la progression de la marche atopique.

En 2009, Burgess *et al.* proposent un mécanisme qui pourrait potentiellement expliquer le cheminement des maladies allergiques au sein de la marche atopique. Le schéma biologique suggéré est en faveur d'une relation causale entre les trois maladies atopiques, et place la dermatite atopique comme le point d'entrée de la marche atopique. En 2014, Dharmage *et al.* reprennent ce mécanisme pour y incorporer leurs dernières découvertes [9]. Ce mécanisme est illustré dans la figure ci-dessous et discuté ci-après.

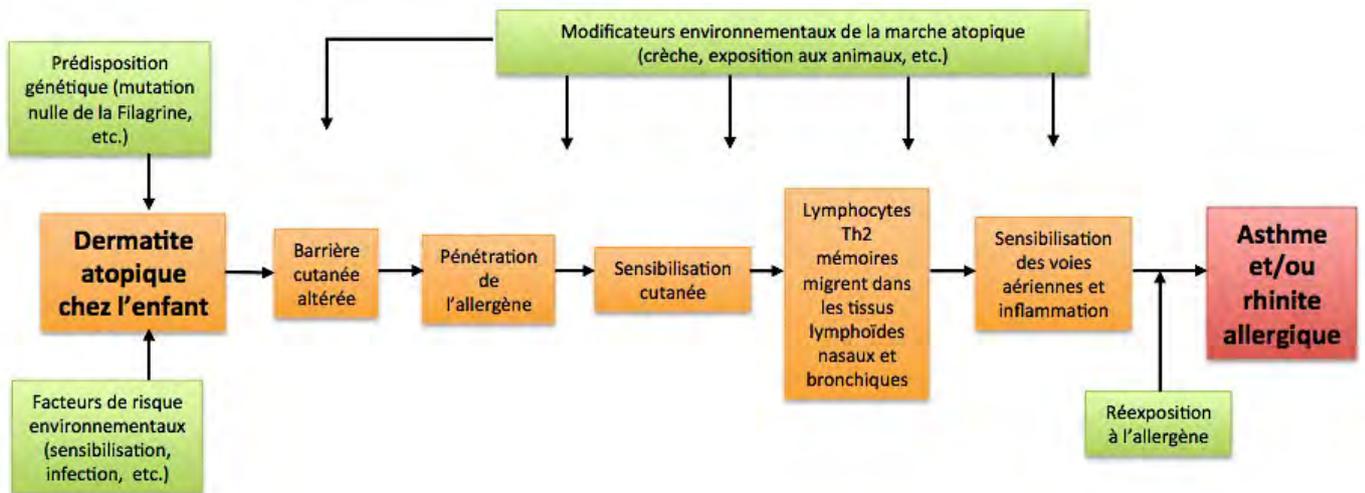


Figure 4. Proposition d'un mécanisme pour expliquer la progression de la marche atopique, depuis la dermatite atopique chez l'enfant jusqu'au développement d'un asthme allergique et d'une rhinite allergique [9].

L'hypothèse actuelle de Dharmage *et al.* pour expliquer les mécanismes biologiques qui sous-tendent la marche atopique, s'appuie sur l'altération de la barrière cutanée. Considérée comme le point d'entrée de la marche atopique, l'altération de la barrière cutanée pourrait également être le lien entre la dermatite atopique et les maladies atopiques subséquentes. En effet, la barrière cutanée altérée favoriserait la perte en eau de l'épiderme. Elle serait également propice à la pénétration de molécules de haut poids moléculaire telles que les allergènes, les bactéries et les virus [14]. Ainsi, lorsque la peau à la fonction barrière altérée est exposée à des allergènes de l'environnement, ceux-ci pénétreraient facilement dans la peau et induiraient l'acquisition d'une sensibilisation transcutanée. Cette dernière favoriserait alors la sensibilisation subséquente des voies aériennes, nécessaire à l'apparition secondaire d'un asthme allergique et d'une rhinite allergique. En effet, une fois la sensibilisation cutanée acquise, les lymphocytes T mémoires de la peau migreraient dans les tissus lymphoïdes nasaux et bronchiques, où ils induiraient une

sensibilisation des voies aériennes. Par la suite, une réexposition à l'aéroallergène concerné pourrait alors déclencher un asthme allergique ou une rhinite allergique [9].

Le mécanisme hypothétique qui vient d'être décrit soulève donc deux points intéressants. Tout d'abord, l'altération de la barrière cutanée – caractéristique de la dermatite atopique – jouerait un rôle clé dans l'initiation puis la progression de la marche atopique. Elle augmenterait notamment le risque de développer un asthme allergique et une rhinite allergique. Ensuite, la sensibilisation de la peau précéderait la sensibilisation des voies aériennes pour un même allergène. Ainsi, un aéroallergène induirait d'abord une sensibilisation au niveau de la peau (par le biais de la barrière cutanée altérée). La généralisation de la réponse allergique – via les lymphocytes T mémoires migrant de la peau vers les tissus lymphoïdes nasaux et bronchiques – induirait alors une sensibilisation à ce même aéroallergène au niveau des voies aériennes. Ceci est appuyé par plusieurs études qui ont montré, par exemple, que des patients présentant une sensibilisation cutanée aux acariens pouvaient développer une sensibilisation des voies aériennes à ces mêmes acariens [5]. Par ailleurs, chez certains enfants atopiques, leur dermatite atopique est associée à une inflammation des voies aériennes alors qu'ils ne présentent encore aucun symptôme d'asthme allergique [9]. La sensibilisation cutanée sous-tendrait donc la sensibilisation des voies aériennes, et favoriserait alors la progression de la dermatite atopique vers les maladies atopiques respiratoires – l'asthme allergique et la rhinite allergique.

L'atopie est communément et seulement associée à sa manifestation cutanée, la dermatite atopique. Néanmoins, nous avons vu dans ce premier chapitre que cette prédisposition génétique englobe également des manifestations respiratoires – l'asthme bronchique allergique et la rhinoconjonctivite allergique. Ces trois maladies atopiques sont fortement liées les unes aux autres et suivent généralement une progression temporelle bien typique, caractérisant la « marche atopique ». Néanmoins, ce concept demeure encore aujourd'hui controversé. Ce premier chapitre visait à replacer la dermatite atopique dans son contexte plus général qu'est l'atopie. À présent, nous nous concentrerons exclusivement sur la composante cutanée de la marche atopique – l'eczéma. Dans un premier temps, nous exposerons les données épidémiologiques de la dermatite atopique. Dans un second temps, nous présenterons les facteurs de prédisposition qui en favorisent l'apparition.

Section I – Epidémiologie de la dermatite atopique

La dermatite atopique est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquemment rencontrée chez le nourrisson et l'enfant [1]. Cette maladie se déclenche précocement, durant les premières années de vie. En effet, parmi les enfants souffrant de dermatite atopique, la maladie se manifeste au cours des six premiers mois de vie chez près de la moitié d'entre eux. Elle débute d'ici la première année de vie chez 60% de ces enfants. Enfin, jusqu'à 85% de ces enfants sont atteints avant l'âge de cinq ans [16, 17]. Ainsi, dans près de 90% des cas, la dermatite atopique débute pendant l'enfance, au cours des cinq premières années de vie. Il est rare que la maladie se déclenche à l'âge adulte [17].

Par ailleurs, dans 40% à 70% des cas de dermatite atopique infantile, la maladie disparaît spontanément et complètement d'ici l'âge de 7 ans [1]. Ces chiffres sont à interpréter avec précaution car la littérature met en exergue de grandes variations d'une étude à l'autre. Aussi, les mécanismes à l'origine de cette régression complète et spontanée demeurent inconnus [12].

La dermatite atopique est une maladie en croissance. Son incidence a été multipliée par deux voire par trois au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés [18]. Dans la littérature, il n'est pas rare de voir certains auteurs la qualifier « d'épidémie », tellement cette maladie envahit de façon pernicieuse nos sociétés. La dermatite atopique est bien souvent sous-estimée, voire excessivement banalisée. Or, elle porte un fardeau économique comparable à celui de l'asthme. Aussi, le stress des familles inhérent aux soins apportés à leurs enfants souffrant d'un eczéma modéré à sévère est supérieur à celui des enfants atteints d'un diabète de type I. Cette dégradation de la qualité de vie des familles est essentiellement due au manque de sommeil, à la perte d'emploi, au temps important accordé aux soins de leurs enfants et aux coûts financiers de ces derniers [19].

La prévalence de la dermatite atopique varie entre 10% et 20% chez l'enfant en Europe Occidentale et aux Etats-Unis. Elle fluctue entre 3% et 8% chez l'adulte [20]. Ces données sont appuyées par la plus vaste étude épidémiologique menée jusqu'à présent dans le domaine des maladies atopiques : l'étude *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). Dans la littérature, cette étude est reconnue de façon consensuelle comme la référence dans l'épidémiologie des

maladies atopiques. C'est pourquoi il me paraît important de m'y attarder en ces quelques mots.

Initialement conçue par le Docteur Innes Asher, médecin spécialisé en pneumologie pédiatrique à Auckland en Nouvelle-Zélande, cette étude aspire à maximiser les données de la recherche épidémiologie dans le domaine de l'asthme et des maladies atopiques. A cet effet, elle a établi une méthodologie rigoureusement standardisée dans le but de comparer la prévalence et la sévérité de l'asthme et des autres maladies atopiques chez l'enfant, entre plusieurs pays du monde entier et à l'intérieur même de ces pays [21, 22]. L'étude ISAAC a été menée, par questionnaire, sur près d'un million d'enfants âgés entre 6 ans et 14 ans, dans plus de 55 pays différents à travers le monde. Les données de prévalence ont été recueillies entre 1994 et 1995. Cette même étude a été reconduite 5 ans à 10 ans plus tard afin d'évaluer les tendances en termes d'évolution de prévalence [19, 22]. L'étude ISAAC représente ainsi l'unique et la plus vaste étude épidémiologique sur les maladies atopiques à avoir intégré une véritable approche globale. Sa force réside dans l'utilisation d'une méthodologie standardisée et validée, qui rend ainsi possible la comparaison directe des résultats obtenus entre les différentes populations pédiatriques. Pour la littérature, elle est source de données épidémiologiques inestimables pour tenter de comprendre le poids des maladies atopiques à l'échelle mondiale [23].

Hormis l'étude ISAAC, il existe peu d'études permettant d'évaluer la prévalence exacte de la dermatite atopique en France. Ainsi, selon les derniers résultats de l'étude ISAAC datant de 1999, la prévalence de la dermatite atopique en France était alors de 8,8% chez les enfants âgés entre 6 ans et 7 ans ; elle s'élevait à 10% chez les enfants âgés entre 13 ans et 14 ans. Comme en témoignent ces résultats, la principale faiblesse de l'étude ISAAC est l'absence de données chez le nourrisson [24].

L'étude ISAAC a permis de mettre en exergue de précieuses données de prévalence sur la dermatite atopique à l'échelle mondiale. Il a été démontré que la prévalence de l'eczéma se stabilise voire diminue plus ou moins fortement dans les pays développés d'Europe du Nord-Ouest tels que le Royaume-Uni, l'Irlande, la Suède et l'Allemagne, ainsi qu'en Nouvelle Zélande. Il est important de noter que ces pays étaient autrefois habitués à des taux de prévalence élevés. Ainsi, ces résultats rassurent sur le fait que « l'épidémie » des maladies atopiques n'augmente pas de façon inexorable dans le monde entier. Inversement, il a été observé que la prévalence de la dermatite atopique augmente le plus fortement dans les pays en

développement tels que le Mexique, le Chili, le Kenya, l'Algérie et certains pays d'Asie du Sud-Est. Là aussi, il est important de noter que ces pays étaient autrefois sujets à de faibles taux de prévalence pour l'eczéma [19].

La dermatite atopique est aujourd'hui un phénomène mondial qui touche aussi bien les pays industrialisés que les pays en développement. La prévalence de l'eczéma varie différemment d'un pays à l'autre, mais également à l'intérieur d'un même pays [19]. Il est établi que la dermatite atopique est sous l'influence de facteurs génétiques – l'atopie étant associée à une prédisposition héréditaire. Néanmoins, les facteurs génétiques ne pourraient expliquer à eux seuls de telles variations de prévalence. En effet, il est très peu probable que des facteurs génétiques subissent de tels changements en si peu de temps, notamment dans les villes n'ayant fait l'objet d'aucun flux migratoire important [19]. D'autres facteurs sont donc nécessairement impliqués pour pouvoir justifier ces variations de prévalence : il s'agit des facteurs environnementaux. Outre les données de prévalence, l'étude ISAAC apporte également la preuve que les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux agissent de concert dans la progression de l'histoire naturelle de la dermatite atopique.

Section II – Facteurs de prédisposition de la dermatite atopique

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle mettant en jeu deux grands types de facteurs : des facteurs génétiques d'une part, et des facteurs environnementaux d'autre part. En effet, elle est le fruit d'interactions multiples et complexes entre des prédispositions génétiques et des expositions environnementales [25].

A – Facteurs génétiques

La dermatite atopique est une histoire de famille. La prédisposition génétique occupe en effet une place centrale dans le développement de la maladie. Ceci a été clairement démontré dans des études portant sur des jumeaux : le taux de concordance pour le phénotype atopique est beaucoup plus élevé chez les jumeaux monozygotes (0.77), comparé aux jumeaux dizygotes (0.15) [15]. Aussi, il a été prouvé que les antécédents familiaux d'atopie représentent le facteur de risque le plus important dans l'histoire naturelle de la maladie. Ainsi, le risque de développer une dermatite atopique s'élève à 30% chez les enfants ayant un seul parent

atopique. Ce risque est nettement plus important si les deux parents sont atopiques : il atteint alors les 70% [26]. Le rôle prédominant des facteurs génétiques est également appuyé par de nombreuses études. Il a été observé que 50% à 70% des patients souffrant d'une dermatite atopique ont un parent au premier degré porteur d'une dermatite atopique, d'un asthme allergique ou d'une rhinoconjonctivite allergique [24].

Au cours de ces trois dernières décennies, des études de génétique moléculaire ont été menées dans le but d'identifier les gènes et les polymorphismes incriminés dans la dermatite atopique. Ces études génétiques rassemblent communément deux grands types d'approche. Tout d'abord, les analyses de liaisons génétiques visent à localiser les régions chromosomiques contenant les gènes responsables de la maladie. Ensuite, en complément de cette première analyse, les études d'association pangénomiques consistent à analyser les polymorphismes au sein des gènes identifiés, afin d'étudier leurs corrélations avec des traits phénotypiques caractéristiques de la maladie [27]. Ces analyses génétiques ont ainsi permis d'identifier deux groupes distincts de gènes candidats impliqués dans la dermatite atopique.

1 – Facteurs génétiques impliqués dans la barrière cutanée

Le premier groupe rassemble des gènes qui participent à l'intégrité de la barrière cutanée.

Ces gènes appartiennent principalement au Complexe de Différenciation Epidermique qui se situe dans la région chromosomique 1q21 [28]. L'un de ces gènes aurait une importance majeure dans l'histoire naturelle de la dermatite atopique : il s'agit du gène codant pour la filagrine, une protéine essentielle à l'assemblage de la couche cornée et au maintien de son hydratation. Le gène de la filagrine est celui qui a été le plus largement étudié dans l'histoire de la dermatite atopique [29]. De nombreuses mutations nulles ont été reportées pour ce gène. Celles-ci conduisent à l'absence d'expression de cette protéine et donc à une perte de fonction, responsable d'une altération de la barrière cutanée [30]. Jusqu'à présent, plus de 40 mutations du gène de la filagrine ont été identifiées ; leur fréquence et leur prévalence diffèrent d'un pays à l'autre [1]. Les mutations du gène de la filagrine sont un facteur de risque important et de pronostic sévère de la dermatite atopique. En effet, elles sont généralement associées à un eczéma de

déclenchement précoce, sévère et persistant à l'âge adulte. Ceci est particulièrement vrai pour deux mutations de la filagrine fréquemment citées dans la littérature : il s'agit des mutations R510X et 2282del14. Ces mutations sont essentiellement retrouvées au sein de la population européenne alors qu'elles sont plus rares chez la population asiatique [31]. Enfin, de nombreuses études de cohortes ont reporté que seuls 25% à 50% des patients souffrant de dermatite atopique présentent des mutations pour le gène de la filagrine. Ceci signifie que d'autres gènes candidats sont potentiellement impliqués dans l'histoire naturelle de la dermatite atopique et dans l'altération de la fonction barrière de la peau [1].

Par ailleurs, des variations génétiques associées à la dermatite atopique ont également été observées au niveau de gènes impliqués dans le processus de desquamation des cornéocytes – les cellules constitutives de la couche cornée. La première protéine mise en jeu est une protéase de la famille des chymotrypsines : l'enzyme chymotrypsique SCCE (*Stratum Corneum Chymotryptic Enzyme*). Cette protéase clive les cornéodesmosomes – les jonctions liant les cornéocytes entre eux. La cohésion des cornéocytes à la couche cornée s'en retrouve alors diminuée, induisant la desquamation de ces cellules. Il a été démontré que certains patients atteints d'eczéma présentent un polymorphisme au niveau du gène codant pour la protéase SCCE, responsable d'une surexpression de l'enzyme [32]. La seconde protéine pour laquelle des mutations génétiques seraient associées à la dermatite atopique est la protéine inhibitrice LEKTI (*lymphoepithelial Kazal-type 5 serine protease inhibitor*). La protéine LEKTI est un inhibiteur de la protéase SCCE précédemment décrite ; elle est codée par le gène SPINK5 (*serine protease inhibitor Kazal-type 5*). Chez les individus sains, l'enzyme SCCE et son inhibiteur LEKTI sont normalement co-exprimés, dans le but d'autoréguler le processus de desquamation. Néanmoins, chez certains patients atteints de dermatite atopique, il a été observé que des mutations du gène SPINK5 entraînent un déficit en cette protéine inhibitrice LEKTI, mettant à mal l'autorégulation de la desquamation des cornéocytes [32].

2 – Facteurs génétiques impliqués dans le système immunitaire

Le second groupe de gènes candidats impliqués dans l'histoire naturelle de la dermatite atopique, concerne des gènes engagés dans l'immunité innée et acquise.

Tout d'abord, de nombreuses études ont mis en évidence une association entre la dermatite atopique et des mutations des gènes codant pour les cytokines IL-4 et IL-13, dans la région chromosomique 5q31-33 [33]. Ces cytokines sont spécifiquement produites par les lymphocytes T auxiliaires de type 2 – communément appelés lymphocytes Th2. Il a été observé que la sécrétion de ces cytokines est particulièrement importante au niveau des lésions aiguës de dermatite atopique [33].

Ensuite, divers polymorphismes ont été observés au niveau des gènes codant pour le récepteur de haute affinité aux IgE – le récepteur FcεRI. Ce récepteur est un tétramère composé de quatre chaînes : une chaîne α, une chaîne β et deux chaînes γ identiques. Il est exprimé de façon constitutive et en nombre élevé à la surface des mastocytes et des granulocytes basophiles³. Il peut également être retrouvé, en nombre réduit, à la surface des cellules de Langerhans [17]. Chacune des chaînes du récepteur FcεRI est codée par un gène spécifique. Des mutations génétiques associées à la dermatite atopique ont été identifiées pour chacun des trois gènes [33]. Ainsi, des polymorphismes du gène FcεRIα codant pour la chaîne α du récepteur, seraient associés à des taux élevés d'IgE totales sériques chez les patients atteints de dermatite atopique. Ensuite, le gène FcεRIβ codant pour la chaîne β du récepteur, est l'un des premiers gènes candidats identifiés pour leur rôle potentiel dans la régulation des IgE ; néanmoins, son implication dans la dermatite atopique est aujourd'hui remise en question. Enfin, l'expression de la chaîne γ est clé dans la régulation du récepteur FcεRI à la surface des cellules dendritiques [33]. Une surexpression de ce gène est observée chez les patients porteurs de dermatite atopique [34].

Enfin, des variations au niveau du gène codant pour la *Thymic Stromal Lymphopoietin* (TSLP) ont récemment été associées à la dermatite atopique [29]. La TSLP est une cytokine produite par les kératinocytes et impliquée dans l'inflammation allergique. Il a été démontré que la sécrétion de TSLP est augmentée chez les patients atteints d'eczéma [12].

³ Quand un allergène interagit avec les IgE spécifiques liées en surface aux récepteurs FcεRI, ces derniers s'agrègent. Ils provoquent alors la dégranulation des mastocytes et des granulocytes basophiles. S'ensuit la libération de médiateurs de l'allergie tels que l'histamine [35].

D'autres polymorphismes plus complexes, associés à la dermatite atopique et impliquant d'autres acteurs de l'immunité, ont été proposés mais demeurent hypothétiques [33].

Pour conclure, il est indéniable que les facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans l'histoire naturelle de la dermatite atopique. De grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension des facteurs génétiques associés à la dermatite atopique. Grâce aux progrès des techniques dans ce domaine, de nombreux champs de recherche s'ouvrent pour tenter d'identifier de nouveaux gènes candidats impliqués dans la maladie. Outre les prédispositions génétiques, les expositions à certains facteurs de l'environnement augmentent également le risque d'apparition de la dermatite atopique.

B – Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux, qui augmenteraient le risque d'apparition de la dermatite atopique, ont été proposés dans la littérature au cours de ces vingt dernières années. Néanmoins, rares sont les facteurs dont l'association avec la dermatite atopique a été significativement prouvée. En effet, un nombre important de facteurs proposés demeure controversé. Les résultats des études évaluant leur association avec la dermatite atopique sont souvent contradictoires ; peu d'entre elles parviennent à établir un consensus pour un même facteur de risque. Les spéculations sont donc certes nombreuses, mais la majorité des facteurs suggérés sont encore aujourd'hui à l'état d'hypothèse. Comme nous allons le voir, ces hypothèses sont bien souvent plausibles et fortement crédibles, mais elles ne parviennent pas à être confirmées.

Les facteurs environnementaux qui prédisposent à la dermatite atopique peuvent être regroupés en trois grandes classes : le mode de vie, l'exposition environnementale et la nutrition. Néanmoins, les interactions entre ces facteurs environnementaux sont multiples et complexes. Bien que nous proposons de les catégoriser, il est important de garder à l'esprit que tous ces facteurs de prédisposition sont souvent intriqués et liés les uns aux autres.

1 – Mode de vie

Mode de vie occidental et statut socioéconomique

Des études épidémiologiques ont démontré que le risque de sensibilisation et de manifestation précoce de la dermatite atopique est particulièrement élevé dans les pays industrialisés occidentaux. Aussi, à l'intérieur même de ces pays, il a été observé que la prévalence de la dermatite atopique varie de façon concomitante avec le statut socioéconomique des familles [27, 36]. Ainsi, un enfant issu d'une famille au statut socioéconomique élevé, notamment si cette dernière vit dans un pays industrialisé et mène un mode de vie occidental, aurait un risque plus élevé d'être précocement sensibilisé et de développer une dermatite atopique [27].

Cette première constatation soulève des pistes de recherche secondaires : quels sont les facteurs sous-jacents, corrélés à un mode de vie occidental, qui augmenteraient la susceptibilité à la sensibilisation atopique ? Les spéculations à ce sujet sont nombreuses. La littérature met notamment en exergue le mode de vie urbain.

Mode de vie urbain versus mode de vie rural

La prévalence de la dermatite atopique est plus élevée dans les zones urbaines, comparée aux zones rurales. En effet, une revue systématique de vingt-six études démontre que le poids de la dermatite atopique est plus important dans les villes qu'à la campagne. Partant de cette constatation, les auteurs ont tenté d'identifier les facteurs de risque environnementaux pouvant expliquer cette différence observée entre milieux urbains et ruraux. La pollution environnementale, les infections bactériennes, virales et parasitaires ainsi que les modes d'alimentation – autant de facteurs qui diffèrent entre zones urbaines et rurales – ont retenu leur attention [23].

2 – Expositions environnementales

Pollution de l'air

Il est reconnu que la pollution de l'air, aussi bien atmosphérique que domestique, est un facteur déclenchant des poussées de dermatite atopique [37]. Néanmoins, son rôle en tant que facteur prédisposant à la dermatite atopique est sujet à discussions.

Alors qu'une étude menée en Suède et en Allemagne démontre que le risque de dermatite atopique est augmenté dans les zones de forts trafics, des études similaires conduites en Russie, à Malte et au Japon ne sont pas parvenues à

confirmer ces résultats [23]. Aussi, une étude transversale menée sur 300,000 écoliers taiwanais a mesuré avec précision les particules de pollution atmosphérique – le monoxyde de carbone (CO) et le dioxyde d'azote (NO₂). Les résultats obtenus suggèrent que la pollution atmosphérique contribuerait au risque de développer une dermatite atopique. Cette association était certes statistiquement significative, mais néanmoins faible. Une autre étude similaire, conduite sur 3,000 écoliers allemands, a démontré que l'exposition au dioxyde d'azote (NO₂) est positivement associée à la dermatite atopique. Enfin, une étude transversale rassemblant 5,000 écoliers issus de six villes françaises a mis en évidence une relation positive encore plus forte entre les particules fines de pollution et la dermatite atopique [23].

L'hypothèse de la pollution atmosphérique comme facteur de prédisposition de la dermatite atopique est donc fortement plausible, bien qu'elle doive encore être confirmée.

Expositions microbiennes : la « théorie hygiéniste »

La « théorie hygiéniste » fait sans doute partie des hypothèses les plus crédibles parmi celles suggérées jusqu'à présent dans la littérature. Cette hypothèse a été proposée pour la première fois par Strachan en 1989 [36]. Ce dernier a mis en évidence que le risque de développer une dermatite atopique est inversement corrélé à la taille de la fratrie et au rang de naissance au sein d'une famille. Ces observations sont appuyées par des études épidémiologiques qui ont démontré que la dermatite atopique est plus fréquente chez les enfants ayant grandi au sein de petites familles, comparé aux familles nombreuses [36]. Aussi, il a été observé que l'enfant le plus jeune de la fratrie est celui qui présente le risque le plus faible de développer un eczéma [18]. Ceci suggère que les infections survenant au cours de la petite enfance, apportées dans le foyer familial par les frères et sœurs plus âgés puis transmises d'enfant à enfant, préviendraient le risque de sensibilisation atopique [21].

Cette constatation soulève l'hypothèse plus générale selon laquelle l'exposition microbienne influencerait le développement de la dermatite atopique. Ainsi, il est plausible qu'une moindre exposition à certains pathogènes viraux et bactériens prédisposerait à l'eczéma. En effet, étant moins exposé à ces agents pathogènes, le système immunitaire en développement de l'enfant s'en retrouverait moins stimulé. Ceci conduirait alors à des déviations immunologiques qui favoriseraient le risque de sensibilisation et de dermatite atopique [36]. Diverses études épidémiologiques

ont mis en exergue plusieurs facteurs de prédisposition impliquant une exposition microbienne : les règles d'hygiène de base, la fréquentation des crèches et des garderies, la vie à la ferme, les animaux domestiques ainsi que la flore intestinale [23]. Ces différents facteurs sont discutés ci-dessous. Comme nous le verrons, beaucoup d'entre eux sont sujets à controverse.

Les règles d'hygiène de base

Les progrès dans le domaine de l'hygiène ont considérablement réduit les infections qui étaient autrefois responsables de mortalité et de morbidité. Néanmoins, les excès d'hygiène seraient aujourd'hui à l'origine d'une augmentation de la prévalence des maladies atopiques.

Une vaste étude de cohorte de naissance – l'étude *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)* – a étudié l'impact des mesures d'hygiène de base sur le développement de la dermatite atopique chez plus de 10,000 nourrissons âgés de 15 mois [38]. Les auteurs ont notamment analysé la fréquence de lavage des mains et du visage des nourrissons, la fréquence des bains, ainsi que l'utilisation de lingettes et de produits nettoyants. Ils ont alors établi, pour chaque nourrisson, des scores d'hygiène allant de 2 (le moins hygiénique) à 14 (le plus hygiénique). Cette étude a démontré que le risque de développer une dermatite atopique augmente proportionnellement avec le score d'hygiène. Les auteurs ont tenté d'apporter une explication à cette association positive observée entre hygiène et dermatite atopique : les enfants ayant des scores d'hygiène élevés sont quotidiennement sujets à un nombre important de bains et à un nettoyage fréquent des mains et du visage ; ils auraient par conséquent moins de contacts avec les agents infectieux, comparé aux enfants les moins « hygiéniques » (scores d'hygiène faibles). Par ailleurs, les scores d'hygiène les plus élevés seraient également le reflet de comportements tendant à diminuer l'exposition microbienne quotidienne : moins de jeux en extérieur, moins de contacts avec les autres enfants, etc. [38].

Bien qu'il soit primordial de respecter les règles d'hygiène de base, un excès d'hygiène chez le nourrisson favoriserait l'installation d'un environnement stérile, potentiellement nocif pour le bon développement de son système immunitaire. Il en résulterait alors un risque accru de développer une dermatite atopique.

Les crèches et les garderies

Il est prouvé que la fréquentation des crèches et des garderies est associée à une exposition accrue aux agents microbiens. Allant dans ce sens, des études de cohorte ont démontré que le risque de dermatite atopique est diminué chez les enfants qui fréquentent les crèches au cours de leur première année de vie [23]. En effet, le contact avec les autres enfants favoriserait la transmission des agents pathogènes d'enfant à enfant ; selon la théorie hygiéniste, l'exposition microbienne précoce et accrue qui en résulte aurait un effet protecteur sur le risque de développer une dermatite atopique. Néanmoins, d'autres études ont mis en évidence un effet inverse : la fréquentation des crèches et des garderies est associée à une augmentation de la prévalence de la dermatite atopique au sein des populations étudiées [23, 39, 40]. Les crèches et les garderies fréquentées au cours des deux premières années de vie ont ainsi été identifiées comme un facteur prédisposant à la dermatite atopique.

L'association entre la dermatite atopique et la fréquentation précoce des crèches demeure controversée. Alors que certaines études lui assignent un effet protecteur, d'autres la désignent comme un facteur de risque, prédisposant à la dermatite atopique. Des études longitudinales complémentaires sont nécessaires pour pouvoir confirmer ou infirmer ces résultats, et parvenir à un consensus.

La vie à la ferme

L'influence de la vie à la ferme sur le développement de la dermatite atopique a fait l'objet de nombreuses études. Ces dernières suggèrent que le risque de dermatite atopique est diminué chez les enfants d'agriculteurs [23]. Cependant, vivre à la ferme n'aurait en soi aucun effet protecteur : ce dernier découlerait de facteurs plus spécifiques, inhérents à l'environnement de la ferme [41]. En effet, la vie à la ferme est communément associée à une exposition microbienne accrue qui résulte de facteurs spécifiques à cet environnement : des facteurs nutritionnels (lait de ferme non pasteurisé), les expositions aux animaux de la ferme et aux substances microbiennes qui leur sont associées (endotoxines), etc.

Ainsi, une étude transversale menée sur plus de 1,000 enfants d'agriculteurs a mis en exergue l'effet protecteur de plusieurs facteurs spécifiques à cet environnement, sur le risque de dermatite atopique. Tout d'abord, il a été observé que le contact direct de l'enfant avec les animaux de la ferme, au cours de ses deux premières années de vie, est inversement associé à la dermatite atopique. Par ailleurs, les

enfants dont les mères auraient été fréquemment exposées aux animaux de la ferme au cours de leur grossesse, seraient moins susceptibles de développer un eczéma. Ce risque est d'autant plus faible que les enfants sont exposés aux animaux de la ferme à la fois en périodes prénatale et postnatale. Enfin, la consommation de lait de vache frais – non pasteurisé – serait également inversement associée à la dermatite atopique [41].

Ces résultats sont directement liés à l'exposition microbienne, et plus spécifiquement à l'exposition aux endotoxines bactériennes. Ces dernières sont des molécules de type lipopolysaccharidique, retrouvées sur la membrane externe des bactéries Gram-négatif. Ces endotoxines sont présentes en abondance dans les étables des fermes où logent le bétail, les porcs et les volailles. Selon la théorie hygiéniste, ces endotoxines induiraient une stimulation protectrice non-pathologique du système immunitaire de l'enfant, réduisant le risque de sensibilisation et de développement d'une dermatite atopique.

Les animaux domestiques

Similairement aux animaux de la ferme, les animaux domestiques seraient potentiellement des facteurs protecteurs contre le risque de dermatite atopique. Une méta-analyse a démontré qu'une exposition précoce des enfants aux chiens, en tout début de vie, diminue significativement la prévalence de la dermatite atopique [23]. Néanmoins, ce constat est moins clair en ce qui concerne les chats, les résultats des études étant plus hétérogènes. En effet, il a été démontré que l'exposition des enfants aux allergènes de chat est associée à un risque de sensibilisation puis de développement d'une dermatite atopique [37]. Ce risque serait d'autant plus élevé chez les enfants présentant une mutation du gène de la filagrine et exposés aux chats très tôt – au cours de leur première année de vie [18].

L'association entre la dermatite atopique et l'exposition aux animaux domestiques n'est donc pas clairement définie. Tantôt suggérée comme facteur protecteur, tantôt considérée comme facteur de prédisposition à la dermatite atopique, l'exposition aux animaux domestiques demeure un facteur hypothétique.

La flore intestinale

Le dernier facteur d'exposition microbienne qu'il est intéressant d'explorer dans la théorie hygiéniste est la flore intestinale, également appelée microbiote intestinal. Il a été prouvé que très précocement, la flore intestinale des enfants prédisposés à

l'atopie diffère de celle des enfants non atopiques. Ces différences sont observées au niveau de la composition et de la diversité en micro-organismes [18]. Ceci est appuyé par plusieurs études qui ont démontré qu'une flore intestinale peu diversifiée chez le nourrisson est associée à un risque élevé de développer une dermatite atopique au cours de la petite enfance [42]. Néanmoins, aucun micro-organisme de la flore intestinale, potentiellement incriminé dans l'atopie, n'a pu être spécifiquement isolé.

Stériles *in utero*, la peau, l'intestin et les voies respiratoires du nourrisson se retrouvent ensuite rapidement colonisés après la naissance, par une grande variété de bactéries. La flore intestinale est alors décrite comme la principale source de stimulation microbienne du système immunitaire de l'enfant en tout début de vie [27]. Il en résulte un effet immunisant qui préviendrait les sensibilisations et le développement de la dermatite atopique. Une flore intestinale diversifiée aurait ainsi un effet protecteur. A l'inverse, un microbiote intestinal peu diversifié – en raison d'un retard de maturation – serait un facteur de prédisposition à la dermatite atopique.

3 – Nutrition

Alimentation

Depuis quelques décennies, les pays industrialisés font face à une augmentation de la prévalence de la dermatite atopique. Par ailleurs, ce phénomène est croissant dans les pays en développement qui s'urbanisent de plus en plus et dont les habitudes alimentaires tendent à s'occidentaliser. Partant de ce constat, la littérature a analysé l'influence de l'alimentation dans le développement de la dermatite atopique. Alors que certains produits alimentaires augmenteraient le risque de dermatite atopique, d'autres auraient un effet protecteur sur celui-ci [43]. Néanmoins, les résultats obtenus sont souvent contradictoires. Ce facteur de alimentaire demeure donc controversé et doit continuer à être exploré dans des études complémentaires.

Tout d'abord, la consommation alimentaire de la mère pendant la grossesse pourrait influencer le risque de dermatite atopique chez son enfant. En effet, de nombreuses études longitudinales suggèrent qu'une forte consommation de poisson au cours de la grossesse diminuerait le risque que l'enfant développe par la suite une dermatite atopique [23]. Des résultats similaires ont été observés chez des

enfants d'âge préscolaire ayant une consommation importante de poisson [23]. De telles observations seraient attribuées aux acides gras oméga-3 dont le taux est très élevé dans le poisson. Grâce à leur action anti-inflammatoire, ces acides gras polyinsaturés n-3 auraient un effet protecteur sur le risque de dermatite atopique. A l'inverse, les acides gras oméga-6 prédisposeraient à la dermatite atopique en raison de leurs propriétés pro-inflammatoires. Ainsi, une étude menée au Japon a démontré que la consommation maternelle d'acides gras oméga-6 au cours de la grossesse augmente le risque de dermatite atopique chez les enfants à l'âge de deux ans [23]. Néanmoins, ces résultats sont discutés. En effet, des études de cohortes de naissance n'ont pas réussi à mettre en évidence ces mêmes effets. Dans ces études, un taux élevé en acides gras oméga-3 et un ratio élevé {acides gras oméga-3 ÷ acides gras oméga-6} chez la mère n'étaient pas associés à une diminution significative du risque de dermatite atopique chez l'enfant [23].

Outre la consommation de poisson, le régime alimentaire occidental est également mis en exergue par de nombreux auteurs, qui spéculent sur une association positive entre ce mode alimentaire et le risque de développer une dermatite atopique. L'alimentation occidentale est caractérisée par un apport important en céréales raffinées, en charcuterie, en viande rouge et en acides gras saturés et insaturés. Une étude menée chez des enfants âgés de 6 ans à 7 ans a démontré que la consommation fréquente de produits de restauration rapide (\geq trois fois par semaine) est associée à un risque accru de développer une dermatite atopique sévère [43]. A l'inverse, cette même étude a mis en évidence une association contraire entre la consommation de fruits frais (une à deux fois par semaine) et le risque de dermatite atopique, démontrant l'effet protecteur de ces aliments.

Alors que certains aliments prédisposeraient à la dermatite atopique (régime alimentaire occidental, restauration rapide, produits riches en acides gras oméga-6), d'autres auraient un effet protecteur vis-à-vis de celle-ci (fruits frais, poisson, aliments riches en acides gras oméga-3). Néanmoins, ces résultats demeurent controversés. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'apporter des conclusions consensuelles.

Allergies alimentaires

Outre le régime alimentaire, il convient également de souligner l'impact des allergies alimentaires dans l'histoire naturelle de la dermatite atopique. En effet, celles-ci sont plus fréquemment observées chez les enfants atteints de dermatite

atopique qu'au sein de la population générale [44]. Plus précisément, la dermatite atopique et l'allergie alimentaire coexistent chez 35% des enfants souffrant d'eczéma [12]. Cette comorbidité est notamment observée chez les enfants dont la dermatite atopique est précoce, sévère et persistante ; l'allergie alimentaire en serait donc un facteur de pronostic sévère [12].

La sensibilisation aux allergènes alimentaires – également appelés trophallergènes – s'acquiert très précocement, dès les premières semaines ou les premiers mois de vie. Les protéines alimentaires les plus communément mises en cause sont celles des œufs de poule et du lait de vache. L'acquisition de cette sensibilisation alimentaire s'effectue indépendamment du mode de nutrition du nourrisson (allaitement maternel ou lait infantile). Dans le cas des nourrissons exclusivement allaités au sein, il est plausible que l'exposition à ces protéines alimentaires survienne par le biais du lait maternel [27]. Néanmoins, ce point est sujet à discussions et nécessite d'être clarifié. Par ailleurs, il a été démontré qu'une sensibilisation précoce aux trophallergènes chez le nourrisson est un facteur prédictif de sensibilisations subséquentes à d'autres allergènes alimentaires – notamment aux arachides et aux noix [4].

L'association entre la sensibilisation alimentaire et le risque de développer une dermatite atopique a fait l'objet d'une vaste revue systématique. Recensant treize études de cohorte, cette dernière a démontré qu'une sensibilisation alimentaire précoce est significativement associée à un risque accru de développer une dermatite atopique au cours de l'enfance [45]. Néanmoins, la relation exacte entre l'allergie alimentaire et la dermatite atopique est complexe et controversée. Pour certains auteurs, l'allergie alimentaire serait une cause de la dermatite atopique. Cependant, d'autres considèrent qu'elle n'a que peu d'impact dans l'initiation de l'eczéma. Plutôt que d'en être la cause, l'allergie alimentaire serait plus simplement une co-manifestation de la dermatite atopique ; elle en serait, le cas échéant, un facteur d'exacerbation. En effet, les allergies alimentaires ont, entre autres, des manifestations cliniques cutanées pouvant exacerber celles de la dermatite atopique [18].

Cause ou simple co-manifestation de la dermatite atopique, l'allergie alimentaire est quoi qu'il en soit considérée comme un facteur de prédisposition de l'eczéma.

Pour conclure, l'augmentation continue de la prévalence de la dermatite atopique dans le monde souligne le rôle clé des facteurs environnementaux dans l'expression de la maladie. Nos sociétés contemporaines étant associées à l'émergence de nouveaux modes de vie, de nouvelles habitudes alimentaires et de nouvelles expositions environnementales, il est probable que des facteurs environnementaux restent encore à découvrir et que de nouveaux apparaissent dans les années à venir.

Ce deuxième chapitre a permis de mettre en exergue l'importance des données épidémiologiques de cette maladie atopique qui touche de plus en plus d'enfants dans le monde, ainsi que l'interaction complexe entre les facteurs de prédisposition génétiques et environnementaux. La mutation d'un seul gène est insuffisante pour déclencher l'expression de la dermatite atopique, tout comme un seul facteur environnemental ne peut pas déclencher à lui seul la maladie. La dermatite atopique est nécessairement le fruit de l'interaction entre plusieurs gènes entre eux, et/ou de l'interaction entre des gènes et des facteurs environnementaux. Nous allons maintenant explorer dans ce troisième et dernier chapitre la peau du nourrisson, afin d'amorcer l'étude de la pathogenèse de la dermatite atopique chez le jeune enfant.

Chapitre III – La peau du nourrisson et ses particularités

Baignée dans un liquide amniotique stérile et protecteur au cours de la grossesse, la peau du nouveau-né doit faire face, à la naissance, à un tout nouvel environnement. Première interface avec le monde extérieur, la peau se retrouve ainsi confrontée à l'air, aux changements de température, aux micro-organismes, aux frottements, etc. [46].

La peau du nourrisson à venir se développe de façon progressive au cours de la gestation. Chez le prématuré de moins de 28 semaines, la peau n'a pu clôturer son développement : sa structure et ses fonctions demeurent ainsi immatures. Néanmoins, contrairement à certaines idées reçues, la peau du nouveau-né à terme est structurellement et fonctionnellement similaire à celle de l'adulte. Elle présente cependant quelques spécificités, dans ses capacités d'absorption et de protection contre les micro-organismes [47].

Section I – Structure de la peau

Chez le nouveau-né à terme, l'épaisseur de son épiderme est strictement identique à celle de l'enfant et de l'adulte. Par ailleurs, sa couche cornée – la couche la plus externe de la peau – et la fonction barrière de sa peau sont équivalentes à celles de l'adulte. Des différences sont néanmoins observées chez le prématuré, dont l'épiderme est nettement plus fin aux dépens de la couche cornée [46].

Ensuite, si l'on explore plus en profondeur la peau, la jonction entre l'épiderme et le derme est identique entre le nouveau-né et l'adulte. Cependant, elle présente moins de fibres d'ancrage chez le prématuré, conduisant à une fragilité cutanée [47]. Quant au derme, il présente une hyper-élasticité physiologique chez le nouveau-né, tandis qu'il souffre d'une immaturité fonctionnelle chez le prématuré.

Enfin, la vascularisation de la peau n'est pas complètement mature, aussi bien chez le nouveau-né que chez le prématuré. Cette particularité est néanmoins transitoire chez le nouveau-né et se normalise au bout de quatre semaines environ. Ceci explique les rougeurs physiologiques qui peuvent être observées chez le nourrisson au cours des trois premières semaines de vie [46].

Tableau 1. Comparaison de la structure de la peau entre le prématuré, le nouveau-né à terme et l'adulte [46, 48].

Structure de la peau	Prématuré	Nouveau-né	Adulte
Épaisseur de l'épiderme	20 µm	50 µm	50 µm
Couche cornée	5-6 couches de cornéocytes	15 couches de cornéocytes	15 couches de cornéocytes
Jonction derme-épiderme	Fragilité	Normale	Normale
Derme	Immaturité structurelle	Hyper-élasticité physiologique	Normale
Vascularisation	Immaturité	Immaturité transitoire	Normale

Section II – Fonctions de la peau

A – Perte insensible en eau

La couche cornée de la peau n'est pas totalement imperméable : elle permet une diffusion passive de l'eau, de l'intérieur vers l'extérieur du corps. Ce phénomène naturel est appelé perte insensible en eau. De nombreux facteurs la modulent, à la hausse ou à la baisse : l'humidité ambiante, la température du corps ainsi que les anomalies cutanées. La perte insensible en eau est de ce fait un excellent indicateur de la maturité fonctionnelle de la peau et de l'intégrité de sa barrière cutanée [47].

Chez le nouveau-né à terme, la perte insensible en eau est très similaire à celle de l'adulte. Néanmoins, chez le prématuré, elle est presque cinq fois plus importante que chez le nouveau-né et l'adulte. En effet, la peau du prématuré souffre d'une immaturité structurelle et fonctionnelle. Sa couche cornée est plus fine tandis que ses glandes sébacées synthétisent peu de lipides. Cette immaturité de la couche cornée et des glandes sébacées conduit à une moindre capacité à retenir l'eau et à une plus faible teneur en lipides dans l'épiderme. Cliniquement, ceci se traduit par une sécheresse cutanée et une perméabilité accrue de la barrière cutanée [48].

B – Absorption cutanée

L'absorption cutanée est directement dépendante de deux facteurs : l'épaisseur de l'épiderme d'une part, et la surface corporelle ramenée au poids d'autre part [46].

Comme nous venons de le voir, l'épiderme du nouveau-né a exactement la même épaisseur que celui de l'adulte. La principale différence réside dans le rapport entre la surface corporelle du nouveau-né et son poids. En effet, chez le nouveau-né, la surface corporelle par unité de poids est 3 fois plus importante que celle de l'adulte. Chez le prématuré, ce rapport surface/poids est 7 fois plus important que celui de l'adulte. Or, l'absorption cutanée dépend essentiellement de ce rapport surface/poids. Ainsi, bien que la peau du nouveau-né ne soit pas plus fine que celle de l'adulte, l'absorption cutanée est tout de même plus importante en raison d'un rapport surface/poids plus élevé [48].

Tableau 2. Absorption cutanée du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant, comparée à l'adulte [46].

	Surface (m ²)	Surface (%)	Poids (kg)	Rapport surface/poids
Adulte	1,7	100%	70	2,4
Enfant	1,1	65%	30	3,7
Nourrisson	0,43	25%	10	4,3
Nouveau-né	0,22	13%	3,4	6,5

Par ailleurs, l'épaisseur de la couche cornée varie physiologiquement en fonction des zones du corps. A titre d'exemple, la paupière est 50 fois plus fine que la peau du bras. Aussi, l'épiderme est relativement épais au niveau des paumes et de la plante des pieds, alors qu'il est plus fin au niveau du cuir chevelu et du front. Or, l'absorption cutanée dépend également de l'épaisseur de l'épiderme. Ainsi, en fonction des zones du corps considérées, les coefficients d'absorption peuvent varier de 1 à 200 [46].

L'absorption cutanée est relativement importante chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant, comparée à l'adulte. Par ailleurs, elle est physiologiquement plus élevée en certaines zones du corps telles que les paupières et le visage. Par conséquent, le risque de sensibilisation est plus important chez le nourrisson et l'enfant comparé à l'adulte, notamment lors de l'application de topiques et de produits dermocosmétiques.

C – Protection contre les micro-organismes

L'un des changements majeurs pour la peau du nouveau-né est de passer d'un état stérile lors de la gestation à un état progressivement colonisé après la naissance. En effet, deux à cinq heures après la naissance, la peau du nouveau-né est déjà le siège d'une colonisation bactérienne. En quelques jours seulement, elle passe de quelques dizaines de colonies par cm² de peau à plusieurs centaines de milliers dans certaines zones du corps. Par ailleurs, cette colonisation bactérienne n'est pas entièrement homogène. En effet, la concentration en micro-organismes diffère en fonction des zones du corps.

Tableau 3. Colonisation bactérienne chez le nouveau-né en fonction de la zone du corps considérée (en nombre de colonies par cm² de peau) [46].

	2-5h	24h	48h	5 jours
Scalp	36	540	545	2,736
Creux axillaire	42	4,120	10,120	12,240
Pli inguinal	51	214	220,100	440,000

Cette colonisation bactérienne constitue *in fine* la flore microbienne commensale de la peau du nourrisson. Contrairement aux idées reçues, cette flore microbienne n'est pas pathogène. Au contraire, elle assure la protection naturelle de la peau face aux micro-organismes pathogènes, en faisant barrière à leur développement. Elle est donc essentielle au fonctionnement normal de la barrière cutanée. La flore microbienne commensale est constituée, entre autres, de streptocoques et de staphylocoques de type *Staphylococcus epidermidis*. Ce dernier est à différencier de *Staphylococcus aureus*, un germe pathogène dont la présence chez le nourrisson est liée à une contamination par la mère ou le personnel soignant [46].

Pour conclure, la peau du nouveau-né à terme est structurellement et fonctionnellement similaire à celle de l'adulte. Sa principale différence réside dans ses capacités d'absorption cutanée. Cette dernière est en effet beaucoup plus importante chez le nouveau-né à terme, en raison d'un rapport surface/poids qui est 3 fois plus élevé que celui de l'adulte. Par conséquent, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant sont exposés à un plus fort risque de sensibilisation cutanée, comparé à l'adulte.

Cette première partie a permis de replacer la dermatite atopique dans son contexte plus général qu'est l'atopie et la marche atopique – concept qui demeure encore aujourd'hui controversé. Nous avons également dressé le tableau épidémiologique de la dermatite atopique, mettant ainsi en évidence l'incidence et la prévalence croissantes de cette maladie à l'échelle mondiale. Par ailleurs, l'analyse des facteurs de prédisposition a mis en exergue le caractère complexe et multifactoriel de la maladie. En effet, la dermatite atopique est le fruit d'interactions complexes entre divers facteurs génétiques et de multiples facteurs environnementaux. Enfin, l'analyse de la peau du nourrisson visait à amorcer l'étude de la pathogenèse de la maladie chez le jeune enfant. De fait, dans cette deuxième partie, nous allons tout

d'abord exposer les grands mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la dermatite atopique. Nous nous intéresserons ensuite aux manifestations cliniques de la maladie chez le nourrisson et l'enfant. Enfin, nous présenterons les diverses modalités du diagnostic de la dermatite atopique.

DEUXIÈME PARTIE :

PAHTOGENÈSE, MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ LE JEUNE ENFANT

Chapitre I – Pathogenèse de la dermatite atopique

La pathogenèse de la dermatite atopique met en jeu deux grands mécanismes : une altération de la barrière cutanée d'une part, et des dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise d'autre part.

Section I – Altération de la barrière cutanée

La peau est notre première ligne de défense face aux agressions extérieures. Imperméable, elle empêche également les pertes en eau et garantit un niveau d'hydratation cutanée optimal. Ainsi, la peau joue un rôle de barrière qui isole l'intérieur de notre corps, de l'environnement extérieur. Cette fonction barrière est principalement assurée par la couche cornée – la couche la plus externe de la peau, celle qui est directement en contact avec l'environnement extérieur. Néanmoins, les divers mécanismes de défense retrouvés au sein de cette couche cornée sont génétiquement défectueux chez les patients atteints de dermatite atopique. L'intégrité de la barrière cutanée est alors mise à mal, et les conséquences sont doubles. D'une part, la peau ne peut plus assurer son rôle de protection face aux agresseurs de l'environnement extérieur. La barrière cutanée étant endommagée, elle facilite la pénétration des allergènes, des agents pathogènes et des agents irritants qui entrent en contact avec elle. Ces derniers activent alors la réponse immunitaire, déclenchant une réaction inflammatoire qui compromet davantage la fonction barrière de la peau. Se met en place un cercle vicieux qui entretient la maladie. D'autre part, la peau ne peut plus assurer son rôle de barrière imperméable. Ses capacités à retenir l'eau au sein de l'épiderme s'en retrouvent amoindries. Ainsi, les pertes insensibles en eau augmentent, la peau se déshydrate et se dessèche.

Les patients prédisposés à la dermatite atopique ont, de base, la fonction barrière de leur peau qui est génétiquement altérée. Les facteurs environnementaux agissent ensuite de façon concomitante pour accentuer l'altération primaire de la barrière cutanée. Cette interaction entre les gènes et les facteurs environnementaux est

souvent responsable d'une exacerbation de la maladie qui se manifeste cliniquement par des poussées aiguës. Nous allons dans un premier temps présenter les différents dysfonctionnements de la barrière cutanée rencontrés chez les patients atteints de dermatite atopique. Puis, nous verrons en quoi l'interaction avec certains facteurs environnementaux accentue l'altération primaire de la fonction barrière de la peau.

A – Dysfonctionnements de la barrière cutanée

Beaucoup d'auteurs ont concentré leurs recherches sur l'étude de la fonction barrière de la peau et son implication dans l'histoire naturelle de la dermatite atopique. Longtemps sous-estimée, la couche cornée de l'épiderme a récemment fait l'objet d'une attention particulière du corps scientifique. Ainsi, la littérature met en exergue trois grands dysfonctionnements de la barrière cutanée, communément retrouvés chez les patients atteints de dermatite atopique : un déficit en filagrine dans les cornéocytes, un déficit en lipides dans le ciment intercornéocytaire, et une augmentation de la desquamation des cellules de la couche cornée. La majorité de ces dysfonctionnements sont d'origine génétique.

1 – Déficit en filagrine dans les cornéocytes

La filagrine est une protéine de structure majeure de la couche cornée de l'épiderme. Cette protéine est dans un premier temps exprimée sous la forme d'un précurseur inactif – la profilagrine – dans les kératinocytes. Au cours de la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes, la profilagrine est clivée en de nombreuses molécules de filagrine. Cette dernière se lie alors aux filaments de kératine contenus dans les kératinocytes, et les agrège en des faisceaux très compacts qui confèrent aux cornéocytes finaux leur forme allongée et aplatie [49]. A l'issue du processus de kératinisation, la couche cornée est constituée de nombreux cornéocytes aplatis et compacts, solidement reliés les uns aux autres par des cornéodesmosomes. Par ailleurs, lorsque la couche cornée est exposée à un environnement peu humide, la filagrine est dégradée en acides aminés libres capables de se lier aux molécules d'eau. Ces produits de dégradation constituent des facteurs naturels d'hydratation communément appelés NMF (*Natural Moisturizing Factor*). Essentiels à la rétention de l'eau au sein de la couche cornée, les NMF contribuent à son osmolarité et à son hydratation. Enfin, ces produits de dégradation jouent un rôle clé dans l'acidification de la couche cornée [29, 49].

Les mutations nulles du gène de la filagrine – fréquemment observées chez les patients atteints de dermatite atopique – conduisent à l’absence d’expression de cette protéine [30]. Ce déficit en filagrine altère le processus de kératinisation, et par conséquent la forme finale des cornéocytes. La couche cornée est alors constituée de cornéocytes anormaux et ne peut plus pleinement assurer son rôle de barrière imperméable [49]. Par ailleurs, la conséquence la plus immédiate de ce déficit en filagrine est une déshydratation de la couche cornée. En effet, en l’absence de NMF, la couche cornée n’est plus capable de retenir les molécules d’eau, résultant en une augmentation de la perte insensible en eau [29].

2 – Déficit en lipides dans le ciment intercornéocytaire

Le ciment intercornéocytaire est une matrice compacte retrouvée dans les espaces entre les cornéocytes. Il est essentiellement constitué de lipides qui forment un plombage hydrophobe. Ces lipides comprennent environ 50% de céramides, 25% de cholestérol et 10% à 20% d’acides gras libres à chaîne longue. Lors du processus de kératinisation, les cellules granuleuses⁴ de l’épiderme déversent le contenu de leurs granules lamellaires – également appelées corps lamellaires – dans l’espace intercellulaire. Les lipides ainsi sécrétés s’organisent alors en de très nombreux feuillet lamellaires qui se superposent les uns sur les autres, pour former la matrice intercornéocytaire. Ce ciment hydrophobe et compact assure ainsi la cohésion des cellules de la couche cornée. Il garantit également l’imperméabilité de celle-ci : en limitant les pertes insensibles en eau, il joue un rôle clé dans l’hydratation de la couche cornée [50].

Chez les patients atteints de dermatite atopique, le contenu en lipides du ciment intercornéocytaire est fortement altéré. Les taux des trois lipides constitutifs de la matrice sont en effet diminués ; cette diminution est particulièrement importante pour les céramides. Ce déficit en lipides résulterait d’une maturation anormale des corps lamellaires constitutifs des cellules granuleuses. En effet, les lipides lamellaires seraient incomplètement synthétisés en raison d’une activité enzymatique réduite. Leur sécrétion dans l’espace intercornéocytaire s’en retrouverait par conséquent diminuée [50]. Ce déficit en lipides – notamment en céramides – dans le ciment intercornéocytaire met à mal la cohésion des cellules de la couche cornée. Par

⁴ Cellules situées dans la couche granuleuse de l’épiderme. Egalement appelée *stratum granulosum*, la couche granuleuse correspond à la dernière couche de cellules nucléées de l’épiderme.

ailleurs, celle-ci devient beaucoup plus perméable aux pertes insensibles en eau, conduisant à une déshydratation de la couche cornée.

3 – Augmentation de la desquamation des cornéocytes

Le renouvellement des cellules de la peau est assuré par la desquamation des cellules mortes de la couche cornée. Comme exposé précédemment, ce processus de desquamation est autorégulé par l'action concomitante de deux protéines. D'une part, la protéase SCCE clive les cornéodesmosomes qui relient les cornéocytes les uns aux autres. S'ensuit une diminution de la cohésion entre les cornéocytes qui finissent par tomber. D'autre part, la protéine inhibitrice LEKTI inhibe l'enzyme SCCE. Elle régule ainsi la desquamation des cornéocytes, afin de garantir un renouvellement normal et contrôlé des cellules de la peau [32].

Ces deux protéines sont génétiquement altérées chez certains patients atteints de dermatite atopique. D'une part, il a été observé que les patients présentant un polymorphisme du gène codant pour la protéase SCCE, sur-expriment cette enzyme. Par conséquent, ces protéases dégradent les cornéodesmosomes plus rapidement que la normale. Il en résulte une desquamation précoce et augmentée des cornéocytes. Ceci se manifeste par un amincissement de la barrière épidermique, qui devient alors plus vulnérable à la pénétration des allergènes et des agents irritants [32]. D'autre part, il a été observé que certaines mutations du gène SPINK5 entraînent un déficit en protéine inhibitrice LEKTI. Par conséquent, la protéase SCCE n'est plus réprimée par l'inhibiteur LEKTI ; son activité enzymatique s'en retrouve alors augmentée. S'ensuivent un clivage précoce des cornéodesmosomes, une augmentation de la desquamation des cornéocytes et un amincissement de la barrière cutanée [32].

Pour conclure, les patients prédisposés à la dermatite atopique souffrent d'une peau dont la fonction barrière est, de base, génétiquement altérée. Cette perte d'intégrité primaire de la barrière cutanée est la conséquence de trois grands dysfonctionnements affectant la couche cornée de l'épiderme : un déficit en filagrine dans les cornéocytes, un déficit en céramides dans le ciment intercornéocytaire et une desquamation anormale des cornéocytes. Il en résulte une barrière cutanée amincie, plus perméable aux pertes insensibles en eau ainsi qu'à la pénétration des allergènes et des agents irritants. Néanmoins, l'action concomitante

de facteurs environnementaux est parfois nécessaire pour déclencher l'expression de la dermatite atopique.

B – Interactions gènes / facteurs environnementaux dans l'altération de la barrière cutanée

Certains « stress » environnementaux sont capables d'agir sur la barrière cutanée, accentuant l'altération primaire sous-jacente de la barrière de la peau. Cette interaction avec les facteurs environnementaux est parfois nécessaire pour déclencher l'expression de la maladie. Dans d'autres cas, elle peut conduire à une exacerbation de l'eczéma qui se manifeste alors par une poussée aiguë [32, 51]. La littérature met en exergue deux « stress » environnementaux : les savons et les détergents qui augmentent le pH de la peau, ainsi que les acariens et le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) qui sécrètent des protéases exogènes.

1 – Savons et détergents

La peau saine est caractérisée par un pH acide compris entre 5,0 et 5,5 [50]. A la naissance, le pH de la peau est proche de la neutralité (pH 6,5) puis il diminue au cours des semaines qui suivent jusqu'à atteindre sa valeur normale (pH 5,5). Ce pH acide est essentiel au bon fonctionnement de la barrière cutanée. Tout d'abord, il jouit d'une forte action antimicrobienne, empêchant la colonisation de la peau par des bactéries pathogènes. Ensuite, il joue un rôle clé dans le processus de desquamation, l'intégrité et l'adhésion de la couche cornée. En effet, de nombreuses enzymes impliquées dans ces divers mécanismes ont une activité dépendante du pH. A titre d'exemples, la protéase SCCE – impliquée dans la desquamation des cornéocytes – a une activité enzymatique optimale à pH neutre. A l'inverse, les enzymes impliquées dans la maturation des lipides des corps lamellaires – la β -glucocérébrosidase et la sphingomyélinase – présentent une activité optimale à pH acide [32].

De nombreuses études ont démontré que le pH de la peau des patients atteints de dermatite atopique est plus élevé que celui des individus sains [32]. Les facteurs environnementaux les plus communément responsables de cette augmentation du pH de la peau sont les savons et les détergents – tel le *sodium lauryl sulfate* fréquemment retrouvé dans les shampooings et les gels moussants. Traditionnellement, les savons sont produits par l'action d'une base forte (hydroxyde

de sodium ou de potassium) sur un corps gras. Il en résulte alors un produit relativement alcalin. Ainsi, il a été démontré qu'après s'être nettoyé les mains avec du savon, le pH mesuré sur la paume des mains augmente de 3 unités pendant plus de 90 minutes [32]. Les savons et les détergents sont largement utilisés pour nettoyer la peau. Ils exercent leur action nettoyante en émulsifiant les lipides à la surface de la peau – aussi bien les lipides naturels que les lipides issus des impuretés – qui sont ensuite rincés à l'eau. Néanmoins, ils s'avèrent être agressifs pour la peau car ils sont susceptibles d'altérer la barrière cutanée. La littérature met en exergue trois effets potentiellement néfastes de ces agents nettoyants, décrits ci-après.

Tout d'abord, en solubilisant les lipides naturels du film hydrolipidique à la surface de la peau, les savons et les détergents altèrent la barrière cutanée protectrice. Sa perméabilité augmente, ce qui favorise les pertes insensibles en eau [50]. La peau se déshydrate et se dessèche.

Ensuite, en augmentant le pH de la peau, les savons et les détergents répriment l'activité des enzymes impliquées dans la maturation des lipides des corps lamellaires. Pour rappel, ces enzymes ont en effet une activité optimale à pH acide. Les lipides lamellaires sont donc incomplètement synthétisés. Le ciment intercornéocytaire se retrouve ainsi appauvri en lipides – notamment en céramides ; il ne peut plus jouer son rôle de plombage hydrophobe et compact [32]. En conséquence, la cohésion entre les cornéocytes est amoindrie et la perméabilité de la couche cornée augmente. Celle-ci devient plus vulnérable aux pertes insensibles en eau, ainsi qu'à la pénétration des allergènes et des substances irritantes. La peau se déshydrate, se dessèche et est exposée à un risque d'inflammation.

Enfin, en augmentant le pH de la peau, les savons et les détergents favorisent l'action de la protéase SCCE dont l'activité enzymatique est optimale à pH neutre. La protéase SCCE initie alors la dégradation des cornéodesmosomes dans les intervalles de peau où le pH neutre prédomine – aussi bien au niveau des lésions d'eczéma que dans les intervalles de peau saine. S'ensuivent alors une desquamation précoce des cornéocytes et un amincissement de la barrière cutanée. Cette altération de la barrière cutanée est encore plus importante chez les patients eczémateux qui présentent une mutation du gène codant pour la protéase SCCE. En effet, l'expression de cette enzyme est déjà génétiquement augmentée. L'action concomitante des savons et des détergents, en augmentant le pH de la peau,

potentialisent l'activité de la protéase. Il en résulte alors une desquamation fortement augmentée des cornéocytes. La barrière cutanée devient plus perméable aux pertes insensibles en eau, et particulièrement vulnérable à la pénétration des allergènes et des agents irritants. Ceux-ci pénètrent plus facilement dans la peau et déclenchent une inflammation cutanée, qui se manifeste cliniquement par une poussée aiguë d'eczéma. Ceci est la parfaite illustration d'un phénotype clinique de la dermatite atopique qui est le fruit de l'interaction entre un gène et un facteur environnemental [32].

Pour conclure, les savons et les détergents sont des agents nettoyants relativement agressifs pour la peau. En augmentant le pH cutané, ils délipident, déshydratent et amincissent la couche cornée. La peau se dessèche, manque d'eau et est plus vulnérable aux allergènes et aux agents irritants. Chez les sujets sains présentant une fonction barrière normale, ces effets sur la barrière cutanée sont insuffisants pour pouvoir déclencher un eczéma [50]. Néanmoins, chez les patients atopiques dont la barrière cutanée est déjà altérée en raison de prédispositions génétiques, les savons et les détergents compromettent davantage la fonction barrière de leur peau. Selon les intervalles de peau touchés – non lésés ou lésés – cette interaction gène / facteur environnemental peut déclencher ou exacerber la dermatite atopique.

2 – Acariens et staphylocoque doré

Les acariens sont la source de plus de 30 protéines différentes capables d'induire des réponses immunitaires médiées par les anticorps IgE. Parmi ces protéines, sont notamment retrouvées des protéases. Il a été démontré que ces enzymes dégradent les protéines de jonction au niveau de l'épithélium des poumons, augmentant sa perméabilité. Ces protéases exogènes seraient également mises en cause dans l'altération de la barrière cutanée, induisant des irritations au niveau de la peau [32].

Par ailleurs, *Staphylococcus aureus* est également impliqué dans l'altération de la barrière cutanée. Le staphylocoque doré est un facteur environnemental historique, incriminé dans la pathogénèse de la dermatite atopique depuis le XIX^{ème} siècle [32]. Chez les individus sains, cette bactérie est absente de la surface de leur peau. En effet, elle ne fait pas partie de la microflore commensale cutanée. Elle peut néanmoins être retrouvée dans les fosses nasales, la gorge et au niveau du périnée en tant que bactérie commensale. A l'inverse, la peau des patients atteints de dermatite atopique est très fréquemment colonisée par le staphylocoque doré : ce

phénomène est observé chez 90% des patients eczémateux [12]. Par ailleurs, *Staphylococcus aureus* colonise aussi bien les lésions d'eczéma que les intervalles de peau saine : la bactérie peut être cultivée sur 93% des lésions d'eczéma et sur 76% des intervalles de peau saine [5]. Enfin, jusqu'à 14×10^6 bactéries par cm^2 de peau colonisent les lésions de dermatite atopique [32]. Le staphylocoque doré serait impliqué dans la chronicité et la sévérité de la dermatite atopique, par le biais de la sécrétion de toxines aux propriétés superantigéniques. Outre ses effets immunologiques, *Staphylococcus aureus* serait également capable de directement endommager la barrière cutanée. En effet, il sécrète des protéases exogènes pouvant dégrader les cornéodesmosomes, de façon similaire à la protéase SCCE. Il produit également des lipases qui seraient susceptibles d'interférer dans le processus de maturation des lipides lamellaires [32].

Pour conclure, les acariens et le staphylocoque doré sont des facteurs environnementaux également impliqués dans l'altération de la barrière cutanée. Les protéases et les lipases exogènes qu'ils sécrètent compromettent davantage la barrière cutanée, déjà mise à mal chez les patients génétiquement prédisposés à la dermatite atopique.

Dans cette première section, nous venons d'explorer les divers dysfonctionnements responsables de l'altération de la barrière cutanée – le premier mécanisme impliqué dans la pathogenèse de la dermatite atopique. Ces dysfonctionnements sont essentiellement d'origine génétique. Néanmoins, l'interaction avec des facteurs environnementaux – savons, détergents, acariens, staphylocoque doré – est souvent nécessaire pour déclencher l'expression de la maladie. La barrière cutanée, altérée, souffre d'une perméabilité bidirectionnelle : elle est propice aux pertes insensibles en eau d'une part, et favorise la pénétration des allergènes et des agents irritants d'autre part. Ces derniers pénètrent alors facilement dans la peau, où ils déclenchent une réponse immunitaire qui serait anormale chez les patients porteurs de dermatite atopique. En effet, des dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise ont été observés chez les patients eczémateux [17]. Ces dysfonctionnements immunologiques constituent le second mécanisme de la pathogenèse de la maladie.

Section II – Dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise

L'altération de la barrière cutanée facilite la pénétration des allergènes, puis leur interaction avec les cellules présentatrices d'antigène locales et les cellules effectrices de l'immunité. Cependant, des anomalies de l'immunité acquise mettant en jeu ces cellules sont spécifiquement observées chez les patients porteurs de dermatite atopique. Les kératinocytes seraient également impliqués dans ces aberrations immunologiques. Outre l'immunité acquise, l'immunité innée fait aussi l'objet de dysfonctionnements.

A – Anomalies de l'immunité acquise

La peau des patients porteurs de dermatite atopique est le siège de multiples aberrations immunologiques : augmentation des cytokines de profil Th2, augmentation du taux d'IgE sériques, surexpression du récepteur de haute affinité aux IgE (FcεRI) à la surface des cellules de Langerhans, et réactions aberrantes des kératinocytes. Ces dysfonctionnements donnent lieu à des réponses immunitaires atypiques qui sous-tendent la réaction inflammatoire caractéristique de la dermatite atopique. Nous allons maintenant détailler un à un ces dysfonctionnements de l'immunité acquise observés chez les patients porteurs de dermatite atopique.

1 – Activation biphasique des lymphocytes T, d'un profil Th2 à un profil Th1

Les lymphocytes T jouent un rôle clé dans la réaction inflammatoire cutanée mise en jeu dans la dermatite atopique. Plusieurs études sur modèles expérimentaux ont mis en évidence une activation atypique, en deux phases, des lymphocytes T auxiliaires. Les lésions aiguës de dermatite atopique sont tout d'abord le siège d'une réponse inflammatoire à prédominance Th2. En effet, ces lésions présentent une importante infiltration de lymphocytes T auxiliaires de profil Th2, dans laquelle prédominent les cytokines Th2 correspondantes : IL-4, IL-5 et IL-13. A l'inverse, les lésions chroniques subséquentes sont le siège d'une réponse inflammatoire à prédominance Th1. Ces lésions présentent ainsi une infiltration de lymphocytes T auxiliaires de type Th1, marquée par l'augmentation des cytokines Th1 correspondantes : IFN-γ et IL-12 [17].

Les facteurs qui sous-tendent l'installation d'un profil Th2 dans les lésions aiguës sont décrits ci-dessous. Nous verrons ensuite les facteurs qui favorisent la prolongation de la réponse inflammatoire, de type Th1, dans les lésions chroniques.

Installation d'une réponse inflammatoire de profil Th2 dans les lésions aiguës

Deux grands facteurs favorisent la polarisation de la réponse inflammatoire vers un profil Th2 dans les lésions aiguës de dermatite atopique : l'environnement cytokinique dans lequel sont activés les lymphocytes T auxiliaires, et les prédispositions génétiques du patient [17].

D'une part, l'environnement cytokinique dans lequel évoluent les lymphocytes T est clé : c'est celui-ci qui conditionne la différenciation des lymphocytes T auxiliaires activés en un profil Th1 ou Th2. Il a été démontré que la cytokine IL-4 promeut la polarisation des lymphocytes T auxiliaires vers un profil Th2. A l'inverse, elle inhibe la production de l'IFN- γ et régule négativement la différenciation des lymphocytes Th1. Son expression est particulièrement augmentée dans les lésions aiguës de dermatite atopique, où elle est sécrétée par les lymphocytes Th2 mais aussi par les mastocytes et par les granulocytes basophiles. Ainsi, évoluant dans un environnement cytokinique à propension IL-4, les lymphocytes T auxiliaires activés par les cellules présentatrices d'antigène adoptent un profil Th2. Les cytokines IL-4 et IL-13, sécrétées par les lymphocytes Th2 ainsi formés, activent par la suite les lymphocytes B et orientent la commutation isotypique⁵ vers la synthèse d'immunoglobulines de type IgE [17, 34].

D'autre part, les prédispositions génétiques du patient peuvent favoriser l'installation d'une réponse inflammatoire de type Th2. En effet, comme exposé précédemment, certains patients porteurs de dermatite atopique présentent des polymorphismes au niveau du gène codant pour l'IL-4. Il en résulte une surexpression de la cytokine, qui potentialise alors la différenciation des lymphocytes T auxiliaires vers un profil Th2 [34].

Prolongation de la réponse inflammatoire, à prédominance Th1, dans les lésions chroniques

Le mécanisme qui sous-tend la transition des lymphocytes Th2 vers un profil Th1, lors de l'évolution d'une lésion aiguë en une lésion chronique, n'est pas clairement défini. Selon certains auteurs, le changement de la réponse immunitaire vers un profil Th1 serait initié par la cytokine IL-12, sécrétée par les granulocytes

⁵ Processus qui, au cours de la maturation des lymphocytes B, permet de modifier l'isotype (classe) des immunoglobulines produites

éosinophiles et les macrophages dont l'infiltration est particulièrement importante dans les lésions chroniques [17, 34].

Par ailleurs, le caractère chronique de la dermatite atopique est la conséquence d'une persistance de la réaction inflammatoire. L'inflammation cutanée serait entretenue par les granulocytes éosinophiles qui infiltrent massivement les lésions chroniques. Ces cellules jouent en effet un rôle important dans l'inflammation allergique : elles sécrètent des cytokines et des médiateurs qui potentialisent l'inflammation. Les granulocytes éosinophiles seraient maintenus en vie grâce à la cytokine IL-5, dont l'expression est augmentée lors de la transition des lésions aiguës en lésions chroniques [17].

2 – Surexpression des récepteurs FcεRI à la surface des cellules présentatrices d'antigène

Contrairement aux peaux non atopiques, la peau des patients eczémateux est marquée par un nombre accru de cellules de Langerhans et de cellules dendritiques inflammatoires épidermiques⁶ (IDEC – *inflammatory dendritic epidermal cells*) portant à leur surface des IgE, par le biais du récepteur de haute affinité FcεRI. Les cellules de Langerhans et les IDEC porteuses d'IgE joueraient un rôle majeur dans la présentation des allergènes – sous leur forme antigénique – aux lymphocytes Th2 et Th1 respectivement [34].

Chez les individus sains, les cellules de Langerhans expriment le récepteur FcεRI en nombre réduit. Cependant, chez les patients eczémateux, l'expression de ce récepteur à la surface des cellules de Langerhans est anormalement élevée. Ceci résulte d'une augmentation de l'expression de la chaîne γ du récepteur, suite à un polymorphisme du gène correspondant [34]. Cette anomalie potentialiserait la présentation des allergènes – sous leur forme antigénique – aux lymphocytes T naïfs et aux lymphocytes Th2 mémoires. En effet, une analyse menée sur des lésions de dermatite atopique a mis en évidence que les cellules de Langerhans porteuses d'IgE – par le biais du récepteur FcεRI – sont capables de présenter les allergènes aux lymphocytes T. A l'inverse, il a été observé que les cellules de Langerhans qui ne portaient pas d'IgE à leur surface en étaient incapables [17]. Ainsi, les IgE liées aux cellules de Langerhans – par le biais du récepteur FcεRI – faciliteraient la

⁶ Cellules dendritiques recrutées dans le tissu cutané à la suite d'une inflammation ou d'une infection.

captation et l'internalisation de l'allergène, avant qu'il ne soit digéré en antigène et présenté aux lymphocytes T [34].

La surexpression du récepteur de haute affinité aux IgE – le récepteur FcεRI – à la surface des cellules de Langerhans potentialiserait la présentation des allergènes aux lymphocytes T, augmentant ainsi la réponse inflammatoire mise en jeu dans la dermatite atopique.

3 – Réactions aberrantes des kératinocytes

Chez les patients eczémateux, les kératinocytes réagissent de façon aberrante à certains déclencheurs environnementaux ou à certaines cytokines pro-inflammatoires. En effet, suite à une stimulation mécanique telle que le grattage au cours du prurit, les kératinocytes produisent un profil unique de cytokines (IL-13, TSLP) et de chimiokines⁷ qui potentialisent la réponse inflammatoire. C'est la raison pour laquelle le grattage chronique joue un rôle clé dans la persistance et l'entretien de l'inflammation cutanée chez les patients eczémateux. Aussi, lorsque les kératinocytes sont exposés à certaines cytokines pro-inflammatoires (IFN-γ et TNF-α), ils augmentent le chimiotactisme des granulocytes éosinophiles, favorisant ainsi leur infiltration dans le tissu cutané [17].

Par ailleurs, les kératinocytes des patients eczémateux sont une source importante de TSLP. La surexpression de cette cytokine serait sous-tendue par une mutation du gène correspondant. La TSLP, massivement sécrétée par les kératinocytes, jouerait un rôle important dans la polarisation des lymphocytes T vers un profil Th2 [34].

Enfin, chez les patients porteurs de dermatite atopique, les kératinocytes souffrent d'une incapacité à synthétiser les peptides antimicrobiens nécessaires aux réponses immunitaires innées contre les microbes [34].

B – Anomalies de l'immunité innée

⁷ Cytokines chimiotactiques qui contrôlent les motifs de migration et le positionnement des cellules immunitaires. Elles favorisent leur migration et entraînent leur accumulation à l'endroit où a été sécrétée la chimiokine.

La peau des patients eczémateux présente un déficit en peptides antimicrobiens tels que la défensine, la cathélicidine ou encore la psoriasine. Sans ses « antibiotiques naturels » et avec une fonction barrière altérée, la peau est plus vulnérable aux colonisations et aux infections par les bactéries et les virus.

La colonisation bactérienne la plus fréquemment observée est celle par le staphylocoque doré : la bactérie est retrouvée dans plus de 90% des lésions de dermatite atopique [17]. Lorsque *Staphylococcus aureus* se fixe à la peau des patients eczémateux, le déficit en défenses immunitaires innées et l'altération de la barrière cutanée favorisent la colonisation et le développement de la bactérie. Le staphylocoque doré est capable d'exacerber ou d'entretenir la réaction inflammatoire cutanée en sécrétant des toxines aux propriétés superantigéniques. Ces toxines stimulent l'activation des lymphocytes T et des macrophages, conduisant à une amplification de la réponse inflammatoire [34]. *Staphylococcus aureus* est, de ce fait, capable d'aggraver la sévérité d'une dermatite atopique.

Pour conclure, cette deuxième section vient de mettre en exergue le second mécanisme impliqué dans la pathogénèse de la dermatite atopique. Les patients eczémateux souffrent en effet de dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise, dont certains sont d'origine génétique. La réponse inflammatoire est soutenue par les lymphocytes T auxiliaires et leurs cytokines, dont la balance Th1/Th2 est déséquilibrée : les lymphocytes Th2 prédominent dans les lésions aiguës, tandis que les lymphocytes Th1 prennent le dessus dans les lésions chroniques. D'autres aberrations immunologiques renforcent la réaction inflammatoire mise en place. Ainsi, la surexpression des récepteurs aux IgE – les récepteurs FcεRI – à la surface des cellules de Langerhans potentialise la présentation des allergènes aux lymphocytes T. Aussi, les kératinocytes réagissent de façon aberrante à certains stimuli, en produisant un profil unique de cytokines et de chimiokines qui contribuent à l'inflammation cutanée. Outre l'immunité acquise, l'immunité innée cutanée est également atteinte par ces dysfonctionnements. La peau souffre d'un déficit en peptides antimicrobiens qui la rend plus vulnérable à la colonisation et aux infections par les bactéries et les virus.

Dans ce premier chapitre, nous avons exploré les deux mécanismes qui soutiennent la pathogénèse de la dermatite atopique : une altération de la barrière cutanée d'une part, et des dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise

d'autre part. Une question est fréquemment soulevée dans la littérature : qui est l'œuf, qui est la poule ? En effet, le processus qui est premièrement responsable du déclenchement de la dermatite atopique demeure controversé. Certains auteurs soutiennent que ce sont les anomalies des réponses immunologiques contre les allergènes et les agents irritants qui sous-tendent la progression de la maladie. Elles induiraient une inflammation cutanée qui serait secondairement responsable d'une altération de la fonction barrière de la peau. Cette première hypothèse prend le nom de théorie de « *l'inside-outside* » – *l'inside* se reportant aux mécanismes immunologiques et *l'outside* se référant à la barrière cutanée. A l'inverse, d'autres auteurs maintiennent que l'altération primaire de la barrière cutanée est suffisante pour déclencher à elle-seule l'expression de la maladie. Elle amorcerait alors la réaction inflammatoire qui, en retour, accentuerait la dégradation de la fonction barrière de la peau. Cette seconde hypothèse est quant à elle appelée théorie de « *l'outside-inside* ». Ce sujet fait encore débat, les données de la littérature supportant les deux hypothèses. Quoi qu'il en soit, l'altération primaire de la barrière cutanée et les dysfonctionnements primaires de l'immunité contribuent ensemble à la pleine expression de la maladie [50]. Voyons maintenant quelles en sont les manifestations cliniques.

Chapitre II – Manifestations cliniques de la dermatite atopique

Section I – Forme clinique classique de la dermatite atopique

Classiquement, la dermatite atopique présente des manifestations cliniques qui diffèrent en fonction de l'âge du patient. On distingue communément trois grandes phases dans la maladie : la phase du nourrisson (de 0 à 2 ans), la phase de l'enfant (de 2 ans à 12 ans), et la phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans). Chacune de ces phases est caractérisée par une distribution et une morphologie bien typiques des lésions de dermatite atopique [5].

A – La phase du nourrisson (de 0 à 2 ans)

Les premières manifestations cliniques de la dermatite atopique apparaissent généralement chez le nourrisson, vers 3 mois. Elles peuvent parfois se déclencher plus précocement, dès le premier mois de vie.

Au cours de cette première phase de la maladie, le nourrisson présente de fines papules⁸ et vésicules⁹, aux bords plus ou moins émiettés, sur un fond érythémateux. Ces lésions sont intensément prurigineuses. Elles conduisent alors, par grattage, à des lésions suintantes qui s'assèchent ensuite pour former des croûtes. Par ailleurs, la peau du nourrisson est souvent sèche et finement squameuse, marquée par une xérose généralisée [5]. Chez l'enfant à partir de 1 an, les plaques érythémateuses sèches sont souvent associées à des lésions nummulaires. Il s'agit de lésions érythémato-squameuses arrondies, en forme de pièce de monnaie, et aux bords bien définis. Ces lésions sont généralement récalcitrantes aux traitements topiques. Par ailleurs, elles sont souvent le siège d'infections secondaires [26, 51].

Les lésions de dermatite atopique suivent une distribution typique chez le nourrisson. Par ailleurs, cette distribution est généralement symétrique.

Dans un premier temps, les lésions apparaissent sur les joues et le cuir chevelu du nourrisson. Les foyers lésionnels peuvent ensuite atteindre le reste du visage (le front et le menton) mais la partie médiane du visage est souvent respectée. Aussi, le pli du cou est fréquemment touché [26].

Dans un second temps, les lésions peuvent rester localisées au niveau du visage, ou s'étendre au buste. C'est au niveau du tronc que les lésions nummulaires sont le plus fréquemment observées [51]. Aussi, à partir de 8 à 10 mois, le nourrisson développe souvent des lésions sur les faces d'extension des bras et des jambes – coudes et genoux. En effet, en rampant sur le sol, les coudes et les genoux sont le siège de mouvements de friction qui favorisent l'altération de la barrière cutanée. Aussi, ces zones se retrouvent plus aisément exposées aux agents irritants et aux allergènes présents sur les sols, notamment dans les tapis [5].

Le nez, les régions mammaires, les paumes des mains et les pieds sont généralement peu touchés chez le nourrisson. Aussi, les lésions de dermatite atopique respectent typiquement la zone du siège. Ceci est un critère important d'aide au diagnostic. La littérature avance plusieurs explications à ce phénomène. Tout d'abord, les couches protègeraient la zone du siège de l'exposition aux agents irritants et aux allergènes. Elles feraient également obstacle au grattage et aux frottements. Enfin, elles permettraient de maintenir un niveau d'hydratation suffisant au niveau de cette zone [5].

⁸ Lésion cutanée élémentaire ayant l'aspect d'une petite saillie ferme de couleur variable.

⁹ Cloque cutanée de petite taille (diamètre inférieur à 5mm), de forme hémisphérique, remplie d'un liquide clair, incolore ou jaune.



Figure 5. Lésions de dermatite atopique typiquement situées sur le visage d'un nourrisson. Présence de fines papules et vésicules sur un fond érythémateux [5].

Par ailleurs, le prurit est une caractéristique importante de cette première phase clinique chez le nourrisson. Des crises de démangeaisons peuvent survenir à tout moment de la journée, et s'aggravent souvent la nuit. Elles sont alors responsables de troubles du sommeil, conduisant à une perte de sommeil et à une détérioration de la qualité de vie qui peut être sévère – aussi bien pour l'enfant que pour les parents. Les démangeaisons se révèlent communément par un grattage manuel. Cependant, en raison de l'incapacité du nourrisson à pouvoir s'exprimer, le prurit est souvent difficile à reconnaître durant les premiers mois [24]. Ainsi, chez le nourrisson à partir de 2 mois, les démangeaisons se traduisent par une agitation et un trémoussement du tronc et des membres. Il est également fréquent de voir le jeune enfant frotter ses joues contre les draps et les vêtements [51].

Cette première phase de la dermatite atopique chez le nourrisson est marquée par un caractère chronique récidivant. La maladie évolue par poussées successives, alternant entre lésions aiguës suintantes et desquamation des croûtes [51]. Dans près de 50% des cas de dermatite atopique chez le nourrisson, les lésions cutanées se résolvent spontanément et complètement d'ici l'âge de 2 ans [24, 26]. Pour les autres, elles évoluent vers la deuxième phase de la maladie : la phase de l'enfant.

La dermatite atopique de l'enfant fait généralement suite à l'évolution d'un eczéma du nourrisson. Néanmoins, il peut arriver que la maladie se déclenche d'emblée à cet âge-là [51].

La morphologie des lésions diffère du tableau exsudatif du nourrisson. L'enfant présente, au contraire, des plaques lichénifiées, épaissies, irrégulièrement quadrillées par de profonds sillons. Les papules sont sèches et fibrotiques. Ces lésions sont le reflet du caractère chronique de la maladie [5]. En effet, les plaques lichénifiées résultent d'un remodelage tissulaire – hyperplasie¹⁰ de l'épiderme et fibrose¹¹ du derme – faisant suite à l'inflammation chronique [17, 34]. Par ailleurs, la xérose est plus nette que chez le nourrisson.

Comparée au nourrisson, la distribution des lésions chez l'enfant est plus localisée. Celles-ci prédominent au niveau des zones de plis : les plis de flexion des coudes et des genoux, le pli du cou, ainsi que les poignets et les chevilles. Les mains et les pieds sont également touchés. La peau est alors sèche, crevassée, de type eczémateux ou lichénifié [51]. Aussi, des dermatoses localisées peuvent être observées au niveau du visage. Elles se localisent alors au niveau des zones péri-orale et périorbitaire, alors que ces régions faciales sont relativement épargnées chez le nourrisson. Ainsi, une dermatite péri-orale, une chéilite¹² ou encore un eczéma des paupières peuvent être des signes associés à la dermatite atopique [24].

Les démangeaisons sont le signe clinique qui prédomine chez l'enfant. Le prurit est franc et fréquemment sévère. Il est à l'origine de troubles du sommeil qui peuvent fortement altérer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Par ailleurs, il est souvent responsable, à cet âge, d'une irritabilité et d'une anxiété [51].

Les dermatites atopiques qui apparaissent pendant l'enfance se résolvent souvent, de façon spontanée et complète, avant l'adolescence [24]. Dans le cas contraire, la maladie est marquée par un caractère chronique récidivant : les poussées aiguës

¹⁰ Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

¹¹ Augmentation pathologique du tissu conjonctif contenu dans un organe.

¹² Inflammation aiguë ou chronique de la muqueuse des lèvres.

s'alternent avec des phases de rémission plus ou moins longues. La maladie se poursuit alors ainsi jusqu'à l'adolescence [26].

C – La phase de l'adolescent et de l'adulte (à partir de 12 ans)

Il est rare que la dermatite atopique se déclenche d'emblée à l'âge adulte. Dans la majorité des cas, la maladie fait suite à la persistance des lésions de l'enfance durant l'adolescence voire l'âge adulte [15].

Chez l'adolescent et l'adulte, la morphologie des lésions reflète surtout le caractère chronique de la maladie. Ainsi, celles-ci sont marquées par des plaques et des papules érythémato-squameuses et sèches. Se forment également de larges plaques lichénifiées [5]. La xérose cutanée demeure un problème persistant, notamment en hiver [15].

La distribution des lésions est moins élective que chez le nourrisson et l'enfant. Les plis de flexion sont fréquemment atteints. Les lésions peuvent également être présentes sur le visage, le cou, les pieds et les mains [5]. L'adulte est souvent sujet à des formes très localisées, notamment quand la maladie est de faible intensité. Ainsi, il arrive qu'une dermatite atopique chronique de la main soit la seule manifestation de la maladie [26].

Le prurit persiste chez l'adolescent et l'adulte. Le grattage et les frictions intenses induits par les démangeaisons peuvent favoriser l'apparition d'excoriations¹³ associées à des croûtes hémorragiques [26].

Indépendamment de la phase de la dermatite atopique, une hypopigmentation ou une hyperpigmentation post-inflammatoires peuvent être observées, notamment chez les enfants ayant la peau foncée. Les hypopigmentations se manifestent généralement par des plaques arrondies, dépigmentées et plus ou moins squameuses (pityriasis alba, dartses achromiantes). Ces troubles de la pigmentation sont transitoires et réversibles, moyennant un bon contrôle de l'inflammation cutanée sous-jacente. Néanmoins, six mois – voire plus – sont nécessaires pour que la peau opère à sa repigmentation complète. Par ailleurs, l'exposition au soleil a tendance à accentuer les différences de pigmentation entre les intervalles de peau

¹³ Ecorchure superficielle.

saine et les zones dépigmentées. Les parents méprennent souvent ces variations de pigmentation pour des cicatrices. En tant que pharmacien, il est important d'avoir connaissance de ces troubles pigmentaires et de rassurer les parents : la dermatite atopique n'est pas une maladie qui conduit à la formation de cicatrices, hormis dans certains cas de surinfections secondaires. L'hyperpigmentation est quant à elle majoritairement observée au niveau des plaques lichénifiées. En effet, la peau épaissie a tendance à accumuler les pigments de mélanine de l'épiderme, surtout chez les enfants ayant la peau foncée [5].

Dans la majorité des cas, la dermatite atopique tend à s'estomper avec l'âge. Néanmoins, à moins qu'elle ne se résolve spontanément d'elle-même, la dermatite atopique est une maladie chronique qui ne se guérit pas. Ainsi, il convient plutôt de parler de rémission prolongée. Les phases de rémission s'alternent plus ou moins rapidement avec des phases de poussées aiguës, en fonction de divers facteurs aggravants [51].

Section II – Facteurs aggravants de la dermatite atopique

La peau des enfants atopiques, dont la barrière cutanée est altérée, est sujette à de multiples agressions de l'environnement. Certaines d'entre elles peuvent déclencher une inflammation cutanée, responsable d'une poussée aiguë ou d'une exacerbation de la dermatite atopique. Les facteurs aggravants les plus communément mis en cause regroupent les agents irritants et les allergènes. Par ailleurs, des facteurs psychologiques peuvent également intervenir. Il a été observé que le stress, associé au grattage, conduit à une exacerbation de l'eczéma [34].

A – Substances irritantes

En raison d'une sensibilité accrue de leur peau, les enfants porteurs d'une dermatite atopique réagissent plus fortement aux substances exogènes. Les savons et les détergents sont particulièrement irritants pour leur peau. Ces derniers augmentent le pH de la peau et dissolvent les lipides de la couche cornée, ce qui compromet davantage l'intégrité de la barrière cutanée. Ils favorisent ainsi l'exacerbation de la maladie [26].

B – Aéroallergènes

Chez une partie des enfants atteints de dermatite atopique, les aéroallergènes se révèlent être d'importants facteurs de déclenchement de poussées aiguës. Les aéroallergènes les plus communément mis en cause sont les acariens des poussières domestiques, les allergènes des animaux domestiques (notamment des chats) et les pollens. Ainsi, il a été observé qu'après un contact avec ces aéroallergènes – en particulier avec les acariens – de nombreux enfants présentent une aggravation de leurs lésions d'eczéma [26].

C – Trophallergènes des produits alimentaires

Il est aujourd'hui démontré que certains produits alimentaires sont fortement impliqués dans la dermatite atopique en tant que facteurs de déclenchement et d'aggravation de la maladie. Leur impact est particulièrement important chez le nourrisson et le jeune enfant. Les trophallergènes les plus communément mis en cause sont les protéines du lait de vache, des œufs, des céréales et des noix. D'un point de vue clinique, les allergies aux produits alimentaires peuvent se présenter sous deux formes. D'une part, elles se manifestent dans certains cas sous la forme d'une réaction allergique immédiate, induite par les IgE. L'enfant est alors sujet à un asthme, une diarrhée, une urticaire et des démangeaisons. Ces derniers symptômes cutanés favorisent le cercle vicieux « démangeaisons – grattage », qui est alors responsable du déclenchement d'une poussée aiguë d'eczéma. D'autre part, les allergies alimentaires peuvent se manifester sous la forme d'une réaction retardée. L'enfant présente alors une exacerbation de sa dermatite atopique marquée par un prurit intense, 6h à 14h après l'ingurgitation de l'aliment incriminé [26, 34].

D – Agents pathogènes microbiens

La barrière cutanée compromise des enfants eczémateux et les dysfonctionnements de l'immunité innée auxquels ils sont sujets, favorisent les surinfections à certains agents pathogènes. Ceux les plus communément incriminés sont le staphylocoque doré et le virus de l'herpès. Les surinfections induites peuvent être responsables d'une exacerbation grave de la dermatite atopique.

Outre les surinfections bactériennes et virales responsables de complications infectieuses, les enfants atteints de dermatite atopique peuvent être sujets à d'autres complications.

Section III – Complications de la dermatite atopique

A – Surinfections cutanées bactériennes et virales

Quelle que soit la phase de la maladie, les surinfections cutanées d'origine bactérienne ou virale sont les complications les plus fréquentes chez les patients eczémateux.

1 – *Staphylococcus aureus*

L'altération de la barrière cutanée ainsi que les dysfonctionnements de l'immunité innée sont propices à la colonisation de la peau par le staphylocoque doré. Celui-ci est présent aussi bien au niveau des lésions de dermatite atopique que sur les intervalles de peau saine. Cette colonisation est très fréquente chez les patients eczémateux : la bactérie peut en effet être cultivée sur 93% des lésions d'eczéma et sur 76% des intervalles de peau saine [5]. Néanmoins, elle ne déclenche pas systématiquement d'infection.

En cas de surinfection au staphylocoque doré, le jeune enfant présente des lésions vésiculo-bulleuses voire pustuleuses, qui forment rapidement des croûtes jaunes de type impétigo¹⁴ [5]. Ces lésions ont une morphologie très similaire à celle des lésions aiguës exsudatives de la dermatite atopique. Ainsi, il est souvent difficile d'identifier la surinfection. Néanmoins, si le jeune enfant est sujet à des lésions inhabituelles, alors il convient d'évoquer la surinfection [24]. Par ailleurs, la couleur du suintement des lésions peut orienter vers le bon diagnostic. En effet, un écoulement purulent témoigne d'une surinfection, tandis qu'un suintement clair est en faveur de l'eczéma [20]. La prise en charge d'une surinfection au staphylocoque doré consiste en un traitement antibiotique local ou général adapté, afin de réduire le portage de *Staphylococcus aureus*.

¹⁴ Maladie cutanée contagieuse, due à une infection locale superficielle par des germes pyrogènes (staphylocoque ou streptocoque) développant une lésion bulleuse qui se transforme rapidement en pustule donnant naissance à une croûte jaunâtre.

2 – Herpès simplex virus (HSV-1 essentiellement)

Cette complication infectieuse est rare : seulement 5% des patients eczémateux seraient atteints [20]. Néanmoins, le virus de l'herpès peut être responsable d'une surinfection grave. Il diffuse sur les lésions d'eczéma, déclenchant une poussée aiguë qui aggrave brutalement la maladie [24]. L'enfant présente alors de petites vésicules multiples, ombiliquées et disposées en bouquet. Ces lésions éclatent ensuite, laissant place à des érosions hémorragiques [26]. Une modification rapide de l'aspect des lésions de dermatite atopique et/ou la présence de ces lésions herpétiformes sont des signaux d'alarme qui doivent faire évoquer une surinfection à *Herpès simplex virus*. Si l'enfant présente également une altération de l'état général et une fièvre, alors ce tableau clinique alarmant est en faveur d'une pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg qui nécessite un traitement antiviral d'urgence [24].

La surinfection herpétique peut survenir aussi bien au cours d'une primo-infection que d'une infection secondaire par le virus de l'herpès. Celui-ci est transmis au jeune enfant par hétéro-inoculation après contact avec un sujet atteint, ou par auto-inoculation [26].

B – Eczéma de contact

Les enfants ayant une dermatite atopique développent fréquemment un eczéma de contact. Le risque de sensibilisation de contact au long cours est en effet important, en raison de la prédominance des soins topiques nécessaires à la prise en charge de la dermatite atopique [24, 51]. En cas de localisation inhabituelle d'une lésion et/ou de la persistance de celle-ci, il convient d'évoquer le diagnostic d'eczéma de contact. Aussi, une mauvaise réponse à un traitement habituel ou une aggravation de la lésion malgré un traitement bien conduit, sont des signaux en faveur de ce diagnostic. Face à ce risque de sensibilisation de contact, une attention particulière doit être portée aux soins de la peau contenant des substances allergisantes (parfums, conservateurs, etc.). Aussi, des précautions doivent être prises quant à l'utilisation de certains métaux tels que le nickel, notamment retrouvé sur des accessoires de vêtements, certains objets métalliques, bijoux, etc. [51].

Les dermatites atopiques sévères peuvent être associées à un retard de croissance chez l'enfant. Dans ces cas-là, la surveillance de routine des paramètres staturo-pondéraux s'impose. Néanmoins, il est important de rassurer les parents : ce retard de croissance peut se corriger de façon spectaculaire, moyennant une prise en charge efficace de la dermatite atopique [24, 51].

Dans ce deuxième chapitre, nous venons d'explorer les manifestations cliniques de la dermatite atopique, dont la morphologie et la distribution des lésions varient en fonction de l'âge. Le prurit et la xérose cutanée sont par ailleurs des éléments constants de la maladie. Le pronostic de la dermatite atopique chez l'enfant est généralement favorable. En effet, dans la majorité des cas d'eczéma infantile, la maladie se résolve avant – ou le cas échéant pendant – l'adolescence. Néanmoins, une dermatite atopique de déclenchement précoce, d'évolution grave et associée à d'autres maladies atopiques telles que l'asthme bronchique allergique, est un signe de gravité qui joue en défaveur du pronostic de la maladie chez l'enfant [26]. Intéressons-nous maintenant au diagnostic de la dermatite atopique.

Chapitre III – Diagnostic de la dermatite atopique

Le diagnostic de la dermatite atopique est uniquement clinique et anamnestique. En effet, aucun marqueur biologique fiable et spécifique de l'eczéma atopique n'a été identifié à ce jour. De ce fait, aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour affirmer le diagnostic de la maladie. Par ailleurs, le diagnostic de la dermatite atopique peut être difficile à poser en raison de la variété des tableaux cliniques et de la similarité avec certaines autres pathologies, surtout chez le jeune enfant. Il est donc essentiel d'avoir connaissance des principaux diagnostics différentiels de la maladie. Aussi, la dermatite atopique étant une maladie d'évolution chronique récidivante, de nombreux scores ont été proposés afin d'évaluer la gravité de la maladie. Enfin, bien qu'aucun examen complémentaire ne soit requis pour affirmer le diagnostic de la dermatite atopique, nous nous interrogerons sur la place des tests allergologiques dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

Section I – Critères diagnostiques de la dermatite atopique

Le diagnostic de la dermatite atopique est uniquement clinique. Il est basé sur la morphologie et la distribution des lésions, les signes cliniques associés et certains antécédents cliniques [52]. Ainsi, aucun examen complémentaire n'est requis pour confirmer le diagnostic de la maladie. A ce jour, deux systèmes diagnostiques validés sur le plan international sont communément utilisés en pratique clinique : les critères diagnostiques historiques d'Hanifin et Rajka, et les critères diagnostiques simplifiés de la *United Kingdom Working Party*.

A – Critères diagnostiques historiques d'Hanifin et Rajka

Les critères diagnostiques de la dermatite atopique ont été initialement développés à des fins d'investigation, afin d'être utilisés dans les études de population.

Historiquement, les premiers critères remontent à 1961 : Rajka propose pour la première fois au monde des critères standardisés pour poser le diagnostic de la dermatite atopique. Bien qu'aujourd'hui obsolètes, ces critères ont une forte signification historique. En 1977, Hanifin et al. publient de nouveaux critères qui s'appuient sur les trois composantes majeures de la maladie : le prurit, la morphologie et la distribution typiques des lésions, ainsi que le caractère chronique de la maladie. Trois ans plus tard, en 1980, Hanifin et Rajka combinent et ajustent leurs critères respectifs. Ils aboutissent alors à un nouveau système de critères diagnostiques, plus en phase avec les caractéristiques de la maladie. En effet, ces critères reprennent les trois composantes majeures publiées par Hanifin, auxquelles a été ajoutée la quatrième composante clé de la dermatite atopique : les antécédents personnels et familiaux de maladies atopiques. Le système diagnostique d'Hanifin et Rajka rassemble ainsi un total de 27 critères essentiellement basés sur l'observation clinique. Ces derniers sont répartis en deux sous-groupes, respectivement composés de 4 critères majeurs et de 23 critères mineurs. Le diagnostic de dermatite atopique est alors affirmé lorsque le patient présente au moins trois critères majeurs, associés au minimum à trois critères mineurs (Tableau 4) [53].

Les critères diagnostiques d'Hanifin et Rajka sont aujourd'hui mondialement connus et ont été largement utilisés pendant plus de 20 ans. Bien que souvent employés dans les essais cliniques et les études de population, ces critères s'avèrent

cependant difficiles à manipuler en pratique clinique. En effet, la principale limite du système diagnostique d'Hanifin et Rajka réside dans le nombre très important de critères – 27 au total. Par ailleurs, certains critères mineurs se révèlent être mal définis, peu spécifiques de la maladie ou peu communs [52].

Tableau 4. Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après Hanifin et Rajka [51].

1. Critères majeurs (trois sont nécessaires)

- (1) Prurit
- (2) Morphologie et distribution typique des lésions
 - Atteinte du visage et des faces d'extension des membres (coudes et genoux) chez le nourrisson
 - Lichénification des plis chez l'enfant et l'adulte
- (3) Evolution chronique ou chronique récidivante
- (4) Antécédents personnels ou familiaux d'atopie (asthme bronchique allergique, rhinoconjonctivite allergique, dermatite atopique)

2. Critères mineurs (trois sont nécessaires)

- (1). Xérose
- (2). Ichtyose / hyperlinéarité palmaire¹⁵, kératose pileaire¹⁶
- (3). Réaction immédiate et positive aux tests cutanés
- (4). Immunoglobulines IgE sériques élevées
- (5). Déclenchement précoce de la maladie
- (6). Propension aux infections cutanées (particulièrement à *Staphylococcus aureus* et à *Herpès simplex virus*)
- (7). Dermatite des mains et des pieds
- (8). Eczéma des mamelons
- (9). Chéilite
- (10). Conjonctivites récidivantes
- (11). Repli sous-palpébral inférieur (signe de Dennie-Morgan)
- (12). Kératocône
- (13). Cataracte sous-capsulaire antérieure
- (14). Pigmentation péri-oculaire
- (15). Pâleur du visage ou érythème facial
- (16). Pityriasis alba
- (17). Plis à la partie antérieure du cou
- (18). Prurit à la transpiration
- (19). Intolérance à la laine et aux détergents
- (20). Aggravation périfolliculaire
- (21). Intolérance alimentaire
- (22). Evolution de la maladie influencée par les facteurs environnementaux ou les émotions
- (23). Dermographisme blanc

¹⁵ Sécheresse des paumes des mains associée à une accentuation des plis.

¹⁶ Kératinisation anormale limitée aux follicules pileux. Elle se manifeste par de petites papules folliculaires au niveau des bras et des cuisses qui présentent alors un aspect râpeux en « chair de poule ». Chez le nourrisson, elle peut atteindre le visage.

En 1993, les critères diagnostiques historiques d'Hanifin et Rajka sont revus et simplifiés par le groupe de travail anglais *United Kingdom Working Party*. Les critères alors proposés sont plus succincts : ils regroupent un critère obligatoire – la dermatose prurigineuse – et cinq critères associés. Le diagnostic de dermatite atopique est alors confirmé lorsque le patient répond au critère obligatoire et à au moins trois critères associés (Tableau 5). Il est intéressant de noter que ces critères se basent sur l'observation clinique mais offrent également une part importante à l'anamnèse – contrairement aux critères d'Hanifin et Rajka [51].

Tableau 5. Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après la *United Kingdom Working Party* [51].

1. Critère obligatoire

(1) Dermatose prurigineuse

2. Critères associés (trois sont nécessaires)

- (1). Antécédents personnels d'eczéma au niveau des plis de flexion (plis de flexion des coudes et des genoux, face antérieure des chevilles, cou) et/ou au niveau des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- (2). Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédents d'asthme, de rhinite allergique ou de dermatite atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- (3). Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
- (4). Eczéma des grands plis (ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant de moins de 4 ans)
- (5). Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable uniquement chez les enfants de plus de 4 ans)

Les critères diagnostiques de la *UK Working Party* sont les derniers critères en date à avoir été validés sur le plan international. Ils conviennent aussi bien pour les études épidémiologiques et de population, que pour la pratique clinique. La volonté de la *UK Working Party* était également de proposer des critères répondant aux besoins des dermatologues, tout en étant utilisables par les professionnels de santé non-dermatologues tels que les allergologues, les pédiatres, etc. [52]. Néanmoins, ce système diagnostique simplifié devient rapidement limitant chez le jeune enfant. En effet, certains critères sont peu pertinents chez l'enfant de moins de 2 ans, voire non applicables. Par ailleurs, ces critères diagnostiques n'ont pas encore été validés chez le nourrisson [52].

Les critères diagnostiques d’Hanifin et Rajka, et de la *UK Working Party* sont les plus largement répandus et utilisés par la sphère médicale pour poser le diagnostic de dermatite atopique. Néanmoins, ces critères ont été initialement développés pour les enfants plus âgés et les adultes. Actuellement, il n’existe aucun système de critères diagnostiques validé pour identifier la dermatite atopique spécifiquement chez le nourrisson et l’enfant en bas âge. Par ailleurs, établir un diagnostic de dermatite atopique chez le nourrisson et le jeune enfant est particulièrement difficile. En effet, ces derniers sont souvent incapables de décrire le caractère prurigineux des éruptions cutanées. Il est alors nécessaire de s’en remettre aux interprétations subjectives et implicites qui découlent de leur comportement : traces de grattage, agitation du tronc et des membres, frottement des joues contre les draps, irritabilité, etc. [9]. Aussi, ils présentent souvent à cet âge-là des éruptions cutanées transitoires pouvant être fortement similaires aux lésions eczémateuses. Les diagnostics différentiels de la dermatite atopique représentent donc une part importante dans le diagnostic de la maladie chez le jeune enfant.

Section II – Diagnostics différentiels de la dermatite atopique

A – Autres dermatoses

1 – Dermite séborrhéique

La dermite séborrhéique est généralement observée chez le nouveau-né, avant l’âge de 3 mois. A cet âge-là, elle peut tromper le diagnostic de dermatite atopique car ses manifestations cliniques en sont très similaires. En effet, la dermite séborrhéique est caractérisée par des lésions érythémato-squameuses voire croûteuses, siégeant principalement au niveau du visage. Néanmoins, contrairement à la dermatite atopique, ces lésions sont souvent d’aspect gras et jaunâtres. Par ailleurs, la distribution des lésions permet de différencier les deux diagnostics. En effet, les lésions de dermite séborrhéique sont observées dans les régions de la séborrhée – le cuir chevelu et le front – mais aussi au niveau des sillons naso-géniens et du siège ; ces deux dernières zones sont cependant respectées dans la dermatite atopique. Aussi, la dermite séborrhéique est généralement non prurigineuse alors que ce signe clinique est constant et majeur dans la dermatite atopique. Le diagnostic différentiel est d’autant plus délicat que ces deux maladies peuvent se chevaucher chez le nourrisson. Par ailleurs, la dermite séborrhéique est souvent un stade intermédiaire : dans 25% des cas de dermatite atopique infantile, celle-ci

démarre sur un mode séborrhéique puis finit par prendre un aspect classique quelques semaines plus tard [51, 52].

2 – Eczéma de contact

L'eczéma de contact peut être fréquemment observé chez le nourrisson et l'enfant. Il doit être recherché comme diagnostic différentiel de la dermatite atopique. Néanmoins, l'eczéma de contact peut se co-manifester avec la dermatite atopique, conduisant à une exacerbation de celle-ci. Contrairement à la dermatite atopique, les lésions d'eczéma de contact sont bien délimitées. Par ailleurs, elles siègent spécifiquement au niveau de la zone de contact avec la substance sensibilisante [51, 52].

3 – Psoriasis

Similairement à la dermatite atopique, le psoriasis se manifeste par des plaques érythémato-squameuses. Aussi, il atteint principalement le visage et le cuir chevelu chez le nourrisson et le jeune enfant. Durant les premiers mois de vie, il peut ainsi poser problème au diagnostic de dermatite atopique [20].

4 – Dermatite atopiforme

La dermatite atopiforme, également appelée dermatite intrinsèque, est caractérisée par un phénotype clinique identique à celui de la dermatite atopique mais sans les stigmates immunologiques associés. En effet, la dermatite atopiforme est marquée par l'absence de sensibilisation médiée par les IgE. Elle sort ainsi du cadre de l'atopie, d'où le terme « atopiforme » [51]. Selon la littérature, la prévalence de la dermatite intrinsèque varie entre 10% et 45%, en fonction des études et des pays [54]. Certains auteurs considèrent la dermatite atopiforme comme une forme intermédiaire de l'eczéma atopique. En effet, chez les enfants, la dermatite intrinsèque évolue souvent en dermatite atopique, avec l'apparition progressive d'une sensibilisation à médiation IgE [2]. Pour d'autres auteurs, la dermatite intrinsèque est considérée comme une entité indépendante et à part entière. Des études ont montré que l'âge de déclenchement et de rémission est significativement différent entre les deux maladies. Il a ainsi été observé que la dermatite atopiforme se déclenche plus tardivement, en moyenne à 2,5 ans contre 8 mois pour la dermatite atopique. Aussi, la rémission de la forme intrinsèque est plus

tardive : la maladie se résolve en moyenne vers l'âge de 10 ans, contre 5 ans pour la dermatite atopique [44]. Enfin, les enfants atteints de dermatite atopiforme ont moins de risque de développer un asthme allergique à l'adolescence, comparé aux enfants porteurs d'eczéma atopique [2].

B – Infections

Un prurit généralisé, chronique, intense et générateur d'insomnies doit faire évoquer le diagnostic de gale. Il convient également de tenir compte de la morphologie des lésions (non eczémateuses et d'apparition récente) ainsi que du contexte familial [51].

C – Déficits immunitaires

Certains déficits immunitaires s'accompagnent d'une dermatose eczématiforme similaire à la dermatite atopique. L'hypothèse de déficit immunitaire doit être évoquée devant un tableau clinique eczémateux sévère, d'apparition précoce et résistant aux traitements habituels. L'association à des signes systémiques – infections virales, bactériennes ou mycosiques à répétition, et retard staturo-pondéral – est fortement en faveur du diagnostic de déficit immunitaire. Il convient alors de réaliser un bilan immunitaire dans un service spécialisé. Les déficits immunitaires les plus couramment associés à une dermatose proche de la dermatite atopique sont le syndrome de Buckley (ou syndrome d'hyper-IgE), le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'agammaglobulinémie, le déficit immunitaire combiné sévère ou encore le syndrome d'Omenn [51].

Section III – Scores de gravité

La dermatite atopique est caractérisée par une évolution chronique récidivante qui justifie la nécessité d'évaluer la gravité de la maladie. L'évaluation de la sévérité de l'eczéma atopique – de la façon la plus objective et la plus reproductible qu'il soit – est essentielle, non seulement à des fins de recherches mais également pour la pratique clinique. De nombreux scores ont été proposés pour déterminer la gravité de la maladie. Ceux-ci s'appuient sur un ou plusieurs de ces critères : l'étendue des lésions, l'intensité de lésions bien déterminées, des signes subjectifs tels que le prurit et la perte de sommeil, ou encore l'histoire de la maladie [55]. Sur le plan international, trois scores de gravité ont été adéquatement testés et validés. Il s'agit

des scores SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), EASI (*Eczema Area and Severity Index*) et POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*). Le score de gravité le mieux validé et le plus communément utilisé en France est le SCORAD [24]. Néanmoins, il est intéressant d'évoquer les deux autres.

A – SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis)

En 1993, un groupe de dermatologues issus de 9 pays européens – la *European Task Force on Atopic Dermatitis* – a proposé un large consensus pour évaluer et quantifier la sévérité de la dermatite atopique. L'index de gravité SCORAD qui en résulte incorpore à la fois des signes objectifs estimés par le professionnel de santé (étendue et intensité des lésions) et des signes subjectifs estimés par le patient lui-même [55]. Le score SCORAD est la somme de trois grandes mesures : la surface cutanée atteinte, la sévérité de certaines lésions cutanées et les signes subjectifs. Ces mesures se reportent directement sur une fiche d'évaluation standardisée, mise en place par la *European Task Force* (Figure 6) [56].

Tout d'abord, la surface cutanée atteinte est calculée selon la règle des neuf. Cette règle permet d'évaluer en pourcentage, de façon simple et rapide, la surface corporelle atteinte. En effet, elle attribue des multiples de 9% à différentes zones cutanées : 1% pour chaque main, 4,5% pour chaque membre supérieur et la tête, 9% pour chaque membre inférieur et 18% pour chaque face du tronc. Des pourcentages adaptés ont été mis en place pour les enfants de moins de 2 ans. L'étendue de la maladie doit uniquement être évaluée à partir des lésions inflammatoires ; les zones sèches non lésées ne doivent pas être prises en compte. En pratique, il est conseillé de directement dessiner l'étendue des lésions sur la figure correspondante dans la fiche d'évaluation [56].

Ensuite, l'intensité de la dermatite atopique est évaluée sur six signes cliniques : l'érythème, les papules, les suintements/croûtes, les excoriations, la lichénification et la sécheresse cutanée. La xérose doit être évaluée à distance des lésions inflammatoires, uniquement sur les intervalles de peau saine non inflammatoire. L'intensité de chacun de ces six signes est cotée de 0 à 3. Lors de l'évaluation de ces six paramètres, il convient de sélectionner les lésions les plus représentatives [56].

Enfin, le SCORAD évalue deux signes subjectifs : le prurit et la perte de sommeil. Ces derniers sont cotés de 0 à 10, au moyen d'échelles analogiques visuelles. Chez l'enfant de moins de 7 ans, ces signes subjectifs sont estimés par les parents ; il en résulte une fiabilité aléatoire [56].

Le SCORAD est alors calculé selon la règle « $A/5 + 7B/2 + C$ », où A correspond au score de l'étendue des lésions, B à la somme totale des cotations de l'intensité des six signes cutanés, et C à la somme totale des cotations des deux signes subjectifs. Ainsi, la dermatite atopique est qualifiée de minime si le SCORAD est inférieur à 15. Elle est considérée comme modérée si le SCORAD est compris entre 15 et 40. Enfin, la maladie est dite sévère quand le SCORAD est supérieur à 40.

Le SCORAD est le score de gravité le plus communément répandu en France. Il peut être utilisé par les professionnels de santé non-dermatologues, moyennant une formation préalable de l'évaluateur. Le calcul du SCORAD est rapide : la fiche d'évaluation ne nécessite que 10 minutes pour être remplie. Outre les études cliniques, le SCORAD peut être utilisé en pratique clinique à chaque consultation – notamment pour les dermatites atopiques sévères. Il permet de chiffrer l'état cutané du patient à un moment donné. Il offre ainsi des points de comparaison possibles d'une consultation à l'autre, tout en étant reproductible d'un médecin à l'autre. Par ailleurs, il constitue une bonne base pour établir avec le patient un objectif de traitement précis [24].

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION	
Last Name <input type="text"/> First Name <input type="text"/>		PHYSICIAN	
Date of Birth: <input type="text"/> DD/MM/YY		Topical Steroid used:	
Date of Visit: <input type="text"/>		Potency (brand name) <input type="text"/>	
		Amount / Month <input type="text"/> (6)	
		Number of flares / Month <input type="text"/>	

45 (8.5)

45 18 45

9 9

45 (8.5)

45 18 45

(6) 9 9 (6)

Figures in parenthesis for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved <input type="text"/>	
B: INTENSITY <input type="text"/>	C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input type="text"/>

CRITERIA	INTENSITY	MEANS OF CALCULATION
Erythema	<input type="text"/>	INTENSITY ITEMS (average representative area) 0= absence 1= mild 2= moderate 3= severe * Dryness is evaluated on uninvolved areas
Edema/Papulation	<input type="text"/>	
Oozing/crust	<input type="text"/>	
Excoriation	<input type="text"/>	
Lichenification	<input type="text"/>	
Dryness *	<input type="text"/>	

SCORAD $A/5+7B/2+C$

Visual analog scale (average for the last 3 days or nights)	PRURITUS (0to10) <input type="text"/>	0 <input type="text"/> 10
	SLEEP LOSS (0to10) <input type="text"/>	

TREATMENT:
REMARKS:

Figure 6. Fiche d'évaluation du score SCORAD selon la *European Task Force on Atopic Dermatitis* [56].

B – EASI (Eczema Area and Severity Index)

Le score EASI a été proposé en 2001 par Hanifin et *al.* aux Etats-Unis. Cet indicateur peut être utilisé aussi bien chez les enfants que chez les adultes atteints de dermatite atopique. Contrairement au SCORAD, le score EASI n'incorpore que des signes objectifs (étendue et sévérité des lésions) estimés par le professionnel de santé. Il ne tient pas compte des signes subjectifs tels que le prurit et la perte de sommeil. Par ailleurs, il n'évalue pas la xérose cutanée [52].

En pratique, le score EASI évalue l'intensité de la dermatite atopique sur six signes cliniques : l'érythème, les papules, les suintements/croûtes, les excoriations, la lichénification et la desquamation. Notons que les signes cliniques évalués sont quasiment identiques à ceux du SCORAD, à la différence que l'EASI évalue la desquamation et non la xérose cutanée. L'intensité de ces signes cliniques est cotée de 0 à 3. Chacun de ces six signes est évalué au niveau de quatre zones du corps : la tête et le cou, le tronc, les membres supérieurs, les membres inférieurs. Chaque paramètre clinique est alors caractérisé par un score clinique, correspondant à la somme des intensités relevées dans les quatre régions cutanées. Le score total EASI résulte de la somme des six scores cliniques ; il peut s'élever jusqu'à 72. L'EASI est donc un score combiné qui intègre l'intensité de six signes cliniques caractéristiques de la maladie et la surface corporelle atteinte, évaluées en quatre régions anatomiques [51].

C – POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)

Le POEM, publié en 2004, est le dernier score ayant été validé sur le plan international. Il a été spécifiquement conçu pour mesurer la sévérité de la maladie du point de vue du patient [52]. Il consiste en sept questions, chacune évaluant la fréquence de sept signes cliniques caractéristiques de la maladie : le prurit, la perturbation du sommeil, les excoriations, les suintements, les croûtes, la desquamation et l'érythème [28].

Il est important de noter que tous ces scores de gravité – SCORAD, EASI, POEM – ont été initialement conçus pour les études cliniques. Néanmoins, il est admis qu'ils peuvent être utilisés en pratique clinique, moyennant que l'évaluateur s'y forme au préalable [52]. Bien que ces indicateurs mesurent avec fiabilité l'étendue et l'intensité de la maladie, ils ne tiennent pas compte des conséquences

psychologiques et de l'altération de la qualité de vie auxquelles peut être sujet le jeune patient.

Section IV – Echelles de qualité de vie

La dermatite atopique est une maladie chronique dont l'impact sur la qualité de vie est souvent sous-estimé par la population générale, comparé à d'autres maladies chroniques. Or, des études ont démontré que l'altération de la qualité de vie au cours d'une dermatite atopique sévère pouvait être égale voire supérieure à celle de pathologies plus graves en termes de morbidité telles que l'asthme et le diabète. En effet, les démangeaisons chroniques, l'inconfort qu'elles entraînent et le caractère affichant de la maladie peuvent grandement altérer la qualité de vie de l'enfant et indirectement celle de la famille. Par ailleurs, cette altération de la qualité de vie n'est pas nécessairement corrélée à la sévérité clinique de la dermatite atopique [24]. Par conséquent, outre l'appréciation objective et clinique de la maladie, il est primordial d'y intégrer une appréciation subjective et qualitative provenant du patient lui-même et de sa famille. En effet, afin d'optimiser la prise en charge de la maladie, il est important de pouvoir mesurer au préalable la façon dont l'enfant et sa famille appréhendent la maladie et la vivent au quotidien. Pour cela, de nombreuses échelles de qualité de vie ont été développées spécifiquement pour la dermatite atopique. Celles-ci s'adressent soit au nourrisson et à l'enfant, soit aux parents et à la famille.

A – IDQOL (Infants' Dermatitis Quality Of Life index)

Les dermatites atopiques modérées à sévères peuvent gravement impacter la qualité de vie de l'enfant. Le prurit chronique en est la principale cause. En effet, les démangeaisons permanentes et les grattages incessants qu'elles entraînent perturbent fortement le quotidien de l'enfant. Ceci concerne aussi bien ses activités quotidiennes que son sommeil. Ainsi, 60% des enfants atteints d'eczéma atopique ont le sommeil perturbé, jusqu'à atteindre les 83% en périodes de poussées aiguës [52]. Les enfants souffrent alors d'une plus grande difficulté à s'endormir, de réveils nocturnes fréquents, d'une diminution du temps de sommeil et d'une plus grande difficulté à se réveiller le matin [5]. Par ailleurs, le manque de sommeil se reflète directement sur l'humeur de l'enfant. Celui-ci est facilement irritable et présente des sautes d'humeur qui peuvent être difficiles à vivre pour les parents et l'entourage. Aussi, les conséquences psychologiques ne doivent pas être négligées. En effet,

l'enfant peut se sentir embarrassé vis-à-vis de son entourage, en raison du caractère affichant de sa maladie – les lésions cutanées pouvant être très visibles. Par ailleurs, cela peut potentiellement conduire à un manque de confiance et à une faible estime de soi [5].

Parmi les nombreux questionnaires s'adressant aux enfants, le questionnaire *Infants' Dermatitis Quality Of Life (IDQOL)* est l'un des plus fiables et des mieux validés. Par ailleurs, il a l'avantage de spécifiquement s'adresser aux enfants de moins de 4 ans. Ce questionnaire est court et très facile d'utilisation. Il consiste en seulement dix questions. Ces dernières visent à évaluer, de façon très simple, l'impact de la maladie sur la vie quotidienne de l'enfant : son humeur, son sommeil, les jeux, les activités en famille, les repas, l'habillement, le bain, etc. Chaque question est cotée de 0 à 3. Le score final peut ainsi varier de 0 à 30 au maximum – les scores les plus élevés reflétant les plus fortes altérations de qualité de vie [57].

B – DFIQ (Dermatitis Family Impact Questionnaire)

Les conséquences de la maladie sur la qualité de vie ne sont pas seulement limitées à l'enfant : elles s'étendent également à toute la sphère familiale – parents, frères et sœurs. Les perturbations du sommeil de l'enfant déteignent directement sur le sommeil des parents. Il en résulte une fatigue importante et un stress émotionnel. Aussi, une étude a démontré que s'occuper d'un enfant atteint de dermatite atopique est une source de stress plus grande que de s'occuper d'un enfant atteint de diabète de type I. Par ailleurs, les conséquences psychologiques ne doivent pas être négligées chez les parents également. En effet, ces derniers ont souvent un sentiment d'impuissance et se sentent dépourvus face aux manifestations cliniques relativement invalidantes de cette maladie [5].

Outre l'impact de la maladie sur la qualité de vie de l'enfant, il est donc essentiel d'y intégrer la vision subjective de la famille – et plus particulièrement des parents. L'objectif de cette évaluation étendue à la sphère familiale est de réduire l'impact négatif sur la vie de famille, et d'aider les parents à mieux vivre la maladie de leur enfant. Parmi les questionnaires disponibles s'adressant directement aux familles, le *Dermatitis Family Impact Questionnaire (DFIQ)* est l'un des plus fiables et des mieux validés. Ce questionnaire est court et très facile d'utilisation. Il consiste en seulement dix questions. Ces dernières visent à évaluer, de façon très simple, l'impact de la maladie sur divers aspects spécifiques de la vie de famille : les tâches

ménagères, la préparation des repas, les activités de loisirs en famille, les dépenses financières ainsi que le stress, la fatigue et le sommeil des parents. Chaque question est cotée de 0 à 3. Le score final peut ainsi varier de 0 à 30 au maximum – les scores les plus élevés reflétant les plus fortes altérations de qualité de vie [58].

Section V – Place des tests allergologiques dans le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique

Comme précédemment exposé, le diagnostic de la dermatite atopique est uniquement clinique. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour affirmer un diagnostic d'eczéma atopique. Par conséquent, les tests allergologiques ne doivent pas être réalisés de manière systématique. Néanmoins, les allergènes pouvant être impliqués dans l'exacerbation et l'entretien de la maladie, il convient de recourir à ces examens complémentaires dans certains cas bien spécifiques. Les explorations allergologiques de la dermatite atopique ont été strictement codifiées par la conférence de consensus de la dermatite atopique, qui s'est tenue en 2005 sous les auspices de la Société Française de Dermatologie, en collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie, de médecine générale, d'allergologie et d'immunologie [24]. A court terme, ces tests allergologiques complémentaires visent à offrir à l'enfant eczémateux un impact positif direct sur sa maladie. A plus long terme, l'objectif est de pouvoir recommander la mise en place de mesures de prévention adéquates et pérennes [51].

A – Indications des explorations allergologiques

L'exploration allergologique de la dermatite atopique n'est pas indiquée de manière systématique dans le diagnostic et la prise en charge de la maladie. La conférence de consensus de la dermatite atopique n'a validé que trois situations pouvant faire l'objet de ces examens allergologiques [24] :

- Chez les nourrissons et les enfants atteints d'une dermatite atopique grave définie comme en échec malgré un traitement adapté bien conduit
- En cas de retentissement sur la croissance du nourrisson ou de l'enfant : la dermatite atopique est alors associée à une stagnation ou à une cassure de la courbe staturo-pondérale

- Chez les nourrissons et les enfants dont la dermatite atopique est associée à des manifestations cliniques évocatrices d'allergie alimentaire, respiratoire ou de contact :
 - Signes évocateurs d'une allergie alimentaire après ingestion ou contact avec un aliment : manifestations cutanées (urticaire, angioœdème), signes respiratoires (asthme, rhinite) ou digestifs (vomissements, diarrhées), voire choc anaphylactique
 - Signes évocateurs d'une allergie respiratoire : asthme, rhinite ou rhinoconjonctivite
 - Signes évocateurs d'une allergie de contact : eczéma localisé dans des zones inhabituelles (siège, paumes, plantes) ou diffus en cas d'intolérance à un cosmétique de soin ou d'hygiène

En dehors de ces trois indications, la conférence de consensus ne recommande pas le recours à une exploration allergologique complémentaire. Des situations restent encore discutées et ne permettent pas à ce jour de consensus. Ainsi, la simple notion d'antécédents familiaux d'atopie ne peut motiver à elle-seule la réalisation de tests allergologiques. Ceci est également valable en cas de dermatite atopique de déclenchement précoce, avant l'âge de 3 mois [24].

B – Tests allergologiques disponibles

Les examens allergologiques ne sont pas spécifiques de la dermatite atopique. Un test d'allergie positif indique seulement que l'enfant est sensibilisé à un allergène. Cela ne prouve pas que l'exposition à cet allergène soit spécifiquement à l'origine de l'exacerbation ou de l'entretien de la maladie. Ainsi, quels que soient les résultats de ces explorations allergologiques, il convient de toujours les confronter à l'histoire clinique de la maladie. Plusieurs tests allergologiques sont disponibles pour assurer l'exploration complémentaire de la dermatite atopique. Ils ont été strictement hiérarchisés par la conférence de consensus.

1 – Prick-tests cutanés

Le prick-test est le test de première intention dans l'exploration allergologique. Il consiste en une effraction épidermique réalisée avec une pointe (plastique ou métallique) à travers une goutte d'extrait allergénique préalablement déposée sur la peau. Le test se réalise sur la face antérieure de l'avant-bras ou sur le dos. Les

allergènes testés se présentent sous la forme d'extraits allergéniques commerciaux ; ils sont spécifiquement choisis en fonction de l'âge, de l'histoire clinique et de l'environnement de l'enfant précisés lors d'un entretien avec les parents. Le prick-test est un test à lecture immédiate : cette dernière se réalise 15 minutes après l'effraction épidermique. Un test positif est marqué par la présence d'une papule dont le diamètre est alors mesuré en millimètres. Néanmoins, il n'y a pas de seuil de positivité clairement défini pour la dermatite atopique. En cas de réaction cutanée positive, il convient de toujours la comparer à des témoins positifs. Les prick-tests peuvent être réalisés aussi bien chez le nourrisson que chez l'enfant : il n'y a pas de limite inférieure d'âge. Enfin, il est important de noter qu'un prick-test positif permet uniquement d'affirmer la sensibilisation à un allergène [51].

2 – Dosage des IgE sériques spécifiques

Ces tests consistent à détecter la présence d'IgE spécifiques dirigés contre certains allergènes. D'une part, le test de dépistage Trophatop® permet de détecter les IgE spécifiques dirigées contre un mélange d'allergènes alimentaires les plus couramment rencontrés chez le nourrisson et le jeune enfant (œuf, arachide, lait de vache, poisson, blé, soja, sésame, crevette, etc.). D'autre part, le test de dépistage Phadiatop® permet de détecter les IgE spécifiques dirigées contre un mélange d'aéroallergènes considérés comme les plus courants (acariens, animaux domestiques, moisissures, pollens, etc.). Néanmoins, ces tests de dépistage ainsi que le dosage des IgE sériques totales ne permettent pas de prouver avec certitude la présence ou l'absence d'une allergie. En effet, rappelons que les IgE n'ont pas l'exclusivité des réactions allergiques ; ces dernières peuvent également mettre en jeu les IgG [3]. Cependant, ces tests peuvent s'avérer utiles en cas de suspicion d'allergie alimentaire. Si l'on suit convenablement la hiérarchie de l'exploration allergologique, celle-ci débute par un prick-test cutané qui est souvent suffisant pour évoquer l'imputabilité d'un allergène alimentaire suspecté. Néanmoins, il peut être intéressant de réaliser un dosage des IgE sériques spécifiques afin de confirmer ce diagnostic, évitant ainsi de passer par un test de provocation orale [24].

3 – Tests épicutanés (patch-tests)

Le patch-test ou test épicutané est le test allergologique de référence en cas de suspicion d'un eczéma de contact surajouté à la dermatite atopique. Il consiste à déposer sur la peau (face antérieure de l'avant-bras ou partie supérieure du dos) des

allergènes standardisés dilués dans un véhicule neutre, au moyen de cupules maintenues par du ruban adhésif hypoallergénique. Les patchs sont ainsi conservés au contact de la peau pendant 48 heures. La lecture des résultats se réalise entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure. L'objectif de cette manipulation est de reproduire un eczéma expérimental au niveau des zones d'application [24]. Les allergènes testés sont issus d'une batterie standard européenne, composée des allergènes les plus fréquemment mis en cause dans l'eczéma de contact (allergènes responsables d'eczémas de contact chez plus de 1% de la population). Il s'agit des métaux (nickel, chrome, cobalt), des caoutchoucs, des conservateurs de produits cosmétiques (isothiazolinones, etc.), des parfums, etc. [20]. Par ailleurs, en fonction du tableau clinique de l'enfant, il peut être intéressant de tester des produits personnels et d'autres allergènes potentiels (chaussures, couches, etc.).

4 – Régime d'éviction alimentaire à visée diagnostique

Les régimes d'éviction alimentaire à visée diagnostique sont réalisés en cas de suspicion d'une allergie alimentaire, notamment aux protéines de lait de vache chez le nourrisson. Cependant, une telle mesure d'éviction ne peut être mise en place sans la réalisation préalable de la cascade allergologique (prick-tests cutanés suivis du dosage des IgE sériques spécifiques des allergènes alimentaires). Une fois instauré, le régime d'éviction doit être strict. Cependant, si la dermatite atopique ne s'améliore pas dans un délai d'un mois, le régime d'éviction alimentaire doit être arrêté ; il convient alors de reprendre l'enquête [24].

5 – Test de provocation orale (TPO)

Le test de provocation orale est pratiqué en cas de suspicion d'une allergie alimentaire. Il vise à prouver l'imputabilité d'un allergène alimentaire tout en évitant les régimes d'éviction alimentaire abusifs. La méthode de référence est le TPO réalisé en double aveugle contre placebo. Cela signifie que ni l'enfant, ni le médecin n'a connaissance du trophallergène testé. Le TPO en double aveugle consiste alors à placer le trophallergène suspecté dans un comprimé ou à le cacher directement dans un aliment. Il est ensuite ingéré par le patient dans des conditions cliniques strictes et très surveillées, en raison du risque de réaction anaphylactique. Le TPO est de ce fait un test extrêmement lourd, qui nécessite une structure spécialisée capable de prendre en charge les chocs anaphylactiques ; il n'est réalisable que dans quelques centres en France. En pratique, le TPO en ouvert est le plus

communément pratiqué. Dans ce cas-là, l'aliment suspecté est directement donné à l'enfant sous sa forme naturelle : l'enfant et le médecin ont alors connaissance du trophallergène testé [24].

Pour conclure, les tests allergologiques ne sont pas systématiquement indiqués dans le diagnostic de la dermatite atopique. Ils ne doivent être réalisés que dans des cas de dermatite atopique bien précis, tels que définis et validés par la conférence de consensus de la dermatite atopique. Un bilan allergologique est alors mené en cas de suspicion d'une allergie alimentaire, d'un eczéma de contact associé ou encore d'une sensibilisation à un aéroallergène. L'exploration allergologique doit être menée de façon stricte, suivant une hiérarchie bien définie des différents tests. L'objectif principal est d'apporter à l'enfant un impact positif direct sur sa maladie et d'en améliorer l'évolution au long cours.

Dans cette deuxième partie, nous venons d'explorer la pathogenèse de la dermatite atopique, ses manifestations cliniques chez le jeune enfant et les modalités du diagnostic de la maladie. La compréhension des mécanismes cutanés (altération de la barrière cutanée) et immunologiques (dysfonctionnements de l'immunité innée et acquise) impliqués dans la pathogenèse de la dermatite atopique est essentielle. Il est également important d'avoir connaissance des manifestations cliniques typiques de la maladie chez le jeune enfant et des modalités de son diagnostic. L'évaluation de la sévérité de la maladie et de l'altération de la qualité de vie de l'enfant et de sa famille ne doit pas être négligée. De fait, cette capacité à apprécier la dermatite atopique dans sa globalité doit permettre au pharmacien de mieux appréhender la prise en charge de la maladie et les mesures de prévention les plus adéquates.

Dans cette troisième et dernière partie, nous allons tout d'abord aborder la prise en charge de la dermatite atopique chez le jeune enfant. Nous passerons ainsi en revue les traitements médicamenteux et les mesures adjuvantes, tels que validés par la conférence de consensus de la dermatite atopique. Dans un second temps, nous explorerons les mesures de prévention disponibles.

TROISIÈME PARTIE :

PRISE EN CHARGE ET PRÉVENTION DE LA DERMATITE ATOPIQUE CHEZ LE JEUNE ENFANT

La dermatite atopique est une maladie chronique relativement lourde, dont l'impact sur la qualité de vie est souvent sous-estimé par la population générale. La prise en charge de la maladie est globale et pluridisciplinaire. Outre le dermatologue, le pédiatre ou encore l'allergologue, le pharmacien est un acteur à part entière dans l'accompagnement de l'enfant et de sa famille. Education thérapeutique, observance du traitement, conseils, réassurance des parents, tels sont les domaines de prédilection du pharmacien dans la prise en charge de la dermatite atopique.

Chapitre I – Prise en charge de la dermatite atopique chez le jeune enfant

La dermatite atopique est une maladie chronique récidivante : à moins qu'elle ne se résolve spontanément d'elle-même, il s'agit d'une maladie dont les moyens thérapeutiques n'en permettent pas la guérison à proprement parler. Il convient plutôt d'évoquer le terme de rémission prolongée. Ainsi, le traitement de la dermatite atopique est uniquement symptomatique. L'objectif est de traiter efficacement et rapidement les poussées aiguës. Aussi, la prise en charge au long cours vise à prévenir les rechutes précoces, à prolonger les périodes de rémission et à limiter la xérose. Enfin, l'objectif est d'améliorer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Suite à une enquête nationale de pratique, la conférence de consensus de la dermatite atopique a mis en exergue une grande diversité dans les modalités de prise en charge de la maladie en fonction des praticiens – notamment pour les traitements locaux [24]. Les différentes thérapeutiques et mesures adjuvantes qui vont être exposées dans ce premier chapitre se réfèrent à l'accord d'opinion de la conférence de consensus.

Section I – Traitements médicamenteux pour les dermatites atopiques légères à modérées

A – Dermocorticoïdes (corticostéroïdes topiques)

Véritable pierre angulaire du traitement de la dermatite atopique, les dermocorticoïdes sont le traitement de référence des poussées aiguës depuis plus

de 40 ans. Pendant longtemps, ils ont représenté l'unique traitement efficace dans cette indication. Les dermocorticoïdes ont une triple action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antimitotique. Secondairement, ils ont également une action vasoconstrictrice. Il est acquis que les dermocorticoïdes agissent sur les cellules immunitaires (lymphocytes, mastocytes, macrophages), les fibroblastes ainsi que les cellules endothéliales. Néanmoins, leurs mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus. Contrairement aux dermocorticoïdes, les corticoïdes généraux – par voie orale ou injectable – n'ont pas leur place dans le traitement des poussées aiguës de dermatite atopique [24].

1 – Molécules disponibles

De nombreuses molécules stéroïdes topiques sont commercialisées sur le marché. Elles se présentent sous différentes formes galéniques : crèmes, pommades et lotions. Les corticostéroïdes sont catégorisés par classes d'activité, définies en fonction de leur puissance d'action. Cette dernière se mesure à partir du degré de vasoconstriction induite. Selon l'AMM française, on distingue ainsi quatre classes d'activité : activité faible (classe IV), activité modérée (classe III), activité forte (classe II), activité très forte (classe I). Notons que la classification internationale suit une classification inverse, selon un ordre d'activité anti-inflammatoire croissant : de l'activité faible (classe I) à l'activité très forte (classe IV) [24]. Il est important d'en avoir connaissance pour éviter tout risque de confusion.

Pour le traitement des poussées aiguës de dermatite atopique, le dermocorticoïde est choisi en fonction de l'âge du patient, de la sévérité des lésions, de leur localisation, de leur caractère inflammatoire et de l'étendue à traiter. Ainsi, les dermocorticoïdes d'activité faible (classe IV) n'ont aucun intérêt thérapeutique car ils sont inefficaces dans le traitement de la dermatite atopique. Par ailleurs, les dermocorticoïdes d'activité très forte (classe I) sont contre-indiqués chez le nourrisson et l'enfant. Le traitement des poussées aiguës chez le nourrisson et l'enfant repose donc sur deux classes uniquement. D'une part, les dermocorticoïdes d'activité modérée (classe III) sont communément utilisés sur le visage y compris les paupières, au niveau des zones de plis et sur le siège. D'autre part, les dermocorticoïdes d'activité forte (classe II) sont réservés aux formes très inflammatoires ou très lichénifiées, et ne doivent être utilisés qu'en cures courtes [24].

L'efficacité des dermocorticoïdes (notamment du désonide, du fluticasone propionate et de l'hydrocortisone butyrate) a été démontrée dans plusieurs études cliniques [24]. Ces dernières ont ainsi mis en évidence que les dermocorticoïdes sont plus efficaces que le placebo dans le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant de moins de 15 ans. Par ailleurs, les dermocorticoïdes ont été comparés entre classes d'activité. Il a été observé que les dermocorticoïdes de forte puissance sont plus rapidement efficaces, mais que ceux d'activité inférieure sont tout aussi efficaces en quelques semaines.

Tableau 6. Dermocorticoïdes indiqués dans le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant, répertoriés par classe d'activité selon l'AMM française [24, 59].

Formes galéniques : C = crème ; P = pommade ; L = lotion ; G = gel

Classification de l'AMM française	DCI	Concentration	Nom commercial (forme galénique)
Classe I Activité très forte	Contre-indiqués chez le nourrisson et l'enfant		
	Bétaméthasone dipropionate	0,05%	Diprosone (C, P, L)
	Bétaméthasone valérate	0,1%	Betneval (C, P)
	Désonide	0,1%	Locatop (C)
	Diflucortolone valérate	0,1%	Nerisone (C, P)
			Nerisone C (C)
			Nerisone gras (P)
Classe II Activité forte	Difluprednate	0,05%	Epitopic (C)
	Fluticasone propionate	0,05%	Flixovate (C)
		0,005%	Flixovate (P)
	Hydrocortisone butyrate	0,1%	Locoid (C, L, P)
	Hydrocortisone acéponate	0,127%	Efficort hydrophile (C)
			Efficort lipophile (C)
Classe III Activité modérée	Désonide	0,1%	Locapred (C)
	Désonide	0,05%	Tridesonit (C)
Classe IV Activité faible	Inefficace dans le traitement de la dermatite atopique		

2 – Effets indésirables

Les effets indésirables des dermocorticoïdes découlent directement de la puissance de la molécule utilisée, de la durée du traitement, de la surface traitée, de l'occlusion, de l'intégrité cutanée et de l'âge de l'enfant. Les effets indésirables des

dermocorticoïdes suscitent et nourrissent fréquemment une corticophobie chez les patients. Selon la littérature, 60% à 80% des patients atteints de dermatite atopique seraient sujets à la corticophobie [20]. Or, cette dernière est bien souvent infondée et irrationnelle. Il est donc important, avec le concours du pharmacien, de balayer les idées reçues sur les effets secondaires de ces molécules, pour rassurer les jeunes patients et leur famille.

Effets indésirables locaux

Les effets secondaires locaux sont, en réalité, rares. Par conséquent, la crainte théorique de ces effets indésirables ne doit en aucun cas limiter la prescription des dermocorticoïdes par les praticiens, ni conduire à une sous-utilisation de ceux-ci par les patients. Par ailleurs, à ce jour, peu d'études ont évalué de manière objective et détaillée les effets indésirables locaux des dermocorticoïdes chez les enfants. Les effets secondaires locaux suivants sont souvent cités : atrophie cutanée, dermite péri-orale, couperose, télangiectasies, vergetures, hypertrichose ou encore eczéma de contact aux dermocorticoïdes. Néanmoins, il est important de noter que ces effets indésirables sont, en pratique, rarement observés [24].

Le seul point de vigilance est à mettre sur l'utilisation des dermocorticoïdes sur les paupières. Dans ce cas particulier, le dermocorticoïde utilisé doit être limité à la classe d'activité modérée (classe III). Par ailleurs, le traitement doit être court. Ces précautions doivent être prises en raison du risque d'atrophie et du risque, bien que peu documenté, de glaucome, de cataracte et d'amaurose¹⁷ [24].

Effets indésirables systémiques

Comme exposé précédemment, l'absorption percutanée est particulièrement importante chez l'enfant comparé à l'adulte. Pour rappel, le rapport surface/poids est 1,5 à 3 fois plus élevé chez l'enfant et le nourrisson. En conséquence, les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets indésirables systémiques des molécules topiques. Deux effets indésirables systémiques peuvent découler de l'utilisation des dermocorticoïdes : un freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et un ralentissement de la croissance.

¹⁷ Perte complète, transitoire ou définitive, de la vision due à une atteinte neurosensorielle de la rétine et des voies optiques.

Freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Celui-ci se traduit par une perturbation de certaines constantes biologiques, marquée par une diminution du cortisol plasmatique le matin à 8h et une diminution du cortisol urinaire. Par ailleurs, un test au Synacthène®¹⁸ s'avère également perturbé. Ces anomalies biologiques dépendent directement de la quantité de dermocorticoïdes appliquée. Cependant, une à deux semaines après l'arrêt du traitement topique, ces paramètres biologiques se normalisent et redeviennent constants. Les explorations endocriniennes ne doivent pas être réalisées de manière systématique : elles ne sont justifiées que dans le cas où le freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se manifeste cliniquement [24].

Ralentissement de croissance

Les dermocorticoïdes pourraient avoir un retentissement sur la croissance de l'enfant. Néanmoins, peu d'études ont évalué la croissance des enfants ayant une dermatite atopique. Aussi, une dermatite atopique sévère peut d'elle-même entraîner un retard de croissance. Ce dernier se corrige alors de façon spectaculaire moyennant un traitement efficace de l'eczéma atopique. Quoi qu'il en soit, la dermatite atopique étant une affection chronique, il est indispensable de surveiller la croissance de l'enfant [24].

3 – Modalités d'utilisation

Une enquête nationale de pratique a révélé une grande diversité dans les modalités de prise en charge de la dermatite atopique [24]. En effet, les modalités d'utilisation des dermocorticoïdes – notamment les schémas thérapeutiques – peuvent varier d'un praticien à l'autre. Ceci a directement un impact négatif sur le patient et sa famille, alimentant leur inquiétude, leur méfiance voire leur corticophobie. Ainsi, la conférence de consensus de la dermatite atopique a alarmé sur la nécessité d'harmoniser ces pratiques, sur la base d'études cliniques évaluant les conditions optimales d'utilisation des dermocorticoïdes.

¹⁸ Test médical pour évaluer le fonctionnement des glandes surrénales. Il consiste en une injection d'hormone adrénocorticotrope synthétique (hormone corticotrope ou ACTH) puis en la mesure de la quantité de cortisol que les glandes surrénales sécrètent dans le sang en réponse.

Quelle forme galénique privilégier ?

Les dermocorticoïdes sont commercialisés sous de nombreuses formes galéniques : crèmes, pommades et lotions. La forme galénique doit être choisie en fonction du type de lésion et de sa localisation. Ainsi, les crèmes sont utilisées sur les lésions suintantes et au niveau des zones de plis. Les pommades, plus riches, sont appliquées sur les lésions sèches et lichénifiées. Les lotions sont quant à elles privilégiées pour le cuir chevelu et les zones pileuses [24].

Combien d'applications journalières et quelle quantité maximale utiliser ?

La conférence de consensus recommande une seule application par jour. En effet, plusieurs études ont comparé l'efficacité entre une seule application quotidienne et deux applications quotidiennes. Il a alors été observé que l'efficacité est équivalente, quelle que soit la classe d'activité du dermocorticoïde. Sur les lésions très lichénifiées, deux applications par jour sont possibles. Néanmoins, pour les autres lésions, une seule application quotidienne suffit. Ceci facilite ainsi l'utilisation des dermocorticoïdes et améliore l'observance du traitement. Par ailleurs, cela réduit le risque d'effets indésirables ainsi que le coût des traitements. Il est important d'informer l'enfant et sa famille qu'une augmentation du nombre d'applications quotidiennes (plus de deux par jour) accroît le risque d'effets indésirables, sans améliorer les effets thérapeutiques. En ce qui concerne le moment de l'application, il n'y a pas de recommandation formelle pour un horaire en particulier. La conférence de consensus recommande seulement d'appliquer le dermocorticoïde après la toilette, sur une peau propre [24]. Il est préconisé d'appliquer le topique en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à complète pénétration [59].

Concernant la quantité maximale de dermocorticoïdes à utiliser, la question demeure floue. En effet, aucune donnée de la littérature ne précise la dose de dermocorticoïdes à ne pas dépasser en fonction du poids de l'enfant. Plutôt que de définir une dose théorique, la conférence de consensus recommande de s'en remettre à l'appréciation de l'efficacité clinique du dermocorticoïde [24]. A titre indicatif, 15g à 20g de topique couvrent le corps d'un adulte [20]. En comparaison, les dermocorticoïdes indiqués dans la dermatite atopique de l'enfant sont généralement conditionnés en tubes de 30g (15g pour certains, voire 100g très exceptionnellement).

Quel schéma thérapeutique préconiser ?

Encore une fois, la question demeure floue. En effet, aucune étude clinique n'a évalué à ce jour les conditions optimales d'utilisation des dermocorticoïdes. De ce fait, il est fréquent de voir que les habitudes professionnelles diffèrent d'un praticien à l'autre, notamment en ce qui concerne les modalités d'arrêt du traitement [24].

Mise en route du traitement

Les dermocorticoïdes d'activité modérée représentent le traitement de première intention. La mise en route du traitement est relativement consensuelle. Les dermocorticoïdes doivent être appliqués quotidiennement sur les lésions, jusqu'à disparition de celles-ci. En moyenne, les lésions disparaissent après trois à sept jours d'utilisation du dermocorticoïde [51]. Il est important d'indiquer au patient et à sa famille que les dermocorticoïdes doivent uniquement être appliqués sur les lésions ; les intervalles de peau saine doivent être évités. Aussi, les dermocorticoïdes sont contre-indiqués en cas d'infections cutanées, de lésions ulcérées et d'hypersensibilité à l'un des composants [59].

Arrêt du traitement

Les modalités d'arrêt du traitement sont sujettes à discussions, en raison du risque de rebond à l'arrêt. De ce fait, les pratiques professionnelles divergent sur ce point-là. Certains praticiens recommandent une diminution progressive des applications. Il convient alors de progressivement espacer les applications, d'une application quotidienne à une application tous les deux ou trois jours. D'autres praticiens recommandent une décroissance en passant sur un dermocorticoïde de classe inférieure : par exemple, passer d'un dermocorticoïde d'activité forte à un dermocorticoïde d'activité modérée. Enfin, certains praticiens recommandent de poursuivre les applications quotidiennes uniquement sur les lésions persistantes. La surface traitée étant ainsi réduite, cela conduirait au sevrage. Actuellement, la plupart des experts utilisent préférentiellement la dernière méthode : application de dermocorticoïdes puissants sur de courtes durées, suivie d'une interruption avec usage d'émollients jusqu'à la récurrence suivante, tandis que les lésions persistantes continuent d'être traitées quotidiennement par dermocorticoïdes jusqu'à disparition [24].

Traitements « proactifs »

Outre le recours aux dermocorticoïdes en phases aiguës, certains praticiens prescrivent ces molécules topiques en traitement « proactif » dans le but d'allonger

les périodes de rémission et de prévenir les rechutes. Ceci consiste à appliquer un dermocorticoïde pendant la période d'entretien, deux fois par semaine pendant plusieurs mois. A ce jour, une seule étude a démontré l'intérêt d'un tel traitement d'entretien par dermocorticoïdes pour prévenir les poussées aiguës. Cette étude a mis en évidence que le fluticasone (dermocorticoïde d'activité forte) appliqué sur les zones cutanées habituellement atteintes, deux fois par semaine pendant quatre mois, diminue le nombre de poussées aiguës. Néanmoins, cette étude ne justifie pas pour l'instant de modifier les schémas thérapeutiques existants, en raison du risque d'effets indésirables lié à l'utilisation chronique des dermocorticoïdes et du manque de preuves scientifiques [24].

Effet rebond

Comme évoqué, le risque d'effet rebond est l'une des raisons qui justifient l'utilisation des dermocorticoïdes sur de courtes périodes, au cours des poussées aiguës uniquement. En effet, outre leur action anti-inflammatoire bénéfique, les dermocorticoïdes peuvent également induire une atrophie cutanée qui compromet davantage l'intégrité de la fonction barrière de la peau [32]. Cette balance penche en faveur de l'un ou de l'autre effet en fonction du site d'application du dermocorticoïde. Ainsi, lorsqu'il est administré sur une lésion, l'action anti-inflammatoire du dermocorticoïde prédomine sur le risque d'atrophie. A l'inverse, lorsqu'il est appliqué sur un intervalle de peau saine, l'action anti-inflammatoire n'a plus lieu d'être ; elle ne contrebalance plus le risque d'atrophie. Par conséquent, la barrière cutanée, déjà génétiquement altérée, s'affine. Ceci favorise la pénétration d'allergènes qui déclenchent alors une nouvelle poussée. En réponse, le patient applique à nouveau des dermocorticoïdes afin de traiter la poussée. Mais contrairement à l'effet attendu, ceci ne fait qu'aggraver l'atrophie cutanée, favorisant la pénétration des allergènes et la persistance des poussées. Un cercle vicieux se met ainsi en place. Cet effet rebond est notamment observé lors de l'interruption du traitement dermocorticoïde après une longue période d'utilisation [32]. Par conséquent, il convient d'informer le patient et sa famille du risque d'effet rebond, et d'insister sur la nécessité d'appliquer correctement les dermocorticoïdes afin de prévenir ce risque.

Quel suivi réaliser ?

Une consultation systématique avec le praticien est nécessaire, deux semaines à un mois après la mise en route du traitement. Cette entrevue vise à suivre l'efficacité du traitement dermocorticoïde sur l'évolution de la maladie, ainsi que sa bonne

tolérance. Par ailleurs, il est important de s'assurer que l'enfant et sa famille adhèrent bien au traitement et le conduisent correctement. Pour cela, le praticien évalue la quantité de dermocorticoïde appliquée. Il est ainsi demandé à la famille d'apporter les tubes de dermocorticoïde utilisés ou d'en noter le nombre.

L'efficacité du traitement dermocorticoïde est appréciée sur l'état des lésions cutanées ainsi que sur une réévaluation des scores de gravité et de qualité de vie. Si l'efficacité attendue du dermocorticoïde prescrit est obtenue, celui-ci sera reconduit tel quel lors des prochaines poussées aiguës. Néanmoins, en l'absence d'efficacité du dermocorticoïde prescrit (scores de gravité et de qualité de vie insuffisamment ou non modifiés), il est nécessaire d'évaluer l'observance du traitement conduit. Pour cela, le praticien compte le nombre de tubes de dermocorticoïde utilisés depuis la première consultation. S'il s'avère que l'observance est correcte, alors un traitement de seconde intention est mis en place. Celui-ci repose principalement sur les dermocorticoïdes d'activité forte ; d'autres molécules sont également disponibles. *A contrario*, si l'observance du traitement est insatisfaisante, le traitement de première intention est repris et l'éducation thérapeutique de l'enfant et de sa famille doit être renforcée [51].

Pour conclure, dans les cas de dermatites atopiques légères à modérées, un traitement dermocorticoïde correctement suivi conduit à des résultats spectaculaires : le prurit disparaît en quelques jours seulement et les lésions cutanées s'améliorent en une semaine [24].

B – Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine représentent une nouvelle classe thérapeutique dans le traitement de la dermatite atopique chez l'enfant – la première molécule étant disponible depuis 2004. Il s'agit d'une innovation importante dans la prise en charge de la dermatite atopique. Les inhibiteurs de la calcineurine appartiennent à la famille des macrolides. Ils exercent leur action immunosuppressive en inhibant la calcineurine, molécule nécessaire à l'activation des lymphocytes de type Th2. Ils bloquent ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires. Du fait de leur action ciblée et spécifique, les inhibiteurs de la calcineurine ont l'avantage d'avoir peu d'effets indésirables cutanés [51].

1 – Molécules disponibles

Deux molécules ont été étudiées depuis plusieurs années : le pimécrolimus et le tacrolimus. Cependant, seul le tacrolimus a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement de la dermatite atopique ; cette molécule est disponible depuis 2004. Elle se présente sous forme de pommade et existe en deux concentrations : à 0,1% pour l'adulte et à 0,03% pour l'adulte et l'enfant [24].

De nombreuses études menées en Europe et aux Etats-Unis ont démontré l'efficacité clinique à court terme du tacrolimus topique. Ces études ont été conduites sur plus de 13,000 patients dont 3,000 enfants. Au cours de ces études, le tacrolimus a été comparé contre placebo et contre dermocorticoïdes d'activité faible à modéré. Ces études ont démontré que le tacrolimus topique réduit rapidement et efficacement les poussées aiguës de la dermatite atopique modérée à sévère, dès la première semaine de traitement [24].

Le tacrolimus topique serait également efficace dans la prévention des récurrences. En effet, si le traitement est poursuivi, l'efficacité du tacrolimus se maintient pendant l'année du traitement. Cependant, l'efficacité à long terme du tacrolimus topique doit encore être étayée. Seule une étude avec un recul de quatre ans a démontré l'efficacité et la tolérance du tacrolimus sur une longue période [51].

2 – Effets indésirables

En raison de son action ciblée et spécifique, le tacrolimus topique a l'avantage d'avoir peu d'effets indésirables cutanés.

Effets indésirables locaux

Les effets secondaires locaux les plus fréquents sont une sensation de brûlure et un prurit au site d'application. Cependant, ces effets ne sont que modérés et transitoires ; ils disparaissent au bout de quelques jours. Contrairement aux dermocorticoïdes, le tacrolimus topique n'induit pas d'atrophie cutanée. Aussi, il n'augmente pas le risque d'infections bactériennes. Il en est de même pour les infections virales, hormis pour le virus de l'herpès. Par conséquent, des précautions doivent être prises vis-à-vis de ce risque d'infection. L'enfant et les parents doivent

être informés du risque de transmission ; une surveillance clinique est de vigueur et le traitement doit être impérativement suspendu en cas d'infection herpétique [24].

Effets indésirables systémiques

Aucune anomalie biologique n'a été constatée dans la majorité des études menées à court terme. A plus long terme, l'effet immunosuppresseur du tacrolimus pourrait être à l'origine d'une éventuelle carcinogénèse. La carcinogénicité de cette molécule n'a été étudiée qu'*in vitro*. Elle s'est avérée négative dans la majorité des tests effectués sauf pour un, chez la souris albinos [24]. De ce fait, le risque à long terme de cancer cutané et de lymphome chez l'homme demeure hypothétique. La sphère scientifique manque encore aujourd'hui de recul pour pouvoir s'arrêter sur la question. Par principe de précaution, il convient d'éviter l'utilisation prolongée du tacrolimus topique [51].

3 – Modalités d'utilisation

Quel schéma thérapeutique préconiser ?

Le tacrolimus à 0,03% (PROTOPIC 0,03%) est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant de plus de 2 ans qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels par dermocorticoïdes. Il s'agit donc d'un traitement de seconde intention. Le tacrolimus topique doit être appliqué deux fois par jour, en couche mince, sur l'ensemble des lésions jusqu'à disparition de celles-ci. Il peut être appliqué sur toutes les parties du corps, y compris le visage, le cou et les plis, à l'exception des muqueuses. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines, il convient d'envisager un autre traitement. Le tacrolimus topique est communément utilisé en cures courtes, lors du traitement des poussées aiguës de dermatite atopique. Il peut également être utilisé en traitement au long cours de façon intermittente (deux applications par semaine) afin de prévenir l'apparition des poussées. Dans ce cas-là, le tacrolimus est appliqué sur les zones habituellement affectées par la dermatite atopique.

Quelles modalités de prescription ?

Le tacrolimus topique est un médicament d'exception. Sa prescription doit donc obligatoirement se faire sur une ordonnance pour médicaments d'exception. Par ailleurs, seuls certains spécialistes – les dermatologues et les pédiatres – peuvent prescrire ce médicament. Cette nouvelle classe thérapeutique présente une bonne efficacité à court terme et permet une utilisation sur les zones fragiles sans toxicité

notable sur cette période. Néanmoins, le statut de médicament d'exception du tacrolimus et sa prescription restreinte à certains praticiens, limitent son emploi. Par ailleurs, son intérêt thérapeutique chez l'enfant demeure controversé pour les autorités de santé. En effet, en 2013, le tacrolimus topique a été réévalué par la HAS (Haute Autorité de Santé). Cette dernière a conclu que le tacrolimus topique n'avait pas sa place dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant, quelle que soit la gravité des lésions. Par conséquent, la HAS a émis un avis défavorable au remboursement du tacrolimus topique chez l'enfant de moins de 16 ans. Ainsi, cela fait bientôt trois ans que ce médicament est déremboursé chez l'enfant.

Quelles précautions pour un bon usage des inhibiteurs de la calcineurine ?

Le bon usage du tacrolimus topique requiert quelques précautions. Tout d'abord, en cas d'infection cutanée, un traitement antibiotique doit être préalablement conduit, avant d'instaurer le traitement par tacrolimus. Ensuite, en raison du risque de photo-carcinogenèse, il est déconseillé d'associer les inhibiteurs de la calcineurine à une photothérapie ou de s'exposer au soleil. Aussi, la présence d'une infection herpétique évolutive contre-indique, de façon transitoire, l'application du tacrolimus. Enfin, des mesures doivent être prises si l'enfant présente des antécédents personnels d'herpès récurrent. Il est alors important d'informer la famille des précautions à prendre en cas d'herpès dans l'entourage.

C – Antihistaminiques

Officiellement, les antihistaminiques n'ont pas d'indications d'AMM dans la dermatite atopique [59]. Néanmoins, l'enquête de pratique nationale menée dans le cadre de la conférence de consensus a révélé que les antihistaminiques de type anti-H1 sont prescrits lors des poussées aiguës de dermatite atopique, afin de réduire le prurit et de lutter contre les insomnies. Il a également été observé que certains praticiens les prescrivent en dehors des poussées. Or, à ce jour, peu d'études ont analysé l'efficacité clinique des antihistaminiques anti-H1 chez l'enfant atteint de dermatite atopique. Seules deux études ont démontré une efficacité modérée, rapide mais transitoire. Néanmoins, ces résultats demeurent insuffisants [24].

La prescription des antihistaminiques oraux en phase aiguë de dermatite atopique ne doit donc pas être systématique. Par ailleurs, des études ont montré que les

résultats cliniques obtenus avec les antihistaminiques anti-H1 non sédatifs sont comparables aux anti-H1 sédatifs [24]. Cependant, ces derniers ont l'avantage d'améliorer à la fois le prurit et le sommeil de l'enfant, en raison de leur action sédatrice. Il faut cependant veiller à ne pas les administrer en journée pour cette même raison [60]. Quant aux effets indésirables des antihistaminiques chez l'enfant, la sécurité au long cours dans la dermatite atopique a uniquement été évaluée pour la cetirizine ; les études ont alors montré une bonne tolérance [24].

Pour conclure, la prescription des antihistaminiques anti-H1 sédatifs par voie orale peut être envisagée en période de poussée, en cas de prurit important associé à des troubles du sommeil. Le traitement doit néanmoins être de courte durée, pendant quelques jours seulement. Notons que les antihistaminiques locaux n'ont pas leur place dans le traitement de la dermatite atopique [24].

D – Anti-infectieux

Comme précédemment exposé, la grande majorité des patients eczémateux sont porteurs du staphylocoque doré, aussi bien sur les lésions cutanées que sur les intervalles de peau saine. Cependant, les surinfections de dermatite atopique au staphylocoque doré sont rares. Il convient donc de bien différencier le portage habituel d'une surinfection, cette dernière étant cliniquement différente. En effet, pour rappel, une surinfection à *Staphylococcus aureus* se distingue par la présence de bulles, de croûtes jaunâtres, d'un suintement purulent et d'une extension des lésions [24].

L'enquête nationale de pratique a mis en évidence que de nombreux praticiens prescrivent des antiseptiques et des antibiotiques locaux ou généraux lors des poussées aiguës de dermatite atopique. Or, des études ont démontré que les dermocorticoïdes réduisent à eux-seuls la colonisation du staphylocoque doré, avec une amélioration concomitante des signes cliniques. *A contrario*, les antiseptiques ainsi que les antibiotiques topiques et oraux diminuent le portage du staphylocoque doré mais ne modifient pas les signes cliniques de l'eczéma. Par conséquent, les antiseptiques et les antibiotiques n'ont pas leur place dans le traitement de la dermatite atopique, hormis en cas de surinfection bactérienne cliniquement évidente [24].

En cas de surinfection bactérienne de la dermatite atopique, les antibiotiques oraux communément prescrits sont l'association amoxicilline – acide clavulanique (80 mg/kg/jour en trois prises pendant 7 jours) et la pristinamycine. Néanmoins, il n'existe pas de forme pédiatrique spécifique pour la pristinamycine (pas de forme liquide), ce qui en limite la prescription aux enfants capables d'avaler les comprimés. Si la surinfection est localisée (moins de trois sites atteints, représentant une surface corporelle inférieure à 5%), il convient d'utiliser des antibiotiques topiques. Les plus communément prescrits sont la fucidine et la mupirocine, à raison de deux applications par jour [20].

Section II – Traitements médicamenteux d'exception pour les dermatites atopiques sévères

Les dermatites atopiques sévères concernent moins de 10% des patients – enfants et adultes confondus [20]. En raison de ce faible nombre de patients concernés, peu d'études de niveau de preuve élevé renseignent la prise en charge de la dermatite atopique sévère. De ce fait, les recommandations de la conférence de consensus sont essentiellement basées sur un accord professionnel [24].

A – Définition de la dermatite atopique sévère

Il est difficile de s'entendre sur une définition univoque de la dermatite atopique sévère. En effet, celle-ci dépend d'un ensemble de paramètres – à la fois objectifs et subjectifs. D'une part, les signes objectifs évoquant une dermatite atopique sévère sont le nombre et la gravité des poussées, la fréquence des insomnies et un retentissement sur la croissance de l'enfant marqué par une cassure de la courbe staturo-pondérale. D'autre part, les paramètres subjectifs reflétant la sévérité de la maladie sont une altération de la qualité de vie de l'enfant et de sa famille, et un retentissement psychologique. En dehors des scores de gravité et des échelles de qualité de vie, il n'existe pas à ce jour de score validé qui prenne en compte la totalité de ces paramètres. Or, un tel score permettrait de définir une valeur seuil pour diagnostiquer spécifiquement et avec fiabilité les dermatites atopiques sévères [24].

Une dermatite atopique est considérée comme sévère si elle est en échec thérapeutique. Or, avant de se prononcer sur un cas potentiel, il est primordial de s'assurer que la prise en charge initiale est adaptée et bien conduite : nature des

traitements prescrits ? Application correcte des topiques ? Réalisation d'un bilan allergologique et d'éventuelles mesures d'éviction subséquentes ? Si la prise en charge initiale paraît mal conduite par le patient, il convient alors de lui proposer un apprentissage des soins (dispensé par le médecin lui-même ou par une infirmière), des séances d'éducation thérapeutique voire un soutien psychologique. Par ailleurs, il peut être intéressant d'envisager une hospitalisation dans une structure hospitalière adaptée à la dermo-pédiatrie. Le médecin et le personnel soignant pourront ainsi s'assurer que les traitements locaux bien conduits sont réellement inefficaces [24].

Si l'enfant est en échec thérapeutique malgré une prise en charge s'avérant adaptée et bien conduite, il s'agit alors réellement d'un cas de dermatite atopique sévère. Un avis spécialisé est dans tous les cas nécessaire pour pouvoir décider des mesures thérapeutiques à prendre – ces dernières étant souvent lourdes et hors AMM, en raison de la gravité de ces cas [24].

B – Thérapeutiques à envisager

1 – Photothérapie

Les photothérapies recommandées chez l'enfant atteint de dermatite atopique sévère sont au nombre de trois : les UVA-UVB, les UVA seuls et les UVB spectre étroit. En France, la photothérapie UVB spectre étroit est préconisée chez l'enfant car elle est efficace, bien tolérée à court terme et serait peu mutagène et peu cancérogène en raison de l'absence de prise de psoralène¹⁹. Néanmoins, ses risques au long cours demeurent inconnus. Des études ont démontré l'efficacité de la photothérapie dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte. *A contrario*, peu d'études sont disponibles quant à l'utilisation de la photothérapie dans la dermatite atopique de l'enfant. Aussi, le niveau de preuve scientifique de ces études est relativement faible. Une première étude a été réalisée sur 21 enfants eczémateux graves traités par photothérapie UVB : les effets secondaires étaient minimales et les résultats étaient bons à très bons dans deux tiers des cas. Une seconde étude a été menée sur 40 enfants traités par photothérapie UVB spectre étroit : les effets secondaires étaient modérés et les résultats étaient bons à très

¹⁹ Substance, extraite notamment de la bergamote, utilisée dans le traitement de certaines maladies dermatologiques pour augmenter la sensibilité de la peau aux rayonnements ultraviolets.

bons. Par ailleurs, la durée des rémissions obtenues par photothérapie n'a pas encore été évaluée à ce jour. Aussi, il n'existe aucune donnée sur le recours de la photothérapie en traitement d'entretien chez l'enfant [24].

Selon accord professionnel par la conférence de consensus, il est convenu que les photothérapies UVA-UVB et UVB spectre étroit peuvent être utilisées dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant. La photothérapie peut être débutée à partir de l'âge de 8-10 ans. Les séances doivent s'effectuer deux à trois fois par semaine, pendant une courte durée en raison des risques carcinogènes au long cours. Néanmoins, cette thérapeutique peut s'avérer rapidement contraignante en raison de la fréquence des séances par semaine, du faible nombre de cabines équipées de lampes UVB ou UVB spectre étroit, de leur répartition inégale sur le territoire français et de leur éloignement du domicile de l'enfant [24].

2 – Ciclosporine

La ciclosporine possède une AMM dans le traitement de la dermatite atopique de l'adulte. Il s'agit de l'immunosuppresseur le plus étudié et le plus utilisé dans cette indication. Sa prescription initiale est hospitalière : elle est réservée à un praticien hospitalier habitué à utiliser cette molécule [24].

Officiellement, la ciclosporine n'a pas d'indication d'AMM dans la dermatite atopique de l'enfant. En effet, peu d'études ont évalué son utilisation chez les enfants eczémateux. Trois études ont démontré de bons résultats avec un temps de traitement court (6 à 12 semaines). Cependant, les rechutes précoces étaient fréquentes; quelques cas de rémission prolongée à 6 mois ont été observés. Aussi, une étude randomisée a comparé deux schémas de traitement par la ciclosporine : un traitement continu pendant un an d'une part, et des cures de 12 semaines renouvelées à chaque rechute pendant un an d'autre part. Les résultats ont montré une bonne efficacité pour les deux schémas thérapeutiques, avec cependant une légère supériorité sur la qualité de vie pour le schéma par traitement continu. Les effets indésirables relevés au cours de ces études n'étaient pas rares. Ils restaient cependant modérés et n'ont majoritairement pas entraîné l'arrêt du traitement [24].

Bien qu'elle n'ait pas d'AMM dans cette indication, il est admis que la ciclosporine *per os* (NEORAL® capsule molle ou solution buvable) a une place dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant. Il est alors primordial d'en respecter les

règles de prescription et de surveillance. Sa posologie initiale est de 5 mg/kg/jour. La surveillance doit se concentrer sur la néphrotoxicité et le risque d'hypertension artérielle. Par ailleurs, en tant que pharmacien, il est important de rappeler à l'enfant et à ses parents que le traitement par ciclosporine n'entraîne pas la guérison ; son objectif est de rapidement améliorer la condition de l'enfant afin de l'aider à passer un cap difficile. Aussi, la durée du traitement est limitée à 6 mois (voire un an au maximum), en raison de sa néphrotoxicité et du risque de survenue d'hypertension artérielle [24].

3 – Autres immunosuppresseurs

La ciclosporine est le seul immunosuppresseur systémique à avoir une AMM dans la dermatite atopique de l'adulte. D'autres immunosuppresseurs sont parfois utilisés – en dehors de leurs indications d'AMM – dans les dermatites atopiques de l'adulte qui résistent aux autres thérapeutiques. Néanmoins, ces immunosuppresseurs ne sont pas recommandés, même hors AMM, dans la dermatite atopique sévère de l'enfant.

Azathioprine

L'azathioprine n'a pas d'indication d'AMM, ni dans la dermatite atopique de l'adulte ni dans celle de l'enfant. Elle est parfois prescrite, hors AMM, dans les dermatites atopiques de l'adulte qui résistent aux autres thérapeutiques. Néanmoins, elle est de moins en moins utilisée en raison d'un risque de myélosuppression. A ce jour, une seule étude rétrospective a étudié l'intérêt de l'azathioprine dans la dermatite atopique sévère de l'enfant. Cette étude a été conduite sur 48 enfants eczémateux graves. La réponse au traitement a été bonne voire excellente chez 41 enfants (soit 85% des cas). *A contrario*, 7 enfants (15%) n'ont pas répondu au traitement. Aussi, aucune neutropénie n'a été observée pendant la durée du traitement. Néanmoins, un cas de possible réaction d'hypersensibilité a été reporté. En l'absence d'études complémentaires, ces données actuelles – bien qu'encourageantes – sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'azathioprine chez l'enfant [24].

Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil est parfois utilisé, hors AMM, dans les dermatites atopiques de l'adulte qui résistent aux autres thérapeutiques. Il a en effet montré une efficacité dans certains de ces cas. Néanmoins, aucune donnée n'est disponible chez l'enfant, pour lequel cette molécule n'est pas recommandée [24].

Méthotrexate et cyclophosphamide

De même que les précédentes molécules, le méthotrexate et le cyclophosphamide sont parfois utilisés, hors AMM, dans le traitement des dermatites atopiques de l'adulte qui résistent aux autres thérapeutiques. Néanmoins, dans la dermatite atopique de l'enfant, ces deux immunosuppresseurs n'ont pas fait l'objet d'études publiées [24].

4 – Corticothérapie générale

La corticothérapie générale, par voie orale ou injectable, doit être évitée dans la dermatite atopique sévère de l'enfant. En effet, une reprise de l'évolutivité de la maladie est observée dans la majorité des cas, à l'arrêt du traitement. Cet effet rebond risque alors d'inciter à un traitement au long cours. Or, la corticothérapie générale administrée pendant une trop longue période expose à un risque important d'effets indésirables [20, 24].

5 – Antileucotriènes

Les antileucotriènes – antagonistes des récepteurs aux leucotriènes – sont communément utilisés pour le contrôle au long cours de l'asthme bronchique chronique, en raison de leur action anti-inflammatoire et bronchodilatatrice. Cette classe thérapeutique aurait également un intérêt dans d'autres maladies inflammatoires, dont la dermatite atopique. A ce jour, une seule étude menée chez l'enfant a montré une diminution significative de la sévérité de la dermatite atopique. Néanmoins, les antileucotriènes n'ont eu aucun effet sur la surface cutanée atteinte. Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie de l'enfant n'a été observée. Par conséquent, les antileucotriènes ne sont pas recommandés dans la prise en charge de la dermatite atopique sévère de l'enfant [24].

Pour conclure, les données actuelles ne permettent de recommander que deux thérapeutiques pour le traitement des rares cas de dermatites atopiques sévères chez l'enfant. Il s'agit d'une part de la photothérapie par UVA-UVB ou par UVB spectre étroit, et d'autre part de la ciclosporine. Il est important que l'enfant et ses parents soient informés, oralement et par écrit, des risques de ces traitements. A ce jour, aucune étude comparative n'a été menée pour confronter l'efficacité ainsi que les effets secondaires au long cours de ces deux traitements. Par conséquent, il est difficile de définir leur place respective. Le choix entre la photothérapie et la

ciclosporine doit être pris en fonction de la faisabilité individuelle du traitement, discutée avec l'enfant et ses parents : âge, état de la fonction rénale, proximité d'une cabine équipée en UVB, etc. [24].

Section III – Mesures adjuvantes

Outre la suppression symptomatique de l'inflammation par les traitements médicamenteux, il est important d'améliorer la xérose et l'altération de la barrière cutanée – l'un des signes constants de la maladie. Aussi, les mesures adjuvantes visent à contrôler les facteurs aggravants de la dermatite atopique (substances irritantes, aéroallergènes, trophallergènes, etc.) afin de prévenir les rechutes précoces. Enfin, le support psychologique et l'accompagnement de l'enfant et de ses parents sont un autre point clé de la prise en charge adjuvante.

A – Emollients

Compte tenu de l'imputabilité de l'altération de la barrière cutanée dans la pathogénèse de la dermatite atopique, les émollients occupent une place clé dans la prise en charge de la dermatite atopique.

1 – Efficacité des émollients

La xérose cutanée est un signe constant de la dermatite atopique. Elle est présente lors des poussées aiguës, où elle siège au niveau des intervalles de peau saine. Mais elle persiste également en dehors des poussées. Cette sécheresse cutanée, plus ou moins intense, altère alors la barrière cutanée. Ainsi, les émollients sont utilisés dans le but de restaurer la fonction barrière de la peau.

L'efficacité des émollients sur la sécheresse cutanée a été démontrée. En effet, ces derniers conduisent à une amélioration des signes fonctionnels résultant de la sécheresse cutanée, ainsi qu'à une amélioration du SCORAD. Par ailleurs, la tolérance cutanée des émollients est généralement bonne. Néanmoins, une sensation de brûlure, un prurit et des rougeurs peuvent parfois être observées – notamment au niveau des zones en poussée. Dans ces cas-là, il est nécessaire de changer d'émollient. Aussi, si une exacerbation de l'inflammation est observée après l'application du produit, il convient de soupçonner une sensibilisation à l'un des composants (parfum, lanoline, avoine, etc.) [24].

2 – Émollients disponibles

De nombreux émollients sont aujourd’hui disponibles sur le marché. Ils se présentent sous diverses formes galéniques : lait, crème, baume ou encore pommade.

Ces soins adjuvants exercent une action émollissante, hydratante et protectrice sur la barrière cutanée. Les plus efficaces sont ceux qui fournissent un apport en lipides naturels du ciment intercornéocytaire – céramides, cholestérol, acides gras saturés – déficients dans la dermatite atopique. Certains émollients sont même capables d’en stimuler la synthèse. D’autres ont la capacité d’induire la synthèse de la filagrine – déficiente dans la majorité des cas de dermatite atopique. Par ailleurs, les émollients améliorent l’hydratation de la couche cornée et réduisent les pertes insensibles en eau, par leur action humectante et la formation d’un film protecteur. Ces effets sont plus ou moins complets selon l’émollient utilisé.

Seule l’association glycérol, vaseline et paraffine liquide (DEXERYL® crème) dispose d’une indication d’AMM spécifique dans le traitement d’appoint de la dermatite atopique. Pour les autres, il s’agit d’émollients non médicamenteux disponibles en pharmacies et parapharmacies. De façon non exhaustive, nous pouvons citer parmi les émollients les plus utilisés dans la dermatite atopique : LIPIKAR Baume AP+ (La Roche Posay), XERACALM A.D disponible en crème et en baume (Avène), ATODERM Intensive Baume (Bioderma), EXOMEGA (A-derma) disponible en lait, en crème et en baume, XEMOSE disponible en lait, en crème et en cérat (Uriage), ainsi que ATOPICONTROL crème (Eucerin), TOPIALYSE disponible en crème et en baume (SVR), TOPICREM DA Baume (Laboratoire Nigy) et ATOPICLAIR crème (Sinclair Pharma). Notons que ce dernier – ATOPICLAIR crème – est remboursé à hauteur de 60% dans l’indication de dermatite atopique légère à modérée chez l’adulte et l’enfant de 6 mois et plus. Cet émollient a le statut de dispositif médical [59].

Parmi tous les émollients disponibles sur le marché, les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une formulation émollissante particulière [24]. Outre ses qualités cosmétiques, le choix du produit est bien souvent guidé par le prix. En effet, l’achat d’émollients peut rapidement représenter un investissement financier important, compte tenu du caractère chronique de la maladie et constant de la xérose. Or, trop peu d’émollients sont aujourd’hui pris en charge par la sécurité

sociale. Il est donc de la responsabilité des laboratoires dermocosmétiques de proposer des soins émollients à faible coût, afin d'en améliorer l'accessibilité, le réachat et donc *in fine* l'observance.

3 – Modalités d'utilisation

Les émollients représentent le traitement de fond de la dermatite atopique. Ils doivent être appliqués dès les premiers signes de sécheresse cutanée. Leur application doit ensuite être maintenue tant que la maladie perdure et ce, quelle qu'en soit la sévérité. En effet, il est important de garder à l'esprit que la xérose est l'un des signes constants de la dermatite atopique, et que l'altération de la barrière cutanée est permanente chez ces patients. En dehors des poussées – pendant les périodes de rémission – les émollients s'appliquent sur les zones sèches ainsi que sur les lésions chroniques lichénifiées. Il est également possible de les appliquer pendant une poussée aiguë ; ils sont alors réservés aux zones sèches uniquement. En effet, il faut éviter d'appliquer les émollients sur les lésions inflammatoires, en raison d'un risque de réactions d'intolérance locales [51].

Aucune donnée de la littérature n'appuie une posologie bien précise. Néanmoins, l'altération de la barrière cutanée étant permanente, les émollients doivent être utilisés tous les jours. Aussi, il est recommandé de les appliquer deux fois par jour, directement après le bain ou la douche, sur une peau légèrement humide afin d'en favoriser la pénétration. Chez le nourrisson et le jeune enfant, les émollients peuvent être appliqués par massages afin d'en faciliter l'application. En effet, il n'est pas toujours évident d'appliquer des soins locaux sur des enfants de cet âge [24].

Le choix de la galénique dépend du site d'application. Ainsi, les émulsions de type « eau dans huile » (pommades, cérats, baumes) sont à privilégier sur les zones très sèches ainsi que les lésions chroniques épaisses et lichénifiées. Les émulsions de type « huile dans eau » (laits et crèmes) peuvent être utilisées sur les zones moins sèches ainsi que sur les zones plus fragiles. Par ailleurs, le choix de la galénique est influencé par les saisons. En effet, la sécheresse cutanée étant plus importante en hiver, on privilégiera les textures riches. A contrario, en été, il est plus agréable d'utiliser des textures plus légères telles que les laits et les crèmes, qui sont plus faciles à appliquer [24].

4 – Conseils aux enfants et à leurs parents

Plusieurs conseils doivent être dispensés à l'enfant et à ses parents, lors de la vente d'un émollient à un patient atopique.

Tout d'abord, il convient de les orienter vers un émollient sans parfum, afin de limiter le risque de sensibilisation de contact. Il ne faut pas hésiter à faire tester les produits disponibles, afin que l'enfant puisse choisir la texture qui lui est la plus agréable à utiliser. En effet, la bonne observance du traitement émollient repose essentiellement sur les qualités cosmétiques du produit.

Ensuite, il est important d'apprendre à l'enfant et à ses parents à différencier une zone sèche ou lichénifiée sur laquelle s'applique un émollient, d'une zone inflammatoire sur laquelle s'applique un dermocorticoïde. Aussi, il convient de leur rappeler que l'émollient peut être utilisé en relais des dermocorticoïdes pendant les périodes de rémission, ainsi qu'en association avec les dermocorticoïdes lors des poussées. Dans ce dernier cas, il faut bien préciser que l'émollient doit uniquement être appliqué sur la peau sèche non lésée, les lésions inflammatoires devant être évitées [24, 51].

Enfin, il est primordial d'insister sur la nécessité d'une bonne observance des applications. En effet, un traitement émollient correctement conduit peut indirectement réduire les lésions de dermatite atopique. Cet effet bénéfique conduit par ailleurs à une moindre consommation de dermocorticoïdes [24].

Pour conclure, les émollients ont un effet bénéfique considérable sur la sécheresse cutanée et l'altération de la fonction barrière de la peau. Ils occupent une place clé dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique.

B – Mesures d'hygiène et vestimentaires

Les mesures d'hygiène et vestimentaires consistent en des règles simples qu'il est important que l'enfant et ses parents appliquent au quotidien. Ces mesures visent à contrôler les facteurs aggravants de la dermatite atopique, afin de prévenir les rechutes précoces et les exacerbations de la maladie. A cet effet, elles consistent à limiter l'aggravation du prurit, le dessèchement de la peau et l'irritation cutanée.

Tout d'abord, les bains chauds et prolongés doivent être évités. En effet, ils favorisent d'une part le dessèchement de la peau (propice à l'irritation cutanée), et d'autre part le prurit. Ainsi, il convient de donner à l'enfant un bain ou une douche quotidienne, de courte durée (5 à 10 minutes), en utilisant une eau à température tiède (27 à 30°C) [59].

Par ailleurs, les savons doivent être évités car ils favorisent la délipidation et le dessèchement cutané, mettant à mal la fonction barrière de la peau déjà altérée chez l'enfant atopique. Il est recommandé d'utiliser des pains sans savon ou des gels nettoyants doux sans savon. De nombreux produits sont disponibles sur le marché. De façon non exhaustive, nous pouvons citer parmi les produits nettoyants les plus utilisés dans la dermatite atopique : LIPIKAR Huile lavante et Syndet (La Roche Posay), XERACALM A.D Huile lavante (Avène), ATODERM Intensive Gel moussant et Huile de douche (Bioderma), EXOMEGA Huile lavante et Gel moussant (A-derma), XEMOSE Huile lavante et Syndet (Uriage), ainsi que ATOPICONTROL Huile (Eucerin), TOPIALYSE Crème lavante (SVR) et TOPICREM DA Gel nettoyant (Laboratoire Nigy) [59]. Ces produits nettoyants sont disponibles en pharmacies et en parapharmacies. La majorité des huiles lavantes citées peuvent être diluées dans le bain. Les hygiènes sans parfum sont à privilégier afin de limiter le risque de sensibilisation de contact. Néanmoins, étant moins agréables à utiliser, l'enfant risque de s'en lasser au long cours ; les parents risquent alors de se reporter sur une hygiène parfumée potentiellement non adaptée (achetée en grandes surfaces). Parmi les nettoyants précédemment cités, seules LIPIKAR Huile lavante (La Roche Posay), ATODERM Huile de douche (Bioderma) et EXOMEGA Huile lavante (A-derma) sont parfumées. Plus sensorielles que les hygiènes classiques sans parfum, elles représentent une alternative « plaisir » pour les peaux atopiques. Le parfum qu'elles contiennent est hypoallergénique, limitant le risque de sensibilisation. La recommandation est alors d'utiliser une hygiène sans parfum pendant les périodes de poussée, puis d'alterner avec une hygiène parfumée lors des périodes de rémission.

Ensuite, les règles d'hygiène consistent également à limiter le contact avec les aéroallergènes domestiques, ces derniers risquant de déclencher une poussée de dermatite atopique. A cet effet, l'adoption d'animaux domestiques – en particulier des chats – est déconseillée. Aussi, tout contact avec le tabac doit être évité. Par ailleurs, afin de prévenir la prolifération des acariens et des poussières, il est recommandé de bien aérer la chambre de l'enfant tous les jours. Aussi, il convient

d'éviter les « nids à poussières » tels que les tapis, les moquettes, les rideaux ainsi que les peluches. Enfin, il faut veiller à ne pas surchauffer l'habitation. En effet, l'augmentation de la sudation est un facteur aggravant du prurit [59].

Enfin, d'un point de vue vestimentaire, il est important de privilégier les textiles doux tels que le coton et la soie. Les vêtements en laine et en tissus synthétiques doivent être évités car ils irritent la peau, favorisant ainsi le prurit et le grattage. Par ailleurs, il n'est pas recommandé d'habiller l'enfant avec des vêtements trop chauds ni de le « surcouvrir ». Ceci favorise en effet la sudation – facteur aggravant du prurit [20, 59].

C – Prise en charge psychologique

Bien que peu exploré dans la littérature, il est admis que le psychisme est impliqué dans la physiopathologie des dermatoses inflammatoires telles que la dermatite atopique.

La dermatite atopique peut grandement altérer la qualité de vie de l'enfant. Dans ces cas-là, elle devient alors une source de stress, de troubles de l'humeur voire de modifications de la personnalité. Les troubles psychologiques sont plus ou moins importants, en fonction de l'enfant et du niveau de gravité de sa maladie. Ils peuvent être très importants chez certains et totalement négligeables chez d'autres. Le stress et les émotions sont incriminés comme des facteurs déclencheurs des poussées de dermatite atopique. Par conséquent, il est primordial de savoir identifier les enfants et les parents en souffrance, afin de leur proposer une prise en charge psychologique spécifique. Celle-ci repose avant tout sur une approche éducative : réexpliquer la maladie et ses facteurs aggravants, les bénéfices d'un traitement médicamenteux et adjuvant bien conduit, ainsi que les mesures adjuvantes pour contrôler ces facteurs aggravants. Aussi, il convient d'informer les parents sur l'évolution favorable de la maladie, qui régresse généralement avant l'adolescence. Cette approche éducative vise à rassurer l'enfant et ses parents, et à les aider à mieux vivre et contrôler la maladie au quotidien. Dans un second temps, d'autres thérapeutiques peuvent être proposées : psychothérapie, techniques de relaxation, management du stress, etc. [24].

Les mesures adjuvantes qui viennent d'être exposées – émoullients, mesures d'hygiène et prise en charge psychologique – sont celles validées à ce jour par la conférence de consensus de la dermatite atopique. Il existe d'autres pratiques adjuvantes mais celles-ci n'ont pas encore fait l'objet d'une validation [24].

1 – Cures thermales

Les cures thermales sont communément utilisées dans de nombreuses pathologies, dont la dermatite atopique. Les eaux thermales diffèrent d'un centre à l'autre par leurs propriétés chimiques (composition qualitative et quantitative) et leurs propriétés physiques (température, pH, propriétés osmotiques, etc.). De façon non exhaustive, nous pouvons citer les thermes suivants : AVÈNE-LES-BAINS (Hérault), URIAGE (Isère), LA BOURBOULE (Puy-de-Dôme), FUMADES-LES-BAINS (Gard), MOLITG-LES-BAINS (Pyrénées-Orientales), NEYRAC-LES-BAINS (Ardèche), ROCHEFORT-SUR-MER (Charente-Maritime), SAINT-CHRISTAU (Pyrénées-Atlantiques) et SAINT-GERVAIS-LES-BAINS-LE-FAYET (Haute-Savoie) [59]. Néanmoins, leur efficacité n'a pas encore été démontrée dans la dermatite atopique. En l'absence de données d'études, les cures thermales ne sont pas recommandées dans cette pathologie.

2 – Médecines d'exercice particulier

Certains parents ont recours à des médecines d'exercice particulier – homéopathie, phytothérapie et acupuncture – pour soigner la dermatite atopique de leur enfant. Le recours à ces médecines alternatives est généralement motivé par la peur des effets secondaires des traitements médicamenteux conventionnels (notamment des dermocorticoïdes) et la croyance que ces derniers sont insuffisamment efficaces [24].

Homéopathie

Quelques rares études ont analysé l'efficacité de l'homéopathie dans le traitement de la dermatite atopique. Néanmoins, les résultats obtenus sont contradictoires d'une étude à l'autre. Par conséquent, aucune preuve scientifique ne permet de recommander cette pratique [24].

Phytothérapie

Plusieurs traitements topiques à base de plantes (millepertuis, réglisse, camomille, hamamélis, argousier, etc.) ont été proposés pour traiter la dermatite atopique, notamment chez l'adulte. Cependant, aucune donnée scientifique validée ne permet de recommander cette pratique chez l'enfant [24].

Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture n'a pas encore été validée à ce jour dans la dermatite atopique. Par ailleurs, la conférence de consensus déconseille cette pratique chez l'enfant en raison de son caractère douloureux [24, 59].

Section IV – Education Thérapeutique du Patient (ETP)

Outre les traitements curatifs d'attaque et les mesures adjuvantes au long cours, l'éducation thérapeutique est la troisième pierre angulaire de la prise en charge de la dermatite atopique chez l'enfant. Il s'agit d'une approche nouvelle dans cette pathologie. De nombreuses études ont démontré que l'éducation thérapeutique dans la dermatite atopique augmente l'efficacité des traitements associés, notamment sur le prurit et le sommeil. Néanmoins, elle reste une approche difficile à évaluer, en raison des modalités, des méthodologies et des moyens d'évaluation qui diffèrent d'une étude à l'autre [24].

A – Objectifs de l'éducation thérapeutique

La dermatite atopique est une maladie chronique qui peut gravement altérer la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. Ces derniers doivent faire face à une pathologie complexe et multifactorielle, pouvant être difficile à appréhender. Sa prise en charge est caractérisée par l'application de topiques au long cours, dont la bonne observance est le facteur clé d'une rémission prolongée. Néanmoins, l'adhésion au traitement peut être négativement influencée par la crainte des dermocorticoïdes – la corticophobie. Aussi, les manifestations cliniques sont marquées par des lésions tantôt aiguës, tantôt chroniques, évoluant sur un fond de xérose cutanée. Par ailleurs, les facteurs aggravants de la maladie sont multiples et diffèrent d'un enfant à l'autre. Ils requièrent une vigilance au quotidien et une bonne connaissance de sa maladie. Pour toutes ces raisons, l'éducation thérapeutique du patient occupe une place particulièrement clé dans la prise en charge de la dermatite atopique.

L'éducation thérapeutique, dans le contexte de la dermatite atopique, vise plusieurs objectifs. Tout d'abord, sa finalité première est d'améliorer l'état de santé du jeune patient et surtout, sa qualité de vie. Aussi, elle ambitionne de positionner l'enfant comme un acteur de la prise en charge de sa maladie, afin de développer son autonomie. Par ailleurs, l'amélioration de l'observance du traitement est un cheval de bataille majeur de l'éducation thérapeutique. Elle vise en effet à limiter les échecs thérapeutiques, ces derniers étant typiquement observés dans les pathologies dermatologiques chroniques. Enfin, elle cherche à favoriser l'adhésion aux traitements topiques, à lutter contre la corticophobie et à améliorer l'alliance thérapeutique entre le soignant, l'enfant et son entourage [24, 61].

Les programmes d'éducation thérapeutique visent principalement les formes modérées à sévères de la dermatite atopique. Ils s'adressent aux enfants dont la qualité de vie est altérée par la maladie, ainsi qu'à ceux qui acceptent mal leur pathologie. Les enfants en échec thérapeutique et ceux non compliant à leur traitement sont également la cible de l'éducation thérapeutique [61].

B – Modalités de l'éducation thérapeutique

1 – Cadre juridique

Les programmes d'éducation thérapeutique sont juridiquement encadrés. Conformément à la loi HPST²⁰ (« Hôpital, patients, santé et territoire ») du 21 juillet 2009, ces programmes doivent être préalablement autorisés par le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé (ARS), afin de pouvoir être mis en place au niveau local. Par ailleurs, ils doivent répondre aux critères d'un cahier des charges national, tels que définis par l'arrêté du 14 janvier 2015 [62].

L'éducation thérapeutique du patient peut être coordonnée par un médecin, par un autre professionnel de santé ou par un représentant dûment mandaté d'une association de patients agréée. De multiples entités peuvent proposer ces programmes d'éducation thérapeutique aux patients atteints de dermatite atopique : un établissement de santé (public ou privé), une association, une

²⁰ Loi française promulguée le 21 juillet 2009 portant réforme à l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Elle vise à réformer l'organisation régionale de la santé, la gouvernance des hôpitaux, l'accès aux soins, la prévention et la santé publique.

fondation ou encore une municipalité. Cependant, ces programmes doivent obligatoirement être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de professions différentes. La place du médecin est stratégique : s'il n'est pas coordinateur du programme, alors il doit obligatoirement être l'un de ces deux professionnels de santé animateurs [62].

2 – Les 4 étapes d'un programme d'éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique vise à transmettre deux grands types de compétences à l'enfant atteint de dermatite atopique, ainsi qu'à ses parents. Ces compétences sont d'une part théoriques : elles consistent à améliorer les connaissances de l'enfant sur sa maladie ainsi que sur les facteurs aggravants de celle-ci. D'autre part, les compétences transmises sont pratiques : elles visent à optimiser l'application des traitements topiques et des émoullients [61]. Tout programme d'éducation thérapeutique se déroule en quatre grandes étapes.

Etape 1 : élaboration d'un diagnostic éducatif

Au cours de cette première étape, le professionnel de santé s'entretient avec l'enfant et ses parents. Cette consultation est avant tout une session d'écoute. Le professionnel de santé doit laisser l'enfant et ses parents s'exprimer. L'objectif est que ces derniers partagent, sans retenue, leurs difficultés face à la maladie, leurs croyances telle que la corticophobie, leurs connaissances sur la pathologie, leurs craintes ainsi que leur motivation face à la maladie. Si nécessaire, le professionnel de santé peut diriger la discussion en posant certaines questions ciblées. L'alliance thérapeutique entre le professionnel de santé, l'enfant et ses parents est un facteur clé de succès des programmes d'éducation thérapeutique. C'est notamment au cours de cette première consultation que cette alliance thérapeutique et la relation de confiance doivent s'installer [61].

Etape 2 : définition d'un programme d'éducation thérapeutique personnalisé

A partir des besoins de l'enfant identifiés lors de la première consultation diagnostique, le professionnel de santé établit un programme personnalisé. Il définit alors les objectifs à atteindre au cours de ce programme d'éducation thérapeutique, ainsi que les compétences à développer – théoriques et/ou pratiques. Ces dernières peuvent être multiples, en fonction des besoins de l'enfant : savoir reconnaître les zones inflammatoires à traiter avec les dermocorticoïdes, savoir appliquer son

émollient ou son dermocorticoïde correctement sans l'aide des parents ou encore, connaître les astuces pour limiter les démangeaisons [61].

Etape 3 : planification et mise en œuvre des séances d'éducation thérapeutique

Les modalités des séances d'éducation thérapeutique sont multiples. Celles-ci peuvent en effet être théoriques, informatives et/ou pratiques. Néanmoins, qu'importe la modalité, ces séances sont toujours participatives. En effet, il est essentiel de positionner l'enfant comme acteur de la prise en charge de sa maladie, afin qu'il accepte et intègre plus facilement les changements.

Deux formats d'éducation thérapeutique peuvent être proposés à l'enfant. D'une part, les séances collectives consistent en des ateliers en petits groupes de six à sept personnes. Elles peuvent se dérouler avec ou sans les parents. D'autre part, les séances individuelles consistent en une consultation médicale personnalisée en tête-à-tête avec le professionnel de santé. Ces séances individuelles prennent alors spécifiquement en compte les problèmes rencontrés par l'enfant. La durée et la variété de ces séances d'éducation thérapeutiques dépendent des besoins éducatifs identifiés chez l'enfant, ainsi que des ressources de la structure d'accueil – en hôpital ou en libéral [61].

Etape 4 : évaluation des compétences acquises

A l'issue de la séance individuelle et/ou des séances collectives, les compétences et les connaissances acquises par l'enfant au cours de son programme d'éducation thérapeutique sont évaluées. Cette étape vise à vérifier dans quelles mesures l'enfant a atteint les objectifs éducatifs initialement fixés, et a acquis les compétences demandées. Aussi, cette dernière rencontre est l'occasion de faire un point sur le vécu et l'adaptation de l'enfant à sa maladie. L'impact du programme suivi par l'enfant sur sa maladie est apprécié en évaluant la sévérité de sa dermatite atopique, le niveau d'altération de sa qualité de vie ainsi que son adhésion au traitement [61].

Qu'importe la structure d'accueil (hôpital ou libéral), les coordinateurs et les animateurs, les quatre étapes décrites ci-dessus doivent être retrouvées dans tout programme d'éducation thérapeutique. A cet effet, la Fondation pour la Dermatite Atopique met à disposition de nombreux outils pour aider les professionnels de santé à mettre en œuvre leur programme d'éducation thérapeutique.

C – L'Ecole de l'Atopie, une déclinaison de l'éducation thérapeutique

L'Ecole de l'Atopie est un bel exemple de déclinaison de l'éducation thérapeutique du patient. Il s'agit d'un programme d'accompagnement spécifique de la dermatite atopique et essentiellement proposé par les hôpitaux. La première Ecole de l'Atopie a été créée en 2000, par le Professeur Jean-François Stalder du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes [61]. Depuis, de nombreuses autres Ecoles de l'Atopie ont vu le jour, en France ainsi qu'à l'étranger. En France, ces programmes sont dispensés dans les CHU, hôpitaux et centres hospitaliers de 17 villes : Angers, Arles, Bordeaux, Brest, Dijon, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Montpellier, Nancy, Nantes, Nice, Nîmes, Paris, Toulouse et Tours.

L'Ecole de l'Atopie est un lieu d'écoute et d'échanges pour les enfants atteints de dermatite atopique et leurs parents. Elle met à leur entière disposition une équipe hospitalière dédiée, qui est présente pour répondre expressément à leurs interrogations. Les coordonnées de l'ensemble des structures hospitalières qui dispensent ces programmes peuvent être consultées sur le site Internet de la Fondation pour la Dermatite Atopique (<http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr>). Pour s'inscrire à une séance d'éducation thérapeutique dans une Ecole de l'Atopie, il suffit alors de contacter l'hôpital choisi.

D – Journée nationale de formation sur l'ETP dans la dermatite atopique

Depuis 2012, une journée nationale de formation sur l'éducation thérapeutique du patient dans la dermatite atopique – l'ETP DAY – est organisée chaque année par la Fondation pour la Dermatite Atopique, sous l'égide de la Société Française de Dermatologie et la Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Plusieurs villes participent à cette journée nationale de formation, qui consiste communément en des séances plénières suivies d'ateliers éducatifs. Cet événement est ouvert aussi bien aux médecins hospitaliers, aux libéraux et aux cadres de santé, qu'aux pharmaciens. L'objectif de cette journée de formation est double. Tout d'abord, elle cherche à améliorer les connaissances de chacun et à harmoniser le discours pour l'ensemble des professionnels de santé. D'autre part, elle vise à développer la posture éducative à l'officine et au cabinet [62].

Pour conclure, l'éducation thérapeutique du patient dans la dermatite atopique permet d'améliorer la prise en charge de la maladie chez l'enfant. Ces programmes

sont bénéfiques à la fois sur la sévérité clinique de la dermatite atopique, et sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille à court et à moyen termes. Néanmoins, les pratiques sont aujourd'hui très diversifiées. Par conséquent, il est nécessaire de définir un modèle unique et consensuel d'éducation thérapeutique – programme, modalités, sessions collectives ou individuelles, etc. Les outils d'évaluation – scores de gravité, échelles de qualité de vie, échelles d'évaluation des compétences acquises – doivent également être standardisés. Aussi, il est important que des études complémentaires soient réalisées, afin d'évaluer les bénéfices de l'éducation thérapeutique sur la maladie. Enfin, l'éducation thérapeutique du patient ne doit pas seulement être réservée aux centres spécialisés : il est essentiel qu'elle soit intégrée dans toutes les pratiques professionnelles [24].

Section V – Autres modalités d'accompagnement du patient

Outre les programmes d'éducation thérapeutique du patient – essentiellement proposés par les hôpitaux – d'autres alternatives existent pour accompagner l'enfant dans sa maladie. Pharmaciens, associations de patients et fondations ont également leur rôle à jouer pour apporter le support nécessaire aux enfants atteints de dermatite atopique et à leur famille.

A – Pharmaciens et conseils en officine

Le pharmacien hospitalier a la possibilité d'intégrer l'équipe hospitalière dédiée à l'École de l'Atopie, si sa structure propose ce programme d'éducation thérapeutique. Le pharmacien d'officine a, quant à lui, son rôle à jouer dans les conseils promulgués en officine. En effet, après la consultation médicale avec le praticien, le pharmacien d'officine est le deuxième point de contact pour le jeune patient et ses parents. Si la consultation médicale et les traitements prescrits ont soulevé des interrogations, l'enfant et ses parents vont se tourner vers ce deuxième professionnel de santé au moment de la dispensation du traitement. Ainsi, il est essentiel que le pharmacien ait une bonne connaissance de la maladie, de sa pathogénèse, de ses manifestations cliniques et des modalités des traitements disponibles, pour pouvoir répondre aux interrogations du jeune patient et de sa famille.

Aussi, le pharmacien d'officine étant le professionnel de santé qui dispense les traitements prescrits, il occupe une place clé dans l'adhésion thérapeutique, la

bonne observance du traitement et la lutte contre la corticophobie. Cette dernière est très fréquente dans la dermatite atopique : elle touche 60% à 80% des patients eczémateux [20]. La corticophobie consiste en la crainte, souvent irrationnelle, d'utiliser les dermocorticoïdes. Elle résulte généralement d'une mauvaise compréhension du rapport bénéfices/risques des dermocorticoïdes et de leurs modalités d'utilisation. Cette croyance peut avoir un impact négatif important sur l'adhésion thérapeutique et l'observance du traitement, conduisant alors à des situations d'échec thérapeutique. Par conséquent, le pharmacien d'officine ne doit pas hésiter à rechercher une éventuelle corticophobie, notamment chez les parents. Pour cela, des questions ouvertes et simples peuvent leur être posées : « Que pensez-vous des dermocorticoïdes ? », « Avez-vous des réticences à les utiliser sur votre enfant ? Si oui, pourquoi ? » [20]. En cas de corticophobie identifiée, il est important que le pharmacien adopte une posture d'empathie, en réexpliquant la balance bénéfices/risques des dermocorticoïdes et leurs conditions d'utilisation (sites d'application, posologie, etc.). Il doit insister sur le fait que les dermocorticoïdes sont efficaces et non dangereux lorsqu'ils sont correctement utilisés. Aussi, les échecs thérapeutiques résultent généralement d'une sous-utilisation ou d'une application inadéquate des dermocorticoïdes [51].

Outre la lutte contre la corticophobie, le pharmacien d'officine doit également s'assurer de la bonne adhésion aux traitements.

Tout d'abord, il est important de rappeler à l'enfant et à ses parents que la dermatite atopique est une pathologie chronique ; par conséquent, sa prise en charge doit s'effectuer pareillement, sur le long cours. Aussi, les parents doivent être rassurés : la maladie se résolve généralement de façon complète et spontanée, avant l'adolescence. Dans le cas contraire, il faut néanmoins garder à l'esprit que nous avons affaire à une maladie qui ne se guérit pas. L'objectif des traitements n'est donc pas la guérison à proprement parler, mais plutôt la rémission prolongée et durable [51].

Ensuite, il faut ré-insister sur le fait que les dermocorticoïdes sont efficaces et non dangereux, à condition qu'ils soient correctement utilisés. Les alternatives à ce traitement topique sont limitées et doivent être discutées avec le praticien. Seuls les échecs thérapeutiques malgré une bonne observance des dermocorticoïdes peuvent justifier le recours à un traitement de seconde intention [51]. Par ailleurs, il convient de souligner que les soins locaux émollients sont indispensables à la bonne prise en charge de la maladie. L'observance de ce traitement adjuvant est tout aussi importante que celle des dermocorticoïdes. La sécheresse cutanée étant un signe

permanent, les émoullients doivent être appliqués tous les jours. Aussi, il est intéressant d'insister sur le fait qu'un traitement émoullient correctement conduit améliore l'efficacité des dermocorticoïdes et permet une moindre consommation de ceux-ci [51].

Enfin, le pharmacien doit rappeler la nature des facteurs aggravants de la maladie et aider l'enfant et ses parents à identifier ceux qui les concernent directement dans leur vie quotidienne. Il convient également d'insister sur les mesures adjuvantes – mesures d'hygiène et vestimentaires – qui permettent de contrôler ces facteurs aggravants.

B – Association de patients et Fondation pour la Dermatite Atopique

Outre le pharmacien et ses conseils dispensés à l'officine, d'autres structures peuvent apporter du support au jeune patient atteint de dermatite atopique et à ses parents.

Tout d'abord, il existe en France une association de patients spécifique de l'eczéma et de la dermatite atopique. Il s'agit de l'Association Française de l'Eczéma, récemment créée en 2011. Des informations relatives à la maladie, des témoignages de patients, un blog avec de nombreux articles ainsi qu'un agenda des événements dermatologiques auxquels participe l'association, peuvent être consultés sur leur site Internet <http://associationeczema.fr>. Depuis 2015, l'Association Française de l'Eczéma organise chaque année la Journée Nationale de l'Eczéma, en partenariat avec la Société Française de Dermatologie et avec la participation de praticiens du service de Dermatologie de Centres Hospitaliers Universitaires. Cet événement s'adresse aux patients et à leur entourage, ainsi qu'aux professionnels de santé. Son objectif est de communiquer sur la dermatite atopique auprès du grand public, de lutter contre les croyances et les idées reçues sur la maladie, et de répondre aux interrogations des patients.

Ensuite, il existe également une fondation spécifique de la dermatite atopique : la Fondation pour la Dermatite Atopique. Créée en 2004, il s'agit d'une fondation d'entreprise du groupe Pierre Fabre entièrement dédiée à l'eczéma atopique. Elle s'adresse aussi bien aux patients et aux parents d'enfants atopiques, qu'aux professionnels de santé. Très active, la Fondation conçoit et diffuse de nombreux supports d'information destinés aux enfants, à leur famille ainsi qu'aux

professionnels de santé. Aussi, elle crée et met en place divers outils et actions pédagogiques. Elle participe notamment à la création et au développement des Ecoles de l'Atopie, en France ainsi qu'à l'étranger (en Europe, en Chine, en Colombie et au Mexique). Par ailleurs, elle soutient les actions scientifiques et médiatiques qui visent à mieux faire connaître la maladie et à informer sur les traitements et la vie quotidienne des patients. Enfin, elle participe au financement de divers travaux de recherche et d'études cliniques sur la dermatite atopique, afin de faire avancer la recherche médicale dans ce domaine. Une multitude d'informations ainsi que tous les outils et supports développés par la Fondation sont directement disponibles sur leur site Internet <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr>.

Dans ce premier chapitre, nous avons vu que la prise en charge de la dermatite atopique chez le nourrisson et le jeune enfant consiste en un traitement d'attaque à visée anti-inflammatoire, associé à un traitement d'entretien visant à prévenir les rechutes précoces. Lors des poussées aiguës, le traitement d'attaque repose sur les dermocorticoïdes qui sont le traitement de référence de la dermatite atopique. Le tacrolimus topique (inhibiteur de la calcineurine) peut être proposé en seconde intention chez les enfants de plus de 2 ans. En complément du traitement des poussées, un traitement d'entretien doit être conduit au long cours. Il consiste en l'application quotidienne d'émollients sur les zones sèches non lésées, associée à des mesures d'hygiène et vestimentaires. L'éducation thérapeutique de l'enfant et de ses parents, ainsi que la bonne observance des traitements d'attaque et d'entretien, sont les clés du succès de la prise en charge de la maladie. Outre les traitements symptomatiques et leurs mesures adjuvantes, il est également possible de prévenir l'apparition de la maladie. Cette prévention peut s'exercer à plusieurs niveaux. Nous allons maintenant exposer les mesures de prévention primaire et secondaire qui sont disponibles dans le cadre de la dermatite atopique.

Chapitre II – Prévention de la dermatite atopique

En raison de sa prévalence croissante, de son retentissement sur la qualité de vie des patients, de son fardeau socioéconomique et de son implication dans la progression de la marche atopique, la dermatite atopique est devenue un problème de santé publique. Par ailleurs, nous avons affaire à une maladie chronique qui ne se

guérit pas – les traitements d’attaque et d’entretien ne permettant d’obtenir qu’une rémission durable. Par conséquent, les mesures de prévention occupent une place clé dans cette pathologie. Aussi, la dermatite atopique se manifestant essentiellement chez le nourrisson et le jeune enfant, il est pertinent de développer des mesures de prévention pour cette tranche d’âge [63].

Depuis des dizaines d’années, la recherche se concentre sur la prévention de la dermatite atopique. Ainsi, de nombreuses mesures de prévention primaire et secondaire ont été publiées dans la littérature. Celles-ci consistent essentiellement à moduler le système immunitaire, à induire une tolérance immunitaire aux allergènes ou à restaurer la fonction barrière de la peau. Néanmoins, les mesures de prévention les plus pertinentes et effectives découlent, au préalable, d’une bonne compréhension et d’une connaissance exacte de la pathogenèse de la maladie. Or, certains mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique demeurent inconnus. Ainsi, un grand nombre de mesures préventives proposées demeurent controversées, et de nouvelles mesures restent encore à découvrir [63].

Section I – Prévention primaire

La prévention primaire s’adresse aux enfants sains, prédisposés aux maladies atopiques mais qui n’en présentent pas encore les signes cliniques. Les enfants à haut risque de développer une dermatite atopique sont principalement ceux qui présentent des antécédents familiaux de dermatite atopique, d’asthme bronchique allergique et/ou de rhinoconjonctivite allergique [64]. Les mesures de prévention primaire visent à prévenir le déclenchement de la dermatite atopique chez ces individus à risque et par conséquent, à réduire l’incidence de la maladie. De nombreuses mesures de prévention primaire sont proposées dans la littérature. Elles mettent principalement en jeu le système immunitaire, s’appuyant sur la « théorie hygiéniste ». Cette théorie suppose qu’une moindre exposition à certains micro-organismes, au cours des périodes clés du développement de l’enfant, conduit à des changements immunologiques qui favoriseraient le développement des maladies atopiques [63].

A – Probiotiques et prébiotiques

Stérile *in utero*, le système digestif du nouveau-né est rapidement colonisé par une grande variété de bactéries à la naissance. Ces dernières constituent la flore

intestinale, également appelée microbiote intestinal. Chez les enfants prédisposés à la dermatite atopique, la flore intestinale est moins diversifiée que celle des individus sains non à risque. En effet, elle présente un nombre plus important de *Staphylococcus aureus* et une moindre quantité de bifidobactéries et de lactobacilles. Or, des études ont démontré que la faible diversité du microbiote intestinal chez le nourrisson est associée à un risque accru de développer une dermatite atopique au cours de l'enfance [23]. Par conséquent, l'administration de probiotiques et de prébiotiques permettrait de rééquilibrer la flore intestinale des enfants à risque, rétablissant ainsi la stimulation microbienne naturelle de leur système immunitaire. Ceci préviendrait alors le déclenchement de la dermatite atopique.

Les probiotiques consistent en des cultures de bactéries vivantes d'origine humaine, reconnues pour façonner le système immunitaire et avoir un effet bénéfique sur la santé. Les souches probiotiques traditionnellement utilisées sont les bifidobactéries et les lactobacilles, ces derniers étant en déficit chez les enfants prédisposés à la dermatite atopique. Les prébiotiques sont quant à eux des compléments alimentaires ou des aliments enrichis en ingrédients non digestibles – généralement des oligosaccharides ou des polysaccharides à courte chaîne. Ces derniers stimulent alors de façon sélective la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales du microbiote [9]. Les bactéries les plus fréquemment ciblées par les prébiotiques sont les bifidobactéries et les lactobacilles.

La littérature abonde d'études qui analysent l'effet préventif des probiotiques et des prébiotiques sur la survenue de la dermatite atopique – chez la femme enceinte d'une part, et chez le nouveau-né à risque d'atopie d'autre part. Néanmoins, les résultats obtenus sont contradictoires. Aussi, ces études présentent une grande hétérogénéité en termes de méthodologie, de souches bactériennes utilisées et de doses administrées. Ainsi, il est très difficile de comparer ces études entre-elles et d'en tirer des conclusions robustes. Par conséquent, il est aujourd'hui prématuré de recommander l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques à visée préventive, aussi bien chez la femme enceinte que chez le nouveau-né à risque d'atopie. La recherche doit continuer dans cette direction, afin d'apporter des preuves scientifiques supplémentaires [24, 63].

B – Endotoxines : animaux de la ferme et lait non pasteurisé

Selon plusieurs études épidémiologiques, certains facteurs environnementaux auraient un effet protecteur contre la dermatite atopique. D'après la théorie hygiéniste précédemment exposée, ces facteurs ont tous en commun l'exposition spécifique à certains micro-organismes. Ces derniers réduiraient alors le risque de dermatite atopique en modifiant positivement le système immunitaire de l'individu. Plus précisément, l'effet protecteur de ces micro-organismes résulte de l'action des endotoxines – un groupe de lipopolysaccharides présents sur la membrane externe des bactéries Gram-négatif. Ce phénomène serait d'autant plus significatif que l'exposition à ces endotoxines a lieu au cours de la grossesse et pendant la première année de vie du nourrisson [63].

Plusieurs études ont mis en évidence que les enfants vivant à la ferme ont un risque moindre de développer une dermatite atopique. Néanmoins, la vie à la ferme n'exercerait en soi aucun effet protecteur. Ce dernier serait en réalité sous-tendu par les endotoxines, communément retrouvées chez les animaux de la ferme ainsi que dans le lait non pasteurisé. Par conséquent, le contact direct avec ces animaux et la consommation de lait non pasteurisé (par ailleurs, riche en lactobacilles) protégeraient contre la dermatite atopique [63].

C – Animaux domestiques

Le contact avec les animaux domestiques pendant la première année de vie protégerait le nourrisson contre la dermatite atopique. En effet, ces derniers affecteraient positivement le développement du système immunitaire du nourrisson, en induisant une tolérance immunitaire à ces allergènes [64]. Plus spécifiquement, les résultats de plusieurs études concordent en faveur d'un effet protecteur avec les chiens. Néanmoins, cet effet est moins clair avec les chats, les résultats se contredisant d'une étude à l'autre [63]. Le manque de preuves scientifiques et ces résultats contradictoires ne permettent pas aujourd'hui de recommander une mesure vis-à-vis des animaux domestiques, en prévention primaire de la dermatite atopique. Cependant, en cas d'eczéma atopique avéré chez l'enfant, il est conseillé aux familles – en prévention secondaire – d'éviter d'avoir des animaux domestiques chez elles, notamment des chats [24].

D – Infections

Plusieurs études ont analysé l'association entre les infections – aussi bien virales que bactériennes – survenant chez la mère pendant la grossesse puis chez le nourrisson au cours de la petite enfance, et le risque de développer une dermatite atopique. Néanmoins, les conclusions de ces études sont contradictoires. Alors que certains résultats appuient l'effet protecteur des infections, d'autres ont démontré une légère hausse du risque de développer une dermatite atopique. Plus particulièrement, les auteurs Schmidt *et al.* n'ont quant à eux observé aucune association bénéfique entre infections et dermatite atopique. Selon eux, le risque de développer une dermatite atopique serait augmenté non pas par les infections en tant que telles, mais par les antibiotiques utilisés à l'occasion de ces infections [63].

E – Antibiotiques

Il peut être difficile de discriminer entre les antibiotiques et l'infection pour laquelle ils ont été initialement prescrits. Néanmoins, nombreuses sont les études à associer l'antibiothérapie à un risque accru de développer une dermatite atopique. En effet, une méta-analyse rassemblant sept études transversales et treize études longitudinales a mis en évidence une association positive entre l'antibiothérapie et le risque subséquent de dermatite atopique. Ce risque est d'autant plus important que les antibiotiques sont à spectre large. Par ailleurs, cet effet négatif est cumulatif : plus les cures antibiotiques sont nombreuses, plus le risque de développer une dermatite atopique est important. Cependant, encore une fois, ce risque accru serait dû non pas aux antibiotiques en tant que tels, mais à l'altération de la flore intestinale qu'ils induisent. La dégradation du microbiote intestinal entraînerait alors en retour une altération du système immunitaire, favorisant le développement subséquent d'une dermatite atopique. Tant que ces conclusions ne sont pas appuyées par des données scientifiques plus robustes, il paraît raisonnable de prescrire les antibiotiques – notamment ceux à spectre large – avec beaucoup de précautions chez les enfants [63].

F – Modifications de régime alimentaire

La littérature met en avant diverses mesures relatives au régime alimentaire – aussi bien chez la mère pendant la grossesse que chez le nourrisson – afin de prévenir l'apparition d'une dermatite atopique.

1 – Régime alimentaire maternel

Afin de prévenir la dermatite atopique chez le nourrisson, plusieurs travaux publiés suggèrent une modification du régime alimentaire de la mère pendant la grossesse. Les auteurs proposent de réduire – voire supprimer – les produits alimentaires dits allergisants, afin de limiter le risque de sensibilisation et donc le développement subséquent d'un eczéma atopique chez l'enfant à venir. Les aliments reconnus pour leur potentiel allergisant regroupent le lait de vache, les œufs de poule ainsi que le poisson et les arachides. Néanmoins, il n'existe aucune preuve avérée de l'effet protecteur d'un tel régime d'éviction alimentaire chez la femme enceinte [27]. Par conséquent, la modification du régime alimentaire de la mère pendant sa grossesse ne peut être aujourd'hui recommandée comme une mesure de prévention primaire de la dermatite atopique chez l'enfant [24].

2 – Laits infantiles

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les laits infantiles – également appelés laits artificiels ou substituts du lait maternel – désignent « tout aliment commercialisé ou présenté de toute autre manière comme produit de remplacement partiel ou total du lait maternel » [67]. La majorité des laits infantiles sont à base de lait de vache. Compte tenu du pouvoir allergisant des protéines de lait de vache, plusieurs études suggèrent de remplacer ces laits infantiles par des formules partiellement ou entièrement hydrolysées. En effet, la transformation totale ou partielle des protéines de lait de vache, par un processus d'hydrolyse, permettrait de réduire leur pouvoir allergénique. Néanmoins, en raison du faible niveau de preuves scientifiques actuel, aucune recommandation ne peut être validée quant à l'utilisation des formules hydrolysées en prévention primaire de la dermatite atopique chez le nourrisson.

Cependant, la conférence de consensus de la dermatite atopique appuie ces formules hydrolysées en prévention secondaire, dans une indication bien spécifique. En effet, en cas de dermatite atopique sévère chez le nourrisson associée à des explorations allergologiques positives pour les protéines de lait de vache, il est recommandé de remplacer l'allaitement maternel et/ou les laits infantiles classiques par des formules entièrement hydrolysées [24].

3 – Allaitement maternel

Traditionnellement, l'allaitement a longtemps été considéré comme un obstacle majeur aux allergies et à la dermatite atopique. En effet, l'Organisation mondiale de la Santé recommande que les nourrissons soient exclusivement allaités pendant leurs six premiers mois de vie, dans le but de notamment prévenir les allergies. De même, plusieurs ministères européens de la santé prônent l'allaitement maternel exclusif pendant au moins quatre mois pour les mêmes raisons. Cependant, de récentes études et plusieurs méta-analyses ont démontré que cette approche pouvait être erronée – en ce qui concerne l'effet de l'allaitement sur la réduction de l'incidence des allergies et de la dermatite atopique. En effet, la phase II de l'étude ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), conduite sur 51,000 enfants et nourrissons, n'a pu mettre en évidence un effet protecteur de l'allaitement exclusif contre la dermatite atopique. Aussi, dans une méta-analyse de vingt-sept études de cohortes prospectives, le bénéfice de l'allaitement exclusif contre le déclenchement de l'eczéma atopique n'a pas été statistiquement significatif [23].

En raison de ses propriétés nutritionnelles et de ses effets bénéfiques sur le système immunitaire, l'allaitement est considéré comme la ressource alimentaire la plus complète. Les études et la méta-analyse qui viennent d'être citées ne remettent en aucun cas en question cette notion. Elles signalent seulement que l'allaitement ne présente pas d'utilité avérée en prévention primaire de la dermatite atopique chez le nourrisson. Encore une fois, son effet potentiellement protecteur contre l'eczéma atopique résulterait non pas de l'allaitement en tant que tel, mais d'un risque moindre d'infections intestinales et de colonisation bactérienne comparé aux laits infantiles [63].

Pour conclure, les résultats des études analysant l'association entre la dermatite atopique et les modifications de régime alimentaire – chez la mère pendant sa grossesse et chez le nourrisson – demeurent contradictoires et controversées. Néanmoins, les praticiens et les pharmaciens peuvent être amenés à répondre aux interrogations des parents quant au régime alimentaire à conduire : quels produits alimentaires doivent être évités ? L'allaitement est-il recommandé ? Etc. Compte-tenu du manque de preuves scientifiques et tant que des études complémentaires n'ont pas été réalisées, aucune recommandation ne peut être validée à ce jour [63].

La seule mesure de prévention primaire appuyée par la conférence de consensus est l'allaitement du nourrisson sans régime alimentaire restrictif chez la mère [24].

G – Les émoullients, une nouvelle approche en prévention primaire

En raison du fort impact socioéconomique de la dermatite atopique et de ses conséquences sur la qualité de vie des enfants et de leur famille, la recherche s'est concentrée pendant plusieurs décennies sur la prévention primaire de cette pathologie. Les nombreuses études menées jusqu'à présent se sont essentiellement focalisées sur la théorie hygiéniste et l'évitement – voire l'éviction – des allergènes : expositions microbiennes, modifications de régime alimentaire, etc. Néanmoins, les résultats de ces études demeurent incohérents, contradictoires voire controversés. A ce jour, aucune mesure de prévention primaire, appuyée par des preuves scientifiques robustes, n'a encore été validée.

Suite à de récentes avancées dans la biologie cutanée, l'altération de la fonction barrière de la peau est aujourd'hui reconnue comme un mécanisme central dans la pathogénèse de la dermatite atopique. Cette découverte est aujourd'hui l'opportunité de développer de nouvelles stratégies de prévention primaire, novatrices et ciblant la barrière cutanée. Ainsi, de nombreux auteurs émettent l'hypothèse que l'amélioration précoce de la fonction barrière de la peau – en tout début de vie – pourrait retarder voire prévenir le déclenchement de la dermatite atopique. A cet effet, les émoullients – communément utilisés dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique – sont une piste de plus en plus étudiée dans la prévention primaire de la maladie [65].

Depuis récemment, de plus en plus d'études analysent l'effet de l'application précoce d'émoullients chez des nourrissons à haut risque de développer une dermatite atopique. Les résultats obtenus pour cette mesure de prévention primaire novatrice sont encourageants. A titre d'exemple, une étude prospective, contrôlée et randomisée a été menée aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, sur 124 nouveau-nés âgés de 3 semaines et à haut risque de développer une dermatite atopique (antécédents familiaux d'atopie). Dans le groupe d'intervention, les parents avaient pour instruction d'appliquer un émoullient sur tout le corps de leur nourrisson, au moins une fois par jour, pendant 6 mois. Cette étude a démontré un effet protecteur statistiquement significatif de l'application précoce de l'émoullient chez ces nouveau-nés à risque. En effet, l'application quotidienne de l'émoullient a significativement

réduit l'incidence cumulée de la dermatite atopique à 6 mois : le risque relatif était diminué de 50% chez le groupe d'intervention comparé au groupe contrôle [65]. Similairement, une seconde étude prospective, contrôlée et randomisée a été menée sur 118 nouveau-nés à haut risque de développer une dermatite atopique (antécédents familiaux d'atopie). Un émollient a été appliqué quotidiennement, pendant les 32 premières semaines de vie, chez les nouveau-nés du groupe d'intervention. Les résultats ont également démontré un effet protecteur statistiquement significatif de l'application précoce de l'émollient chez ces nouveau-nés à risque. En effet, il a été observé que l'incidence cumulée de la dermatite atopique à 32 semaines était significativement réduite de 32% dans le groupe d'intervention, comparé au groupe contrôle [66].

Les résultats de ces études démontrent que l'application précoce d'émollients, en tout début de vie chez des nourrissons identifiés à haut risque de développer une dermatite atopique, préviendrait le déclenchement de la maladie. Néanmoins, des études complémentaires sont nécessaires afin d'appuyer ces résultats encourageants. D'autres émollients appliqués sur d'autres populations doivent encore être analysés, afin de mettre en évidence ceux qui sont les plus efficaces et efficaces dans la prévention primaire de la maladie. Par ailleurs, les mécanismes par lesquels les émollients exercent ces effets protecteurs et préventifs contre la dermatite atopique ne sont pas exactement connus. Certains auteurs suggèrent que les émollients corrigent l'altération subclinique de la barrière cutanée ainsi que l'inflammation précoce sous-jacente, en amont du déclenchement de la maladie, chez les nourrissons prédisposés à la dermatite atopique. Ces effets résulteraient d'une amélioration de l'hydratation cutanée et d'une diminution de la perméabilité de la peau. Ainsi, l'amélioration de la barrière cutanée préviendrait la xérose ainsi que la pénétration des allergènes et des agents irritants dans l'épiderme, bloquant alors la cascade inflammatoire à l'origine des manifestations cliniques de la maladie [65].

Section II – Prévention secondaire

La prévention secondaire s'adresse aux enfants ayant une dermatite atopique avérée. Les mesures de prévention secondaire visent à réduire la fréquence et l'intensité des poussées aiguës. Leur objectif est de prolonger les périodes de rémission, en espaçant le plus possible les poussées. La prévention secondaire se concentre essentiellement sur la barrière cutanée et la restauration de cette fonction

de la peau, altérée chez les enfants atopiques. A cet effet, les deux principales mesures étudiées à ce jour reposent sur le contrôle de l'inflammation et l'application d'émollients.

A – Traitements anti-inflammatoires « proactifs »

L'inflammation cutanée observée dans la dermatite atopique conduit à une cascade de cytokines qui impactent négativement la synthèse des éléments constitutifs de la couche cornée – la filagrine et les lipides du ciment intercornéocytaire. Par conséquent, l'inflammation compromet davantage l'intégrité de la barrière cutanée, déjà mise à mal chez ces jeunes patients atopiques. Ainsi, de nombreux auteurs suggèrent que le contrôle de l'inflammation améliorerait la fonction barrière de la peau, limitant ainsi les poussées de dermatite atopique.

Les traitements anti-inflammatoires topiques sont traditionnellement utilisés en traitement d'attaque, uniquement sur les lésions aiguës de dermatite atopique. Or, chez les enfants atteints d'eczéma, les intervalles de peau saine sont caractérisés par une inflammation subclinique, également marquée par des anomalies immunologiques. Plusieurs études ont mis en évidence une diminution du nombre et de l'intensité des poussées de dermatite atopique, lorsque cette inflammation subclinique est traitée par tacrolimus topique deux à trois fois par semaine, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Ce traitement d'entretien dit « proactif » ne serait pas restreint aux inhibiteurs de la calcineurine. En effet, d'autres études ont observé des résultats similaires en appliquant des dermocorticoïdes, deux fois par semaine, sur les intervalles de peau où siègent habituellement les lésions [63]. Néanmoins, en l'absence de preuves scientifiques robustes, la conférence de consensus de la dermatite atopique ne recommande pas cette pratique en prévention secondaire de la maladie. Elle conseille de s'en tenir pour le moment à l'utilisation habituelle des topiques, c'est-à-dire en traitement d'attaque uniquement [24].

B – Emollients

Les émollients sont depuis longtemps reconnus comme l'une des pierres angulaires de la prise en charge de la dermatite atopique. Depuis les découvertes sur le rôle de la filagrine et les avancées dans la connaissance des lipides constitutifs de la couche cornée, ces soins dermatologiques sont de plus en plus utilisés. De façon

traditionnelle, les émoullients améliorent l'hydratation de la couche cornée et réduisent les pertes insensibles en eau, grâce à leur action humectante et à la formation d'un film protecteur. Par ailleurs, ils apaisent les démangeaisons et augmentent l'efficacité des dermocorticoïdes, réduisant ainsi la consommation de ces topiques souvent sujets à la corticophobie. Comme précédemment exposé, l'inflammation cutanée compromet davantage l'intégrité de la fonction barrière de la peau, déjà altérée chez les jeunes patients atopiques. Outre le recours à des molécules anti-inflammatoires topiques, le maintien d'un bon niveau d'hydratation de la peau permet également de réduire l'inflammation subclinique observée sur les intervalles de peau sèche non lésée de ces patients [63].

Les émoullients sont communément catégorisés en deux classes. D'une part, les émoullients dits non physiologiques sont constitués de molécules non naturellement présentes dans la peau. A titre d'exemple, nous pouvons citer la vaseline, la lanoline ou encore la paraffine liquide. D'autre part, les émoullients dits physiologiques sont composés de lipides naturellement présents dans la couche cornée. Ces-dits lipides s'avèrent être déficients chez les jeunes patients eczémateux. Il s'agit notamment des céramides, du cholestérol et des acides gras libres. Les émoullients physiologiques ont ainsi l'avantage de pouvoir facilement pénétrer dans la couche cornée où ils sont pris en charge par les kératinocytes. Les lipides présents dans ces émoullients sont alors transformés en corps lamellaires puis sécrétés dans le ciment intercornéocytaire, selon le mécanisme physiologique. Ceci permet ainsi de pallier le déficit en lipides de la couche cornée dont souffrent ces patients. Par conséquent, les émoullients physiologiques seraient les plus efficaces en prévention secondaire de la dermatite atopique. Cependant, les connaissances dans ce domaine demeurent théoriques. Peu d'études à ce sujet ont été publiées dans la littérature, ces dernières n'ayant été menées que sur un petit nombre de patients et pendant de très courtes durées. Des études complémentaires, contrôlées, randomisées et analysant plusieurs types d'émoullients, sont aujourd'hui nécessaires pour appuyer ces conclusions [63].

Pour conclure, ce deuxième chapitre vient de dresser un état des lieux des mesures de prévention primaire et secondaire de la dermatite atopique disponibles à ce jour. Il s'avère impossible de prévenir une maladie aussi complexe et multifactorielle en éliminant un seul facteur de prédisposition. La dermatite atopique requiert en effet une approche globale basée sur plusieurs stratégies de prévention.

Malheureusement, beaucoup de ces mesures demeurent controversées ou insuffisamment documentées en raison d'un manque de preuves scientifiques ; quasiment aucune de ces mesures n'a été validée à ce jour. Cependant, ceci ne signifie en aucun cas que les stratégies proposées sont inefficaces, mais suggère plutôt que des études complémentaires sont nécessaires afin d'appuyer les premiers résultats obtenus. Le meilleur exemple est l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques en prévention primaire, dont les résultats des quelques études menées sont très prometteurs. Aussi, l'approche récente et novatrice des émoullissants en prévention primaire de la dermatite atopique – ces derniers étant traditionnellement utilisés en prévention secondaire – suscite un grand intérêt, avec des premiers résultats fortement encourageants. *A contrario*, les mesures de prévention mettant en jeu les endotoxines, les infections ou encore les antibiotiques s'avèrent irréalisables et non applicables à l'échelle de la population. Enfin, les études génétiques en cours et la recherche de marqueurs biologiques spécifiques de la maladie offrent des perspectives pour développer de nouvelles mesures de prévention [63].

CONCLUSION

La dermatite atopique est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquemment rencontrée chez le nourrisson et l'enfant. L'étude ISAAC – la plus vaste étude épidémiologique menée jusqu'à présent dans le domaine des maladies atopiques – a mis en exergue d'importantes données épidémiologiques, alarmant le corps scientifique et médical des enjeux de cette pathologie. Touchant 10% à 20% des enfants dans les pays industrialisés, avec une incidence multipliée par trois depuis ces dernières décennies, la dermatite atopique est aujourd'hui un problème de santé publique majeur. Ses conséquences sur la qualité de vie de l'enfant et de ses parents dépassent celles des patients atteints d'asthme ou de diabète de type I – des pathologies dont la morbidité est pourtant plus importante.

La dermatite atopique est une maladie dermatologique chronique, complexe et multifactorielle, qui altère grandement la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. L'accompagnement du jeune patient et de ses parents, ainsi que l'éducation thérapeutique constituent un pilier de la prise en charge de cette pathologie. Dans cette stratégie, le pharmacien occupe un rôle important. En tant qu'interlocuteur privilégié du comptoir, il contribue activement – par cette proximité de relation – à l'accompagnement du patient au quotidien ainsi qu'à la bonne observance du traitement. Ainsi, il joue un rôle majeur dans le conseil, la réassurance et l'éducation thérapeutique. En cas d'interrogations, c'est naturellement vers lui que le patient va se tourner. Le pharmacien doit également favoriser le bon usage des produits et en prévenir le mésusage. Quel que soit son cadre d'exercice – officine, hôpital, industrie – il a la possibilité de promouvoir des actions de santé publique pour la dermatite atopique.

Enfin, comme il est décrit dans cette thèse, la dermatite atopique a fait l'objet de très nombreuses études et de multiples travaux scientifiques. En dépit de ces avancées, beaucoup de composantes de la maladie demeurent encore hypothétiques, voire insuffisamment documentées ou controversées. Facteurs de prédisposition génétique et environnementaux, mécanismes de pathogenèse, mesures de prévention : tous ces domaines sont encore sujets à des interrogations. Compte-tenu du fardeau socioéconomique de cette maladie et de ses conséquences sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille, les efforts se concentrent actuellement sur la recherche de mesures de prévention primaire cohérentes et facilement applicables à l'échelle de la population. Ainsi, la mise en

place d'études complémentaires et robustes – pour approfondir les savoirs actuels et appuyer les hypothèses existantes – s'avère nécessaire. En particulier, l'identification de marqueurs génétiques et biologiques spécifiques de la dermatite atopique permettrait d'approcher de nouvelles perspectives thérapeutiques, pour une prise en charge ciblée et personnalisée de la maladie ainsi que la mise en place de mesures de prévention plus spécifiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Cohen S, Dworetzky M, Frick OL.** Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2003.** 111(1) : 205-210.
2. **Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al.** Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2004 ;** 113 : 832-836.
3. **Molkhou P.** La « marche atopique » ou le devenir d'un allergique. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* **2003.** 16 : 359-364.
4. **Wahn U.** The Allergic March. *World Allergy Organization website.* **2007.** Disponible sur : http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/allergic_march/#
5. **Spergel JM, Paller AS.** Atopic dermatitis and the atopic march. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2003.** 112(6) : 118-127.
6. **Molkhou P.** La marche atopique existe-t-elle ? *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* **2010 ;** 23 : 63-64.
7. **Belgrave D, Simpson A, Buchan I, Custovic A.** Atopic Dermatitis and Respiratory Allergy : What is the Link ? *Current Dermatology Report.* **2015.** 4 : 221-227.
8. **Belgrave DC, Granell R, Simpson A, Guiver J, Bishop C, et al.** Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis : two population-based birth cohort studies. *PLOS Medicine.* **2014.** 11(10) : e1001748.
9. **Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, Burgess JA, Allen KJ, Abramson MJ.** Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* **2014.** 69 : 17-27.
10. **Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, Beschoner J, Hoffmann U, Schuster A, Bauer CP et al.** Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric Allergy and Immunology.* **2015.** 26 : 431-437.
11. **Ker J, Hartert TV.** The atopic march : what's the evidence ? *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* **2009.** 103(4) : 282-289.

12. **Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z.** The Atopic March : Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy, Asthma and Immunology Research.* **2011.** 3(2) : 67-73.
13. **Barberio G, Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Canonica GW, Passalacqua G.** Does a « reverse » atopic march exist ? *Allergy.* **2008.** 63 : 1630-1632.
14. **Hogan MB, Peele K, Wilson NW.** Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. *Journal of Allergy.* **2012.** 2012 : 901940.
15. **Bieber T.** Atopic Dermatitis. *Annals of Dermatology.* **2010.** 22(2) :125-137.
16. The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: *Global Asthma Network.* **2014.**
17. **Leung D.** Atopic dermatitis : new insights and opportunities for therapeutic intervention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2000 ;** 105 : 860-76.
18. **Nutten S.** Atopic Dermatitis : Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism.* **2015.** 66 (suppl 1) : 8-16.
19. **Williams H, Stewart A, Mutius E, Cookson W, Anderson R.** Is eczema really on the increase worldwide ? *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2007.** 121(4) : 947-954.
20. **Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder JF.** Dermatite atopique. *Article en prépublication pour la revue Dermatologie, consulté sur Elsevier Masson.* **2016.**
21. **Warner JO.** Worldwide variations in the prevalence of atopic symptoms : what does it all mean ? **1999.** *Thorax.* 54 (suppl 2) : S46-S51.
22. **Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell E, Pearce N, Sibbald B, Stewart A, Strachan D, Weiland S, Williams H.** International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal.* **1995.** 8 : 483-491.
23. **Flohr C, Mann J.** New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* **2014.** 69 : 3-16.
24. **Société Française de Dermatologie.** Conférence de consensus – Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* **2005.** 132(1) : S19-33.

25. **Just J.** Histoire naturelle de la dermatite atopique : expérience des cohortes néonatales. *Revue Française d'Allergologie*. **2012** ; 52 : 168-174.
26. **Büchner SA.** Dermatite atopique. *Forum Medical Suisse*. **2001**. 19 : 484-490.
27. **Wahn U, Mutius E.** Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2001**.107(4) : 567-574.
28. **Patrizi A, Pileri A, bellini F, Raone B, neri I, Ricci G.** Atopic Dermatitis and the Atopic March : What Is New ? *Journal of Allergy*. **2011**. 2011 : 279425.
29. **Boguniewicz M, Leung D.** Atopic Dermatitis : A Disease of Altered Skin Barrier and Immune Dysregulation. *Immunological Reviews*. **2011**. 242(1) :233-246.
30. **Irvine AD, Irwin McLean WH.** Breaking the (Un)Sound Barrier : Filaggrin Is a Major Gene for Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. **2006**. 126 : 1200-1202.
31. **Hsu CK, Akiyama M, Shimizu H.** Filaggrin : An Emerging Star in Atopic March. *Journal of the Formosan Medical Association*. **2008**. 107(6) : 429-431.
32. **Cork M, Robinson D, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, Mac Gowan A, Duff G, Ward S, Tazi-Ahnini R.** New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis : Gene-environment interactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2006**. 118(1) : 3-21.
33. **Bieber T.** Atopic dermatitis 2.0 : from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. **2012**. 67 : 1475-1482.
34. **Leung D, Boguniewicz M, Howell M, Nomura I, Hamid Q.** New insights into atopic dermatitis. *The Journal of Clinical Investigation*. **2004**. 113(5) : 651 : 657.
35. **Molina Claude.** L'allergie à l'aube du 3^{ème} millénaire. John Libbey Eurotext, **1997**. 204 pages (Médecine Sciences Sélection).
36. **Williams H, Flohr C.** How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2006**. 118(1) : 209-213.
37. **Ponvert C.** Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2009 ? Partie 1 : épidémiologie, diagnostic précoce et prévention (une revue de la littérature internationale de fin 2008 à fin 2009). *Revue Française d'Allergologie*. **2010** ; 50(6) : 516-538.

38. **Sherriff A, Golding J, Alspac Study T.** Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Archives of Disease in Childhood.* **2002.** 87:26-29.
39. **Hagerhed-Engman L, Bornehag CG, Sundell J, Aberg N.** Day-care attendance and increased risk for respiratory and allergic symptoms in preschool age. *Allergy.* **2006.** 61 : 447-453.
40. **Cramer C, Link E, Bauer CP, Hoffmann U, Von Berg A, Lehmann I et al.** Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISApplus. *Allergy.* **2011.** 66 : 68–75.
41. **Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J et al.** Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *European Respiratory Journal.* **2008.** 32 : 603–611.
42. **Forno E, Onderdonk A, Mc Cracken J, Litonjua A, Laskey D, Delaney ML, Du Bois A, Gold D et al.** Diversity of the gut microbiota and eczema in early life. *Clinical and Molecular Allergy.* **2008.** 6:11.
43. **Ellwood P, Asher MI, Garcia-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C et al.** Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Thorax* **2013.** 68 : 351–360.
44. **Ricci G, Dondi A, Neri I, Ricci L, Patrizi A, Pession A.** Atopic dermatitis phenotypes in childhood. *Italian Journal of Pediatrics.* **2014.** 40 : 46.
45. **Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ, Dharmage SC.** The marche from early life food sensitization to allergic disease : a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy.* **2016.** 71 : 77-89.
46. **Stalder J.** Les soins de la peau du nouveau-né. *Archives de Pédiatrie.* **2006.** 13 : 2-5.
47. **Stalder J.** Hygiène du nouveau-né. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.* **1999.** 126 : 993-997.
48. **Bodak N, Bodemer C, De Prost Y.** Cosmétologie du nourrisson. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Cosmétologie et Dermatologie esthétique.* **2002.** 50-220-F-10 (6 pages).

49. **Kim BE, Leung D.** Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. **2012**. 4(1) : 12-16.
50. **Sugarman JL.** The Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. **2008**. 27 : 108-114.
51. **Dammak A, Guillet G, Guillet S.** Dermatite atopique de l'enfant. *EMC - AKOS (Traité de Médecine)*. **2015** ; 10(2) : 1-13 [Article 8-0900].
52. **Eichenfield L, Tom W, Chamlin S and al.** Guidelines of care for the management of atopic dermatitis – Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of American Academy of Dermatology*. **2014**. 70(2) : 338-351.
53. **Tada J.** Diagnostic Standard for Atopic Dermatitis. *Japan Medical Association Journal*. **2002**. 45(11) : 460-465.
54. **Brenninkmeijer E, Spuls P, Legierse C and al.** Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *Journal of American Academy of Dermatology*. **2008**. 58(3) : 407-414.
55. **Wolkerstorfer A, De Waard Van der Spek F, Glazenburg E, Mulder P, Oranje A.** Scoring the Severity of Atopic Dermatitis : Three Item Severity Score as a Rough System for Daily Practice and as a Pre-screening Tool for Studies. *Acta Dermato Venereologica*. **1999**. 79 : 356-359.
56. **European Task Force on Atopic Dermatitis.** Severity Scoring of Atopic Dermatitis : The SCORAD Index. *Dermatology*. **1993**. 186 : 23-31.
57. **Van Valburg R, Willemsen M, Dirven-Meijer P and al.** Quality of Life Measurement and its Relationship to Disease Severity in Children with Atopic Dermatitis in General Practice. *Acta Dermato Venereologica*. **2011**. 91 : 147-151.
58. **Balkrishnan R, Housman T, Carroll C, Feldman S, Fleischer A.** Disease severity and associated family impact in childhood atopic dermatitis. *Archives of Disease in Childhood*. **2003**. 88 : 423-427.
59. **VIDAL Recos** [Ressource électronique]. Dermatite atopique de l'enfant. Mise à jour de la Reco : 10/2015. Mise à jour des listes de médicaments : 06/2016. Disponible sur : <https://www-vidal-fr.docadis.upstlse.fr/showReco.html?recold=1712#d2016e199>
60. **Watson W, Kapur S.** Atopic Dermatitis. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. **2011**. 7 (Suppl. 1) : S4 (7 pages).

61. **Fondation pour la Dermatite Atopique** [Ressource électronique]. L'éducation thérapeutique. Consulté le 03/09/2016. Disponible sur : <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-professionnels/definitions-et-objectifs-de-leducation-therapeutique/definitions-et-objectifs-de-leducation-therapeutique>
62. **Agence Régionale de Santé Île-de-France** [Ressource électronique]. L'Education Thérapeutique du Patient (ETP). Consulté le 03/09/2016. Disponible sur : <http://www.ars.iledefrance.sante.fr/Vous-souhaitez-mettre-en-place.98009.0.html>
63. **Gómez-de la Fuente E.** Can Atopic Dermatitis Be Prevented? *Actas Dermosifiliográficas*. **2015**. 106(4) : 278-284.
64. **Oszukoska M, Michalak I, Gutfreund K, Bienias W, Matych M, Szewczyk A, Kaszuba A.** Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. **2015**. XXXII (6) : 409-420.
65. **Simpson E, Chalmers J, Hanifin J and al.** Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2014**. 134 (4) : 818-823.
66. **Horimukai K, Morita K, Narita M and al.** Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. **2014**. 134(4) : 824-830.
67. **Organisation mondiale de la Santé.** Code international de commercialisation des substituts du lait maternel. Genève, **1981**.

Atopy in young children and its management in dermatology

Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory skin disease in infants and children. Many aspects of this complex and multifactorial pathology are still unknown, insufficiently proven or controversial. This thesis aims to take stock of the current practices and knowledge – whether they are validated or still hypothetical – and of the new research opportunities. Firstly, atopic dermatitis will be put in its proper context – atopy – together with its epidemiological data and its predisposing factors. Then, the mechanisms involved in the pathogenesis of the disease will be detailed, as well as its clinical symptoms in young children and its diagnostic features. Finally, currently available treatments and adjuvant therapies will be described, along with the primary and secondary disease prevention measures.

AUTEUR : Diane BAYLÉ

TITRE : L'atopie du jeune enfant et sa prise en charge en dermatologie

DIRECTEUR DE THÈSE : Madame le Docteur Cendrine CABOU

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Toulouse, le 02 décembre 2016

RÉSUMÉ

La dermatite atopique est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquemment rencontrée chez le nourrisson et l'enfant. Pathologie complexe et multifactorielle, beaucoup de ses composantes demeurent encore inconnues, insuffisamment documentées voire controversées. Cette thèse a pour objectif de dresser un état des lieux des pratiques et des connaissances actuelles – qu'elles soient validées ou encore à l'état d'hypothèses – et des nouvelles pistes de recherche. Tout d'abord, la dermatite atopique sera replacée dans son contexte plus général qu'est l'atopie, puis associée à ses données épidémiologiques et ses facteurs de prédisposition. Ensuite, seront détaillés les mécanismes de pathogenèse de la maladie, ses manifestations cliniques chez le jeune enfant et les modalités de son diagnostic. Enfin, seront présentées les thérapeutiques et mesures adjuvantes actuellement disponibles, ainsi que les mesures de prévention primaire et secondaire.

MOTS-CLÉS

Dermatite atopique – Eczéma – Atopie – Marche atopique — Barrière cutanée – Dermocorticoïdes – Emollient – Enfant – Prévention

DISCIPLINE

Physiologie

Université Toulouse III Paul Sabatier
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, Chemin des Maraîchers
31400 Toulouse