

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 /TOU3/ 2023

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par

QUARANTA HORTENSE

**LA DERMATITE ATOPIQUE : PHYSIOPATHOLOGIE ET
IMPORTANCE DES EMOLLIENTS DANS SA PRISE EN CHARGE**

21 avril 2023

Directeur de thèse : Mme LEFEVRE Lise

JURY

Président : Mme Taboulet, Florence

1er assesseur : Mme Lefèvre, Lise

2ème assesseur : Mme Roques, Julie

Maj. le 20/02/2023

PERSONNEL ENSEIGNANT du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé au 20 février 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

A Madame Florence Taboulet, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être la présidente du jury de ma thèse.

A Madame Lise Lefèvre, ma directrice de thèse, merci pour votre soutien, votre intérêt et votre engagement durant toute la rédaction de ma thèse.

A Madame Julie Roques, que je remercie d'avoir accepté spontanément de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir tant appris depuis ma 4^{ème} année de pharmacie et d'avoir toujours continué à suivre mon parcours et à me conseiller lorsque c'était nécessaire.

A toute l'équipe de la Pharmacie du Marché, ma première expérience en officine en tant qu'étudiante. Qu'elle soit remerciée ici pour son soutien, sa disponibilité et sa gentillesse.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Tour, où j'ai effectué mon stage de 6^{ème} année. Merci de m'avoir si chaleureusement accueilli et m'avoir si bien accompagnée dans mes derniers pas en tant qu'étudiante. Votre vision de la profession a été d'une grande aide pour moi.

A mes parents, qui m'ont permis de réussir, grâce à leur amour et leur présence. Je vous remercie pour tout.

A mes grandes sœurs, Joséphine et Diane, que j'ai toujours profondément admiré. Vous êtes de véritables modèles à mes yeux ; je vous aime.

A Hector, mon neveu que j'aime par-dessous tout.

A ma grand-mère, toujours avec moi malgré l'absence.

A mon grand-père, mon complice de toujours avec lequel j'ai continué de partager de merveilleux moments et plus particulièrement lors de mon stage de 6^{ème} année. Ces moments partagés ensemble resteront gravés pour toujours.

A Pauline, ma plus vieille amie avec laquelle j'ai grandi depuis nos 2 ans. Nous avons tout vécu ensemble, tous les moments impactants de nos vies. Je suis si reconnaissante de t'avoir à nouveau à mes côtés pour vivre ce moment si important de ma vie.

A Eleonore, mon chou, qui a toujours été là pour moi depuis tant d'années et qui m'as toujours soutenue quoi qu'il arrive. Nous avons tant partagé, entre nos folles soirées à Toulouse ou encore nos vacances rocambolesques, et ce n'est que le début. Je te remercie pour ton soutien indéfectible et ton amitié inconditionnelle.

A Joséphine, ma plus grande amie de pharmacie. Merci d'avoir été là pendant toutes ces années d'études, et d'avoir su me conseiller de si nombreuses fois avec ton éternelle sagesse.

A Guillaume, mon futur associé. A toutes nos soirées nuggets-frites, lasagnes, nos après-midis foot avec le TFC ou encore nos soirées rugby au Stadium. Tu es un véritable ami, ne change rien.

A Amélie, ma première binôme de TP par un heureux hasard (sans laquelle ces derniers n'auraient jamais été aussi drôles) et qui est rapidement devenue une amie. Merci pour ta bonne humeur légendaire et ton sourire communicatif.

Table des matières

INTRODUCTION	13
PARTIE 1 : Généralités et physiopathologie de la dermatite atopique	14
1.1 Définitions	14
1.1.1 Histoire de la dermatite atopique	14
1.1.2 Définition de la dermatite atopique	15
1.2 La peau	17
1.2.1. Epiderme	18
1.2.2. Derme	21
1.2.3. Hypoderme	21
1.3 Physiopathologie de la dermatite atopique	21
1.3.1 Altération de la barrière cutanée	22
1.3.1.1 Mutation de la fillagrine	23
1.3.1.2 Mutations au niveau des jonctions serrées	26
1.3.2. Dysfonction immunitaire dans la dermatite atopique	26
1.3.3 Interaction gènes – environnement	29
1.3.3.1 Théorie de l'hygiène	29
1.3.3.2 Théorie de la biodiversité	30
1.4 Aspect clinique	31
1.4.1. Chez le nourrisson	32
1.4.2. Chez l'enfant	34
1.4.3. Chez l'adolescent et l'adulte	34
1.5 Diagnostic	35
1.5.1 Diagnostic de la dermatite atopique	35
1.5.1.1 La surface atteinte	36
1.5.1.2 Les manifestations cliniques	36
1.5.1.3 Les critères subjectifs	36
1.5.2 Les tests de diagnostic	37
1.5.2.1 Les tests allergologiques	37
1.5.2.2 Les tests épicutanés : atopy patch test (APT)	38
1.5.3. Diagnostic différentiel	40
1.5.3.1 Le psoriasis	40
1.5.3.2 L'eczéma de contact	41
1.5.3.3. La dermatite séborrhéique	42
1.5.3.4 La gale	44
1.6 Evolution de la dermatite atopique et complications éventuelles	45
1.6.1. Evolution de la dermatite atopique	45
1.6.2. Facteurs de risques identifiés	45
1.6.3. Complications	46
1.6.3.1. Surinfection bactérienne	46
1.6.3.2. Surinfections virales	47
1.6.3.3. Autres complications	49
PARTIE 2 : Prise en charge de la dermatite atopique	51
2.1. Traitements par voie topique	52
2.1.1 Corticoïdes	52
2.1.1.1 Mode d'action des corticostéroïdes	52
2.1.1.2 Effets des corticoïdes	55
a) Structure chimique des corticoïdes utilisés dans la DA	57
b) Caractéristiques pharmacocinétiques des corticoïdes	58
c) Classifications des corticoïdes	60
d) Formulations galéniques	61
2.1.1.3 Posologie des corticoïdes	63

2.1.1.4 Effets indésirables des corticoïdes	65
a) Effets indésirables locaux	65
b) Effets indésirables systémiques	68
2.2.2 Les immunomodulateurs : Tacrolimus et Pimécrolimus	68
2.2.2.1 Structure et mécanisme d'action	69
2.2.2.2 Prescription du tacrolimus	71
2.2.2.3 Equivalence par rapport aux glucocorticoïdes	71
2.2.2.4 Comment les utilise-t-on ?	71
2.2.2.5 Précautions d'emploi et effets indésirables	71
2.2.3 Anticorps monoclonal	72
2.2.3.1 Mécanisme d'action	72
2.2.3.2 Prescription et posologie	73
2.2.3.3 Modalité d'administration	73
2.2.3.4 Conservation	75
2.2.3.5 Effets indésirables	75
2.2 Traitements par voie orale	75
2.2.1 Immunomodulateur par voie orale : ciclosporine	75
2.2.2 Méthotrexate	76
2.2.3 L'azathioprine	76
2.2.4 Les inhibiteurs des janus kinases	76
2.2.4.1 Mode d'action des inhibiteurs de JAK Kinase	77
2.2.4.2 Prescription et modalités d'emploi	78
2.2.4.3 Effets indésirables	78
2.2.5 Antihistaminiques (anti H1)	78
2.3 Thérapies alternatives	78
2.3.1 Probiotiques	78
2.3.2 Cures thermales	79
2.3.2.1 Focus sur l'eau thermale de La Roche Posay (LRP)	80
2.3.3 Rayons ultraviolets	80
2.3.4 Homéopathie	81
2.4 Prévention	82
2.4.1 Hygiène	82
2.4.2 Habillement des patients atopiques	83
2.4.3 Environnement des patients atopiques	84
2.4.4 Alimentation des patients atopiques	84
PARTIE 3 : Importance des émoullients dans la prise en charge de la dermatite atopique... 85	
3.1. Facteurs clés dans l'hydratation	85
3.1.1. Natural moisturizing factor NMF	85
3.1.2. Céramides et barrière lipidique	86
3.1.3. Les aquaporines	86
3.2 Définition	87
3.3 Réglementation et prise en charge	90
3.3.1 Définition et réglementation	90
3.3.2 Prise en charge	90
3.4 Galénique et posologie des émoullients	91
3.4.1 Galénique	91
3.4.2 Posologie	94
3.5 Mode d'action des émoullients et intérêt dans la DA	94
3.5.1 Mécanisme d'action des émoullients	94
3.5.2 Intérêt dans la DA	96
3.6 Présentation d'une étude montrant l'importance des émoullients dans la DA	98
3.6.1 Méthodes	98
3.6.1.1 Participants	98

3.6.1.2 Intervention	99
a) Mise en place de l'essai clinique en double aveugle	99
b) Taille de l'échantillon	99
c) Analyse des données	99
3.6.2 Résultats	100
3.6.2.1 Faisabilité de l'essai clinique	100
3.6.2.2 Exploitation des résultats	101
3.6.3 Discussions et limites de l'essai clinique	102
3.7 Tolérance des émollients	102
3.8 Etat des lieux des émollients disponibles en officine	103
3.8.1 Présentation des gammes	103
3.8.1.1 La Roche Posay	104
3.8.1.2 Avène	104
3.8.1.3 CeraVe	105
3.8.1.4 Eucerin	105
3.8.1.5 Ducray	105
3.9 Limites des émollients	106
3.9.1 Coût des émollients	106
3.9.2 Les émollients, vraiment efficaces ?	107
3.9.2.1 Méthodes	107
3.9.2.2 Résultats	107
3.9.2.3 Interprétations	108
3.9.2.4 Limites de l'essai clinique	108
CONCLUSION	109
BIBLIOGRAPHIE	110
LISTE DES ANNEXES	117
Titre et résumé en anglais : Atopic dermatitis : Pathophysiology and the importance of emollients in medical care	124

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Evolution de la dermatite atopique dans le temps (4)	15
Figure 2 : Prévalence de l'eczéma en France (7)	16
Figure 3 : Probabilité de développer un eczéma atopique selon les antécédents familiaux (7)	16
Figure 4 : Structure de la peau (9).....	18
Figure 5 : Structure schématique de l'épiderme (9).....	19
Figure 6 : Figure : comparaison d'une peau normale versus une peau atopique (9).....	23
Figure 7 : Schéma de l'anomalie de la filaggrine (11).....	24
Figure 8 : Conséquence de l'absence de la filaggrine pour le fonctionnement de la barrière cutanée (15)	25
Figure 9 : Mécanismes physiopathologie de la DA (19)	28
Figure 10 : De la théorie de l'hygiène à la théorie de la biodiversité (23).....	31
Figure 11 : Localisations des lésions de la DA selon l'âge (19)	32
Figure 12 : Lésions d'eczéma nummulaire(25).....	33
Figure 13 : Dermatite atopique du nourrisson en poussée (27)	33
Figure 14 : DA du visage chez le nourrisson (18).....	34
Figure 15 : Dermatite atopique chez l'adolescent : lichénification du creux poplité(27).....	35
Figure 16 : Les zones communes de maladies cutanées(33).....	40
Figure 17 : Psoriasis en plaque au niveau du dos (34).....	41
Figure 18 : Eczéma de contact (33)	42
Figure 19 :Dermite séborrhéique localisé au niveau des sourcils, de l'arête du nez et des plis nasogéniens (37)	43
Figure 20 : Gale interdigitale (7).....	44
Figure 21 : Erythrodermie caractérisé par un érythème diffus(41)	46
Figure 22 : Lésions de DA surinfectés par Staphylococcus aureus (impétiginisation) (40)	47
Figure 23 : Contamination de lésions péribuccales de DA par le virus de l'herpès(39)	48
Figure 24 : Herpès disséminé (syndrome de Kaposi-Juliusberg) compliquant une dermatite atopique (27).....	49
Figure 25 : Prise en charge de la DA selon le degré de sévérité (43)	51
Figure 26 : Mécanisme d'action des corticoïdes (46).....	55
Figure 27 : Formule développée de l'hydrocortisone (50)	57
Figure 28 : Facteurs améliorant la pénétration cutanée (50).....	59
Figure 29 : Classement des différents corticoïdes selon leurs puissances (54).....	61
Figure 30 : Classifications des différentes préparations (47)	63
Figure 31 : Règle de la phalangette selon les localisations (43)	64
Figure 32 : Vergetures suite à l'application chronique de dermocorticoïde chez un patient de 12 ans (59).....	66
Figure 33 : Vergetures pourpres de la face interne de la cuisse après application pendant plusieurs semaines d'un corticoïde puissant (50)	66
Figure 34 : Atrophie cutanée et hypertrichose chez une patiente de 31 ans (59)	67
Figure 35 :Inhibiteurs de la calcineurine : formulations et indications (62).....	69
Figure 36 : Structure chimique du tacrolimus (65).....	70
Figure 37 : Description de la seringue de Dupixent (54)	74
Figure 38 : Schéma posologique pour les enfants de 6 ans à 11 ans (71).....	74

Figure 39 : Structures chimiques des Janus kinases (65).....	77
Figure 40 : Gestes à éviter et à adopter chez les patient atopique (23)	83
Figure 41 : Les composants communs des produits émoullients, par classe (88).....	88
Figure 42 : Choix de l'émoullient selon la sécheresse de la peau (99)	91
Figure 43 : Emulsion huile dans eau (95)	92
Figure 44 : Emulsion eau dans huile (95)	92
Figure 45 : Gradient de pouvoir nutritif (77).....	93
Figure 46 : L'application d'un émoullient à effet filmogène sur la peau va retenir l'eau dans le stratum corneum (76)	95
Figure 47 : Importance du traitement corticoïde associé au traitement émoullient (9).....	96
Figure 48 : Schéma de l'essai randomisé (81)	101
Figure 49 : Analyse de sensibilité supplémentaires (81)	101
Figure 50 : Constituants de nombreuses préparations émoullientes identifiées comme sensibilisants potentiels. Entre parenthèse, les chiffres publiés chez l'adulte par le NACDG (North American Contact Dermatitis Group) (88)	103
Figure 51 : Présentation de différentes gammes d'émoullients	106
Figure 52 : Résultats du diagnostic d'eczéma à 2 ans (113)	107

ABREVIATIONS

ACTH : Hormone Adrénocorticotrope

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APC : Acide Pyrrolidone Carboxylique

APT : Atopy Patch Test

AQP : Aquaporine

DA : Dermatite Atopique

DC : Cellules Dendritiques

DLQI : Dermatology Life Quality Index

DM : Dispositif Médical

EASI : Eczema Area and Severity Index

EPIE : Evaluation de la Perte Insensible en Eau

ETFAD : European Task Force on Atopic Dermatitis

FLG : Filaggrine

GREs : Glucocorticoids-Responsive-Elements

HSV : Herpes Simplex Virus

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IL : Interleukine

LT : Lymphocyte T

LTh : Lymphocyte T helper

LRP : La Roche Posay

MAS : Multicenter Allergy Study

MTX : Méthotrexate

NACDG : North American Contact Dermatitis Group

NF : Facteur nucléaire

NMF : Natural Moisturizing Factor

PAR : protease activated receptor

SCORAD : SCORing Atopic Dermatitis (Score de dermatite atopique)

UV : Ultraviolet

INTRODUCTION

La « dermatite atopique » ou DA, également connue sous le nom d'« eczéma atopique » est une affection cutanée prurigineuse chronique qui touche 2 millions de personnes en France. Dans les pays riches et industrialisés, l'atopie représente un véritable problème de santé publique en raison du nombre de patients touchés et de la chronicité des symptômes.

Perçue à tort comme une affection banale de la peau, la dermatite atopique est en réalité une maladie inflammatoire chronique se caractérisant par des éruptions cutanées.(1)

De multiples critères cliniques ont été définis pour établir le diagnostic de la DA.

C'est une pathologie qui touche principalement les nourrissons et les enfants mais peut aussi persister à l'adolescence et à l'âge adulte. Les causes de l'eczéma sont multiples et diverses.

De nombreux traitements conventionnels existent, auxquels se rajoutent des thérapies dites « alternatives » telles que les probiotiques, l'homéopathie ou encore les cures thermales.

La prévention occupe une place majeure dans la prise en charge de cette maladie chronique caractérisée par une alternance de phases d'accalmie et de phases de poussées. Parmi ces mesures préventives, les émoullients représentent un pilier dans la prise en charge de la dermatite atopique.

Dans un premier temps, nous évoquerons l'histoire et la physiopathologie de la dermatite atopique, puis dans un second temps, nous présenterons les multiples traitements de la DA.

Enfin nous montrerons l'importance des émoullients dans sa prise en charge.

PARTIE 1 : Généralités et physiopathologie de la dermatite atopique

1.1 Définitions

1.1.1 Histoire de la dermatite atopique

L'histoire de la dermatite atopique n'est pas récente. « Atopie » vient du grec « *a-topos* », « qui n'est pas à sa place ». Ce terme a été inventé pour la 1^{ère} fois par les allergologues Arthur Coca et Robert Cooke en 1923, pour décrire l'hypersensibilité de certains individus à des substances retrouvées dans l'environnement. Ce sont eux qui ont créé la première unité d'allergologie aux Etats-Unis. Ils vont décrire l'atopie comme une maladie étrange, réaction bizarre inclassable (2). Cette « maladie étrange » regroupe plusieurs pathologies dont l'asthme, le rhume des foins.

En 1916, Cooke a démontré, que celles-ci n'étaient pas dues à des toxines comme on pouvait le pensait. De plus, il a constaté que 48% des patients atteints avaient des allergies dans leurs familles. Il a observé que les diverses manifestations cliniques étaient présentes toute la vie chez un même malade ou encore chez ses parents et/ou enfants.

Arthur Fernandez Coca a de son côté, détecté un « facteur » présent dans le sérum des patients atopiques, qui pouvait être transféré à un receveur et le rendre temporairement allergique après une transfusion sanguine. Ces anticorps sont différents de ceux connus jusqu'ici : ils disparaissent après chauffage et ne forment pas de précipité en présence de la substance (antigène) qui l'avait fait apparaître. En 1921, Otto Carl W Prausnitz médecin allemand s'était injecté dans la peau du sérum de son collègue Heinz Küstner, allergique au poisson et avait pu observer une rougeur cutanée en s'injectant un extrait de poisson au même endroit. Tout laissait donc à penser qu'il s'agissait d'un anticorps. Mais les moyens techniques de l'époque n'avaient pas permis de vérifier la véracité de cette hypothèse.

Les anticorps sont connus depuis la fin du XIX^{ème} siècle mais ces derniers n'ont pas leurs caractéristiques définies. Cooke et Coca ont ainsi regroupé un ensemble de maladies comprenant : l'asthme, le rhume des foins, l'eczéma ainsi que l'urticaire, maladies dues aux médicaments ou aliments et les ont qualifiées « d'atopiques ». Ils ont appelé « atopènes » les

antigènes responsables de la sensibilité anormale qui se manifestait chez les patients avec des signes cliniques variés, et ont appelé « réagines atopiques » les anticorps de nature inconnue induits chez ces mêmes patients par les atopènes. Le terme « atopie » aurait été suggéré au professeur Coca par Edward Perry, professeur de grec à l'université de Columbia. Le terme a été utilisé pour la première fois en 1921, lors d'une réunion à Washington. La définition très large de l'atopie permet alors de « classer les inclassables ». Coke et Coca n'étaient d'ailleurs pas toujours d'accord entre eux sur ce qu'ils faisaient entrer dans la définition. Depuis, la définition de l'atopie n'a cessé d'évoluer avec les nouvelles avancées scientifiques. Cependant, la définition de Coke et Coka, à la fois conceptuelle et clinique, est toujours d'actualité.(3)

1.1.2 Définition de la dermatite atopique

La définition a désormais évolué et peut être définie comme un terrain prédisposant à une réaction immunologique anormale médiée par les immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis d'antigènes environnementaux appelés aussi « allergènes ». Le terme « d'atopie » regroupe la dermatite atopique, l'asthme et la rhino conjonctivite allergique.

La dermatite atopique est une dermatose prurigineuse inflammatoire chronique à prédominance infantile (4). Il s'agit d'une dermatose fréquente qui évolue par poussées récidivantes sur fond de chronicité.

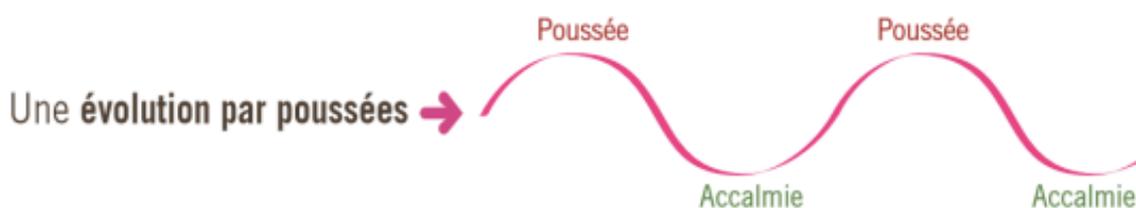


Figure 1 : Evolution de la dermatite atopique dans le temps (4)

On associe souvent cette affection à d'autres pathologies telles que la rhinite allergique et l'asthme. Son incidence est d'environ 20% chez les enfants et sa prévalence est en constante hausse dans les pays industrialisés (5). Le nombre de patients atteint a triplé en 30 ans dans

ces pays. En France, 2,5 millions de français en sont atteints, soit 5% de la population totale. Parmi ces patients, 15% sont des bébés de moins d'un an, 20% des enfants de moins de 7 ans et 18% des enfants âgés de 7 à 16 ans (6).

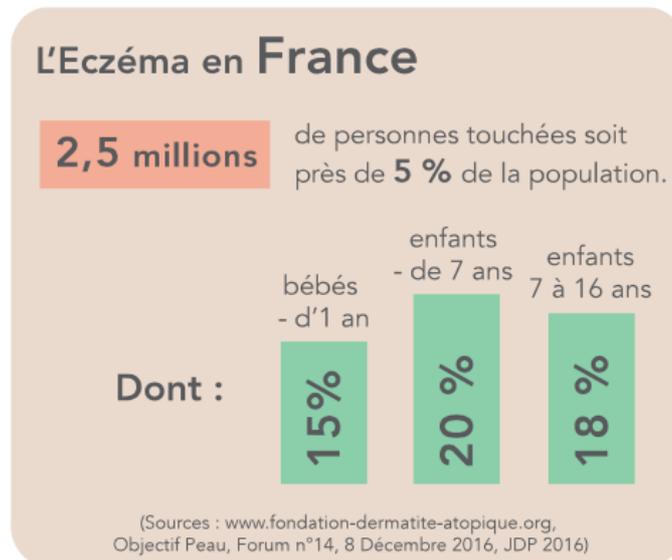


Figure 2 : Prévalence de l'eczéma en France (7)

L'eczéma représente 30% des consultations chez le dermatologue et va toucher plus fréquemment les femmes que les hommes. La probabilité de développer un eczéma atopique augmente en cas de d'antécédents familiaux : elle est de 40 à 50% si un parent est atteint, et de 50 à 80% si les 2 parents sont atteints (7).

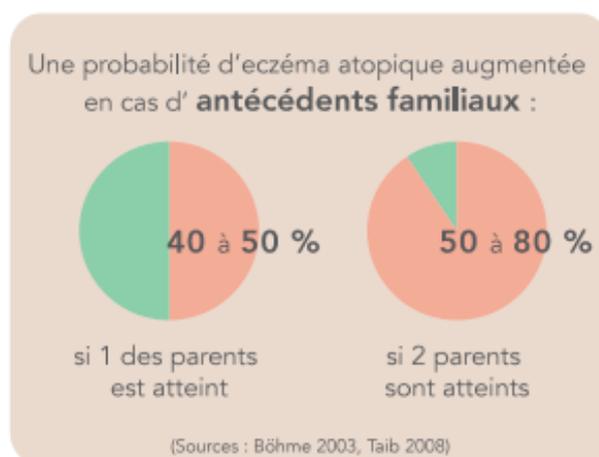


Figure 3 : Probabilité de développer un eczéma atopique selon les antécédents familiaux (7)

Le diagnostic de la DA repose sur un examen clinique.

Hanifin et Rajka ont proposé des critères diagnostiques que Williams a revus et simplifiés au niveau international.

Parmi ces critères, on retrouve :

- Dermatose prurigineuse
- Critères associés (au moins 3) :
 - Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion comme les plis des coudes
 - Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique
 - Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année
 - Eczéma visible des grands plis
 - Début de signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère qui peut être utilisé chez les enfants de plus de 4 ans uniquement) (4)

1.2 La peau

La peau aussi appelée « tégument », est le plus gros organe chez l'être humain : elle représente 16% de son poids total. Sa structure est complexe. Sa fonction principale va être de protéger l'organisme contre les agressions extérieures physiques chimiques et infectieuses.

Elle se compose de 3 couches :

- l'épiderme : couche la plus superficielle, qui va créer une barrière imperméable
- le derme, situé sous l'épiderme : il est constitué d'un tissu conjonctif d'épaisseur variable selon les régions
- l'hypoderme : tissu conjonctif sous-jacent plus profond, qui est constitué de tissus adipeux et conjonctifs

La jonction dermo-épidermique sépare l'épiderme du derme. Le derme se poursuit par l'hypoderme en profondeur sans limite franche entre les deux.(8)

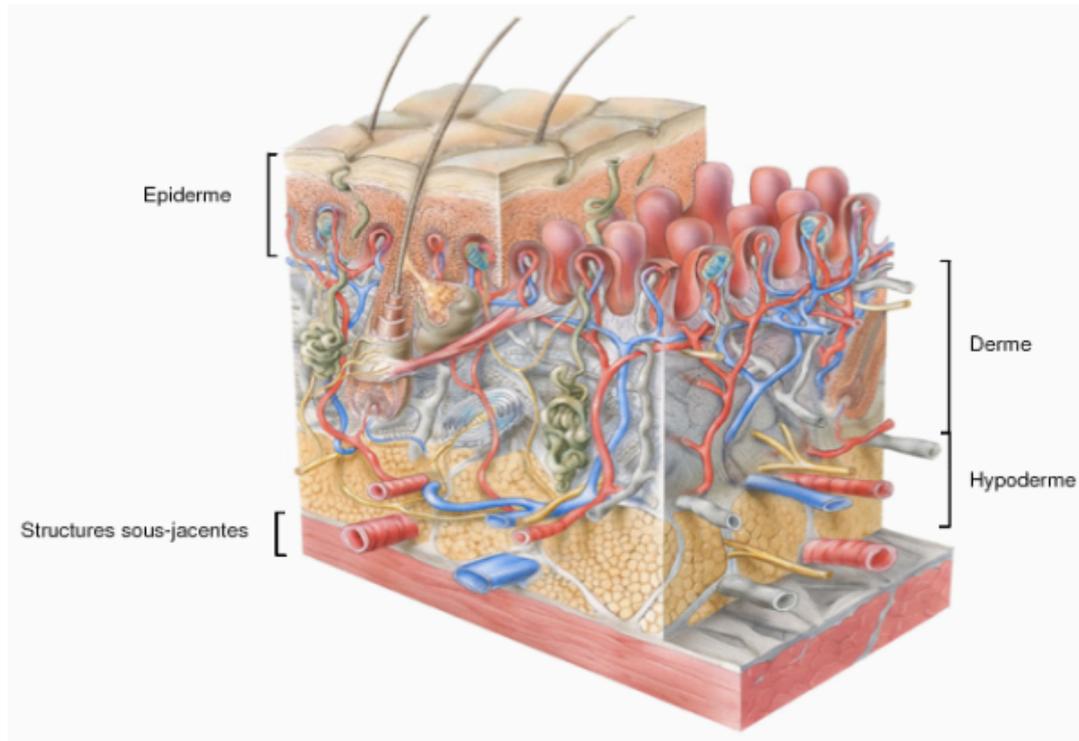


Figure 4 : Structure de la peau (9)

1.2.1. Epiderme

C'est la couche la plus superficielle de la peau. Il s'agit d'un épithélium de revêtement stratifié et pavimenteux. L'épiderme ne contient ni vaisseaux sanguins, ni vaisseaux lymphatiques mais renferme de nombreuses terminaisons nerveuses. C'est un organe en renouvellement permanent. Il est constitué de 4 types cellulaires et est organisé en 5 couches : la couche basale, la couche germinative, la couche muqueuse de Malpighi (ou couche épineuse), la couche granuleuse et la couche cornée.

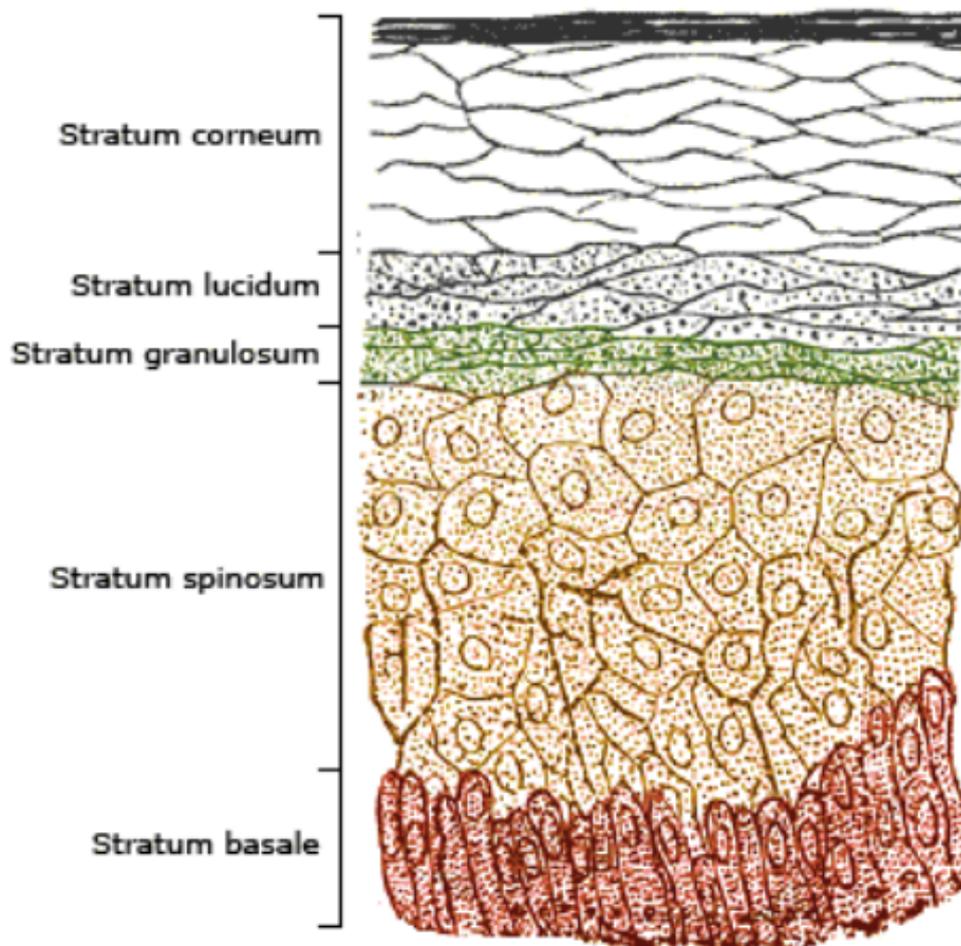


Figure 5 : Structure schématique de l'épiderme (9)

L'épiderme s'organise en strates correspondant à un état de différenciation croissant des kératinocytes de la zone la plus profonde (stratum basal) à la zone la plus superficielle (stratum corneum).

L'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermo-épidermique forme la couche basale de l'épiderme.

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, le noyau s'arrondit et le cytoplasme devient plus foncé. La rétraction du cytoplasme due à des artéfacts de préparations en microscopie optique standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de couche spineuse.

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'aplatissent. C'est l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit la couche suivante, dite couche granuleuse.

Finalement, les kératinocytes perdent brutalement leur noyau, ils deviennent alors des cornéocytes, cellules à part entière qui constituent la couche cornée.(8)

Les différents types cellulaires sont donc : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules immunocompétentes et les cellules de Merkel.

Les kératinocytes représentent 80% des cellules. Ces derniers vont assurer 3 fonctions principales :

- Cohésion de l'épiderme avec le cytosquelette
- Fonction de barrière entre le milieu extérieur et intérieur
- Protection contre les radiations lumineuses (8)

Les mélanocytes sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme. Leur fonction est la synthèse des mélanines dans des organites appelés « mélanosomes ». Ces derniers permettent de donner « sa couleur » à la peau. En effet, chaque mélanocyte est en contact avec plusieurs kératinocytes, auxquels il transfère ses mélanosomes.

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 8% des cellules de l'épiderme. Elles font partie des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T, cellules qui se forment au niveau des organes hématopoïétiques et qui vont migrer vers l'épiderme.

Les cellules de Merkel représentent la 4^{ème} population cellulaire de l'épiderme. Ces cellules se répartissent irrégulièrement dans l'épiderme : on les retrouve en abondance au niveau des lèvres, des paumes et de la pulpe des doigts. Ces cellules ont pour fonction celles des mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées.(8)

Le derme et l'hypoderme sont tous deux, des tissus conjonctifs richement vascularisés et innervés.(9)

1.2.2. Derme

Le derme est le tissu le plus épais de la peau. Son épaisseur va dépendre de sa localisation : il est plus fin au niveau des paupières et est plus épais au niveau des paumes, et des plantes des pieds. Le derme est un tissu conjonctif constitué de fibre d'élastine et de collagène, ce qui rend le derme élastique solide et souple. Il se compose de 2 parties :

- La zone superficielle appelée derme papillaire : cette zone est constituée d'un tissu conjonctif lâche et contient des fibres de collagène formant un maillage lâche. On y retrouve des fibroblastes, des cellules adipeuses et des phagocytes. Ces dernières sont des cellules défensives qui aident à combattre l'organisme.
- Le derme réticulaire, plus profond, est un tissu conjonctif plus dense. (10)

1.2.3. Hypoderme

L'hypoderme est un tissu graisseux composé de lobules graisseux contenant des adipocytes. L'hypoderme va jouer un rôle de réservoir thermique et participer à la thermorégulation, la graisse contenue dans les adipocytes se transformant en énergie en cas d'effort intense, prolongé ou encore de jeûn. Cet hypoderme va aussi protéger les muscles, les os et les organes des traumatismes. (11)

1.3 Physiopathologie de la dermatite atopique

La physiopathologie de la dermatite atopique est complexe et multifactorielle. Elle implique à la fois des phénomènes génétiques, immunologiques et environnementaux. Les antécédents familiaux d'atopie et les mutations du gène de la filaggrine représentent les principaux facteurs de risques. Actuellement, on distingue 2 groupes de gènes dans la dermatite atopique : il s'agit des gènes impliqués dans l'intégrité de la barrière cutanée et de ceux impliqués dans l'immunité innée et adaptative. La dermatite atopique est donc associée à une dysfonction épithéliale auto entretenue par une sensibilisation allergique.

On distingue d'une part « la dermatite atopique extrinsèque » dite « allergique » associée à de hauts taux d'IgE sérique et qui s'inscrit dans un contexte de diathèse atopique et d'autre

part la dermatite intrinsèque « non allergique » où le taux d'IgE est normal et où il n'y a pas d'autres manifestations allergiques.

Seuls les cas tenaces font l'objet d'une investigation allergique.

1.3.1 Altération de la barrière cutanée

La dermatite atopique devient le prototype des maladies inflammatoires de la barrière épidermique. La barrière épidermique comporte 3 éléments majeurs : la couche cornée qui assure en superficie une barrière air-liquide, les jonctions serrées au niveau de la couche granuleuse (barrière liquide-liquide) et les cellules de Langerhans qui captent les antigènes (barrière immunologique).(6)

Il est donc largement admis que, chez les patients atteints de dermatite atopique, la couche cornée (aussi appelée « stratum corneum ») est dysfonctionnelle en raison d'une ou plusieurs anomalies :

- Mutation au niveau de la fillagrine, protéine clé de la barrière épidermique et de l'hydratation de la couche cornée
- Dysfonction de la claudine I (jonctions serrées)
- Simplement la conséquence du traumatisme physique du grattage généralisé qui précède le développement de toutes les lésions cutanées

En effet, la couche cornée de la peau humaine va agir comme une barrière physique et chimique. L'évaluation de la perte insensible en eau (EPIE) est une méthode utilisée pour quantifier la fonction barrière de la peau. Cette méthode a permis de prouver, que la perte d'eau favorise la création de fissures dans la couche cornée. La peau étant plus perméable, celle-ci va se dessécher.

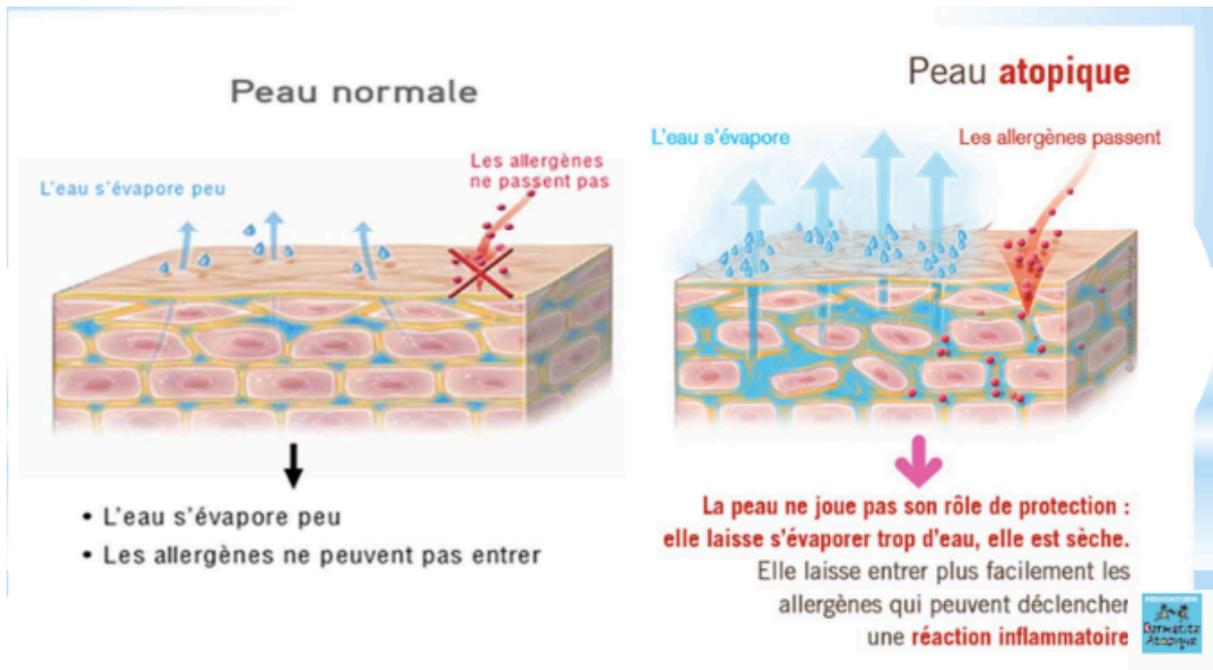


Figure 6 : Figure : comparaison d'une peau normale versus une peau atopique (9)

1.3.1.1 Mutation de la filaggrine

Chez les patients atteints de dermatite atopique, cette barrière cutanée défectueuse va ainsi favoriser la pénétration percutanée d'allergènes et notamment les allergènes de hauts poids moléculaires tels que les pneumoallergènes. Cela va donc déséquilibrer les mécanismes de tolérance à l'égard du non soi et donc expliquer l'atopie. La filaggrine aussi appelée « FLG » est une protéine multifonctionnelle et insoluble. (12) Initialement nommée « Stratum Corneum Basic Protein » après avoir été découverte dans la couche cornée du rat, elle a ensuite été appelée « histidin rich protein » de par sa composition particulièrement riche en acides aminés et notamment en histidine. C'est son rôle dans l'agrégation des filaments de kératine qui lui vaudra finalement le nom de « FILament AGGRegatin proteIN ». Le gène codant la filaggrine se situe sur le chromosome 1q21.

Cette dernière est une protéine clé dans le processus de différenciation des cellules épidermiques permettant l'agrégation des filaments de kératine. En effet, la filaggrine relie les filaments de kératine à des liaisons disulfures, un processus qui conduit à la cornification épithéliale et à la génération d'une barrière physique étanche.

Son catabolisme va produire des molécules importantes pour hydrater la couche cornée. La filaggrine va d'abord apparaître sous forme de pro-filaggrine pour se transformer ensuite en

filaggrine. Cette dernière se dégrade ensuite sous forme d'urée, d'acide urocanique et d'autres facteurs hydratants naturels de la peau. (13)

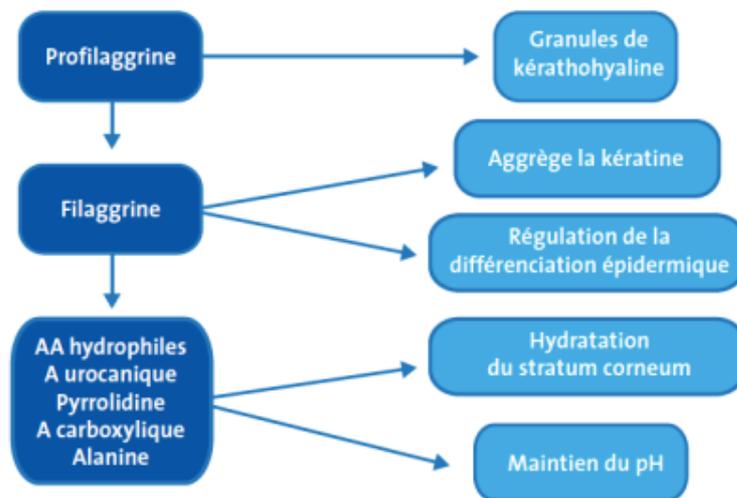


Figure 7 : Schéma de l'anomalie de la filaggrine (11)

La filaggrine diminue donc en quantité dans la dermatite atopique. Les allèles nuls de la FLG se retrouvent comme prédisposant à la dermatite atopique. On estime que 50% des cas d'eczéma peuvent s'expliquer par la présence d'un seul allèle de la FLG. En effet, le fait de porter une mutation hétérozygote pour le gène FLG multiplie par 3 le risque de développer une dermatite atopique. Cette anomalie expliquerait également l'apparition de la rhinite allergique et de l'asthme dans le cadre de « la marche atopique ».

L'absence de la filaggrine, et de ses métabolites, va se traduire, par une augmentation de la perte d'eau en transcutanée entraînant une xérose, et des fissures dans la couche cornée. Ces dernières vont favoriser la pénétration d'agents pathogènes et créer une inflammation. De plus, l'absence de filaggrine va provoquer une augmentation du pH dans la peau. Le même phénomène peut s'observer lors de l'utilisation de savons alcalins. Le pH physiologique de la peau est légèrement acide. L'élévation du pH à la surface cutanée que l'on observe chez les patients portant une mutation de la filaggrine, suggère la mise en jeu exagérée du système des protéases à sérine dont les représentants sont les kallikréines épidermiques, activés à pH neutre ou alcalin. Ainsi, l'activation des récepteurs de protéases, les PAR-2 (protease activated receptor) bloquer la sécrétion des corps lamellaires, précurseur des lipides

intercornéocytaires. L'activation des sérines protéases peut aussi médier directement l'inflammation Th-2, en l'absence d'allergènes, comme cela a été démontré dans le syndrome de Netherton (maladie cutanée grave caractérisée par une érythrodermie desquamative).

Ce nouvel environnement basique va permettre aux sérines protéases de cliver de manière incontrôlée des constituants de la barrière cutanée conduisant à une rupture de l'homéostasie qui gouverne la desquamation physiologique.

Le milieu basique ainsi créé, va également favoriser la colonisation bactérienne, car il favorise une adhérence plus importante de *Staphylococcus aureus* et sa multiplication. En effet, l'acide urocanique et l'acide pyrrolidone carboxylique, constituants du Natural Moisturizing Factor (NMF), peuvent contribuer à un effet spécifique anti staphylococcique en inhibant directement la protéine A staphylococcique, qui favorise l'adhérence des bactéries à la couche cornée. (14)

Cette modification du pH va également ralentir la réparation cutanée. (15)

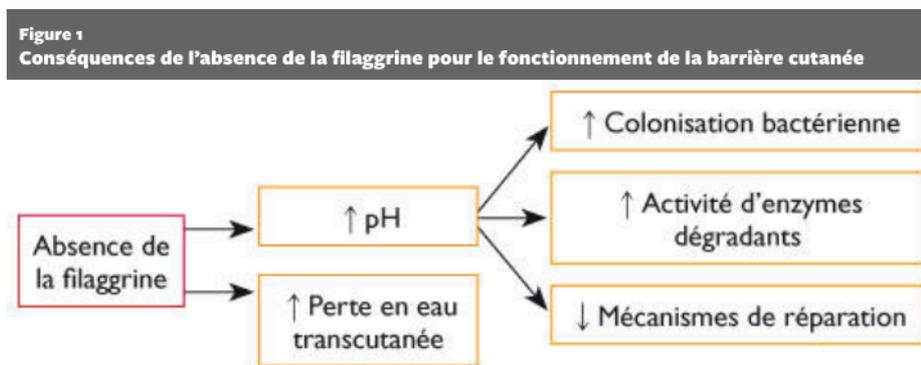


Figure 8 : Conséquence de l'absence de la filaggrine pour le fonctionnement de la barrière cutanée (15)

De plus, l'inflammation de la peau associée à la dermatite atopique s'accompagne d'une expression accrue de cytokines, notamment de l'interleukine 4 (IL-4) et l'interleukine 13 (IL-13). Ces dernières vont entraîner une expression réduite de la FLG qui ne pourrait plus exercer son rôle. (16)

Toutefois, il est important de souligner que 40% des porteurs de mutations du FLG ne souffrent pas d'eczéma atopique, ce qui conforte la théorie selon laquelle la dermatite atopique est le résultat d'anomalies innées et de facteurs environnementaux.

1.3.1.2 Mutations au niveau des jonctions serrées

La peau est la seule surface épithéliale qui possède deux structures barrières : la couche cornée et les jonctions serrées. Les jonctions serrées se trouvent directement sous la couche cornée et fonctionnent comme une véritable « porte d'entrée » pour le passage de l'eau, des ions et des solutés à travers la voie paracellulaire. Ils régulent ainsi, la perméabilité sélective de cette dernière. Les jonctions serrées régulent également la localisation des composants membranaires au pôle apical et au pôle basolatéal. Les jonctions serrées sont composées de protéines transmembranaires avec : les claudines, la molécule d'adhésion jonctionnelle JAM, l'occludine et la tricelluline. Les claudines sont capables de se polymériser et de former des pores qui permettent une diffusion sélective des ions et molécules à travers l'espace paracellulaire.(17)

Une étude datant de 2002 menée par Furuse et effectuée sur des souris déficientes en claudines a prouvé que ces dernières sont mortes dans les 24h suivant leur naissance avec une peau ridée, une déshydratation sévère et une perméabilité épidermique accrue.

L'altération de la cohésion cellulaire interkératinocytaire perturbe également la perméabilité épidermique et peut ainsi aussi favoriser la DA. (17)

1.3.2. Dysfonction immunitaire dans la dermatite atopique

Des études ont pu démontrer que dès la naissance, beaucoup de sujets atopiques ont une production d'immunoglobuline de type IgE supérieure à celle des bébés non atopiques. La dermatite atopique se présente comme un mélange de cytotoxicité cellulaire et d'inflammation en relation avec les IgE. L'influence génétique dans les maladies allergiques s'exerce donc préférentiellement sur la capacité du système immunitaire à sécréter des IgE. Les sujets atopiques ont une prédisposition à produire des IgE en grande quantité contre les allergènes environnementaux.

Pour rappel, les anticorps IgE sont en quantité infime dans le sérum : leur place naturelle est de se fixer sur certaines cellules, en particulier celles qui ont à leur surface des récepteurs dits de haute affinité, comme les mastocytes, les polynucléaires basophiles ou encore les cellules de Langerhans de la peau.(3)

Le mécanisme physiopathologique de la dermatite atopique regroupe trois acteurs : l'antigène, les cellules présentatrices de l'antigène du groupe des cellules dendritiques et les lymphocytes T (LT) spécifiques.

La dermatite atopique correspond à une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les immunoglobulines E. Cette réaction d'hypersensibilité contient 3 phases.

- Phase de sensibilisation aussi appelée « priming », cliniquement muette : qui peut durer des mois ou des années
- Phase d'expression de l'eczéma qui survient dès lors que le patient entre en contact avec les allergènes auxquels il est sensibilisé
- Résolution de l'inflammation par mises en jeu des mécanismes régulateurs/supprimeurs (18)

La phase de sensibilisation est une phase asymptomatique. Il s'agit de l'initiation de la réponse immunitaire avec la production des IgE. On n'observera aucun symptôme lors de cette phase. La phase de sensibilisation a généralement lieu pendant l'enfance. Les voies de pénétration des allergènes peuvent se faire par voie respiratoire (la plus opérative avec les pneumoallergènes), mais aussi par voie digestive (trophallergènes), et voie cutanée.

La sensibilisation peut avoir lieu au niveau des ganglions lymphatiques. Les allergènes qui pénètrent les couches superficielles de l'épiderme vont être pris en charge par les cellules de Langerhans épidermiques et les cellules dendritiques (DC). Ces dernières vont induire un signal de danger responsable de la maturation et de l'activation des DC. Les cellules dendritiques possèdent des récepteurs pour les IgE qui facilitent la prise en charge des allergènes qui ont pénétré dans l'épiderme. Les cellules dendritiques vont migrer vers les ganglions lymphatiques drainant, où la présentation des peptides aux LT a lieu, suivie de l'expansion clonale des LT spécifiques. Les LT mémoires émigrent des ganglions, passent dans le canal thoracique puis dans le sang, et finissent par se retrouver dans les tissus muqueux et dans le derme.(18)

La phase d'expression de la DA repose sur la réponse immunitaire, qui est orchestrée par les LTCD4 de type Th2 et qui ont pour rôle de nous défendre contre les parasites lors d'un nouveau contact avec l'allergène. Les cytokines secrétées par les Th2 sont les IL-4, IL-5 et IL-13 ; elles vont entraîner une augmentation de la production d'IgE. L'IL-4 dérivée des Th2 au

cours de l'inflammation d'origine allergique, diminue l'expression de gènes, qui physiologiquement participent à la fonction de la barrière et de défense immunitaire innée. Il va aussi être responsable de la commutation isotypique IgG vers IgE. L'IL-13 impliqué dans l'inflammation des tissus, est « up régulé » dans les lésions de la peau eczémateuse. Quant à la production de l'IL-5, elle va être responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles. Les Th2 vont ensuite permettre la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE. Des récepteurs à IgE vont se retrouver sur les mastocytes et les polynucléaires basophiles, qui seront activés lors d'une 2^{ème} exposition à l'allergène. Ces IgE vont entraîner la dégranulation des mastocytes et ainsi la libération d'histamine. L'histamine va favoriser l'inflammation et, est le médiateur principal de l'atopie clinique. (18) L'histamine va ensuite être responsable d'une :

- Vasodilatation locale responsable d'un érythème
- Augmentation de la perméabilité capillaire
- Stimulation des nerfs sensoriels, qui va être responsable du prurit

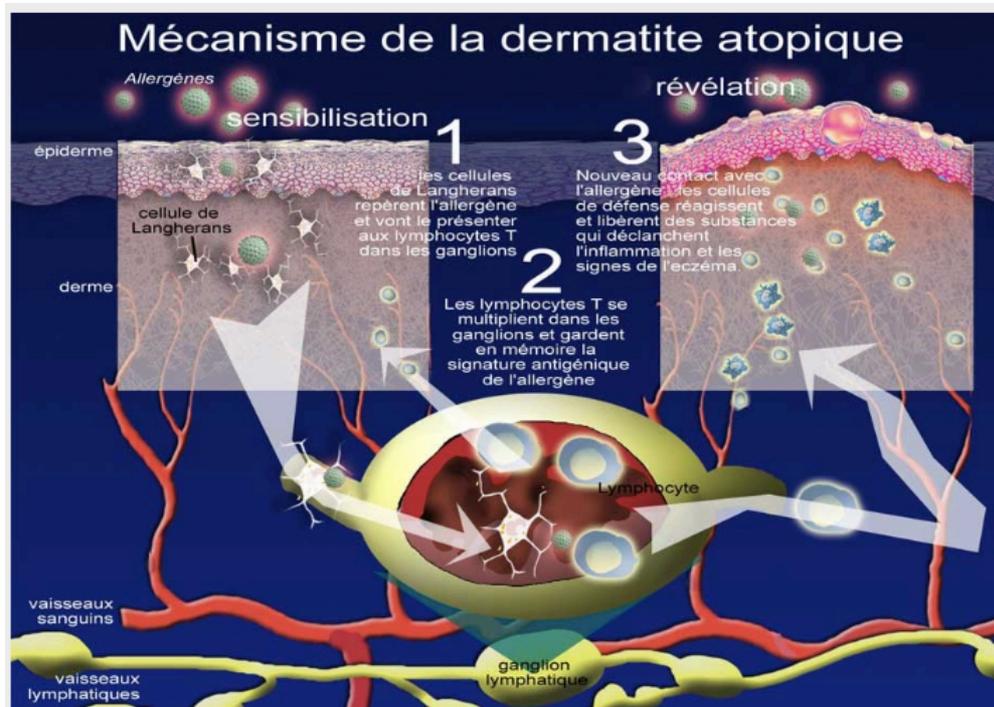


Figure 9 : Mécanismes physiopathologie de la DA (19)

La physiopathologie de la DA ne repose pas uniquement sur l'activation des LT Th2. Si, 24h après le contact avec l'allergène, les LT recrutés sont de type 2, dès 48h les LT Th1 infiltrent la peau et produisent des cytokines de type 1 (IF γ et IL-2).

La phase de résolution de l'inflammation met en jeu des mécanismes mal connus. Plusieurs hypothèses tentent d'expliquer ce phénomène.

La 1^{ère} hypothèse suggère que la résolution de l'eczéma passerait par l'activation des LT Th1 producteurs d'IFN γ , molécule inhibitrice de l'activation des LT Th2.

La 2^{ème} hypothèse suggère que la régulation vient d'une sous population de LT à activité régulatrice ou suppressive. (20)

Toutefois, il est important de préciser que des questions persistent. En effet, les facteurs génétiques ne parviennent pas à expliquer, pourquoi la prévalence de la DA a doublé en 30 ans. Ce sont donc vraisemblablement en grande partie des changements dans notre environnement qui conditionnent cette évolution.(15)

1.3.3 Interaction gènes – environnement

1.3.3.1 Théorie de l'hygiène

Cette forte augmentation de l'asthme et des pathologies allergiques entre le début des années 1960 et la fin des années 80 est perçue comme la conséquence d'une migration intense des populations rurales vers les régions urbaines, des pays pauvres en voie de développement vers des pays riches industrialisés. (21)

De nombreuses hypothèses relient l'épidémie d'allergies à une hygiène rigoureuse au début de la vie :

- Réduction de l'exposition précoce aux agents infectieux et bactériens
- Période d'allaitement plus courte avec des modifications défavorables de la flore intestinale
- Régime occidental appauvri en antioxydant

En 1989, les épidémiologistes Coke et Strachan élaborent l'hypothèse de l'hygiène, qui explique que la taille plus grande de la famille ainsi qu'une exposition accrue aux infections en début de vie, conduisent à réduire le risque de développer une maladie allergique. En effet, ces derniers avaient remarqué que les allergies étaient moins fréquentes chez les enfants issus de grands foyers, ce qui laisse suggérer que le contact avec les microbes pourrait protéger des allergies. La dermatite atopique tend à cibler les enfants vivants dans des familles plus petites et de statut social élevé.

Différentes études épidémiologiques et expérimentales soutiennent la théorie de Strachan selon laquelle la limitation de la réponse immunitaire naturelle aux composants microbiens au début de la vie augmente la prolifération clonale Th2 et améliore l'allergie.

L'hypothèse d'hygiène est incontestablement scientifiquement pertinente, mais elle n'explique pas à elle seule l'épidémie d'allergies.

Dans l'étude allemande multicentrique MAS (German Multicenter Allergy Study) développée en 1990 chez 1314 enfants, 499 sont considérés comme étant à haut risque allergique. Cette étude montre une association entre la sensibilisation atopique et la dermatite atopique précoce, et notamment quand la sensibilisation débute avant l'âge d'un an. La cohorte néonatale d'enfants « à risques » de développer une allergie a pour but d'établir un lien entre la pollution atmosphérique et les allergies chez 762 à haut risque. Les enfants ayant des tests cutanés allergologiques positifs pour l'œuf ou le lait ont significativement plus de risques de développer une dermatite atopique à l'âge de deux ou trois ans. (22)

1.3.3.2 Théorie de la biodiversité

Après la théorie hygiéniste développée dans les années 2000, la biodiversité environnementale apparaît aujourd'hui comme un facteur de variation de prévalence de la DA. En effet, la diminution de la biodiversité bactérienne cutanée ou digestive augmente le risque de DA. On espère pouvoir inverser le cours naturel des maladies atopiques en induisant chez les sujets à risque, une réponse inflammatoire de type anti-infectieuse grâce à l'apport d'éléments enrichissants la flore saprophyte du tube digestif par activation de l'immunité innée. Ceci va être à l'origine des traitements probiotiques dans la prévention de la DA, que nous évoquerons dans la partie 2.(23)

Ainsi, au cours des 20 dernières années, de nouvelles hypothèses se sont concentrées sur les changements négatifs de l'alimentation et la pollution nocive de l'air en tant que facteurs environnementaux potentiellement responsables d'une augmentation des troubles allergiques dans les pays développés. (21)

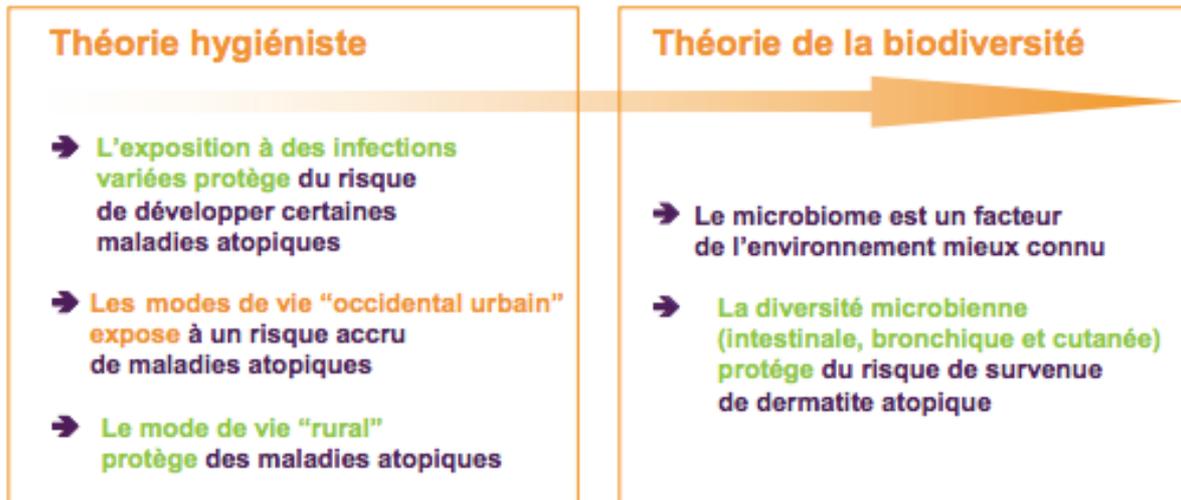


Figure 10 : De la théorie de l'hygiène à la théorie de la biodiversité (23)

1.4 Aspect clinique

L'aspect clinique de la dermatite atopique et la localisation des lésions diffèrent en fonction de l'âge. Le prurit et la xérose sont cependant constants.

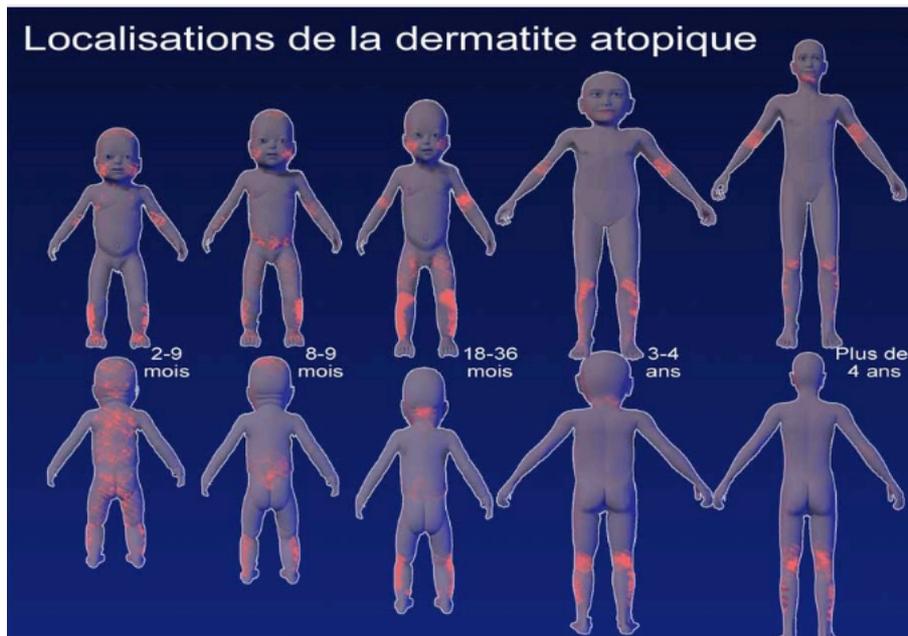


Figure 11 : Localisations des lésions de la DA selon l'âge (19)

1.4.1. Chez le nourrisson

La dermatite atopique apparaît en général dans la petite enfance, autour de 3 mois mais peut apparaître dès les premiers jours de vie. La DA touche environ 10% des enfants avant l'âge de 2 ans. Chez le nourrisson, la DA se manifeste par des lésions érythémato – squameuses localisées de manière caractéristique au niveau des zones convexes du visage (au niveau des joues, du front, du menton mais pas du nez) et du corps. Sur le tronc et les membres, les lésions vont avoir un aspect nummulaire : c'est-à-dire que les plaques seront érythémateuses et squameuses, généralement très prurigineuses.(24)



Figure 12 : Lésions d'eczéma nummulaire(25)

L'atteinte des plis reste rare à cet âge. Le cuir chevelu peut également être atteint : il s'agit de lésions séborrhéiques suintantes avec présence de croûtes. Chez certains nourrissons, cela peut atteindre la quasi-totalité du corps. Dès le plus jeune âge, la sécheresse de la peau va être présente. Celle-ci va se traduire par une rugosité au toucher. Le prurit va être le 1^{er} signe à apparaître et va se traduire par le frottement des joues au niveau des draps, par l'agitation des membres puis par un grattage manuel. Le prurit étant exacerbé la nuit, la qualité du sommeil du nourrisson sera moins bonne, voire très altérée. (26)



Figure 13 : Dermatite atopique du nourrisson en poussée (27)



Figure 14 : DA du visage chez le nourrisson (18)

1.4.2. Chez l'enfant

Chez l'enfant de plus 2 ans, l'atteinte est moins souvent aiguë. Les lésions se localisent au niveau des plis des membres : cou, coudes genoux, sillon rétro-auriculaire. Les lésions vont également avoir un aspect érythémato suintant mais il existe parfois une lichénification, qui correspond à un épaissement des tissus. Ces lésions vont être d'autant plus épaisses que le prurit est ancien et important. La xérose est fréquente et plus constante par rapport à la période infantile. Il existe des atteintes particulières telles que celles observées au niveau des paupières, au pourtour de la bouche ainsi que sur la convexité du dos et des mains. La salive et les frottements mécaniques favorisent généralement ces atteintes. Des poussées saisonnières apparaissent le plus souvent en automne et en hiver.(24)

1.4.3. Chez l'adolescent et l'adulte

La dermatite atopique s'estompe généralement avec l'âge, mais il existe une recrudescence à l'adolescence à l'occasion de stress ou de conflits psychoaffectifs. Le début de l'affection peut être situé à cette période de la vie. Un début tardif à l'âge adulte, bien que peu fréquent est

possible également. L'aspect clinique des lésions sera similaire, à la période de l'enfance, avec une atteinte des plis de flexion.(3)



Figure 15 : Dermatite atopique chez l'adolescent : lichénification du creux poplité(27)

1.5 Diagnostic

1.5.1 Diagnostic de la dermatite atopique

Le diagnostic de la dermatite atopique est essentiellement clinique. Ainsi, il peut être difficile de diagnostiquer et de différencier la DA d'autres dermatoses. Environ 80% des patients atteints de dermatite atopique sont diagnostiqués et traités dans le cadre de soins primaires. (28) Cependant des échelles de scores existent toutefois pour permettre d'évaluer la sévérité de la DA. Le SCORAD (Scoring atopic dermatitis) principalement utilisé en Europe est une échelle de gravité reposant à la fois sur des critères objectifs et subjectifs. Ce score prend en compte à la fois la surface atteinte et l'importance des diverses manifestations cliniques. (3)

1.5.1.1 La surface atteinte

On la calcule différemment avant et après l'âge de 2 ans.

Après 2 ans, la règle des neuf s'applique : 9% pour la face antérieure de chaque jambe, 9% pour la face antérieure des deux bras, 2x9% pour la face antérieure de l'abdomen et du thorax et 0,5x9% pour la face antérieure de la tête.

Avant l'âge de 2 ans, les faces antérieures et postérieures de la tête sont cotées à 8,5% et chaque jambe représente 6%.

La surface atteinte représente 20% du total du SCORAD.(3)

1.5.1.2 Les manifestations cliniques

Il s'agit de l'érythème, des papules, du suintement ou des croûtes, des excoriations, de la lichénification, et de la sécheresse ou aspect rugueux de la peau en dehors des plaques d'eczéma inflammatoires. La lichénification se définit comme dit précédemment par des lésions chroniques épaisses avec une accentuation des plis de la peau et une coloration pigmentée.

Chaque manifestation va être cotée de 0 à 3 : atteinte absente (0), légère (1), moyenne (2) et sévère (3). La zone choisie pour les quantifier doit représenter l'atteinte moyenne chez un patient donné.

Ces critères vont représenter 60% du total du SCORAD. (3)

1.5.1.3 Les critères subjectifs

Ces derniers vont prendre en compte l'importance du prurit et de la gêne pour dormir durant les 3 derniers jours qui précèdent l'examen. Le patient va donc qualifier l'importance du prurit et l'insomnie qu'il peut ressentir. Ces derniers reposent sur une échelle analogique et qui les quantifie de 0 à 10 : 0 étant l'absence de gêne pour dormir, 10 étant l'absence de sommeil. L'emploi d'une échelle analogique visuelle est difficile à utiliser chez les enfants de moins de 7 ans pour lesquels, cette gêne est cotée par les parents. Ces critères vont représenter 20% du total du SCORAD.

Le calcul de score se fait en additionnant la surface divisée par 5, le total des critères cliniques objectifs multiplié par 3,5 et le total des critères subjectifs. Le score ainsi calculé va permettre de séparer les patients atteints de dermatite atopique en différents groupes selon leur sévérité. Il s'agit d'un score assez simple d'emploi, qui ne prend que quelques minutes à établir lorsqu'on en a une certaine expérience. (3)

Toutefois, le SCORAD connaît certaines limites. En effet il ne prend pas en compte les variations cliniques en fonction de l'âge et certaines formes particulières comme l'eczéma nummulaire ou encore les surinfections bactériennes. Enfin, il ne mesure l'intensité d'un eczéma qu'à un instant T. (3)

Il existe d'autres échelles pour déterminer la sévérité de la DA mais également l'impact sur la qualité de vie de la personne atteinte :

- le score EASI (Eczema Area and Severity Index) : essentiellement utilisé lors des essais cliniques pour évaluer la sévérité des signes cliniques et la surface corporelle atteinte
- le score DLQI (Dermatology Life Quality Index) : il s'agit d'une échelle qui va de 0 à 30 et qui permet d'évaluer l'impact de la maladie et de son traitement sur la qualité de vie(28)

1.5.2 Les tests de diagnostic

Le diagnostic de la DA étant clinique, les examens complémentaires ne sont généralement pas nécessaires. Il est important de rappeler qu'un test allergique positif indique uniquement que l'enfant est sensibilisé à un allergène, sans preuve que l'exposition allergique déclenche ou entretienne les symptômes. L'objectif principal de ces explorations est d'obtenir à court terme un impact bénéfique sur la dermatose. Comme objectif secondaire, ces tests peuvent permettre de déterminer des facteurs pronostiques motivant la mise en place de mesures de préventions éventuelles.

1.5.2.1 Les tests allergologiques

L'enfant souffrant d'eczéma atopique et ayant des manifestations associées comme un asthme ou une urticaire doit bénéficier de tests allergologiques.

Le bilan allergologique est réalisé en tant que marqueur de l'évolution chez le nourrisson (âgé de moins de 24 mois), et a pour but de fixer le pronostic de la DA et de préciser le risque d'évolution vers un syndrome d'asthme. Le bilan allergologique a lieu pour les DA sévères, de début précoce et en présence d'une atopie familiale. Ces tests vont explorer l'hypersensibilité immédiate et retardée. (29) Dans un prick test, l'allergène va être amené dans le derme superficiel, où il pontera deux immunoglobulines E (IgE) spécifiques conduisant à la dégranulation cellulaire et à la libération de médiateurs, dont l'histamine.

Par une petite ponction, l'allergène entre dans le derme et se retrouve au contact des mastocytes et des basophiles. Chez un patient sensible à un allergène donné, les IgE spécifiques de cet allergène se fixent par l'intermédiaire de ce récepteur membranaire cellulaire à la surface de ces cellules. Lorsque l'allergène ponte deux IgE à la surface d'une même cellule, les cellules vont libérer leur contenu de leur granules cytoplasmiques contenant de l'histamine. L'histamine ainsi libérée, va entraîner une vasodilatation, un œdème dermique avec l'apparition sur la peau d'une plaque en relief œdémateuse. Les prick test doivent être réalisés trois à quatre jours après l'arrêt d'un antihistaminique, et au moins un mois après l'arrêt d'un corticoïde par voie systémique.

Les résultats apparaissent en 20 minutes et on les compare à ceux obtenus avec 2 solutions témoins :

- un témoin négatif avec du sérum physiologique
- un témoin positif avec de l'histamine à 10mg/ml : qui permet de vérifier que le patient n'a pas pris de médicaments (dont antihistaminiques) qui bloquent les réactions cutanées déclenchées par la présence d'histamine dans le derme.

Après comparaison, on mesure le diamètre de la papule de réaction et celui de l'érythème. Ils sont positifs lorsque la papule mesurée à un diamètre égal ou supérieur à celle de la papule obtenue avec le sérum physiologique. (30)

1.5.2.2 Les tests épicutanées : atopy patch test (APT)

Les nourrissons souffrant de dermatite atopique modérée à sévère, avec peu ou pas de phase d'accalmie entre les crises et récidivants aux dermocorticoïdes présentent souvent plus fréquemment des allergies alimentaires, et doivent se soumettre à un bilan allergologique. L'exposition des patients à des aéroallergènes ou des allergènes alimentaires peuvent

aggraver ou entretenir la maladie. Les atopy patch test (APT) permettent d'identifier ces facteurs aggravants, grâce à l'application épicutanée d'allergènes pendant 48h suivi d'une lecture à 48 heures et à 72 heures après selon les critères d'European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD). Dans un patch test, l'allergène appliqué pendant 48h sur la peau va pénétrer dans l'épiderme et sera présenté par les cellules de Langerhans aux cellules T spécifiques.(31)

Les ATP peuvent être considérés comme des tests de provocation cutanée, à l'instar des tests de provocation pour le diagnostic des allergies alimentaires et respiratoires. Le but est donc d'identifier les pneumoallergènes et/ou les aliments aggravant la DA, pour pouvoir par la suite, réaliser, lorsque cela est possible, des méthodes d'éviction.

On utilise les APT dans les cas suivants :

- DA persistante et/ou sévère avec un SCORAD > 40, en l'absence de facteur déclenchant connu et d'eczéma allergique de contact, en échec des traitements topiques bien conduits et de la photothérapie
- Suspicion de symptômes aggravés par les aéroallergènes et/ou les aliments avec des IgE spécifiques négatifs et/ou des pricks tests négatifs
- Multiple sensibilisation IgE sans pertinence clinique

Une étude a récemment montré que les enfants atopiques âgés de 3 à 12 mois ont des APT positifs dans 89% des cas, des prick tests dans 16% des cas et les IgE spécifiques positifs dans 30% des cas. Cette étude démontre le rôle minime des IgE dans le développement de la DA. Ces mêmes enfants testés 2 ans plus tard et dans les mêmes conditions présentent des APT positifs dans 60% des cas tandis que les pricks tests et les IgE spécifiques sont positifs à 63% et 73,5% des cas. L'hypothèse est donc qu'une sensibilisation des lymphocytes T se produit initialement avec secondairement seulement une sensibilisation IgE responsable des manifestations respiratoires et ORL (qui s'exprime alors par un asthme et une rhinite allergique).

Les tests doivent se poser sur une peau saine mais ne doivent pas être mouillés. Il ne faut pas de dermocorticoïdes sur le site du test depuis au moins une semaine et il ne doit pas avoir de corticothérapie générale ou d'immunosuppresseur par voie systémique pendant un mois. Les traitements antihistaminiques ne modifient pas la réactivité des « patch test », mais doivent cependant être arrêtés au moins 72 heures avant la réalisation des tests par précaution.

Les principaux allergènes identifiés par cette technique sont les acariens, les poils de chat et les pollens de graminées. Les APT permettent de donner des résultats plus spécifiques que ceux des pricks tests et des dosages d'IgE spécifiques puisque leur application épi cutanée induit une réaction dont le mécanisme physiopathologique est similaire à celui de la DA. (32)

1.5.3. Diagnostic différentiel

Malgré la présence de ces échelles, il peut être difficile de différencier la dermatite atopique des autres dermatoses : psoriasis, dermatite de contact, dermatite séborrhéique, gale... Un indice de diagnostic est la distribution des lésions. (33)

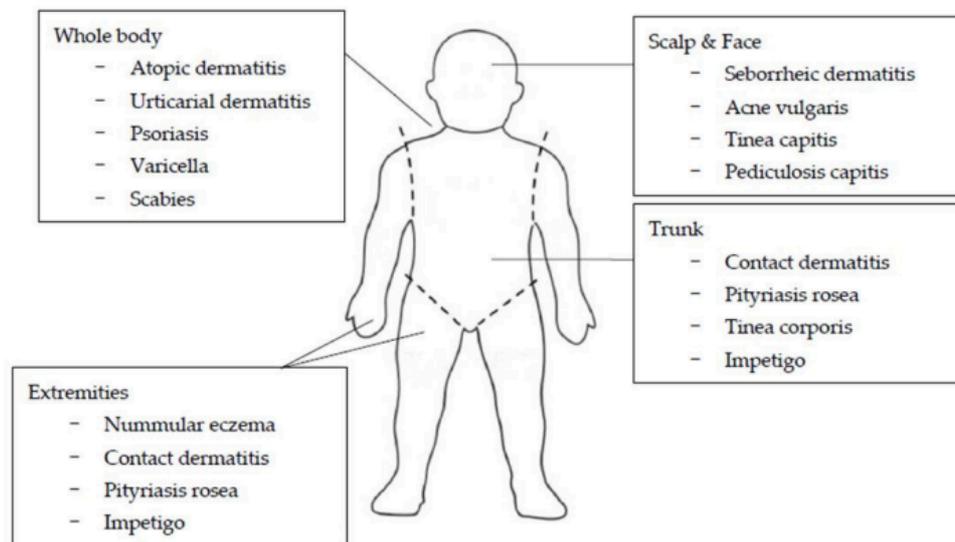


Figure 16 : Les zones communes de maladies cutanées(33)

1.5.3.1 Le psoriasis

Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique hétérogène qui atteint la peau, les ongles et les articulations. Cette affection débute généralement à l'âge adulte et touche rarement le nourrisson. Le psoriasis est relativement courant touchant entre 1 et 3% de la population mondiale (33). La barrière cutanée ne s'altère pas et il n'y pas de « notion » de terrain atopique. Le psoriasis correspond à un renouvellement accéléré de la peau : ce sont les kératinocytes qui se renouvellent en 7 jours au lieu de 21 jours. Cette pathologie se caractérise par des plaques délimitées, épaisses, érythémateuses et composées de squames blanches qui correspondent à des kératinocytes morts. Ces dernières sont généralement localisées au

niveau du tronc, des fesses et des extrémités (à la différence de la dermatite atopique qui touche les zones de flexions) et touche également le cuir chevelu et le dos. Toutefois, le psoriasis peut également atteindre les zones de flexions, il est donc primordial de savoir différencier les lésions d'eczéma à celles du psoriasis. (34,35)



Figure 17 : Psoriasis en plaque au niveau du dos (34)

1.5.3.2 L'eczéma de contact

La différence repose sur l'origine de la maladie mais également le poids moléculaire de l'allergène. L'eczéma de contact correspond à la pénétration des allergènes par voie cutanée quasi exclusive même sur une peau saine. Il n'y a pas de production d'IgE. L'eczéma de contact correspond à une réaction d'hypersensibilité retardée : il faut un contact de la peau avec la substance allergisante. Il s'agit d'une sensibilité exagérée : tout le monde ne fait pas de réaction à ces molécules. Il apparaît généralement chez l'adulte. Les lésions de cet eczéma sont cliniquement semblables à celle d'un eczéma atopique, mais localisées uniquement aux zones agressées de la peau. Ainsi, l'interrogatoire va être essentiel, pour distinguer l'eczéma de contact de l'eczéma atopique. (36)



Figure 18 : Eczéma de contact (33)

1.5.3.3. La dermatite séborrhéique

Cette dernière se caractérise par des lésions érythémato squameuses bien délimitées et circonscrites (rondes et entourées d'un halo inflammatoire) parfois macérées au fond des plis localisés au niveau des zones de peau grasse, où les glandes sébacées sont importantes et donc où la production de sébum est abondante (cuir chevelu, visage). Ces « plaques » sont recouvertes de squames plus ou moins gras blancs ou jaunes. Chez les nourrissons, la dermatite séborrhéique apparaît généralement sur le cuir chevelu et est communément appelée « croûtes de lait ». (37) Parfois, cette pathologie apparaît sur le visage des nourrissons, en particulier autour du nez et des yeux. Elle peut également apparaître dans la zone du siège et dans les plis de la peau du bébé. La dermatite séborrhéique chez les nourrissons s'améliore régulièrement vers l'âge de 6 à 12 mois. La plupart du temps, les symptômes de la dermatite séborrhéique ne gênent pas les bébés.



Figure 19 :Dermite séborrhéique localisé au niveau des sourcils, de l'arête du nez et des plis nasogéniens (37)

Chez les enfants plus âgés et les adultes, la dermatite séborrhéique du cuir chevelu est communément appelée « pellicules ». La cause de la dermatite séborrhéique est inconnue mais une hypothèse stipule que les facteurs qui poussent la peau à surproduire de l'huile, tels que les levures qui habitent naturellement la peau, le stress et les stimuli chimiques agissent dans une manière complexe.(33)

C'est une pathologie qui touche plus souvent les adultes à la différence de la dermatite atopique, qui elle, touche les nourrissons.

Si la dermatite séborrhéique est légère, des crèmes antifongiques topiques ou un shampoing médicamenteux à base de kétoconazole peuvent suffire à contrôler les symptômes. Dans les cas plus graves, des stéroïdes topiques ou des inhibiteurs topiques de la calcineurine seront prescrits pour calmer l'inflammation. Des médicaments antifongiques oraux peuvent également être utilisés. (33)

1.5.3.4 La gale

Le gale est une parasitose due à *Sarcoptes scabiei*. Il s'agit d'un diagnostic rare pendant la période néonatale mais cependant possible puisque la période d'incubation est d'environ six semaines. Contrairement à la dermatite atopique, la gale est une maladie contagieuse, que l'on considère comme une infection sexuellement transmissible. En effet, son mode de transmission se fait principalement par contact avec la peau. Dans une communication aux journées dermatologiques de Paris en 2016, le professeur O.Chosidow rapportait une étude qui recense toutes les gales profuses ou hyperkératinosiques hospitalisées en Ile de France et a observé que dans 42% des cas un diagnostic d'eczéma avait été initialement posée. Au départ les lésions sont cliniquement aspécifiques et souvent qualifiées d'eczémateuses. (38) Cependant, les localisations des lésions permettent d'orienter le diagnostic : ces dernières se localisent au niveau des espaces interdigitaux, des fesses, des aisselles des organes génitaux...



Figure 20 : Gale interdigitale (7)

1.6 Evolution de la dermatite atopique et complications éventuelles

1.6.1. Evolution de la dermatite atopique

La présence d'une DA dans l'enfance favorise le risque de développer un asthme ainsi qu'une allergie alimentaire. Il existe une corrélation entre la fréquence de la DA et la fréquence d'un asthme. La survenue d'un asthme chez un enfant présentant une DA oscille entre 30 et 40%, et celle de développer une allergie alimentaire est de 30%. Ces manifestations apparaissent généralement dans l'ordre suivant : DA, allergie alimentaire, asthme, rhinite allergique et conjonctivite allergique.(39) Cette succession dans le temps s'appelle « marche atopique ». Cette dernière semble donc correspondre à une dysfonction épithéliale, auto entretenue par une sensibilisation allergique secondaire, expliquant le passage de la DA vers l'asthme allergique. (12)

1.6.2. Facteurs de risques identifiés

La DA, comme toutes les autres pathologies atopiques sont en constante évolution dans les pays riches et industrialisés. De nombreux facteurs de risques ont été identifiés touchant les allergènes, la barrière cutanée et le système immunitaire.

Les allergènes se modifient qualitativement (avec les nouveaux aliments exotiques, l'alimentation industrielle qui contient des additifs chimiques et protéiques) et quantitativement (habitats confinés riches en moquettes qui augmentent la quantité d'acariens).

La barrière cutanée est d'autant plus fragilisée avec les nouvelles habitudes de lavage : lavages fréquents et décapants, détergents, ainsi que la barrière respiratoire avec la pollution atmosphérique, industrielle et automobile. La barrière digestive, quant à elle, devient moins efficace en raison de l'alimentation stérile que nous consommons et en raison des antibiotiques et des antiseptiques qui détruisent la flore saprophyte.

Le système immunitaire s'est développé pour lutter contre les infections. En l'absence d'infection (comme c'est le cas dans les pays industrialisés avec les populations occidentales vaccinées, médicalisées et avec une bonne hygiène de vie), le système immunitaire est alors

capable de réagir contre les allergènes qui se trouvent dans son environnement naturel et ainsi, de développer une réponse immunitaire effectrice allergique. Cette théorie hygiéniste de la DA est reprise par plusieurs études épidémiologiques et montrent une corrélation inverse entre la fréquence d'infection chronique (tuberculose) et celles de pathologies atopiques. (18)

1.6.3. Complications

Les infections bactériennes, virales et fongiques sont fréquentes chez les patients atteints de DA. (40) L'érythrodermie est rare mais peut survenir en cas de cas de dermatite atopique sévère. Il s'agit d'un érythème recouvrant plus de 70% de la surface corporelle. Elle représente la gravité maximale d'un trouble cutané mais reste rare.(41)



Figure 21 : Erythrodermie caractérisé par un érythème diffus(41)

La surinfection représente la principale complication de la DA.

1.6.3.1. Surinfection bactérienne

L'atteinte de la couche cornée de la peau favorise la pénétration d'agents infectieux. Par la suite, le grattage entraîne la dissémination de ces agents infectieux. Les infections bactériennes proviennent généralement d'un staphylocoque (*Staphylococcus aureus*) et/ou d'un streptocoque (*Streptococcus pyogenes*). (36)

L'impétigo fait partie d'une de ces complications. Il est généralement causé par une infection par le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*). L'impétigo se caractérise des viscosités à sérosité non claires et des croûtes mélicériques (et donc de couleur « miel ») : c'est l'impétiginisation. Les lésions débutent généralement au niveau du visage : narines, autour de la bouche, mais touche également les mains souvent salies. Le traitement va généralement reposer sur l'application d'émollients pour limiter la xérose, et une antibiothérapie par voie locale, en pommade (avec de l'acide fusidique ou mupirocine). (42) Il est rare de proposer une antibiothérapie par voie orale.



Figure 22 : Lésions de DA surinfectés par Staphylococcus aureus (impétiginisation) (40)

1.6.3.2. Surinfections virales

L'eczéma herpétiforme est une infection causée le plus souvent par le virus herpes simplex (HSV 1 et HSV 2), infection plus étendue et plus propagée que chez les patients non atopiques. Un déficit en production de cathélicidine, peptide antimicrobien en est la cause. L'herpès va être responsable de poussées aiguës parfois dramatiques, mais semblent actuellement plus rares.



Figure 23 : Contamination de lésions péribuccales de DA par le virus de l'herpès(39)

Cette forme se caractérise par des vésicules confluentes caractéristiques dans les zones de dermatites actives. La forme la plus grave est la « pustulose disséminée » de Kaposi-Juliusberg (ou syndrome Kaposi-Juliusberg) : il s'agit d'une complication de l'eczéma herpétique survenant sur une dermatose pré-existante. Cette complication se caractérise par une fièvre, une modification rapide des lésions avec présence de vésiculo-pustules ombiliquées.

Cette complication va donc entraîner une hospitalisation avec un traitement antiviral : aciclovir, valaciclovir... La dose d'aciclovir est de 10 à 20mg/kg en intraveineuse (IV) toutes les 8 heures chez le nourrisson ; les enfants plus âgés et les adultes peuvent recevoir jusqu'à 200mg par voie orale jusqu'à 5 fois par jour. (40)

Il y aura la recherche d'une atteinte oculaire, pulmonaire ou neurologique, qui va témoigner d'une forme grave. (27)

Le molluscum contagiosum se dissémine fréquemment chez les enfants atteints de DA et cela, même en l'absence de déficit immunitaire.



Figure 24 : Herpès disséminé (syndrome de Kaposi-Juliusberg) compliquant une dermatite atopique (27)

Malgré son impact incontesté, la barrière défectueuse n'explique que partiellement le taux élevé des infections chez les sujets atteints de dermatite atopique, il existe probablement d'autres causes non élucidées qui en seraient responsables.(27)

1.6.3.3 Autres complications

Les patients atteints de dermatite atopique ont également un risque plus élevé de réactions allergiques de contact. En effet, il existe un risque important de sensibilisation de contact à des composants des produits topiques appliqués sur la peau.

Les atopiques en poussées ne sont guère susceptibles de développer un eczéma de contact, même avec des allergènes puissants. Cependant, en dehors des poussées, une sensibilisation est possible. Ainsi, une attitude préventive est nécessaire en ce qui concerne certains topiques.(27)

De plus, un retard de croissance peut également être observé. (24) Lorsqu'il s'agit d'une affection chronique, la surveillance de la croissance est essentielle. Il impose une surveillance de routine des paramètres auxologiques. Il est nécessaire d'éliminer les causes habituelles de

retard de croissance staturo -pondéral avant d'attribuer les anomalies à la DA : retard de croissance intra-utérin, déficit en hormone de croissance, maladie cœliaque, mucoviscidose. Les retards de croissance sans étiologie commune retrouvée se corrigent spontanément quand la DA est traitée efficacement, ce qui est en faveur d'un rôle majeur des troubles du sommeil.

Enfin, il peut y avoir des complications ophtalmologiques. Ces dernières sont rares (kératoconjonctivite, cataracte) et ne sont pas recherchées systématiquement. La kératoconjonctive, la plus fréquente, peut s'aggraver par le port de lentilles et nécessite une prise en charge spécialisée. (27)

PARTIE 2 : Prise en charge de la dermatite atopique

La dermatite atopique étant une pathologie chronique, la demande des patients ou de leurs parents est importante à cerner afin que la famille adhère au mieux au projet thérapeutique. Ainsi, des informations claires et précises sur la pathologie sont nécessaires. Plusieurs points cruciaux doivent être rappelés au patient. La dermatite atopique étant une affection chronique, son traitement l'est aussi : la guérison est un sujet légitime mais ce n'est pas l'objectif premier. Le traitement de la dermatite atopique est symptomatique. Il ne vise pas à faire disparaître définitivement la maladie qui est chronique, mais à traiter les symptômes lors de la phase aiguë et à prévenir la survenue de nouvelles poussées.

Les soins locaux, sont eux aussi, essentiels : ces derniers sont nécessaires pour rétablir la barrière cutanée altérée dans l'eczéma.

L'observance des traitements locaux dans la dermatite atopique est estimée à seulement 30%. Leur optimisation est donc nécessaire.

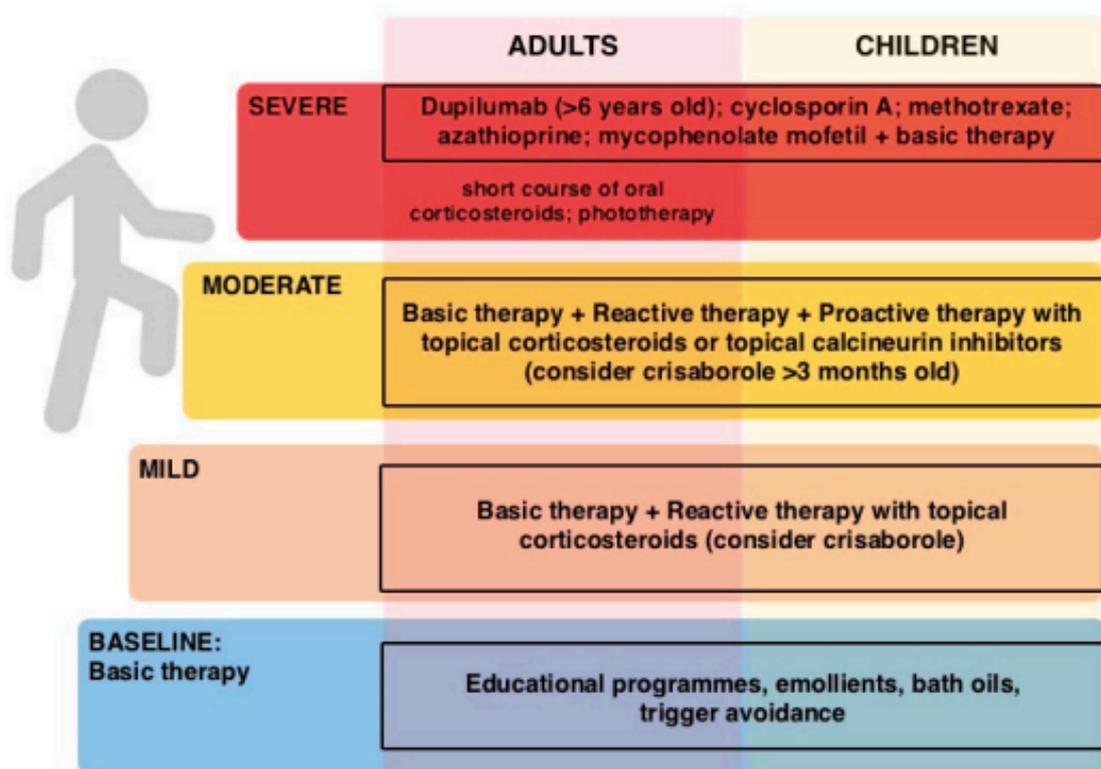


Figure 25 : Prise en charge de la DA selon le degré de sévérité (43)

2.1. Traitements par voie topique

2.1.1 Corticoïdes

Disponibles depuis plus d'une cinquantaine d'années, les dermocorticoïdes ont transformé l'évolution de la dermatite atopique. C'est en 1948, que les propriétés anti-inflammatoires des glucocorticoïdes sont utilisées pour la première fois en thérapeutique humaine.

Très rapidement efficaces, ces derniers nécessitent toutefois une utilisation adaptée pour éviter l'apparition d'effets secondaires et de poussées évolutives. Les derniers dermocorticoïdes commercialisés semblent aussi efficaces et mieux tolérés que les premiers corticoïdes.

Ils sont le traitement de première intention des poussées de dermatite atopique. (44)

2.1.1.1 Mode d'action des corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des hormones stéroïdiennes synthétisées par la glande surrénale. Le terme « corticoïde » est une contraction du terme « corticostéroïde ». Les corticoïdes de synthèse sont donc des dérivés de l'hormone naturelle : cortisone et hydrocortisone (cortisol).

On distingue deux types de corticoïdes :

- Les minéralocorticoïdes : leur fonction principale est la régulation des concentrations d'électrolytes. Ils comprennent la désoxycorticostérone et l'aldostérone
- Les glucocorticoïdes : ils comprennent quant à eux la cortisone, l'hydrocortisone et la corticostérone. Leur action porte sur le métabolisme du glucose et les phénomènes anti-inflammatoires.(45)

Les glucocorticoïdes sont synthétisés dans la surrénale à partir du cholestérol à la suite de transformations enzymatiques initiées par l'hormone adrénocorticotrope antéhypophysaire (ACTH). L'hydrocortisone ou cortisol est l'hormone humaine sécrétée à raison de 20mg par jour en moyenne, selon un rythme circadien.

Le mode d'action des corticoïdes est complexe et encore mal élucidé.

Les corticoïdes ont une action principalement génomique en agissant sur la transcription et la traduction de l'ADN en ARN et sur la régulation post transcriptionnelle des ARN messagers. Ils vont soit permettre l'activation (transactivation), soit l'inhibition (transrépression) de nombreux gènes cibles.

Les corticoïdes circulent dans le sang, soit liés à des protéines de transport, soit sous forme libre (dans une faible proportion). C'est cette fraction libre qui est responsable de l'activité du corticoïde par l'intermédiaire de récepteurs intracellulaires spécifiques ubiquitaires. La molécule libre traverse la membrane cellulaire par diffusion passive pour se lier à une forte affinité aux récepteurs cytoplasmiques.

Dans le cytoplasme, ils se fixent sur des récepteurs cytosoliques spécifiques ($GR\alpha$) : ceci va entraîner la libération des chaperonines HSP 90,70,56 et 26 de ces récepteurs. L'autre isoforme $GR\beta$ reste libre mais peut toutefois exercer une action inhibitrice sur la fixation $GR\alpha$ -corticoïdes. (43)

Le récepteur aux glucocorticoïdes est une protéine de 777 acides aminés appartenant à la famille des récepteurs aux stéroïdes (progestérone, œstrogène, vitamine D..). Ce dernier comporte trois domaines fonctionnels majeurs, qui sont de N-terminal en C-terminal :

- le domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle) également nommé domaine immunogénique en raison de ses propriétés antigéniques
- le domaine de liaison à l'ADN (au niveau des glucocorticoid-response elements ou GRE)
- le domaine de liaison au ligand

Le récepteur au glucocorticoïde s'exprime quasiment de façon ubiquitaire mais la densité en récepteurs va varier en fonction des cellules. Ce dernier est présent sous forme inactive dans le cytosol, lié à un complexe protéique de 300kD comportant notamment 2 sous unités de la protéine HSP- 90 et une protéine de la famille des immunophilines appelé p59. Les immunophilines sont des protéines intra-cellulaires capables de fixer des immunosupresseurs de la famille des ciclosporines.

La liaison du ligand sur le récepteur entraîne la provocation, la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur pénètre dans le noyau (translocation nucléaire). Après la formation de dimères, le récepteur change de configuration, lui permettant

d'interagir, via l'intermédiaire de deux atomes de zinc, avec l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés « glucocorticoids-responsive-elements » ou GREs.(46)

Le complexe hormone-récepteur, une fois arrivé en intra-nucléaire va pouvoir soit exercer une activation soit une inhibition de transcription de gènes.

- Activation transcriptionnelle :

Les GREs sont de courtes séquences d'ADN situées dans les séquences promoteurs de gènes cibles. Après la fixation du complexe glucocorticoïde-récepteur, les GREs ont le pouvoir d'activer spécifiquement la transcription de ces gènes cibles. Elles permettraient probablement d'activer de stabiliser l'initiation de l'ARN polymérase. L'activation transcriptionnelle permet ainsi la formation d'ARNm, puis de protéines.(47)

- Inhibition transcriptionnelle :

Dans la majorité des cas, les corticoïdes vont entraîner une inhibition de la transcription des gènes. L'inhibition s'explique en raison de plusieurs mécanismes.

Premièrement, le complexe hormone-récepteur agit directement comme un régulateur négatif de la transcription par l'intermédiaire d'un GRE.

Un deuxième mécanisme permet d'expliquer ce phénomène, passant par la famille des protéines de régulation transcriptionnelle (Fos et Jun). L'association des protéines Fos et Jun forme un hétéro-dimère appelé AP-1, dont la principale fonction est d'activer l'expression de multiples gènes (dont ceux des cytokines). En interagissant directement avec le facteur AP-1, le complexe glucocorticoïde – récepteur va bloquer sa fixation sur ses sites de liaison et ainsi inhiber la synthèse des cytokines et collagénases. C'est ce mécanisme qui est responsable des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs des glucocorticoïdes.(48)

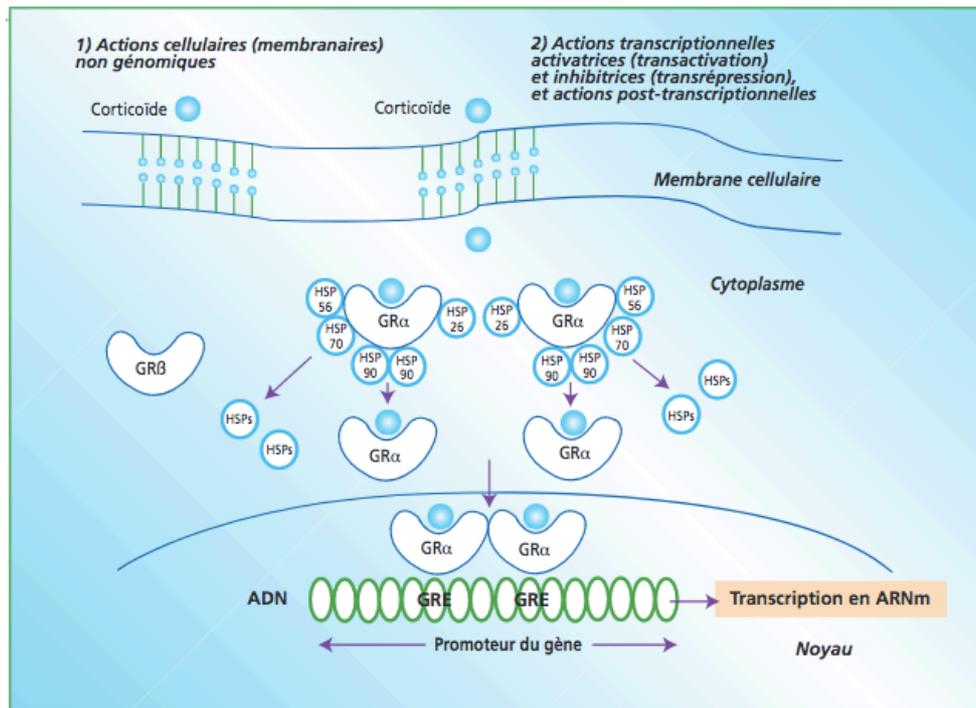


Figure 26 : Mécanisme d'action des corticoïdes (46)

Les corticoïdes ont aussi un effet non génomique moins connu. Les corticoïdes, dérivés du cholestérol, sont capables d'interagir directement avec la membrane cellulaire. Ces effets s'observent essentiellement avec de fortes doses et vont se traduire par un effet de stabilisation de membrane. Les corticoïdes réduisent la libération d'enzymes lysosomiales et de granules préformés contenant en particulier des médiateurs de l'inflammation (histamine, sérotonine).(47)

2.1.1.2 Effets des corticoïdes

Effet anti-inflammatoire :

L'effet le plus important des corticoïdes est l'effet anti-inflammatoire.

Au niveau moléculaire, une partie de cet effet anti-inflammatoire provient de l'interférence avec un complexe transcritteur : ainsi, la production d'IL-1, IL-2, IL-6 et d'IFN γ , se trouve telle inhibée.

Ces molécules induisent également la synthèse de lipocortine au niveau des leucocytes humains. La lipocortine-1 est une protéine qui possède une action anti-phospholipase A2 :

ainsi elle va diminuer la production d'acide arachidonique. Ceci va donc entraîner une inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes.

Au niveau cellulaire, la margination et la migration des neutrophiles et des monocytes sont inhibées.

L'effet vasoconstricteur dans le derme contribue lui aussi, à l'effet anti-inflammatoire en atténuant l'érythème et l'œdème.(49)

Effet antiprolifératif :

Les corticoïdes inhibent la prolifération de toutes les cellules de la peau. Ainsi, les mitoses et la taille des kératinocytes diminuent. Il va donc se produire une atrophie épidermique réversible. Les mélanocytes se raréfient, ce qui provoque une hyperpigmentation sur un traitement au long cours. La synthèse de collagène et de protéoglycannes par les fibroblastes dermiques baisse et la structure des fibres élastiques, ce qui va entraîner une atrophie du derme, réversible en partie. Cet effet fait partie des effets indésirables des corticoïdes.(49)

Effet immunosuppresseur :

Les corticoïdes diminuent également le nombre de cellules de Langerhans, ce qui freine la présentation des antigènes aux cellules T. La transcription des cytokines et l'activation des leucocytes sont elles aussi inhibées. Ainsi, les corticostéroïdes au long terme augmentent le risque d'infections. (49)

Tachyphylaxie :

Les corticoïdes ont également une autre activité pharmacologique importante à connaître en clinique. Elle se traduit par l'apparition d'une tolérance et d'une résistance clinique au traitement par glucocorticoïdes. Ce phénomène survient après application prolongée (plusieurs semaines à mois) et ininterrompue de corticostéroïdes et provoque une résistance de la dermatose au corticostéroïde topique. Plus la molécule est puissante, plus la tachyphylaxie intervient rapidement pour disparaître après l'arrêt du traitement. (49)

a) Structure chimique des corticoïdes utilisés dans la DA

Les corticostéroïdes se caractérisent par une structure de base composée de 17 atomes de carbones disposés en 4 noyaux : deux de 6 atomes et un de 5 atomes. Des modifications dans cette structure stéroïde de base et leurs molécules annexes sont à l'origine de classes de puissance et d'effets indésirables différents. La cortisone a été la 1^{ère} molécule à être utilisée en médecine mais cette dernière n'avait aucune activité topique.

La seule réduction du groupe carboxyle en position 11 a donné lieu à la synthèse de l'hydrocortisone, corticoïde topique parmi le plus utilisé.(50)

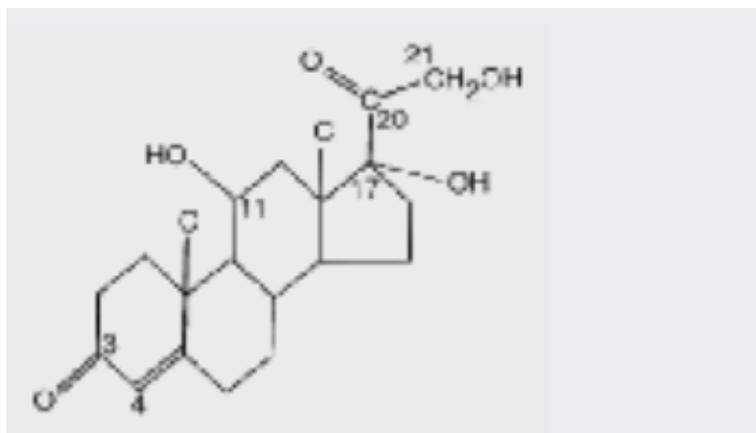


Figure 27 : Formule développée de l'hydrocortisone (50)

La plupart des corticostéroïdes dérivent de l'hydrocortisone. Des modifications de sa structure permettent d'augmenter son effet anti-inflammatoire et de diminuer au maximum ses effets indésirables. Cependant, le corticostéroïde idéal n'a toujours pas été élaboré.

Pour pouvoir pénétrer dans la couche cornée, il est nécessaire que la molécule soit lipophile. L'ajout d'acides en chaîne latérales, dans le sens d'une estérification le permet. Pour augmenter la puissance, on incorpore des atomes halogénés, notamment le fluor et le chlore. L'un des grands représentants de la famille des corticoïdes topiques halogénés, estérifiée est le 17-valérate de bétamétasone, corticoïde largement utilisé à grande échelle.

Cependant, à cause d'effets indésirables liés à l'halogénéation, de nouvelles molécules ont dû être produites sans halogènes mais avec deux esters comme le prednicarbate ou l'acétate de méthylprednisolone. (49)

b) Caractéristiques pharmacocinétiques des corticoïdes

La couche cornée représente une barrière à la résorption cutanée des corticoïdes topiques, mais cette dernière varie selon la localisation et l'âge.

La pénétration des corticoïdes appliqués par voie cutanée va dépendre de nombreux facteurs.

Facteurs liés au dermocorticoïde :

- Caractéristiques physico chimiques de la molécule : la pénétration est favorisée par une forte solubilité
- Concentration : augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la concentration
- Excipient : la pénétration va être favorisée par un excipient gras (effet occlusif), par le propylène glycol (solubilisant)
- Adjuvants : l'acide salicylique et l'urée favorisent la pénétration (45)

Facteurs liés à l'état cutané :

- Altération de l'épiderme : augmentation de la pénétration dans les dermatoses
- Hydratation : meilleure diffusion dans un épiderme hydraté
- Localisation anatomique : en fonction de l'épaisseur de la couche cornée, principale barrière de la diffusion. Au niveau des paupières, du scrotum, des régions péri anales et inguinale, la résorption cutanée est importante en raison d'une couche cornée très fine, ce qui augmente le risque d'effets indésirables. Au contraire, au niveau de la région palmo-plantaire et dans les zones pileuses, la pénétration est beaucoup moins importante.
- Age : l'absorption est beaucoup plus importante chez le prématuré en raison de l'immaturité de l'organe cutané, et la résorption est beaucoup plus importante. Elle est également plus importante chez le sujet âgé en raison d'un épiderme plus fin.(45)

Chez le nourrisson né à terme, la résorption est quasiment identique à celle d'un adulte. Toutefois, étant donné que le quotient surface corporelle/poids est plus élevé, le risque d'effets systémiques s'accroît lors de l'application de corticoïdes sur une zone étendue.

- Température cutanée : augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la chaleur locale. (45)

Facteurs liés au mode d'application : surface d'application, durée de contact et occlusion (45)

Effet réservoir : Les corticoïdes peuvent s'accumuler dans la couche cornée avant de diffuser dans le derme et l'épiderme. Cet effet réservoir explique pourquoi une seule application suffit dans la plupart des cas. Une deuxième application serait inutile et ne ferait qu'augmenter le risque d'effets indésirables. La seule exception où deux applications par jour peuvent être faites, c'est lorsqu'il n'y a pas de couche cornée (abrasion, lésions suintantes)(45). Le schéma posologique idéal se trouve dans la fréquence minimale d'application qui procure un soulagement.(51)

Tableau 5. Facteurs améliorant la pénétration cutanée.

Facteur	Effet
Molécule, galénique	Lipophilie de la molécule et bases d'onguents
Concentration de principe actif	Augmentation de la pénétration par concentration plus élevée
<i>Additifs</i>	
Acide salicylique	Kératolyse
Urée	Hydratation de la kératine
Propylèneglycol	Augmente la liposolubilité
Occlusion (onguents, films plastiques, textiles en coton)	Hydratation de la couche cornée Ascension de la température locale Prolongation de la durée de contact
<i>Localisation</i>	
Paupières Visage Scrotum Périanale Inguinale génitale Seins	Un épiderme plus fin facilite la pénétration
<i>Age</i>	
Prématurés	Barrière immature
Vieillards	Barrière plus fine
Enfants	Résorption augmentée par plus grande surface corporelle en fonction du poids
Hydratation	Meilleure diffusion
Dermatoses inflammatoires	Pénétration améliorée par épiderme enflammé ou absent

Figure 28 : Facteurs améliorant la pénétration cutanée (50)

Il existe un risque d'absorption systémique plus ou moins important en fonction des corticoïdes.

Pour exemple, 50 grammes (g) de 0,05% de bétaméthasone crème/semaine équivalent à 25 milligrammes (mg) bétaméthasone par semaine. Il existe une absorption systémique de 5%, ce qui équivaut à 1,25mg de bétaméthasone absorbé : 1,25mg de bétaméthasone correspond à 12mg de prednisone. Ainsi, l'application de 50 grammes de stéroïde de classe III topique/semaine équivaut à prendre 2mg par jour de prednisone. L'absorption systémique n'est donc pas à négliger. (52)

c) Classifications des corticoïdes

La dermatite atopique doit se traiter avec la bonne concentration, la bonne quantité et la bonne formulation en corticoïdes. Ces critères seront établis en fonction de l'âge du patient, de la gravité des lésions et des sites impliqués.

Les corticoïdes se classent en quatre groupes différents en fonction de leur puissance :

- Niveau 1 : faible
- Niveau 2 : moyen
- Niveau 3 : fort
- Niveau 4 : très fort

Cette classification pharmacologique se fonde sur des tests de vasoconstriction cutanée et il existe un parallélisme entre l'importance de l'activité anti-inflammatoire et les effets secondaires constatés. Les corticoïdes de faible activité (crème à l'hydrocortisone, crème Hydracort) ont souvent une efficacité insuffisante au cours des eczémas chroniques. (53)

Nouvelle classification 2004 des dermocorticoïdes (DC). Exemples de DC disponibles en France selon leur niveau d'activité

Classe 4 Très forte	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate	Dermoval® Diprolène®
Classe 3 Forte	Bétaméthasone vallérate Bétaméthasone dipropionate Diflucortolone valérate Hydrocortisone acéponate	Bethneval® Diprosone® Nérisone® Locoïd®
Classe 2 Modérée	Désonide	Locapred® Trinésone®
Classe 1 Faible	Hydrocortisone	Hydrocortisone® Hydracort®

Figure 29 : Classement des différents corticoïdes selon leurs puissances (54)

Les corticoïdes puissants de classe IV sont à éviter sur les zones délicates comme la tête ou le cou, les aisselles et l'aîne, ainsi que chez les enfants de moins de 1 an. (55)

Ces corticoïdes s'appliquent uniquement sur des zones réfractaires à tout traitement. Sur le visage, il est recommandé de ne pas dépasser les corticoïdes de classe II et sur peu de temps uniquement. Les corticoïdes de classe I et II s'utilisent préférentiellement sur les zones sensibles comme les paupières, la sphère génitale et les seins. Dans le cas de l'utilisation de corticoïdes de puissance moyenne à élevée, une réduction progressive est nécessaire afin d'éviter les exacerbations et le risque de rebond.(33)

La durée du traitement diffère en fonction de la classe de dermocorticoïdes. En effet, les stéroïdes ultra puissants ne s'utilisent pas au-delà de trois semaines.

d) Formulations galéniques

En raison de la grande diversité de galéniques proposée pour une même molécule, il existe en France, une centaine de spécialités contenant des dermocorticoïdes.

Le choix de la galénique est très important en fonction de la saison, de la localisation et de l'acuité. Six préparations se distinguent selon la composition de leurs trois états d'agrégation

(liquide gras et solide) : solution (liquide), crème (huile dans eau), pommade (eau dans huile), suspension (solide dans liquide), pâte (solide dans gras) et poudre (solide).

Il est important de connaître les caractéristiques de chacun afin de prescrire le traitement le plus approprié possible.

Les lotions et les gels contiennent une forte proportion d'eau et une petite quantité d'huile : ces derniers sont les moins gras et les moins occlusifs de tous les véhicules stéroïdiens topiques. Les lotions contiennent de l'alcool, qui a un effet asséchant, intéressant sur les lésions suintantes. Elles sont aussi intéressantes sur les zones pileuses car elles pénètrent facilement et laissent peu de résidus. Les gels, quant à eux, ont une consistance visqueuse et sont bénéfiques pour l'inflammation exsudative. Les gels sèchent rapidement et s'appliquent sur le cuir chevelu ou d'autres zones pileuses.

Ces galéniques sont moins utiles dans la prise en charge de la dermatite atopique et s'emploient plutôt pour apporter des effets de refroidissement ou de séchage. (49)

Les crèmes, elles, contiennent beaucoup plus d'eau avec un composant huileux. La phase aqueuse va s'évaporer peu à peu et l'huile et le médicament vont être absorbés par la peau. L'évaporation de l'eau, ainsi que la présence de conservateurs peuvent provoquer des picotements lors de l'application des crèmes sur la peau des sujets atteints de DA. Elles vont être efficaces sur les peaux peu sèches et non particulièrement irritées. Les crèmes ont une bonne qualité lubrifiante et leur capacité à disparaître dans la peau les rend attrayantes : ce qui fait que ce sont les formulations, en général, les mieux tolérées. De plus, ces dernières s'utilisent sur les peaux suintantes. En effet, l'inflammation exsudative aiguë répond bien aux crèmes en raison de leurs effets desséchants. Elles peuvent être facilement appliquées dans les zones intertrigineuses, où les pommades, elles, ne peuvent pas être utilisées.(56)

Les pommades vont être l'option la plus efficace lorsque la peau est très sèche et que les lésions sont lichénifiées. Elles permettent d'apporter plus de lubrification et d'occlusion que les autres préparations. Leur nature occlusive améliore également l'absorption des stéroïdes. Cependant, ces dernières ne sont pas indiquées dans les plis (axillaire et inguinal), ni sur les plaies suintantes.(49) Elles ne peuvent pas non plus s'appliquer sur les zones pileuses car elles risquent de provoquer une macération et une folliculite sur ces zones intertrigineuses.

Les pommades permettent de maintenir la barrière cutanée et empêchent la déshydratation. Elles sont beaucoup moins irritantes que les autres préparations et sont plus efficaces pour délivrer des ingrédients actifs dans la peau. Les pommades se composent principalement d'huile mélangée à une petite quantité d'eau. Il est préférable de les appliquer sur une peau humide, juste après un bain ou une douche. Les patients sont souvent rebutés à l'idée d'utiliser une pommade, car ces dernières laissent souvent un aspect gras, collant et sale. Ceci peut donc entraîner une observance médiocre chez ces patients. Toutefois, il est important de rappeler que les pommades sont très efficaces pour augmenter l'hydratation et maintenir l'intégrité physique de la barrière cutanée. (57)

Tableau 3. Classification des bases de différentes préparations et leur mode d'emploi.

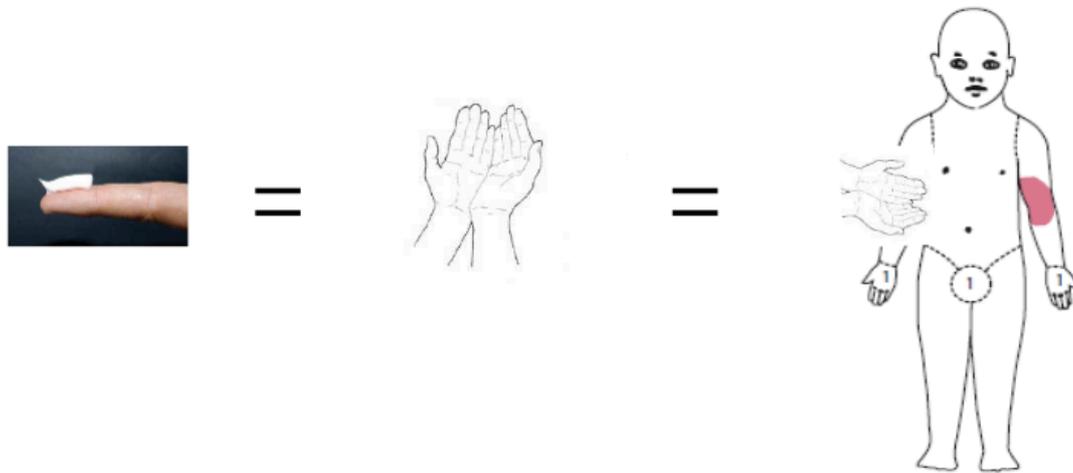
Préparation	Base	Utilisation selon état de la peau et région du corps	Effet
Solution, suspension	Eau, alcool	Aigu, cuir chevelu	Desséchant
Lait/Lotion	Emulsion huile/eau	Aigu, subaigu Région pileuse	Rafrâchissant, desséchant
Crème hydro/lipo	Emulsion huile/eau Emulsion eau/huile	Aigu, subaigu, région pileuse	Rafrâchissant, desséchant liporestitution en douceur d'une peau desséchée
Onguent	Emulsion eau/huile, lipogel, carbogel	Aubaigu-chronique, peau sèche, desquamée	Liporestituant, non lavable
Onguent gras	Lipogel, carbogel (sans eau)	Chronique, sébo- statique, protection de la peau sèche, desquamée	Occlusif, adsorbant
Pâte	Solide dans gras	Protection de la peau	Occlusive, séchante

Figure 30 : Classifications des différentes préparations (47)

2.1.1.3 Posologie des corticoïdes

La quantité de stéroïdes que le patient doit appliquer sur une zone particulière se détermine selon la méthode de l'unité du bout du doigt. Une dose de crème sur la dernière phalange de

l'index correspond à une surface de rougeurs équivalente à deux paumes.(58) Une unité du bout du doigt correspond à environ à 0,5 grammes.(52)



	tête et cou	membre supérieur et main	membre inférieur et pied	tronc (face antérieure)	tronc (face postérieure) et fesses
Age	UNITES PHALANGETTES				
	ADULTES NECESSAIRES AU TRAITEMENT				
3-6 mois	1	1	1,5	1	1,5
1-2 ans	1,5	1,5	2	2	3
3-5ans	1,5	2	3	3	3,5
6-10 ans	2	2,5	4,5	3,5	5
12 ans	2,5	4	7	5	7
adulte	2,5	4	8	7	7

Figure 31 : Règle de la phalangette selon les localisations (43)

Si la quantité n'est pas suffisante, l'effet traitant sera moindre et plus long à venir. (54)
 L'application de la bonne dose est la condition d'une durée courte. La moyenne des cures est entre 8 à 15 jours. L'application se fera le soir directement après la douche ou le bain, avant

que la peau commence à tirer. (54) Il faut laisser poser le dermocorticoïde sans chercher à le faire pénétrer. (59) Etant donné que l'hydratation favorise l'absorption, il est nécessaire de faire l'application sur une peau hydratée. On traite d'abord les mains et les zones périarticulaires et on termine avec les grandes surfaces cutanées et le visage.

Il est important d'éviter l'arrêt brusque du traitement anti-inflammatoire des corticoïdes. Il faut d'abord essayer de minimiser à 3 applications par semaine. S'il n'y a pas de rechutes, on peut passer à 2 applications par semaine. (55)

Cependant, certains médecins recommandent au contraire de ne pas prévoir un arrêt progressif du dermocorticoïde, car cela favorisait une mauvaise observance.(59)

2.1.1.4 Effets indésirables des corticoïdes

Plusieurs effets indésirables peuvent apparaître lors de l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes. Pour réduire le risque, le stéroïde le moins puissant doit être utilisé le moins longtemps possible, tout en conservant son efficacité.

a) Effets indésirables locaux

Il existe plusieurs effets indésirables locaux liés aux corticoïdes. Le plus redouté et le plus fréquent est l'atrophie cutanée. Tous les stéroïdes topiques peuvent induire une atrophie, mais d'autres facteurs comme une occlusion, une peau plus fine, un âge plus avancé du patient ou des stéroïdes plus puissants peuvent alors accentuer ce phénomène.

L'atrophie épidermique, réversible, se manifeste par une fragilité cutanée avec un amincissement de l'épiderme, un retard de cicatrisation des plaies et une hypo pigmentation. (60)

L'atrophie dermique, quant à elle en partie irréversible, se traduit par des vergetures.



Figure 32 : Vergetures suite à l'application chronique de dermocorticoïde chez un patient de 12 ans (60)



Figure 33 : Vergetures pourpres de la face interne de la cuisse après application pendant plusieurs semaines d'un corticoïde puissant (50)

Ces médicaments ont un effet dépigmentant. L'effet dépigmentant est plus marqué avec des tons de peaux plus foncés mais peut toutefois se produire sur tous les types de peaux. Cet effet dépigmentant est notamment utilisé de manière détournée à des fins de blanchiment cutané chez les sujets de phototypes de type IV. La repigmentation survient souvent après l'arrêt du traitement de l'utilisation du dermocorticoïde.

L'hypertrichose (apparitions de poils en excès dans la zone traitée) notamment au niveau du visage peut être particulièrement gênante chez les femmes, mais elle régresse habituellement dès l'arrêt du traitement.



Figure 34 : Atrophie cutanée et hypertrichose chez une patiente de 31 ans (60)

Il existe également des pseudos cicatrices stellaires blanches. (61) Les cicatrices achromiques (blanches qui ne peuvent pas bronzer) ne sont pas particulièrement dues aux corticoïdes mais plutôt causées par la destruction post-inflammatoire des mélanocytes, les cellules de la peau responsables de la pigmentation.

Les dermocorticoïdes peuvent également causer une rosacée, qui peut inclure l'éruption d'un érythème, de papules et de pustules. La rosacée induite par les stéroïdes survient lorsqu'une éruption faciale est traitée avec des stéroïdes topiques de faible puissance qui produisent une résolution des lésions.

Ces derniers peuvent aussi induire un eczéma de contact chez une minorité de patients, mais beaucoup résultent de la présence de conservateurs ou encore de lanoline. Les stéroïdes non fluorés (comme l'hydrocortisone par exemple) sont plus susceptibles de provoquer une dermatite de contact.(60)

b) Effets indésirables systémiques

Les corticoïdes à haute et ultra haute puissance appliqués localement sont suffisamment absorbés et peuvent provoquer des effets secondaires systémiques. La suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalienne, le glaucome, la nécrose septique de la tête fémorale, l'hyperglycémie, l'hypertension et d'autres effets secondaires systémiques ont été déclarés. Il est cependant difficile de quantifier l'incidence des effets secondaires causés par les stéroïdes dans leur ensemble étant donné leur différence en termes de puissance.

Le passage systémique avec un freinage de l'axe surrénalien et un blocage de la croissance reste toutefois rare si on les utilise correctement.(62)

Selon un examen de l'innocuité post-commercialisation, les effets secondaires les plus fréquemment signalés sont une irritation cutanée (66%), une décoloration de la peau (15%), et des stries ou une atrophie cutanée (15%). Les effets secondaires surviennent bien sûr plus souvent avec des puissances plus élevées.(53)

2.2.2 Les immunomodulateurs : Tacrolimus et Pimécrolimus

La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique récidivante associée à une dysfonction immunitaire. En effet, comme nous l'avons vu précédemment c'est une pathologie liée à des stimulations antigéniques, le plus souvent des molécules de notre environnement (micro acariens, pollens et aéro allergènes...)

La meilleure connaissance de la physiopathologie de la dermatite atopique a donc permis d'élargir les traitements. Les immunomodulateurs non stéroïdiens sont des inhibiteurs de la calcineurine, qui vont jouer sur cette composante immunitaire, car leur action est centrée sur le LT. Ce sont les traitements de deuxième intention.(63)

L'utilisation des immunomodulateurs par voie locale a débuté de manière expérimentale il y a environ 30 ans. Leur but était d'éviter les effets secondaires importants des immunosupresseurs par voie systémique à court et moyen terme (néphropathie, hypertension artérielle, infections diverses...).

Ce sont des inhibiteurs topiques de la calcineurine. Cette option de traitement efficace et sûre, en l'état actuel des connaissances, représente une alternative au traitement de l'eczéma atopique, en plus des stéroïdes topiques. L'utilisation par voie locale d'immunosuppresseurs au cours du traitement de la dermatite atopique est une innovation importante qui renforce l'arsenal thérapeutique dans cette pathologie chronique.

Ils possèdent un bon effet anti-inflammatoire et sont de très bons antiprurigineux, tout en étant dépourvus d'effets indésirables tels que l'atrophie cutanée retrouvée avec les dermocorticoïdes. (62) Ces inhibiteurs de la calcineurine s'utilisent particulièrement dans les zones sensibles et les zones occlusives, ainsi que chez les patients qui ont un traitement sur du long terme. Le tacrolimus existe sous forme de pommades à 0,1% et à 0,03% commercialisées sous le nom de « **Protopic** » : il existe désormais en pommade concentrée à 0,03% (utilisée à partir de 3 ans) et 0,1% (utilisée à partir de 16 ans). Le pimecrolimus quant à lui, a une autorisation européenne de mise sur le marché à partir de 2 ans sous le nom d'**Elidel** sous forme de crème à 1%. (64) Il n'est cependant pas commercialisé en France, alors qu'il est autorisé dans pratiquement tous les pays du monde.

Table 2. Topical Calcineurin Inhibitors Available for the Treatment of Atopic Dermatitis, Their Formulations and Strengths, and Indications for Use.

Agent	Formulation/Strength	Indication
Tacrolimus	0.03% O (ages 2+) 0.1% O (ages 15+)	Moderate/severe atopic dermatitis
Pimecrolimus	1% C (ages 2+)	Mild/moderate atopic dermatitis

Abbreviations: C, cream; O, ointment.

Figure 35 : Inhibiteurs de la calcineurine : formulations et indications (63)

2.2.2.1 Structure et mécanisme d'action

Le tacrolimus fait partie de la famille d'immunosuppresseurs macrolides, issus de la famille d'antibiotiques « macrolides », caractérisés par leur structure cyclique. Il a été découvert au Japon en 1984, issu du champignon *Streptomyces tsukubaensis*. (65)

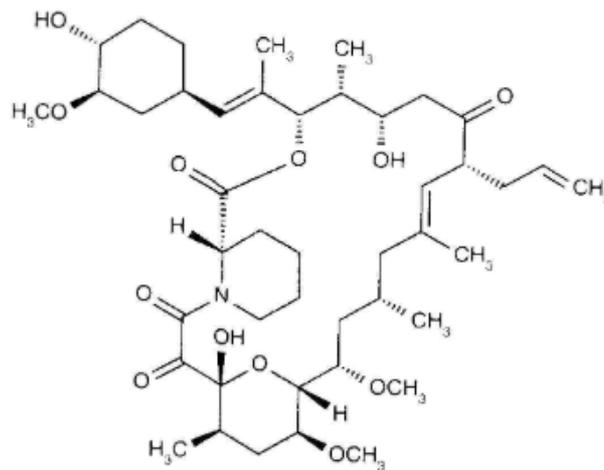


Figure 36 : Structure chimique du tacrolimus (66)

En dermatologie, son mécanisme d'action reste encore mal connu. Comme l'indique sa classe, le tacrolimus va agir sur la lignée immunitaire, notamment en bloquant la voie des lymphocytes T. Ces molécules diminuent la production de cytokines dans le lymphocyte T après contact avec l'information antigénique.(65) Le principe est le suivant : l'antigène lorsqu'il se lie au récepteur du lymphocyte T, l'active entraînant un flux de libération de calcium dans le cytoplasme. Ce calcium se lie à la calmoduline qui active la calcineurine (phosphatase). La calcineurine a pour rôle de déphosphoryler le facteur nucléaire (NF-AT) et de lui permettre de pénétrer dans le noyau pour promouvoir la synthèse d'IL-2, IL-3, IL-4, et de TNF. Ces inhibiteurs bloquent donc la calcineurine empêchant la déphosphorylation du facteur nucléaire et donc la production de cytokines par le lymphocyte. Certains inhibiteurs de calcineurines comme le tacrolimus, ont également d'autres actions inhibitrices notamment sur les cellules de Langerhans freinant ainsi l'information antigénique, sur les éosinophiles et sur les mastocytes qui participent à la libération de chimiokines inflammatoires.

Ce médicament se fixe à une immunophiline cytoplasmique spécifique au calcium et à la calmoduline (FKBP12), entravant ou supprimant l'activité phosphatase de la calcineurine. Cela va altérer et va inhiber les signaux de transduction calcium dépendants des lymphocytes T et va ainsi inhiber la transcription et la synthèse des IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF- α et IFN γ .

In vitro, la molécule réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T, et inhibe la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanées, basophiles et éosinophiles. Le soulagement du prurit est attribué à la désensibilisation des neurones sensoriels. (65)

2.2.2.2 Prescription du tacrolimus

La prescription de ce traitement est réservée aux dermatologues et aux pédiatres, et il s'agit d'un médicament d'exception.(67)

2.2.2.3 Equivalence par rapport aux glucocorticoïdes

Dans ces formes galéniques et en matière de puissance, les spécialités « **Elidel** » et « **Protopic** » correspondent à la classe II des corticostéroïdes topiques. (49)

2.2.2.4 Comment les utilise-t-on ?

Lors de la phase active et inflammatoire, il est important d'appliquer un corticostéroïde topique pendant quelques jours afin de limiter l'inflammation, puis il faut poursuivre par un inhibiteur de la calcineurine jusqu'à la disparation complète des lésions.

Lors de la phase d'entretien, l'inhibiteur de la calcineurine s'applique de manière ponctuelle afin d'éviter les poussées d'eczéma.

En tout temps, qu'ils soient utilisés lors des phases actives et inflammatoires ou lors des phases d'entretien, ces médicaments doivent toujours être appliqués deux fois par semaine.

La pommade, elle, s'applique deux fois par jour en couche mince. « **Protopic** » convient pour le visage, le cou ainsi que les zones de plis. Cette dernière ne peut pas être appliquée sur les muqueuses, ni sous les pansements occlusifs.(68)

2.2.2.5 Précautions d'emploi et effets indésirables

Ce traitement de seconde intention nécessite des précautions d'emploi. Pendant le traitement, il faut réduire l'exposition de la peau au soleil (avec applications d'écrans solaires) et éviter les ultraviolets. (69)

Parmi les effets indésirables on note :

- Irritation cutanée au niveau du site d'application (chez 1 patient sur 2), régressant en quelques jours
- Risque accru d'infections à Herpèsvirus simplex
- Intolérance à l'alcool avec rougissement facial ou irritation cutanée après consommation d'une boisson alcoolisée (effet antabuse) (70)

2.2.3 Anticorps monoclonal

2.2.3.1 Mécanisme d'action

Le dupilumab « **Dupixent** » est un anticorps monoclonal de la famille des IgG4. Il s'agit de la première biothérapie systémique indiquée dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Il cible la sous-unité de la chaîne α du récepteur de l'IL-4 commune aux récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Ces derniers font partie intégrante de l'inflammation médiée par les LTh2 et des changements cutanés associés dans la DA. En effet, le **Dupixent** inhibe la signalisation de l'interleukine 4 (IL-4) et de l'interleukine 13 (IL-13). Ces interleukines sont des cytokines majeures de type 2 (notamment Th2) impliquées dans la dermatite atopique.(71) Il se comporte comme un antagoniste de la sous unité α des récepteurs IL-4, ainsi que de la sous unité α_1 de l'IL-13. La synthèse de ces 2 cytokines se retrouve ainsi inhibée.

Plusieurs études immunologiques et génétiques concertées ont délimité des voies inflammatoires allergiques communes à ces troubles et à la pathogénèse, dont la principale est la voie du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4). La centralité de cette voie dans l'inflammation allergique découle du rôle critique joué par ses ligands IL-4 et IL-13 dans l'orchestration de la réponse allergique. L'axe IL-4/ IL-13/IL-R favorise les cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) différenciation, qui interviennent dans la réponse immunitaire adaptative pro-allergique. Il active également les voies effectrices dans les tissus cibles, notamment les poumons et la peau.

2.2.3.2 Prescription et posologie

La prescription du **Dupixent** doit se faire sur une ordonnance d'exception et initialement à l'hôpital pour une durée d'un an. Le renouvellement peut être effectué par un dermatologue ou un spécialiste en médecine interne.

Le **Dupixent** s'administre par voie sous cutanée à la posologie :

- 1 dose initiale de 600mg (2 injections de 300mg)
- puis 1 dose de 300mg toutes les 2 semaines (71)

2.2.3.3 Modalité d'administration

La seringue pré remplie de **Dupixent** est prête à l'emploi, elle doit être laissée à température ambiante pendant 45 minutes avant l'injection. Ce médicament s'administre par voie sous cutanée, dans la cuisse ou l'abdomen (excepté dans la zone de 5cm autour du nombril). L'auto-injection est autorisée après accord du médecin et formation du patient. Une injection dans la partie supérieure du bras est également possible par une tierce personne. Pour la dose initiale de 600mg, il faut administrer successivement deux injections de **Dupixent** 300mg dans des sites d'injections différentes. L'association à une corticothérapie locale n'est pas nécessaire. (71) Il faut envisager un arrêt du traitement, si il n'y pas d'amélioration significative au bout de seize semaines de traitement.(59)

Figure 1 - Description de la seringue de DUPIXENT

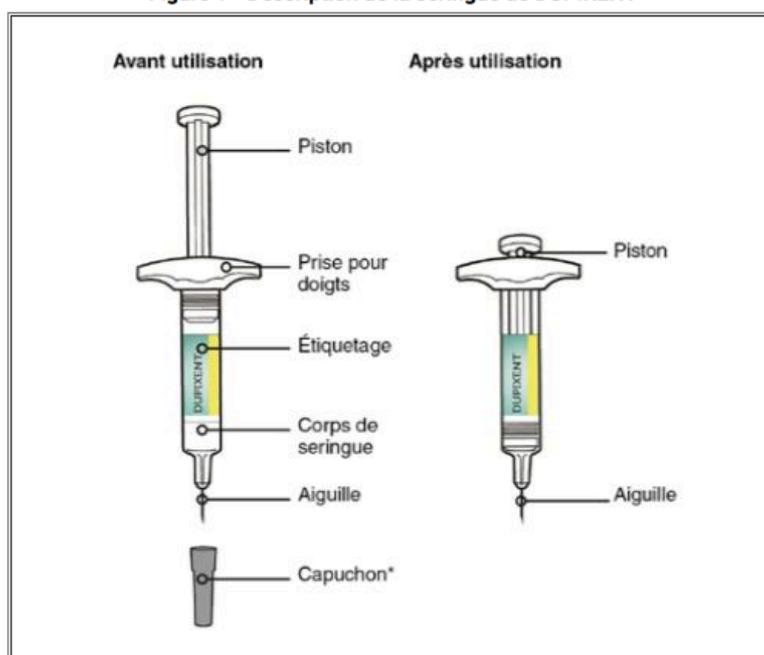


Figure 37 : Description de la seringue de Dupixent (54)

Depuis 2020, le périmètre de remboursement et d'agrément aux collectivités territoriales concernant le **Dupixent** s'est élargi. Ainsi, **Dupixent** 200mg et 300mg est désormais remboursé :

- À partir de 12 ans, dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez l'adolescent qui nécessite un traitement systémique
- A partir de 6 ans, dans le traitement de la dermatite atopique sévère uniquement, chez des enfants qui nécessitent un traitement systémique

Chez les enfants de 6 ans à 11 ans, le schéma posologique est défini en fonction du poids du patient.

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 60 kg	300 mg (une injection de 300 mg) au jour 1, puis 300 mg au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines)*, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines)

Figure 38 : Schéma posologique pour les enfants de 6 ans à 11 ans (72)

2.2.3.4 Conservation

Le **Dupixent** se conserve au réfrigérateur entre 2 et 8°. Si cela est nécessaire, le traitement se garde à une température ne dépassant pas les 25° pendant 14 jours au maximum.(71)

2.2.3.5 Effets indésirables

Les effets indésirables sont bien moins nombreux qu'avec les immunosuppresseurs, car le mode d'action de ce médicament est beaucoup plus ciblé.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés vont être : des réactions au niveau du site d'injection, une conjonctivite, une blépharite ou encore un herpès buccal. Des céphalées ou encore une hyperéosinophilie sont également fréquentes.(73)

2.2 Traitements par voie orale

2.2.1 Immunomodulateur par voie orale : ciclosporine

La ciclosporine a été découverte dans les années 1970 comme un immunosuppresseur efficace des lymphocytes T et de la production d'IL-2. Initialement, utilisée comme antirejet chez les receveurs de greffe, ses avantages thérapeutiques ont été étendus et ont été prouvés dans plusieurs maladies cutanées à médiation cellulaire C'est un inhibiteur de la calcineurine, enzyme impliqué dans la translocation nucléaire de NF-AT, facteur de transcription essentiel dans l'IL-2. Le blocage de la synthèse d'IL-2 entraîne une inhibition de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T, et donc une inhibition de la synthèse de cytokines. (74)

Le traitement est indiqué dans les formes sévères de psoriasis et de dermatite atopique. Chez l'enfant, sa prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM) peut s'envisager au cas par cas dans des formes sévères. Il s'agit d'un traitement à prescription restreinte : il doit être obligatoirement prescrit par un médecin hospitalier. Les ordonnances de renouvellement peuvent être prescrites par les médecins de ville, mais chaque ordonnance de renouvellement doit être présentée au pharmacien, accompagnée de la prescription hospitalière initiale, valable 6 mois. (75) Il est commercialisé sous forme de capsules ainsi qu'en solution buvable sous le nom de « **Néoral** ».(76)

Par voie orale, la ciclosporine est la seule à avoir une indication en France. La posologie est de 2,5 à 3,5 mg/kg/j en deux prises quotidiennes de façon continue sur six mois, voire un an.

Une surveillance particulière de la tension artérielle et de la fonction rénale est nécessaire car ce traitement entraîne des effets indésirables non négligeables comme une hypertension artérielle, une dysfonction rénale et un risque d'infections augmenté.(59)

Le problème majeur de ce traitement est la rechute après l'arrêt du traitement. Certains conseillent de faire des doses plus faibles pendant un temps beaucoup plus long afin d'éviter ce phénomène de rebond.

2.2.2 Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un analogue de l'acide folique, qui est parfois prescrit hors AMM dans la DA, lorsque le patient va être résistant aux traitements. Par manque de données, son utilisation se limite aux adultes, et n'est pas appropriée chez les enfants ou les adolescents. (59)

2.2.3 L'azathioprine

Cette molécule « **Imurel** » se prescrit hors AMM, en cas de dermatite atopique sévère et d'échec à la ciclosporine. La posologie est de 1 à 3mg/kg/j, en une prise quotidienne. Un bilan sanguin est nécessaire avant l'instauration de ce traitement, (59) car ce dernier peut engendrer une myélotoxicité, ce qui signifie une atteinte de la moelle osseuse avec une altération de la formulation sanguine. (77)

2.2.4 Les inhibiteurs des janus kinases

Les inhibiteurs des Janus kinases constituent une nouvelle classe de traitement dans le cadre de la dermatite atopique. En France, trois molécules sont commercialisées : abrocitinib, baracitinib et upadacitinib.

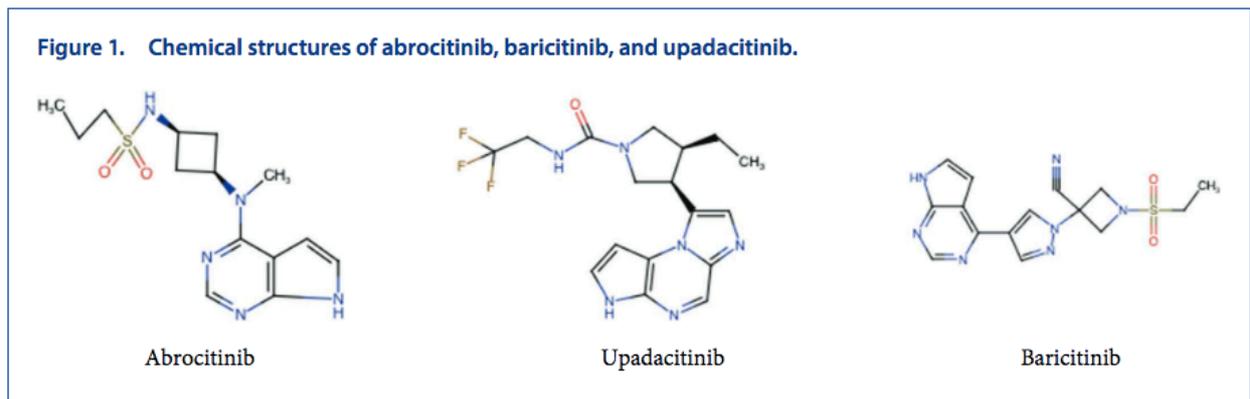


Figure 39 : Structures chimiques des Janus kinases (65)

2.2.4.1 Mode d'action des inhibiteurs de JAK Kinase

Ils ciblent des enzymes appelés Jak kinases. Ils agissent simultanément dans plusieurs voies inflammatoires : ces dernières voies hyperactives sont responsables de l'inflammation dans la DA.(78)

La voie de signalisation JAK/STAT a été associée au développement de la dermatite atopique car elle module plusieurs voies immunitaires impliquées dans sa pathogénèse, telles que celles associées aux cellules T helper Th1, Th2, Th17 et Th22. En effet, la majorité des cytokines impliquées dans la dermatite atopique utilisent la voie des JAK kinases.

Cette voie implique une cytokine circulante telle qu'un interféron gamma (IFN γ) ou une interleukine (IL) qui se lie à son récepteur membranaire cellulaire, déclenchant un changement de conformation avec recrutement et activation des JAK. Deux JAK actives et combinées ont la capacité de phosphoryler davantage les protéines STAT : cela induit leur dimérisation et leur translocation ultérieure dans le noyau. Il existe 4 protéines JAK différentes : JAK 1, JAK 2, JAK 3 et TYK2 et sept protéines STAT distinctes. JAK 1 est essentiel pour le facteur de stimulation des colonies de granulocytes, de cellules souches et d'interférons. L'activation de JAK induit la migration cellulaire, la différenciation la prolifération cellulaire et l'apoptose. Par conséquent, l'inhibition thérapeutique des protéines JAK-STAT par des inhibiteurs entrave la fonction des cellules immunitaires en détachant les cellules des effets des cytokines. Par conséquent, les inhibiteurs de JAK exercent des effets immunomodulateurs et antiprolifératifs.(79)

2.2.4.2 Prescription et modalités d'emploi

Ce sont des médicaments à prescription restreinte : ils ne peuvent être prescrits que par certains spécialistes, et la première ordonnance doit être faite à l'hôpital. Pour être prise en charge par l'assurance maladie, la prescription doit être faite sur une ordonnance particulière : médicament d'exception.

Un dépistage de la tuberculose et de l'hépatite B est obligatoire avant de débiter le traitement.(80)

2.2.4.3 Effets indésirables

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on note les infections et une hyperlipidémie. (80)

2.2.5 Antihistaminiques (anti H1)

Les antihistaminiques utilisés par voie orale, conviennent en cas de prurit important et en traitement de courte durée. Ils n'ont pas démontré d'efficacité sur l'eczéma, mais peuvent diminuer le prurit et avoir un effet sédatif. A cette fin, on utilisera plutôt les antihistaminiques de première génération connus pour leurs effets sédatifs tels que le diphenhydramine ou le cyproheptadine.(81)

2.3 Thérapies alternatives

2.3.1 Probiotiques

La dermatite atopique est associée à ce que l'on appelle un dysbiose, c'est-à-dire, état de déséquilibre et une perte de la diversité de la flore microbienne de la peau.

La théorie de l'hygiène est confortée à la composition du microbiote intestinal d'un patient atopique. En effet, la diminution à la fois quantitative et qualitative des microbes colonisant l'intestin, avec notamment les entérocoques et les bifidobactéries peut conduire à ce

déséquilibre et modifie le développement du système immunitaire normal, ce qui va conduire à l'apparition des manifestations atopiques.

Il existe de nombreux probiotiques disponibles en officine avec de nombreux laboratoires différents : Nutergia, Aragan, Pilège ...(20)

2.3.2 Cures thermales

Les propriétés bienfaitrices des eaux minéralisées des stations thermales sont connues depuis l'Antiquité. Le thermalisme est une des plus anciennes disciplines médicales, porté par une tradition millénaire. La cure s'articule sur un programme de soins quotidiens dispensés pendant trois semaines en station thermale.

En dermatologie, l'hydrothérapie est particulièrement adaptée puisque l'eau thermale s'applique directement sur les lésions. (82)

Les patients atteints de dermatite atopique peuvent bénéficier d'une cure thermale à visée dermatologique. Pour le patient atopique, l'eau est une thérapeutique de choix : elle décape, assèche, désenflamme, assouplit et cicatrise ses lésions. L'eau thermale est une eau de source naturellement minéralisée dont la composition permet une utilisation thérapeutique.

Il existe en France, de nombreux centres de cures, et les eaux thermales se distinguent par leurs propriétés physiques et chimiques. La variété des éléments qui composent leurs eaux diffère, leurs pH différent, leurs charges minérales différent également.

Des soins hydrothermaux généraux (bains, douches et massages) et des soins locaux seront appliqués durant la cure.(83)

A l'issue de la cure, la majorité des patients ressentent un mieux : moins de croûtes et de suintements avec une peau moins sèche et qui démange moins. Ces soins sont homologués et pris en charge par les caisses d'assurance maladie. Fondées uniquement sur l'eau et son limon, les cures comportent plusieurs techniques :

- Les bains en baignoire avec ou sans hydro massage : cela permet une action relaxante hydratante et émolliente
- La douche générale à jets multidirectionnels
- La douche filiforme : elle assure un massage profond du derme et un assouplissement de l'épiderme. Elle permet une déterision délicate et une action décapante et antiprurigineuse

- Les pulvérisations locales ou générales brumisantes

Les séances sont suivies d'un temps de repos en situation allongée, généralement dans un environnement apaisant et calme. (82)

2.3.2.1 Focus sur l'eau thermale de La Roche Posay (LRP)

L'eau thermale La Roche Posay présente en doses significatives du sélénium (40 à 60 microgrammes/l), oligoélément reconnu indispensable à la vie depuis 1970. Ce dernier entre dans la composition de nombreuses enzymes et protéines et a pour rôle fondamental d'intervenir dans le métabolisme cellulaire. Il va avoir un rôle de régulateur du système immunitaire. La silice présente dans l'eau thermale a pour rôle d'apaiser l'épiderme. Les bicarbonates et le calcium, quant à eux sont des éléments nutritifs essentiels au renouvellement de la peau. (84)

2.3.3 Rayons ultraviolets

L'utilisation des ondes lumineuses comme thérapie médicale a commencé dans les années 1980. La définition de la photothérapie dérive du grec « thérapie par la lumière » et fait référence à une technique thérapeutique basée sur l'effet bénéfique des ondes lumineuses. L'utilisation de la photothérapie en dermatologie a commencé en 1890.(85)

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de la photothérapie dans la dermatite atopique. Plusieurs formes de luminothérapie sont bénéfiques pour le contrôle de la maladie et des symptômes y compris : la lumière naturelle, la lumière ultraviolette B (UVB) à bande large et étroite, la lumière ultraviolette A (UVA), la lumière topique, lumière ultraviolette A et B.

L'effet bénéfique du soleil lors de la dermatite atopique s'explique en partie par l'effet immunosuppresseur des UV sur la peau. Cet effet passe principalement par la destruction des cellules de Langerhans. Ceci s'accompagne d'un effet anti-inflammatoire efficace dans les dermatoses inflammatoires. Ceci explique l'évolution favorable de la dermatite atopique durant l'été. Cette amélioration peut conduire à l'utilisation de rayons UV artificiels durant l'hiver qu'il s'agisse de puvothérapie ou d'UVB. En raison de la chronicité de la dermatite atopique et du risque carcinogène des rayons ultraviolets chez l'enfant, il est préférable de ne pas utiliser ces traitements avant la puberté. Par ailleurs chez l'adulte, il est important de

quantifier les doses utilisées pour ne pas dépasser un certain seuil, en particulier chez les sujets à phototype clair. Lors d'une poussée importante de dermatite atopique, et notamment en hiver, cette dernière pourra être contrôlée par une dizaine de séances de photothérapie. Cette thérapie représente un traitement de deuxième intention, après échec des traitements de 1^{ère} intention (stéroïdes topiques, inhibiteurs calciques et émoullissants). La photothérapie peut s'utiliser comme traitement d'entretien chez les patients atteints de maladies chroniques. Le traitement de photothérapie doit être sous la direction d'un médecin. La modalité d'éclairage sera déterminée par des facteurs tels que le coût, le type de peau, les antécédents de cancer de la peau et l'utilisation de médicaments photosensibilisants. (86)

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés tels que les dommages actiniques, les érythèmes, les prurits, les sensations de brûlures et les picotements. Les conséquences moins courantes de la lumineothérapie peuvent être : le cancer de la peau autre que le mélanome, le mélanome et les éruptions photosensibles (en particulier la lucite polymorphe).

2.3.4 Homéopathie

Les débuts de l'homéopathie remontent à plus de 200 ans, et il a fallu attendre les années 1990 pour découvrir les premières études d'efficacité dans la DA.

L'homéopathie a été fondée en 1796 par le médecin allemand Samuel Hahnemann. Elle repose sur trois grands principes :

- le principe de similitude qui consiste à traiter une maladie en administrant au patient des doses extrêmement diluées d'une ou plusieurs substances, qui, à plus fortes doses auraient provoqué chez ce patient les mêmes symptômes
- le principe d'individualisation qui vise à tenir compte de la personne dans sa globalité, en incluant notamment son rythme de vie, le tempérament du malade..
- le principe de dilution infinitésimale : à partir d'une substance active en utilisant la méthode CH, on dilue cette souche dans 99 fois son volume de liquide ou de poudre (87)

L'homéopathie est utilisée par de nombreux patients, et rarement seule pour qu'un bénéfice puisse lui être imputé avec certitude. (18)

Parmi les nombreuses souches utilisées, nous trouvons Arsenicum album, Natrum sulfuricum ou encore Arsenicum iodatum.(88)

2.4 Prévention

La prévention constitue une place très importante dans la prise en charge de la DA.

2.4.1 Hygiène

Afin de favoriser une meilleure prise en charge des peaux atopiques, des mesures d'hygiène sont indispensables.

Il est recommandé de couper les ongles courts, afin de réduire les lésions de grattage et les risques de surinfection, mais aussi de sécher délicatement la peau en tamponnant avec une serviette en coton.

Les bases lavantes utilisables vont être les pains surgras sans savon, les gels moussants sans savon et les huiles de bain sans savon, et de préférence sans ajouts de parfums.

Les crèmes émoullientes doivent généralement être utilisés 2 fois par jour, mais idéalement à chaque fois que la peau se trouve au contact de l'eau.(23)

Nous allons approfondir cette partie sur les émoullients dans la partie 3.



Figure 40 : Gestes à éviter et à adopter chez les patient atopique (23)

2.4.2 Habillement des patients atopiques

Afin de ne pas exposer les zones irritées, il faut plutôt choisir des chemises à manches longues ainsi que des pantalons. Le coton doit être toujours préféré aux matières synthétiques qui

vont souvent être à l'origine de démangeaisons. Il est important de ne pas trop couvrir l'enfant, la chaleur favorisant le prurit. Le port de bijoux fantaisie en métaux comme le chrome ou le nickel est également proscrit chez les personnes atteintes de DA, plus susceptibles que d'autres de déclencher un eczéma de contact.(23)

2.4.3 Environnement des patients atopiques

Au printemps ou au début de l'été, pendant la période de pollinisation, il faut éviter les activités extérieures prolongées et fermer les fenêtres durant les jours secs et chauds. Au contraire il faut ouvrir les fenêtres pour aérer tôt le matin ou dans la nuit.

En cas d'activité sportive, il faut toujours prévoir des vêtements de rechange, afin de ne pas rester toute la journée dans un environnement humide : la transpiration déclenchant des poussées.

Dans l'habitation et notamment dans la chambre, des draps en coton, des couvertures, des couettes et des rideaux lavables doivent être privilégiés. La moquette, les matelas en laine, les coussins et les couettes en plumes sont à éviter. La chambre doit être fraîche et aérée.(23)

2.4.4 Alimentation des patients atopiques

Le régime d'éviction alimentaire n'est pas nécessaire sauf si l'allergie alimentaire a été déterminée par un médecin.(23)

PARTIE 3 : Importance des émollients dans la prise en charge de la dermatite atopique

Les émollients représentent une stratégie importante de prévention dans la dermatite atopique. Ils sont en effet le traitement pilier des affections cutanées dans le cadre de la prévention secondaire. Ils occupent une place particulière car ils se situent à la croisée du produit cosmétique et du médicament à usage local. Il est donc important de rappeler au patient que leur utilisation doit obéir à certaines règles. (89)

Selon une enquête menée par l'Association française de l'eczéma, 70% des patients atopiques ont des difficultés pour choisir un émollient qui leur convient. Les principaux critères de choix sont la texture (pour 71%), le prix (41%) et la composition (35%). Les conseils du dermatologue et du pharmacien sont cités respectivement par 61% et 35% des répondants.(90) Ainsi, il est primordial pour le pharmacien de connaître le mécanisme d'action des émollients ainsi que la composition de ceux proposés en officine pour conseiller au mieux le patient.

3.1. Facteurs clés dans l'hydratation

Les avancées récentes dans la connaissance de l'hydratation de la peau ont permis de développer de nouvelles formulations qui répondent spécifiquement aux mécanismes physiopathologiques de la xérose.

3.1.1. Natural moisturizing factor NMF

Les effets de l'hydratation de la peau par les NMF proviennent du catabolisme de la filaggrine. Ainsi, les NFM sont réduits dans la dermatite atopique suite à une réduction de la production de la profilaggrine. Le rôle des NFM est de maintenir dans la couche cornée une hydratation adéquate qui permettra de maintenir l'élasticité de la peau et, ainsi, la protéger contre les dommages et permettre aux enzymes hydrolytiques de fonctionner de manière optimale dans le processus de desquamation. Ce sont de véritables fixateurs d'eau présent dans les cornéocytes.(91) Les NFM se composent d'acides aminés libres et dérivés d'acides aminés comme l'acide pyrrolidone carboxylique (APC), l'acide urocanique, de sucres inorganiques, l'acide lactique et l'urée. La réduction des taux des NMF est directement corrélée aux diverses

anomalies de la couche cornée qui peuvent apparaître sous différentes formes : xérose, desquamation ou encore des fissures que l'on peut retrouver chez les patients atteints de DA. Dans la DA et la xérose, les taux des NMF sont donc réduits.(92) Il est donc possible de compenser ce déficit en NFM par l'application cutanée de ces précurseurs : APC, urée, lactates. Il a été prouvé que l'ajout de l'urée ou de son précurseur l'arginine permet de corriger ce déficit en urée chez les patients atteints de DA. De plus, l'urée stimule l'expression de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse de céramides et la formation de la barrière tout comme l'aquaporine-3 (AQP-3). Les crèmes contenant du lactate préviennent la réapparition des symptômes de la peau sèche par rapport aux autres. En effet, l'acide lactique agit en stimulant la synthèse de céramides dans la couche cornée.(92)

3.1.2. Céramides et barrière lipidique

Les trois principaux groupes de lipides dans la couche cornée sont les céramides, les acides gras libres et le cholestérol. La synthèse de lipides se produit dans la couche granuleuse où les corps lamellaires se forment avant de migrer dans la couche cornée.

Il existe au moins 9 classes de céramides dans la couche cornée humaine. Les céramides sont des lipides complexes appartenant à la famille des sphingolipides.(93) Chimiquement un céramide est constitué d'une base à longue chaîne appelé sphingosine et d'un acide gras.

Les lipides de la couche cornée se composent de 50% de céramides, 25% de cholestérol, et 15% sont des acides gras libres. Les céramides vont jouer un rôle majeur dans le rôle de la barrière de la peau, ce qui empêche la perte en eau. Ces céramides diminuent dans la DA. (92)

3.1.3. Les aquaporines

Les aquaporines (AQP) sont une famille de canaux responsables du transport de l'eau. Chez les mammifères, on a identifié 13 aquaporines avec des différences liées aux capacités de transport, leur localisation et leur fonction. L'aquaporine 3 est la plus abondante et est située dans la membrane plasmique des kératinocytes de l'épiderme. C'est une aquaglycéroporine, c'est-à-dire qu'elle transporte à la fois de l'eau et du glycérol. Elle va transporter le glycérol dans la couche cornée, où il va agir comme humectant endogène. Le glycérol attire l'eau avec lui, ce qui va créer un effet réservoir et augmenter la capacité de la peau de rétention d'eau.

L'expression de l'AQP 3 va diminuer avec le vieillissement, l'exposition solaire mais aussi dans les lésions psoriasiques. Différents constituants vont permettre de stimuler la synthèse d'AQP 3 : le byakkokaninjinto à base de plantes médicinales, un extrait de l'écorce de *Piptadenia colubrina* et un extrait d'*Ajuga turkestanica*. Même l'urée est un élément clé pour stimuler l'expression de l'aquaporine. (92)

Nous aborderons un peu plus tard les émoullients disponibles en officine et nous verrons qu'ils contiennent généralement dans leur composition un ou plusieurs facteurs d'hydratation cités ci-dessus.

3.2 Définition

Les termes « émoullients » et « crèmes hydratantes » sont aujourd'hui souvent utilisés en tant que synonymes comme tendent à l'être en anglais les termes « emollients » et « moisturizers », alors que leur sens est initialement bien différent.

Étymologiquement, émoullient, du latin « emolliens » du verbe emollire (amollir), représente une substance destinée à relâcher les tissus, cutanées ou muqueux, et principalement l'épiderme. On les confond souvent à tort, avec les hydratants. Alors que la définition de l'hydratant, quant à elle, repose sur une substance capable de fixer l'eau aux cornéocytes.(94)

Cette distinction permet d'aborder les principales classes que sont les occlusifs, les humectants et les émoullients proprement dits.

Occlusifs (filmogènes)	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrocarbures : • Lanoline • Huiles végétales : • Cires : • Céramides • Alcools gras • Chlorure de sodium • Silicone • Huiles animales 	<ul style="list-style-type: none"> – Vaseline – Paraffine – Amande douce – Karité – Avocat, onagre, jojoba... – Blanc de baleine – Cire d'abeille...
Humectants	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoaminoacides, glycérine • Urée • Acide pyrrolidone carboxylique • Lactate de sodium • Acide lactique • Polyols, propylèneglycol, • Acides de fruits 	
Émoullients	<ul style="list-style-type: none"> • Collagène • Kératine • Élastine 	

Figure 41 : Les composants communs des produits émoullients, par classe (89)

- Les occlusifs aussi appelés filmogènes ou encore produits anti-déshydratants sont des corps hydrophobes qui s'opposent physiquement à l'évaporation transépidermique. Certains d'entre eux vont avoir une action intercornéocytaires comme les céramides, les acides gras et le cholestérol.(89)
- Les humectants sont en revanche des corps hydrophiles qui fixent l'eau (pouvoir hygroscopique) permettant ainsi à la couche cornée d'en être saturée. L'urée et l'acide lactique en font partie, mais ont également d'autres propriétés comme une action kératolytique pour l'urée et le maintien du pH acide pour l'acide lactique.
- Les émoullients proprement dits remplissent les espaces intercornéocytaires sans véritables action filmogène de surface.(89)

Ainsi, les produits émoullients incluent des occlusifs, des humectants et des émoullients

proprement dit.

Traditionnellement, les émoullients se définissent donc comme des topiques composés de substances dites « véhicules », ce qui signifie : « dépourvu de principe actif ». Généralement, ils contiennent une phase hydratante (qui favorise l'hydratation de la couche cornée comme l'urée ou le glycérol) et une phase occlusive (qui va réduire l'évaporation comme la vaseline). Récemment, la commercialisation d'« émoullients » non médicamenteux (aussi appelés « émoullients plus ») contenant des ingrédients actifs a adouci la distinction entre émoullients et les médicaments topiques. Tout au long de cette ligne directrice, les émoullients « plus » sont définis comme des formulations topiques contenant des substances de type « véhicule » et des substances actives supplémentaires non médicamenteuses. (95) Nous verrons la réglementation de ces produits dans un second temps.

Dans leur grande majorité, les produits disponibles sont composés d'eau, d'occlusifs et d'humectants plus ou moins associés à des agents tensio-actifs qui permettent de diminuer la tension superficielle du stratum corneum. D'autres composants viennent compléter la formule de chaque produit, en particulier des conservateurs, des parfums, des protéines considérées comme anti-inflammatoires ou antiprurigineuses (avoine, blé...). Ces produits se présentent sous diverses formes galéniques que l'on verra plus tard. (89)

Si les émoullients peuvent être utilisés à la phase aiguë et sont destinés aux zones de xérose, c'est qu'ils représentent majoritairement un traitement adjuvant de l'eczéma. En agissant au niveau de la xérose, ces émoullients facilitent la restauration de la fonction barrière de la peau.

En 2004, la conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant, affecte aux émoullients une bonne place dans le traitement des poussées de dermatite atopique juste derrière les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine.

Ces émoullients sont de nature chimique différente et peuvent être plus hydrophiles (soluble dans l'eau) avec un aspect léger et qui ne collent pas ou plus lipophiles (solubles dans l'huile) avec un aspect plus épais et gras. (96)

3.3 Réglementation et prise en charge

Les émollients sont difficiles à classer juridiquement. Ce sont les laboratoires qui les commercialisent qui vont décider du statut de ces derniers. Dans la majorité des cas, les émollients sont considérés comme des dispositifs médicaux.

3.3.1 Définition et réglementation

Les émollients sont donc majoritairement soumis à la réglementation des dispositifs médicaux.

Un dispositif médical (DM) est un produit de santé, encadré par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). On entend par « dispositif médical » tout instrument, appareil, équipement, produit (à l'exception des produits d'origine humaine) ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans le fonctionnement de ce dispositif. Ce dernier est mis en place par le fabricant et, est destiné à l'homme, à des fins médicales ; son action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques.

Sa mise sur le marché est règlementée et conditionnée par l'obtention d'un marquage CE.(97) Les dispositifs médicaux sont classés en fonction du risque lié à leur utilisation (classe I à III en fonction du risque croissant). La classification d'un dispositif médical relève de la responsabilité du fabricant, selon la finalité médicale revendiquée du dispositif. (98)

Toutefois, il est important de rappeler que les émollients peuvent aussi être considérés comme des produits cosmétiques. La frontière peut être fine entre produits cosmétiques et dispositifs médicaux (DM).

3.3.2 Prise en charge

Les émollients ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie, à l'exception du générique du **Dexeryl**, qui lui possède une autorisation de mise en place sur le marché (AMM), du dispositif médical **Atopiclair** et des préparations magistrales remboursables (PMR), en l'absence d'équivalent disponible.(99)

3.4 Galénique et posologie des émollients

3.4.1 Galénique

Il existe de nombreuses galéniques pour les émollients, disponibles en officine.

Nous disposons principalement de laits, de crèmes, de pommades, de baumes et de cérats.

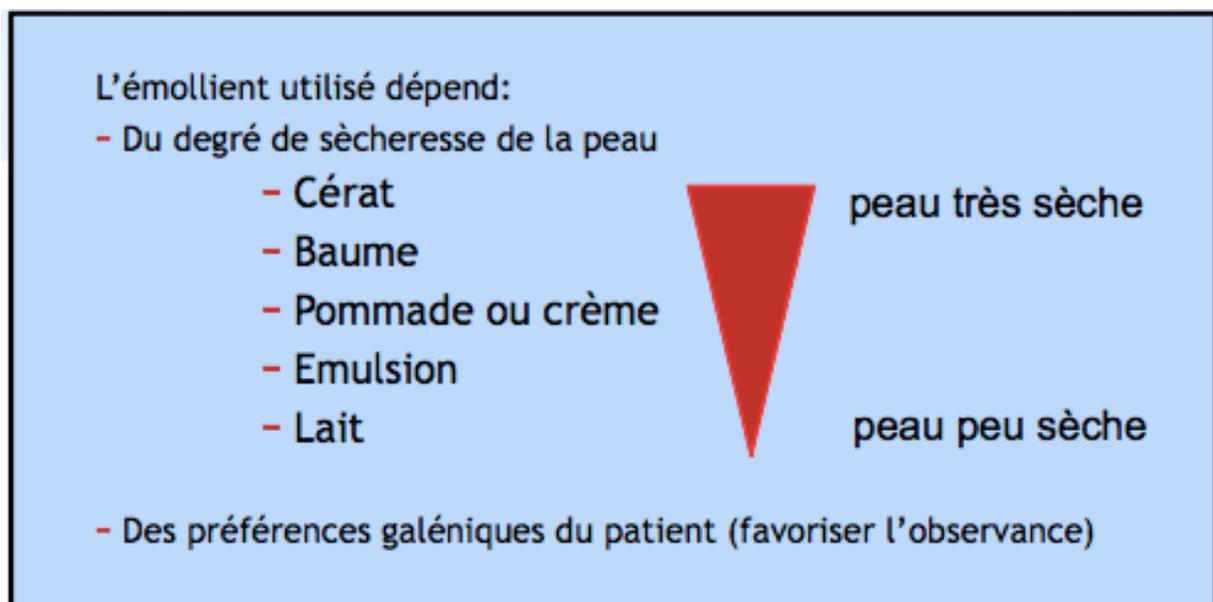


Figure 42 : Choix de l'émollient selon la sécheresse de la peau (100)

Il est important de préciser que la terminologie galénique diffère de la terminologie marketing. Tout est émulsion.

Les formes « crèmes » et « fluides » ne signifient rien galéniquement parlant, il s'agit en fait d'émulsions. La forme « crème » évoque une émulsion riche tandis que la forme « fluide » évoque une émulsion légère. Une émulsion correspond à la dispersion d'un liquide dans un autre liquide, non miscibles sous forme de gouttelettes.(96)

Il existe 2 types d'émulsions :

- Huile dans eau H/E: les gouttes d'huiles sont en suspension dans l'eau (phase

aqueuse) : l'eau forme la phase continue ce qui lui confère ses propriétés hydratantes, d'où le nom de phase aqueuse continue

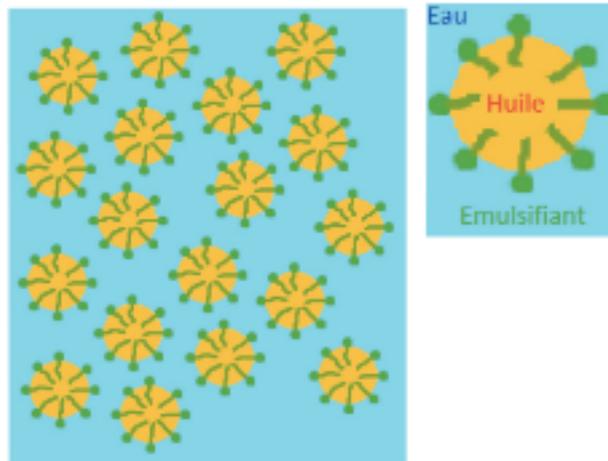


Figure 43 : Emulsion huile dans eau (96)

- Eau dans l'huile E/H: les gouttes d'eau (de la phase aqueuse) sont enfermées dans l'huile (phase huileuse) formant un film continue. Un film lipidique se crée sur la peau d'où les propriétés de rémanence et d'effet « barrière »

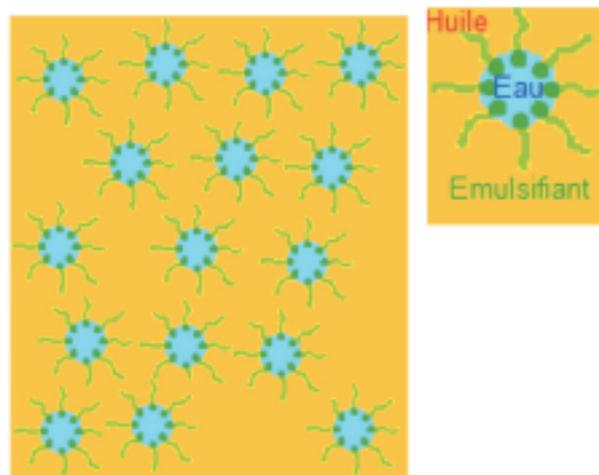


Figure 44 : Emulsion eau dans huile (96)

La différence entre E/H et H/E ne se voit pas de façon macroscopique ou microscopique. Ces galéniques se différencient par leur pouvoir d'étalement, l'agrément et la sensation qu'elles procurent.

Les H/E seront plus faciles à étaler, elles glissent plus, vont donner une sensation plus aqueuse,

plus « mouillée », plus légère en fonction de leur compositions, que les E/H qui elles, nécessitent plus de massages pour les faire pénétrer et donnent une sensation de d'huile sur la peau avec un aspect « lourd » sur la peau.

Ainsi, parmi ces émulsions, on trouve par ordre décroissant de richesse lipidique : les baumes, les eaux dans huile E/H, les huiles dans eau H/E.(96)



Figure 45 : Gradient de pouvoir nutritif (77)

Pour des textures légères (lait, émulsion) : on privilégie des émulsionnants qui donneront des textures légères ou gélifiants, avec un taux de phase grasse de 5 à 15% composés d'émollients au toucher léger, non gras et non huileux. Ainsi, on évite les glycols ou les huiles de type vaseline.

Pour des textures riches (crème, baume) : on opte pour des émulsionnants plus cireux avec lesquels on introduit des émollients avec un toucher gras, riche et huileux (type beurre de karité, huile d'onagre, dérivé paraffinique...) Le pourcentage de ces phases grasses peut atteindre jusqu'à 50% de la composition du produit. (96)

On va donc retrouver plusieurs textures :

- Le lait : qui possède une texture fluide, non grasse ce qui permet un étalement plus facile sur l'ensemble du corps sans laisser de résidus gras. Le produit pénètre facilement et rapidement
- La crème : avec une consistance beaucoup plus épaisse et consistante. Elle est plus adaptée aux peaux sèches à très sèches et sont donc à privilégier chez les patients atopiques
- Le baume : qui est une texture très riche avec un taux d'agents nutritifs et d'huile important. Les baumes vont être plus rémanents que les crèmes.
- Le cérat aussi appelé « cold cream » : à l'origine, il s'agit de produit anhydre, c'est-à-dire sans eau, mélange monophasé homogène de corps gras liquides, pâteux et

solides miscibles entre eux (cire, beurre, huile). Au fur du temps, ces cérats ont évolué et on a introduit de l'eau distillée de fleurs ou autre pour obtenir le « cérat de Galien », puis une version plus moderne appelée « Cold cream ». Ces produits sont donc très riches, gras avec un pouvoir d'étalement plus restreint, d'où leur utilisation sur des petites zones.(96)

3.4.2 Posologie

L'émollient s'applique sur une peau propre au minimum 1 fois par jour, voire 2 fois par jour (matin et soir) en cas de xérose intense. L'application se fait après les soins dermocorticoïdes s'il y en a, en évitant les zones lésées. Il faut utiliser une quantité généreuse de produit pour ne pas avoir à frotter la peau. Il est important de chauffer le produit dans le creux des mains avant de l'appliquer en massage doux, en commençant par les jambes, des chevilles vers les cuisses, et de l'arrière vers l'avant. Puis on poursuit par les bras, des poignets aux aisselles. Enfin, on termine avec le visage et les pieds.(101)

Il est important de rappeler au patient de bien se laver les mains avant l'application d'émollients.(89)

3.5 Mode d'action des émollissants et intérêt dans la DA

3.5.1 Mécanisme d'action des émollissants

Afin d'augmenter l'hydratation de la surface cutanée, il faut augmenter la fixation de l'eau lors de son passage au niveau de la couche cornée et diminuer son évaporation. Ainsi, pour augmenter la fixation de l'eau par la couche cornée, il faut utiliser des substances hygroscopiques et hydrophiles qui permettent de capter l'eau lors de sa fuite transépidermique et à partir de l'humidité atmosphérique. Ces molécules doivent être capables de se fixer à la couche cornée ou d'y pénétrer. Les plus classiques sont le glycérol, l'urée, divers acides aminés, les mélanges d'hexoses ou de pentoses, l'acide lactique ou encore le lactate de sodium.(91)

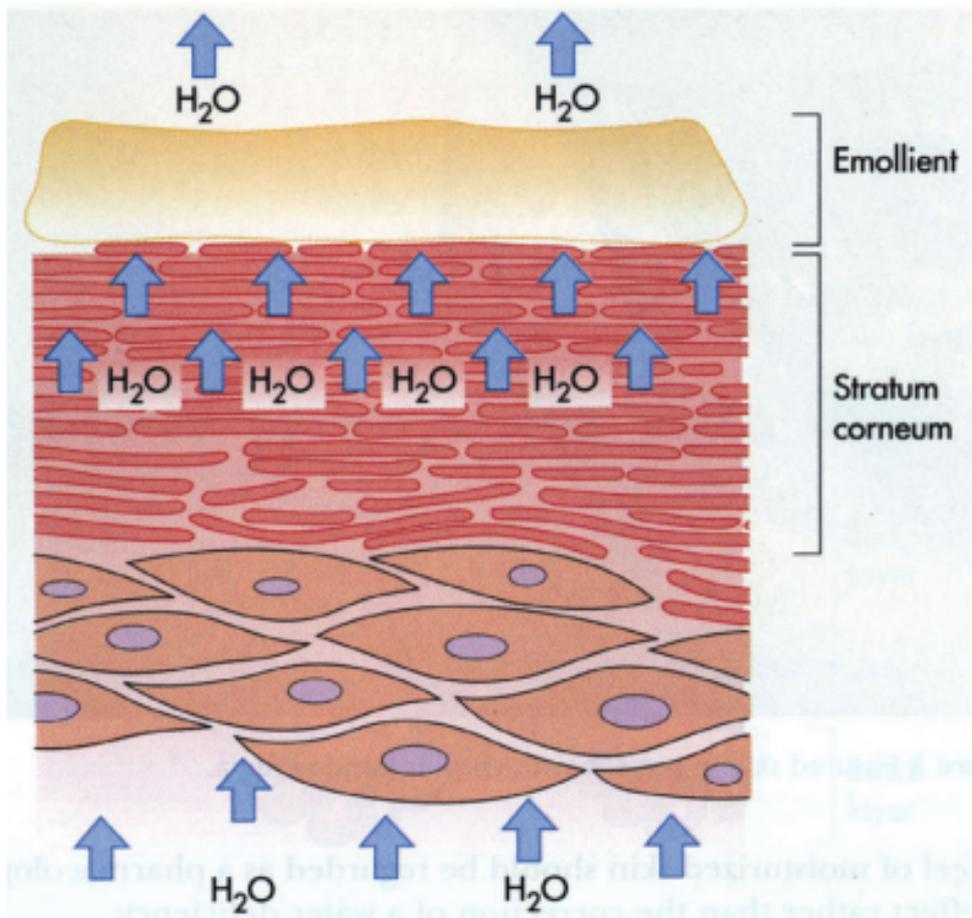


Figure 46 : L'application d'un émollissant à effet filmogène sur la peau va retenir l'eau dans le stratum corneum (76)

Afin de retenir l'eau, on utilise des filmogènes hydrophiles qui forment un réseau hydraté en surface, ce qui permet de réguler la perte insensible d'eau (PIE). Les plus fréquemment utilisés sont le collagène, l'acide hyaluronique et l'élastine.

Pour obtenir un effet occlusif, ce sont les agents filmogènes lipophiles ou hydrophobes qui vont être utilisés. Les hydrocarbures comme la vaseline ou la paraffine, ou encore les cires végétales ou animales, les huiles, les silicones sont des exemples fréquemment utilisés.

Les correcteurs du ciment lipidique intercornéocytaires comme les céramides, les phospholipides, l'acide linoléique ou encore les alpha et beta-hydroxyacides permettent également de retenir l'eau en profondeur.(91)

Pour évaluer l'efficacité d'un soin émollissant, il est désormais possible de mesurer aisément cette PIE à l'aide d'un tewamètre (tewa : transepidermic water loss) ou d'un cornéomètre, et

il a été démontré que cette mesure est inversement proportionnelle à la teneur résiduelle en eau du stratum corneum. Pour une peau atopique, la perte en eau est de l'ordre de 18g/m²/heure contre 5gr/m²/heure pour une peau normale.(96)

3.5.2 Intérêt dans la DA

Nous le savons, la barrière cutanée est depuis quelques années un centre d'intérêt majeur dans la DA. L'hypothèse serait que le renforcement de la barrière cutanée chez des patients atopiques pourrait permettre d'optimiser le traitement et la prévention de la DA.

Comme expliqué précédemment, les malades atteints de dermatite atopique ont une altération de la barrière cutanée qui s'explique cliniquement par la xérose.

Ainsi, on comprend pourquoi les émoullients constituent une thérapie de fond, et peuvent même être suffisants à eux seuls dans les formes bénignes. Leur action vise donc à restaurer l'intégrité de la barrière cutanée, luttant ainsi contre la xérose et réduisant les démangeaisons.

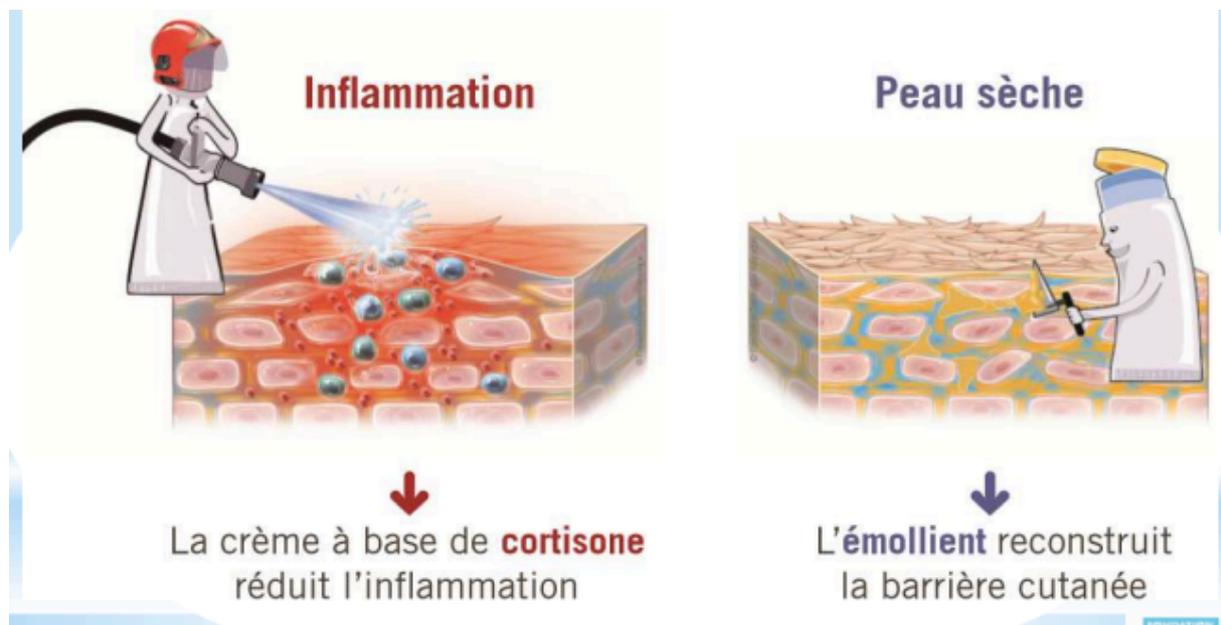


Figure 47 : Importance du traitement corticoïde associé au traitement émoullient (9)

L'utilisation quotidienne régulière de l'émollient prolonge l'intervalle entre les poussées et atténue l'intensité des phases aiguës avec un effet d'épargne des stéroïdes. L'utilisation d'émollients dès la naissance, pourrait contribuer à la prévention de la dermatite atopique chez les enfants comme le montrent des études prospectives.(95) (étude de Horimukai et al et étude de Simpson)

De plus, deux études publiées en 2014, ont indiqué que l'application quotidienne d'un émollient à la naissance pourrait diminuer de moitié la prévalence de la DA chez les nouveaux nés à risque (c'est-à-dire ayant un parent, une sœur ou un frère ayant un diagnostic confirmé actuel ou passé à la DA, d'asthme ou de rhinite allergique). (102)

En résumé, les émollients permettent de :

- Apporter un film lipidique protecteur à l'épiderme altéré par ses lacunes d'origine génétique
- Limiter l'utilisation de dermocorticoïdes
- S'opposer à la perte en eau (perte insensible en eau transépidermique)
- Apporter un confort vis-à-vis des tiraillements de la peau

La composition du produit est importante : les émollients contenant moins d'ingrédients, sans parfums et sans conservateurs comme les parabènes, et de préférence composés de lipides physiologiques comme les céramides sont à privilégier. (103)

Il est important de préciser au patient que l'utilisation de produits à base d'huiles pures comme par exemple, l'huile de noix de coco, au lieu d'émulsions est déconseillée, car contrairement à ce que l'on peut penser, l'huile de coco assèche la peau et augmente la perte d'eau transépidermique. Les huiles pures ne sont donc pas recommandées dans la prise en charge de la DA.(44)

3.6 Présentation d'une étude montrant l'importance des émoullients dans la DA

L'objectif de cette étude est de tester si l'amélioration de la barrière cutanée dès la naissance représente une stratégie réalisable pour réduire l'incidence de la dermatite atopique chez les nouveaux nés à haut risque. La dermatite atopique a été historiquement classée comme une maladie allergique, maladie compte tenu de son association avec des maladies médiées par les IgE, telles que les allergies alimentaires. A ce jour, les essais de prévention se sont majoritairement concentrés sur l'évitement des allergènes. Malheureusement, les résultats de ces études ont été largement décevants ou incohérents, et aucune stratégie acceptée n'a émergé. Les récents progrès de la biologie cutanée suggèrent que l'épiderme a un rôle clé dans la dermatite atopique : comme déjà dit précédemment, l'altération de la barrière cutanée étant un facteur favorable au développement de la DA.

Ainsi, un essai contrôlé randomisé a été réalisé aux Etats-Unis et au Royaume-Uni avec 124 nouveaux nés à haut risque de dermatite atopique. Il s'agit donc d'un essai multicentrique, multinational à groupes parallèles pour une durée de six mois. Pour entrer dans cette étude, les nouveaux-nés devaient avoir eu un parent au premier degré ayant des antécédents de rhinite allergique, d'asthme ou de dermatite atopique. (104)

3.6.1 Méthodes

3.6.1.1 Participants

Ont été exclus de l'essai randomisé :

- Les nourrissons dont les mères ont reçu des probiotiques à base de *Lactobacillus rhamnosus* pendant la grossesse
- Les nourrissons nés avant 37 semaines de grossesse
- Les nourrissons ayant une anomalie congénitale majeure, un syndrome d'immunodéficience ou une affection cutanée sévère rendant l'utilisation d'émoullients déconseillée (104)

3.6.1.2 Intervention

Les parents du groupe d'intervention ont eu le choix entre trois émoullients de différentes viscosités (une huile, une crème/gel ou une pommade), sélectionnés sur la base de données antérieures concernant leur innocuité. Au Royaume Uni, les émoullients disponibles sont l'huile de tournesol, doublebase gel et de l'huile de paraffine liquide à 50% dans la paraffine molle blanche. Aux Etats Unis, les parents ont eu le choix entre l'huile de tournesol, la crème Cetaphil ou la pommade cicatrisante Aquaphor. Aucun des émoullients proposés ne contient du sodium sulfate de lauryle, ce dernier ayant des effets néfastes sur la peau.

Les parents du groupe d'intervention devaient appliquer un émoullient, une fois par jour, sur toute la surface du corps hormis le cuir chevelu, en commençant le plus tôt possible dans un délai maximum de trois semaines et pendant une durée de six mois.

Les parents du groupe témoin ont été invités à n'utiliser aucun émoullient. (104)

a) Mise en place de l'essai clinique en double aveugle

Il n'a pas été possible de mettre en place le « double aveugle » chez les parents lors de l'application quotidienne d'émoullients. Un évaluateur indépendant des résultats, aveuglé à l'attribution des traitements a effectué les examens de la peau et le diagnostic de l'eczéma. Généralement, il s'agissait d'un médecin généraliste, d'un dermatologue ou d'une infirmière spécialisée en dermatologie. Le statisticien a été aveuglé au groupe de traitement jusqu'à ce que l'analyse soit terminée. (104)

b) Taille de l'échantillon

La taille de l'échantillon a dû être dictée par le temps et les ressources disponibles ont été basées sur le résultat principal de la volonté à randomiser. L'utilisation de 100 familles a permis de fournir une estimation dans 10 points de pourcentage pour un intervalle de confiance à 95%. (104)

c) Analyse des données

Le principal critère d'évaluation clinique est l'incidence cumulée à la 24^{ème} semaine des eczémas diagnostiqués. Les nourrissons sont classés comme souffrant d'eczéma si : soit

l'investigateur, soit une autre personne médicalement qualifiée a jugé que le nourrisson avait de l'eczéma lors d'un examen à tout moment pendant la période d'intervention de 24 semaines.(104)

3.6.2 Résultats

3.6.2.1 Faisabilité de l'essai clinique

Au total, 430 familles ont été identifiées, dont 135 (31%) n'étaient pas éligibles. Sur les 295 familles restantes, 124 (42%) ont accepté l'invitation de participer à l'essai clinique et ont été randomisées.

A 6 mois, 9 nourrissons dans le groupe d'intervention, et 7 dans le groupe contrôle ont été perdus de vue (attrition de 12,9%). Tous les parents ont déclaré qu'ils trouvaient l'émollient acceptable et aucun ne s'est retiré de l'essai clinique à cause de ce dernier. Chez le groupe d'intervention, la formulation crème/gel était l'émollient préféré (67,2%), suivi de l'huile (23,4%) puis la pommade (9,4%). Environ 85% des parents du groupe d'intervention ont déclaré avoir utilisé les émollents au moins 5 jours par semaine. Dans le groupe témoin, 8 parents, ont utilisé des émollents d'une manière qui reflétait l'intervention : c'est-à-dire une application généralisée et régulière d'émollents pour des raisons autres que le traitement des croûtes de lait, ou d'eczéma. Cependant, ces participants sont restés comme sujets témoins. L'aveuglement n'a pas été maintenu pendant 5 des 124 examens cutanées (4%). (104)

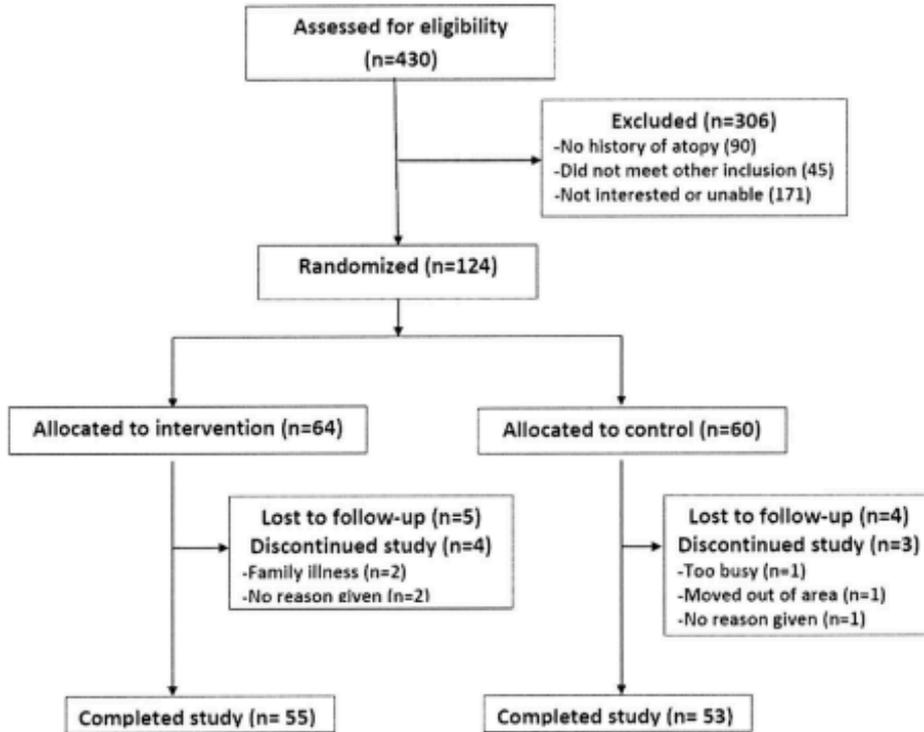


Figure 48 : Schéma de l'essai randomisé (81)

3.6.2.2 Exploitation des résultats

L'utilisation quotidienne d'émollients a considérablement réduit le cumulatif d'incidence de la dermatite atopique à 6 mois (43% dans le groupe témoin vs 22% dans le groupe émollient). Cela représente une réduction du risque relatif de 50%. Il n'a cependant pas été possible d'évaluer l'âge d'apparition de l'eczéma en raison du faible nombre de sujets ayant présenté des symptômes d'eczéma avant 6 mois. Aucun cas d'irritation ou d'allergie n'a été signalé.(104)

Case	Total no.	Had AD (control group)	Had AD (emollient group)	RR (95% CI)	P value
Complete (no imputation)	108	23/53 (43.4%)	12/55 (21.8%)	0.50 (0.28-0.90)	.017
Missing (assumed to develop AD)	124	30/60 (50.0%)	21/64 (32.8%)	0.66 (0.43-1.01)	.03
Missing (assumed not to develop AD)	124	23/60 (38.3%)	12/64 (18.8%)	0.49 (0.27-0.89)	.02
Worst-case scenario*	124	23/60 (38.3%)	21/64 (32.8%)	1.0 (0.61-1.62)	.99
Best-case scenario†	124	30/60 (50.0%)	12/64 (18.8%)	0.38 (0.2-0.66)	<.001

AD, Atopic dermatitis; RR, relative risk.

*Missing in emollient group assumed to have AD and in control group assumed not to have AD.

†Missing in emollient group assumed not to have AD and in control group assumed to have AD.

Figure 49 : Analyse de sensibilité supplémentaires (81)

3.6.3 Discussions et limites de l'essai clinique

Cette étude randomisée a permis de démontrer l'importance de la thérapie émolliente quotidienne pour prévenir la dermatite atopique. Bien qu'elle n'ait pas été étudiée avant pour la prévention primaire, les émollissants jouent donc un rôle essentiel dans la prise en charge de la dermatite atopique. Les mécanismes exacts par lesquels les émollissants exercent leurs effets protecteurs ne sont pas complètement élucidés. L'hypothèse de l'étude avance le postulat selon lequel les émollissants corrigent le dysfonctionnement de la barrière et l'inflammation précoce chez le nourrisson avant l'apparition de la DA en favorisant l'hydratation et en réduisant la perméabilité cutanée. Cette amélioration de la barrière cutanée va donc prévenir le dessèchement et les gerçures de la peau, tout en inhibant la pénétration d'irritants et d'allergènes dans l'épiderme, qui représentent des initiateurs potentiels d'inflammation cutanée.

Il est important de préciser qu'il est possible que l'utilisation d'émollissants dans l'étude pilote ait simplement masqué l'eczéma en exerçant un faible effet anti-inflammatoire. Le suivi au-delà de l'intervention sur du long terme est crucial pour tout futur essai randomisé. (104)

En effet, on sait que la DA se manifeste dans 60% des cas au cours de la 1^{ère} année de vie, soit possiblement au-delà des 6 mois. Douze mois de suivi auraient donc été une durée plus pertinente pour tenter de répondre à l'importance des émollissants dans la prise en charge.(102)

3.7 Tolérance des émollissants

La tolérance aux émollissants est généralement bonne. Toutefois, des sensations de brûlures, prurits ou rougeurs lors de l'application ont déjà été rapportées, surtout au moment des zones de poussées. Ainsi, il est bon de rappeler au patient que l'application d'émollissants est déconseillée sur les zones d'eczémas en poussées lorsqu'elles sont des zones érosives, cette dernière n'apportera pas d'amélioration sur l'inflammation.

Il est bon d'adapter les émollissants à l'âge de l'enfant, en évitant notamment chez les plus jeunes les produits contenant de l'acide salicylique, de l'acide lactique ou encore de l'urée à concentration supérieure à 2%. De plus le propylène glycol facilement irritant est également déconseillé chez les jeunes enfants. (44)L'absorption accrue de ces substances, en particulier

sur des zones lésées, peuvent être à l'origine d'intoxications.

De plus, compte tenu des risques accrus de développer un eczéma de contact en cas de DA, le choix devra tenir compte des composants identifiés comme allergène de contact. (89)

Allergène potentiel présent dans les préparations émoullientes	Fréquence de sensibilisation chez l'enfant [16]
Fragrances	9,5 % (11,7)
Lanoline	8,6 % (2,4)
Baume du Pérou	4,7 % (12,3)
Thiomersal	2 % (10,8)
Parabens	2 % (1,0)
Formaldéhyde	1,7 % (1,3)

Figure 50 : Constituants de nombreuses préparations émoullientes identifiées comme sensibilisants potentiels. Entre parenthèse, les chiffres publiés chez l'adulte par le NACDG (North American Contact Dermatitis Group) (89)

Ainsi, une sensibilisation aux composants tels que la lanoline, fragrance, avoine doit absolument être évoquée quand une exacerbation de l'inflammation est observée après les applications. (4)

En pratique, il convient soit d'éviter ces produits émoullients contenant ces agents sensibilisants soit de pratiquer une exploration allergologique de contact avant de les utiliser.

3.8 Etat des lieux des émoullients disponibles en officine

Le générique du **Dexeryl** se compose principalement d'agents occlusifs filmogènes avec la vaseline et la paraffine. Il existe uniquement sous forme de crème.(105) Le **Dexeryl** a très peu d'effet rémanent sur les peaux atopiques. Pour autant, cette spécialité reste très prescrite par les médecins de ville. Son effet étant très faible chez les peaux atopiques, le **Dexeryl** est plutôt un frein à l'application d'autres émoullients plus performants.

3.8.1 Présentation des gammes

Dans les gammes dermatologiques à base d'eau thermale, nous trouvons en officine les

marques suivantes :

- La Roche Posay (LRP) avec la gamme **LIPIKAR**
- Avène avec la gamme **XERACALM**
- Uriage avec la gamme **XEMOSE**

Chaque gamme va proposer des produits pour les patients atopique sous diverses formes : huile lavante, crème, lait, baume ...

Il existe de nombreuses autres gammes dermatologiques en officine. Parmi ces dernières, nous trouvons : CeraVe, Eucerin, Ducray...

3.8.1.1 La Roche Posay

Chez La Roche Posay, le beurre de karité s'utilise pour l'effet nutritif. La niacimadine est l'une des 3 formes que peut prendre la vitamine B3. Elle est être nécessaire pour fabriquer des coenzymes essentielles appelées NAD et NADP. Ces enzymes vont être indispensables car elles jouent le rôle de molécules de transfert d'énergie dans de nombreuses réactions métaboliques. La niacinamide va avoir un intérêt pour les peaux atopiques car elle aide à combattre les rougeurs, les irritations et les inflammations.

Enfin l'eau thermale de La Roche Posay, vue précédemment avec sa richesse en silicium est utilisée pour son côté apaisant. (106)

Chez LRP, il existe également un lait nommé **Iso-urea**. Ce dernier ne fait pas partie de la gamme **LIPIKAR** spécifique des peaux atopiques. Cependant, sa composition riche en urée mais également en acide lactique (responsable de la synthèse de céramides) fait de lui un produit tout à fait adapté aux peaux atopiques. (107)

3.8.1.2 Avène

Chez Avène, c'est le complexe Cer-Omega (complexe de céramides) qui est utilisé pour le côté nutritif. I-modulia est un actif postbiotique qui diminue les démangeaisons et stimule les défenses de la peau. Ce dernier permet de :

- Stimuler l'immunité innée de l'hôte
- Limiter la prolifération de *Staphylococcus aureus* (responsable d'infections)

- Inhiber les médiateurs de l'inflammation
- Diminuer le prurit
- Induire un profil de tolérance pour le maintien de l'homéostasie entre le microbiote cutanée et l'hôte (108)

Enfin, comme pour la LRP, l'eau thermale d'Avène s'utilise pour son côté apaisant.

3.8.1.3 CeraVe

Chez Cerave, un baume et un lait ont été créés pour les peaux sèches à très sèches. Tous les produits CeraVe se composent de 3 céramides essentiels : céramide 1, céramide 3, céramide 6-III. Comme vu précédemment, les céramides sont des lipides essentiels de la couche cornée et ces derniers sont diminués chez les sujet atopiques. (109)

3.8.1.4 Eucerin

Chez Eucerin, l'émollient va être enrichi en urée et en facteur naturel de l'hydratation (NMF), composant essentiel pour favoriser l'hydratation de la couche cornée.

L'émollient est aussi composé de céramide 3, qui va limiter les pertes en eau et de gluco-glycérol qui répare le réseau naturel de distribution d'eau dans les couches profondes de l'épiderme. (110)

3.8.1.5 Ducray

Chez Ducray, c'est la gamme **DEXYANE** qui est spécifique des peaux atopiques. Les produits sont composés :

- D'ingrédients nutritifs (avec de la glycérine, du beurre de karité ou encore de la cire d'abeille)
- De l'hydroxycédine qui stimule la production de filaggrine
- De l'enoxlone connu pour son action anti-inflammatoire. (111)

Comme nous pouvons le voir, des ingrédients communs se retrouvent dans plusieurs gammes (céramides, urée...). Les ingrédients nutritifs et les ingrédients anti-inflammatoires constituent la plupart des gammes dermatologiques. Les caractéristiques physiques et chimiques des

différents ingrédients d'une formulation déterminent la performance du produit. (91)

Il est primordial de rappeler que le meilleur émollient est celui que préfère le patient : c'est celui qu'il utilisera. L'observance est essentielle pour limiter les crises au maximum.

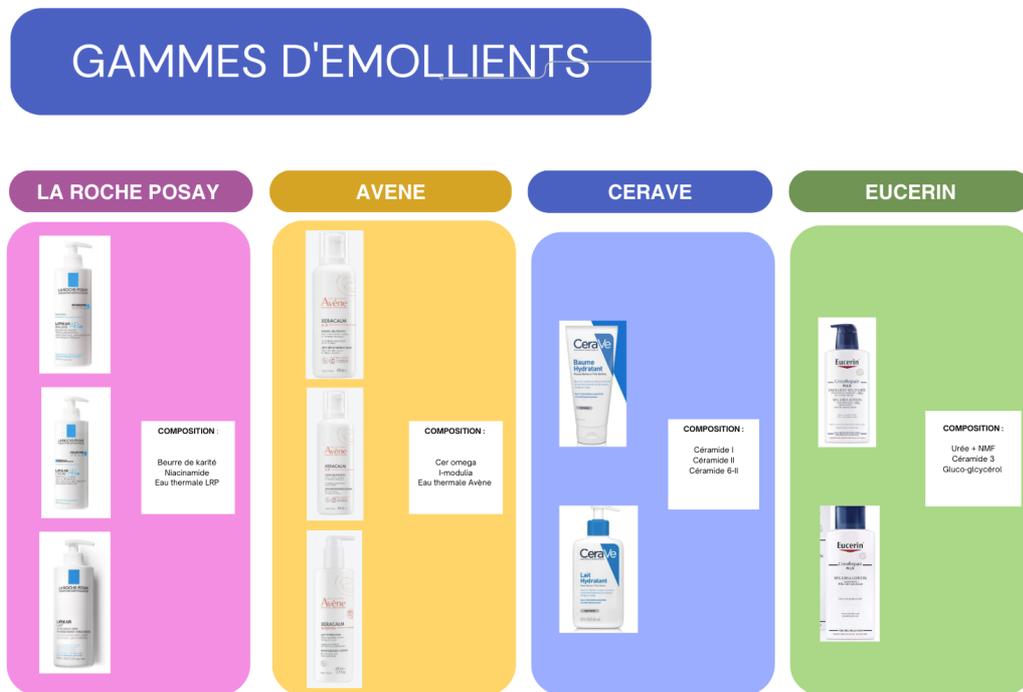


Figure 51 : Présentation de différentes gammes d'émollients

3.9 Limites des émollients

3.9.1 Coût des émollients

Le coût des émollients avec une bonne rémanence est souvent un obstacle à la prescription par le médecin, à leur achat par le patient ou même à leur conseil en officine. En effet, les quantités appliquées sont importantes pour avoir un effet adjuvant sur le traitement de fond de la DA : de l'ordre de 250 mL par semaine pour un enfant de 2 ans. Il est donc primordial de faire comprendre au patient l'importance de ces produits dans la prise en charge de sa pathologie, malgré leurs coûts.(23)

3.9.2 Les émollients, vraiment efficaces ?

Malgré les multiples études démontrant l'intérêt des émollients, ces dernières avaient toujours un nombre limité de participants. Ainsi, une vaste étude menée au Royaume-Uni (étude BEEP) a tenté de contrôler ces résultats à plus large échelles. (112)

3.9.2.1 Méthodes

Il s'agissait d'un contrôle randomisé multicentriques et randomisé dans 12 hôpitaux et quatre établissements primaires. Les familles ont été approchées dans les services pré ou post natal pour le recrutement d'enfants nés à terme et à risque élevé de développer un eczéma. Ces nouveaux nés ont été assignés au hasard à l'application quotidienne d'émollient crème Diprobase ou gel Doublebase pour le groupe émollient, ou des conseils de la peau uniquement dans le groupe témoin. Le résultat principal de l'étude était la présence ou non d'eczéma à l'âge de 2 ans. (113)

3.9.2.2 Résultats

1394 nouveaux nés ont été assignés au hasard : 693 dans le groupe émollient et 701 dans le groupe témoin. A l'âge de 2 ans, l'eczéma était présent chez 139 (23%) des 598 nourrissons dans le groupe émollient et 150 (25%) des 612 nourrissons du groupe témoin.

	Emollient group	Control group	Adjusted relative risk (95% CI)	Adjusted difference in risk (95% CI)
Diagnosis of eczema at age 2 years according to UK working party diagnostic criteria*	139/598 (23%)	150/612 (25%)	0.95 (0.78 to 1.16)	-1.2% (-5.9 to 3.6)
Secondary eczema outcomes				
At age 2 years				
Masked assessment of visible eczema at age 2 years	151/555 (27%)	149/568 (26%)	1.05 (0.86 to 1.27)	1.1% (-4.0 to 6.3)
Parent report of a clinical diagnosis of eczema between birth and age 2 years	266/610 (44%)	282/616 (46%)	0.96 (0.85 to 1.08)	-2.0% (-7.5 to 3.6)
Eczema according to UK working party diagnostic criteria (parent completion)	187/599 (31%)	195/612 (32%)	0.98 (0.83 to 1.16)	-0.5% (-5.7 to 4.8)
Moderate, severe, or very severe eczema according to EASI	9/553 (2%)	10/567 (2%)	0.93 (0.38 to 2.27)	0.0% (-1.5 to 1.4)
Moderate, severe, or very severe according to POEM	58/576 (10%)	51/595 (9%)	1.18 (0.82 to 1.68)	1.7% (-1.6 to 5.0)
At age 1 year				
Eczema according to UK working party diagnostic criteria (parent completion)	103/516 (20%)	107/527 (20%)	0.98 (0.77 to 1.25)	-0.3% (-5.1 to 4.6)
Moderate, severe, or very severe according to POEM	52/512 (10%)	49/522 (9%)	1.09 (0.75 to 1.57)	1.0% (-2.5 to 4.6)

Data are n/N (%) unless otherwise specified. The adjusted relative risk and difference in risk are estimated using generalised estimating equations with the binomial family and log/identity link respectively, with an exchangeable correlation matrix to account for randomisation being stratified by centre and number of immediate family members with atopic disease (1, 2, or more than 2) included as a covariate. EASI=Eczema Area and Severity Index. POEM=Patient-Oriented Eczema Measure. *p=0.61.

Table 2: Primary and secondary eczema outcomes

Figure 52 : Résultats du diagnostic d'eczéma à 2 ans (114)

3.9.2.3 Interprétations

Cette étude n'a trouvé aucune différence significative entre les 2 groupes. Il n'existe aucune preuve selon laquelle l'application d'émollient pendant la 1^{ère} année de vie prévient l'eczéma chez les patients à haut risque. (112)

3.9.2.4 Limites de l'essai clinique

Malgré la grande taille de l'échantillon de l'étude, et un bon taux d'adhésion, il est bon de noter que les émollents utilisés lors de l'essai clinique n'avaient pas de formulations complexes (contenant par exemples des céramides), ces derniers ayant un coût d'achat beaucoup plus élevé. Ainsi, il reste difficile d'affirmer que les émollents ne peuvent prévenir les crises d'eczéma sachant que ceux utilisés n'étaient pas les plus travaillés en termes de composition. (112)

CONCLUSION

Quel pharmacien aujourd'hui n'est pas confronté dans sa pratique quotidienne au difficile challenge d'accompagner au mieux possible un malade atteint de dermatite atopique, que ce patient soit un nourrisson, un enfant ou un adulte ?

Les demandes en dermatologie représentent des situations de plus en plus fréquentes au comptoir. La pénurie de médecins et notamment de spécialistes, dont les dermatologues, conduisent les patients à s'orienter de plus en plus vers les pharmaciens. Il est donc primordial d'avoir les connaissances suffisantes pour pouvoir conseiller le patient et répondre à ses légitimes interrogations.

Au-delà des traitements curatifs conventionnels et des thérapies alternatives, la prévention à la fois sur les règles d'hygiène et sur l'utilisation d'émollients est primordiale. Il est bon de rappeler au patient que la dermatite atopique étant une pathologie chronique, cette dernière alterne entre phases d'accalmie et poussées de crises. Le but des traitements n'est donc pas de guérir mais de limiter au maximum ces crises et leurs symptômes. Trop souvent oubliée ou négligée, la prévention secondaire est indispensable dans cette pathologie. On ne guérit pas de l'eczéma, mais on peut toutefois éviter ou retarder les poussées. Les émollients sont partie intégrante du traitement de la DA. Malheureusement, ces émollients sont encore trop peu prescrits, ou difficilement achetés par le patient à cause de leur coût jugé encore trop élevé. Il est donc du rôle du pharmacien de convaincre les patients de l'importance et de l'efficacité de ces émollients dans la bonne prise en charge de cette pathologie. La diversité des gammes en officines ainsi que le choix des galéniques doivent permettre à chaque patient de trouver l'émollient qui lui correspond.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vivre avec une Dermatite Atopique Sévère - Sanofi France [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/fr/nos-domaines-therapeutiques/dermatite-atopique#:~:text=En%20France%2C%202%20millions%20de,caract%C3%A9risant%20par%20des%20%C3%A9ruptions%20cutan%C3%A9es.>
2. Molkhov P. L'allergie : de l'Antiquité à la découverte de l'IgE. *Rev Fr Allergol.* 1 sept 2011;51(5):500-5.
3. Lamirand Michèle, Vuitton Dominique Angèle. La dermatite atopique : Savoirs et expériences.
4. Immunologiste FB, Dermatologue CB, Dermatologue CC, Dermatologue MK, Dermatologue EM, Allergologue BN, et al. L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires : 3M Santé, Fujisawa, Galderma International, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Schering-Plough, UCB Pharma. *Ann Dermatol Venerol.* :15.
5. Brouard J, Pouessel G. *Allergologie de l'enfant et de l'adolescent.* Elsevier Health Sciences; 2021. 356 p.
6. Taieb A. Actualités sur la physiopathologie de la dermatite atopique. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 mars 2012;196(3):621-30.
7. eczéma atopique dans le monde, en France I ResoEczéma [Internet]. ResoEczema. [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.resoeczema.fr/eczema-atopique-en-chiffres/>
8. 3-structuredelapeau.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sfdermato.org/media/pdf/formation-en-dpc/formation/3-structuredelapeau.pdf>
9. Tran HV. Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM. :174.
10. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2023 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
11. Ellero-Simatós S. L'hypoderme [Internet]. <https://biologiedelapeau.fr>. 2013 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique35>
12. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Medica.* 15 juin 2019;29(2):020501.
13. 12.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.jird.info/wp-content/uploads/2013/02/12.pdf>
14. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37.
15. Anomalies de la barrière cutanée dans la dermatite atopique : une piste pour de nouveaux traitements ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-321/anomalies-de-la-barriere-cutanee-dans-la-dermatite-atopique-une-piste-pour-de-nouveaux-traitements>
16. Just J. Histoire naturelle de la dermatite atopique : expérience des cohortes néonatales. *Rev Fr Allergol.* avr 2012;52(3):168-74.
17. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight Junction Defects in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2011;127(3):773-786.e7.
18. 03_DERMATITE_ATOPIQUE-La_question.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/07/03_DERMATITE_ATOPIQUE-La_question.pdf
19. Dermato-Info. la dermatite atopique [Internet]. dermato-info.fr. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-dermatite-atopique>

20. Dubois C. Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement.
21. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Sulkowski S, Rutkowski R. Allergic diseases: the price of civilisational progress. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol*. mai 2014;31(2):77-83.
22. 6.6.3.histoire_naturelle_dermatite_atopique.pdf [Internet]. [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/10/6.6.3.histoire_naturelle_dermatite_atopique.pdf
23. Launay F, Stalder F, Derbré S. Prise en charge officinale de la dermatite atopique. *Actual Pharm*. 1 mars 2014;53(534, Supplement):4-11.
24. focus_dermatite.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: https://www.sfpediatrie.com/sites/www.sfpediatrie.com/files/documents/BrochureFocus/focus_dermatite.pdf
25. Eczéma nummulaire - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/ecz%C3%A9ma-nummulaire>
26. Eczéma du nourrisson - symptômes, causes, traitements et prévention - VIDAL [Internet]. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/chez-les-enfants/eczema-nourrisson-dermatite-atopique.html>
27. 03_Dermatite_atopique.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2020/05/03_Dermatite_atopique.pdf
28. Évaluez la sévérité de la Dermatite atopique (Eczéma atopique) - Dermatite atopique [Internet]. [cité 23 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.dermatite-atopique.fr/comprendre/evaluation-de-la-severite-de-la-dermatite-atopique/>
29. Rancé F. Quelle est l'utilité des examens complémentaires pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique ? *Ann Dermatol Vénérologie*. 1 janv 2005;132:53-63.
30. CEDEF476953.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://eu-ireland-custom-media-prod.s3-eu-west-1.amazonaws.com/France/Download/CEDEF476953.pdf>
31. CEDEF476953.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2022]. Disponible sur: <https://eu-ireland-custom-media-prod.s3-eu-west-1.amazonaws.com/France/Download/CEDEF476953.pdf>
32. Nosbaum A, Hennino A, Nicolas JF, Bérard F. Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique : les atopy patch tests. *Rev Fr Allergol*. avr 2011;51(3):243-7.
33. Differential Diagnosis and Treatment of Itching in Children and Adolescents - PMC [Internet]. [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8389554/>
34. Eczéma ou psoriasis | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/comprendre/est-ce-bien-de-l-eczema/eczema-ou-psoriasis>
35. Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnostic et prise en charge du psoriasis. *Can Fam Physician*. avr 2017;63(4):e210-8.
36. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 15 mai 2020;101(10):590-8.
37. Dermite séborrhéique - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermite-s%C3%A9borrh%C3%A9ique>
38. Giordano-Labadie F. Progrès en dermato-allergologie: Toulouse 2006. John Libbey

- Eurotext; 2006. 308 p.
39. cm_2016_3_199_2_.pdf [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: https://www.chem-sante.fr/elearning/parcours_34/biblio_0/cm_2016_3_199_2_.pdf
 40. Dermatitis atopique (eczéma) - Troubles dermatologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 10 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/dermatite-atopique-ecz%C3%A9ma>
 41. Érythrodermie - Troubles dermatologiques - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/dermatite/%C3%A9rythrodermie>
 42. Robert DJ. IMPETIGO ET DERMATITE ATOPIQUE. :3.
 43. Staumont-Sallé D. Dermatitis atopique de l'adulte : Algorithme thérapeutique.
 44. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I - Wollenberg - 2018 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14891>
 45. Pharmacomédicale.org [Internet]. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>
 46. Sibilias J. Les corticoïdes : mécanismes d'action. MISE AU POINT. 2003;9.
 47. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext; 1997. 182 p.
 48. Wechsler B, Chosidow O. Corticoïdes et corticothérapie. John Libbey Eurotext; 1997. 182 p.
 49. Weber M, Lautenschlager S. Traitement dermatologique: stéroïdes topiques. Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum [Internet]. 5 avr 2006 [cité 17 déc 2022];6(14). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2006.05832>
 50. Weber et Lautenschlager - 2006 - Traitement dermatologique stéroïdes topiques.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <http://www.pedworld.ch/ENTREE/MEDICAMENTS/CORTICOSTEROIDES%20TOPIQUE S-FMS%202006.pdf>
 51. Choosing Topical Corticosteroids | AAFP [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0115/p135.html>
 52. Lübke DJ. Eczéma au quotidien clinique. :7.
 53. Choosing Topical Corticosteroids | AAFP [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2009/0115/p135.html>
 54. les Dermocorticoïdes-def.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrefabreeczemaoundation.org/sites/default/files/les%20Dermocorticoïdes-def.pdf>
 55. Immunologiste FB, Dermatologue CB, Dermatologue CC, Dermatologue MK, Dermatologue EM, Allergologue BN, et al. L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires : 3M Santé, Fujisawa, Galderma International, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Schering-Plough, UCB Pharma. Ann Dermatol Venereol.
 56. Dr Hacard Florence. Dermocorticoïdes et anti-inflammatoires topiques.
 57. Practitioners TRAC of general. Atopic dermatitis in children [Internet]. Australian Family Physician. The Royal Australian College of general Practitioners; [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/may/atopic-dermatitis-in-children>
 58. les Dermocorticoïdes-def.pdf [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.pierrefabreeczemaoundation.org/sites/default/files/les%20Dermocorticoïdes->

def.pdf

59. Burtin É, Varbanov M. Traitements de référence et d'avenir de la dermatite atopique. *Actual Pharm.* mai 2021;60(606):49-53.
60. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-425/dermocorticoïdes-incontournables-et-redoutes>
61. Dermocorticoïdes : incontournables et redoutés [Internet]. [cité 17 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2014/revue-medicale-suisse-425/dermocorticoïdes-incontournables-et-redoutes>
62. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 6 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-7/traitement-de-la-dermatite-atopique-approche-pratique>
63. Atopic Dermatitis: An Overview | AAFP [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/0701/p35.html>
64. Masson E. Place des immunosuppresseurs topiques dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 2 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/155532/place-des-immunosuppresseurs-topiques-dans-le-trai>
65. Umar BU, Rahman S, Dutta S, Islam T, Nusrat N, Chowdhury K, et al. Management of Atopic Dermatitis: The Role of Tacrolimus. *Cureus*. 14(8):e28130.
66. Monographie - Tacrolimus - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=306&IdOnglet=StabMel>
67. Dermatite atopique de l'adulte : TAKROZEM, premier générique de PROTOPIC 0,1 % pommade (tacrolimus) [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/23051-dermatite-atopique-de-l-adulte-takrozem-premier-generique-de-protopic-0-1-pommade-tacrolimus.html#:~:text=Le%20traitement%20topique%20par%20tacrolimus,%C3%A0%20artir%20de%2016%20ans\).](https://www.vidal.fr/actualites/23051-dermatite-atopique-de-l-adulte-takrozem-premier-generique-de-protopic-0-1-pommade-tacrolimus.html#:~:text=Le%20traitement%20topique%20par%20tacrolimus,%C3%A0%20artir%20de%2016%20ans).)
68. 071-073info-comprimée0910.pdf [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://lemedecinduquebec.org/Media/108251/071-073info-comprim%C3%A90910.pdf>
69. Protopic - Le Moniteur des Pharmacies n° 2515 du 20/12/2003 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2515/protopic.html>
70. Protopic - Le Moniteur des Pharmacies n° 2515 du 20/12/2003 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2515/protopic.html>
71. DUPIXENT (dupilumab) : premier traitement biologique systémique dans la dermatite atopique [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23156-dupixent-dupilumab-premier-traitement-biologique-systemique-dans-la-dermatite-atopique.html>
72. Dermatite atopique : DUPIXENT en seringue préremplie pris en charge chez l'enfant [Internet]. VIDAL. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28223-dermatite-atopique-dupixent-en-seringue-preremplie-pris-en-charge-chez-l-enfant.html>
73. DUPIXENT - VIDAL [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/dupixent-83308.html>
74. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 1 août

2014;71(2):327-49.

75. NEORAL - VIDAL [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/neoral-6547.html>
76. ct031265.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031265.pdf>
77. InfoCancer - chimiothérapie - effets indésirables
78. Un médecin vous parle... DES INHIBITEURS ORAUX DE JAK - Société canadienne de l'eczéma [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.eczemahelp.ca/fr/blog/un-medecin-vous-parle-des-inhibiteurs-oraux-de-jak/>
79. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 16 nov 2020;9:2020-8-5.
80. Les médicaments contre la dermatite atopique [Internet]. VIDAL. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/dermatite-eczema-atopique/medicaments.html>
81. CBIP | Folia [Internet]. [cité 15 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F34F04B>
82. Guerrero D. La cure thermale en dermatologie, mode d'emploi. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2020;147(1, Supplement):1S44-8.
83. Eczéma adulte | Médecine thermale [Internet]. Cneth. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.medecinethermale.fr/medecins/les-cures-thermales/cures-conventionnees/pathologie.html>
84. Centre Thermal La Roche-Posay | L'eau Thermale [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://centrethermal.laroche-posay.fr/Eau-Thermale-La-Roche-Posay>
85. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 5 oct 2015;8:511-20.
86. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. GUIDELINES OF CARE FOR THE MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS. *J Am Acad Dermatol*. août 2014;71(2):327-49.
87. L'homéopathie – Guide stage officinal d'initiation [Internet]. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage-initiation/knowledge-base/lhomeopathie/>
88. Michel Boiron, Alain Paye-Ficot. Homéopathie Le conseil au quotidien.
89. Boralevi F. Quelles mesures adjuvantes faut-il conseiller au cours de la dermatite atopique de l'enfant ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2005;132:79-85.
90. Patients atopiques : comment ils choisissent leurs produits dermocosmétiques - 10/02/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/patients-atopiques-comment-ils-choisissent-leurs-produits-dermocosmetiques.html>
91. Xhaufnaire-Uhoda et al. - QUALITÉ DE VIE, ÉMOLLIENTS ET AGENTS HYDRATANTS.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2023]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/8898/1/QUALITE%20DE%20VIE.pdf>
92. RP_188_RG_Toulon.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2023]. Disponible sur: https://www.realites-pediatriques.com/wp-content/uploads/sites/3/2016/04/RP_188_RG_Toulon.pdf
93. Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 1 nov 2021;22(6):853-66.
94. Xhaufnaire-Uhoda E, Haubrechts C, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. QUALITÉ DE VIE, ÉMOLLIENTS ET AGENTS HYDRATANTS. *Rev Med Liege*.
95. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic

- dermatitis) in adults and children: part I - Wollenberg - 2018 - Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14891>
96. leaflet_peau_et_galenique-fr.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2023]. Disponible sur: https://www.pierrefabreeczemaoundation.org/sites/default/files/leaflet_peau_et_galenique-fr.pdf
97. Taboulet Florence. Cadre juridique des produits cosmétiques.
98. Nouvelle réglementation des dispositifs médicaux.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2020/12/nouvelle-reglementation-des-DM-snitem.pdf>
99. DEXERYL crème en tube de 250 g : déremboursement à compter du 20 juillet 2016 [Internet]. VIDAL. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19698-dexeryl-creme-en-tube-de-250-g-deremboursement-a-compter-du-20-juillet-2016.html>
100. Isabelle DGG. Dermatite atopique: quel traitement local ?
101. Comment bien appliquer une crème émolliente sur une peau atopique ? - Le Moniteur des Pharmacies n° 3214 du 03/03/2018 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3214/comment-bien-appliquer-une-creme-emolliente-sur-une-peau-atopique.html>
102. Controverse : CONTRE : les émollients préviennent-ils la dermatite atopique ? Rev Fr Allergol. 1 juin 2020;60(4):203-4.
103. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis - PMC [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508966/>
104. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. J Allergy Clin Immunol. oct 2014;134(4):818-23.
105. GLYCEROL/VASELINE/PARAFFINE PIERRE FABRE SANTE [Internet]. VIDAL. [cité 1 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/glycerol-vaseline-paraffine-pierre-fabre-sante-56352.html>
106. Lait Hydratant Corps | Lipikar Lait | La Roche-Posay [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/produits/corps/soins-hydratants/lipikar-lait-hydratant-corps/LRP_091.html#tab=ingr%C3%A9dients
107. Iso-Urea Lait Lissant, Iso-Urea de La Roche-Posay [Internet]. La Roche-Posay. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: https://www.laroche-posay.fr/gammes/corps/iso-urea/iso-urea-lait-lissant/LRP_083.html
108. Nguyen T, Castex-Rizzi N, Redouls D. Activités immunomodulatrice, anti-inflammatoire, antiprurigineuse et tolérogénique induites par I-modulia®, un extrait issu de culture d'Aquaphilus dolomiae, dans les modèles pharmacologiques de dermatite atopique: Immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-pruritus and tolerogenic activities induced by I-modulia®, an Aquaphilus dolomiae culture extract, in atopic dermatitis pharmacology models. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 janv 2017;144:S42-9.
109. Que sont les céramides ? [Internet]. cerave.fr. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cerave.fr:443/a-propos-de-cerave/zoom-sur-les-ceramides>
110. Lotion corps peau sèche Emollient 10% Urée UREAREPAIR | EUCERIN [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.eucerin.fr/nos-produits/eucerin-uree/emollient-reparateur-10pourcent-uree>
111. Traitement de l'eczéma - Le Moniteur des Pharmacies n° 3148 du 27/10/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n->

3148/traitement-de-l-eczema.html

112. L'actualité médicale de l'eczéma par le Dr Daniel Wallach - Janvier 2020 | Fondation Eczéma [Internet]. 2020 [cité 15 mars 2023]. Disponible sur:

<https://www.pierrefabreeczemafoundation.org/actualites/recherche/lactualite-medicale-de-leczema-par-le-dr-daniel-wallach-janvier-2020>

113. Chalmers et al. - 2020 - Daily emollient during infancy for prevention of eczema.pdf

[Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur:

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2819%2932984-8>

114. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *The Lancet*. mars 2020;395(10228):962-72.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : SCORAD : Score de la dermatite atopique.....	118
Annexe 2 : Gamme Xémose chez Uriage.....	119-120
Annexe 3 : Fiche mémo pour les pharmaciens d'officine.....	121
Annexe 4 : Fiche mémo pour les patients atteint de DA.....	122
Annexe 5 : Fiche mémo : Diagnostic différentiel.....	123

Annexe 1 : SCORAD



Dermatite atopique

SCORAD

SCORAD Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique		INSTITUTION <input type="text"/>																							
Nom <input type="text"/> Prénom <input type="text"/>		MÉDECIN <input type="text"/>																							
Date de naissance <input type="text"/> JJ/MM/AA Date de visite <input type="text"/>		Stéroïde local utilisé <input type="text"/> Puissance (nom de la marque) <input type="text"/> Quantité / Mois <input type="text"/> (6) Nombre de poussées/mois <input type="text"/>																							
		Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans																							
A : ETENDUE [#] Veuillez indiquer les zones atteintes <input type="text"/>																									
B : INTENSITÉ <input type="text"/>		C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL <input type="text"/>																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>CRITÈRES</th> <th>INTENSITÉ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythème</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Oedème/Papulation</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Suintement/croûte</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichénification</td><td><input type="text"/></td></tr> <tr><td>Sécheresse de la peau (*)</td><td><input type="text"/></td></tr> </tbody> </table>	CRITÈRES	INTENSITÉ	Erythème	<input type="text"/>	Oedème/Papulation	<input type="text"/>	Suintement/croûte	<input type="text"/>	Excoriation	<input type="text"/>	Lichénification	<input type="text"/>	Sécheresse de la peau (*)	<input type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>BASE DE CALCUL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)</td> </tr> <tr> <td>0 = absence</td> </tr> <tr> <td>1 = bénin</td> </tr> <tr> <td>2 = modéré</td> </tr> <tr> <td>3 = sévère</td> </tr> <tr> <td colspan="2">(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines</td> </tr> </tbody> </table>	BASE DE CALCUL	CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)	0 = absence	1 = bénin	2 = modéré	3 = sévère	(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines		SCORAD A/5+7B/2+C <input type="text"/>	
CRITÈRES	INTENSITÉ																								
Erythème	<input type="text"/>																								
Oedème/Papulation	<input type="text"/>																								
Suintement/croûte	<input type="text"/>																								
Excoriation	<input type="text"/>																								
Lichénification	<input type="text"/>																								
Sécheresse de la peau (*)	<input type="text"/>																								
BASE DE CALCUL																									
CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)																									
0 = absence																									
1 = bénin																									
2 = modéré																									
3 = sévère																									
(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines																									
Echelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits)		PRURIT (1 à 10) <input type="text"/>																							
		PERTE DU SOMMEIL (1 à 10) <input type="text"/>																							
TRAITEMENT <input type="text"/>																									
REMARQUES : <input type="text"/>																									

Pour l'étendue, on prend en compte les lésions inflammatoires, pas la peau sèche

Référence : Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186(1):23-31.

Lien utile : <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/node/3552>

Annexe 2 : Présentation de la Xémose chez Uriage

PEAUX SÈCHES À TENDANCE ATOPIQUE	
SOINS SPÉCIFIQUES	AGRESSIONS CLIMATIQUES
<p>SÈCHERESSES EXTRÊMES</p>	
<p>CÉRAT RELIPIDANT ANTI-IRRITATIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nourrit intensément • Apaise immédiatement • Apporte un confort durable <p>Les +</p> <p>25% de beurre de karité pour une nutrition intense</p>	<p>SOIN APAISANT CONTOUR DES YEUX</p> <p>Tube 15ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apaise les sensations d'irritations et d'inconfort • Nourrit intensément le contour des yeux et les paupières sèches à très sèches <p>Les +</p> <p>Texture crème non collante Anti-récidive 48h⁽¹⁾ -82% de démangeaisons⁽¹⁾ -70% sécheresse⁽¹⁾</p>
	<p>CRÈME VISAGE</p> <p>Tube 40ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nourrit et protège • Apaise les sensations de tiraillements • Redonne souplesse et douceur à la peau <p>Les +</p> <p>24h d'efficacité⁽²⁾</p>
	<p>STICK LÈVRES HYDRATANT</p> <p>Stick 4g</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydrate les lèvres asséchées • Protège des agressions quotidiennes <p>Les +</p> <p>Formule enrichie en beurre de karité, Acide hyaluronique et Vitamines C et E</p>
	<p>COLD CREAM</p> <p>Tube 100ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protège • Nourrit • Adoucit <p>Les +</p> <p>Idéal au quotidien pour protéger des agressions extérieures</p>

(1) Étude Clinique 42 Sujets (30 adultes et 12 enfants) : -70% sécheresse cutanée et = évaluation J30 dermatologique ou pédiatrique -82% démangeaisons/prurit et anti-récidive 48h = évaluation J90 des utilisateurs/parents.
(2) Test d'hydratation par coriométrie sur 10 sujets après application unique.

Xémose

HYGIÈNE



Tube
200ml
Flacons
pompe
500ml
1L

HUILE LAVANTE APAISANTE

- Nettoie en douceur
- Protège du dessèchement
- Apaise les sensations de démangeaisons

Les +

Formule sans savon
Laisse un film protecteur sur la peau
pH physiologique
Texture gel-huile



Tube
200ml
Flacon
pompe
500ml

SYNDET NETTOYANT DOUX

- Nettoie en douceur
- Apaise

Les +

Formule sans savon
Mousse onctueuse



Spray
200ml

BRUME SOS ANTI-GRATTAGE

- Apaise en moins de 60 secondes⁽¹⁾
- Nourrit intensément
- Protège durablement

Les +

Texture lait en brume aérienne ultra-légère et ultra-fraîche
Absorption et habillage rapide
Sécheresse -59%⁽²⁾
Rougeurs -65%⁽²⁾



Tube
200ml
Flacon
pompe
400ml

CRÈME RELIPIDANTE ANTI-IRRITATIONS

- Nourrit, protège
- Apaise immédiatement
- Apporte un confort durable
- Efficacité anti-grattage

Les +

Texture onctueuse



Tube
200ml
Flacon
pompe
500ml

BAUME OLÉO-APAISANT ANTI-GRATTAGE

- Nourrit intensément
- Protège
- Apporte un confort durable

Les +

Anti-récidive 48h⁽³⁾
Texture baume en huile

SOINS QUOTIDIENS

PEAUX SÈCHES

PEAUX TRÈS SÈCHES

SÉCHERESSES SÈVÈRES

(1) Etude clinique sous contrôle dermatologique, 27 sujets présentant des démangeaisons, auto-évaluation après application unique de Xémose Brume SOS. (2) Etude Clinique 39 Sujets (29 adultes et 10 enfants) : évaluation dermatologique ou pédiatrique. (3) Etude clinique sous contrôle dermatologique sur 36 enfants atopiques (âgés de 6 mois à 4 ans). Application bi-quotidienne pendant un mois. Évaluation des démangeaisons et du confort des sujets par les parents à 48h après l'arrêt des applications.

LA DERMATITE ATOPIQUE

FICHE MEMO

QU'EST CE QUE LA DA ?

Dermatose prurigineuse et inflammatoire
Pathologie chronique alternant phases de poussées et phases d'accalmie
Touche plus fréquemment les nourrissons et les enfants
Attention au risque de surinfection



SIGNES CLINIQUES

CHEZ LE NOURRISSON :

Aspect : Lésions érythémato-squameuses
Localisation : touche les zones convexes du visage, le tronc et les membres

CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE :

Aspect : Lésions érythémato-suintantes et parfois "lichénifiées"
Localisation : Zones de flexion

DERMOCORTICOIDES

TRAITEMENT DE 1ÈRE INTENTION



Sur le visage et les zones sensibles : DC de classe I et II
Tronc : classe III et IV

GALENIQUE ET APPLICATION



Crèmes : sur lésions suintantes
Pommades : sur lésions (pas dans les plis : sinon macération)
1 **seule application** par jour
1 unité sur la dernière phalange: zone des 2 paumes de la main

TACROLIMUS

Inhibiteur de la calcineurine
Utilisé en cas de dermatite modérée
EN ASSOCIATION avec un DC
2 types de pommades : à 0,03% (à partir de 3 ans) et 0,1% (à partir de 16 ans)
Lors de la phase inflammatoire : utilisation de DC puis relais par Tacrolimus
Pas d'atrophie cutanée avec ce traitement

EMOLLIENTS

Renforce la barrière cutanée altérée dans la DA
Reforme le film hydrolipidique et limite les pertes d'eau responsables de la xérose

Cérat > Baume > Pommade > Emulsion > Lait

Importance de conseiller un émollient avec un effet rémanent et riche en facteurs hydratants : NMF, céramides ou aquaporines (par ex : Eucerin riche en urée, CeraVe riche en céramides)

TOLERANCE DES EMOLLIENTS



Adapter l'émollient en fonction de l'âge du sujet atopique (pas d'urée > 2% chez l'enfant)
Importance de regarder la **composition** des émollients

Ingrédients à éviter: lanoline, fragrance ou encore l'avoine
Peuvent favoriser l'exacerbation de l'inflammation après leur application

LA DERMATITE ATOPIQUE

PREVENTION DANS LA DA

La prévention est primordiale pour éviter au maximum les poussées d'eczéma. De nombreuses actions préventives facilement réalisables peuvent être effectués par tous les patients atteints de dermatite atopique



HYGIENE

Base lavante : pains surgras sans savon et préférentiellement une huile lavante sans savon
Couper les ongles courts afin de limiter les lésions de grattage et ainsi augmenter le risque de surinfection

HABILLEMENT



Privilégiez toujours le coton aux matières synthétiques : source de démangeaisons
Ne pas trop se couvrir : favorise le prurit
Port de bijoux fantaisie en métaux comme le chrome ou le nickel : **PROSCRIT**

ENVIRONNEMENT

Pendant le printemps et l'été : évitez les activités extérieures en raison de la période de pollinisation
Ouvrir les fenêtre tôt le matin pour aérer
En cas d'activité sportive : toujours prévoir vêtements de rechange : l'humidité favorise les crises
Dans l'habitation : privilégiez draps en coton, couvertures et couettes lavables



ALIMENTATION



Pas de régime d'éviction alimentaire, sauf si décision de la part du médecin

EMOLLIENTS



Posologie : 1 application par jour
Bien penser à se laver les mains juste avant
Privilégiez des émollients à la composition élaborée : riche en céramides, urée...
Privilégiez des textures grasses : crèmes, baumes, cérats

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

PSORIASIS

Plaques épaisses et bien délimitées
Composés de squames blancs = kératinocytes morts
Touche généralement l'adulte



Source : centre dermatologique du Roy



Source : msd manuel dermite seborrhéique

DERMATITE SEBORRHEIQUE

Lésions érythémato-squameuses bien délimitées et circonscrites
Localisés au niveau des zones où la production de sébum est importante

ECZEMA DE CONTACT

Différence repose sur l'origine de la maladie
Lésions localisées uniquement là où la peau a été agressée
Touche généralement l'adulte



Source : société française de dermatologie



Source : Pierre Fabre Fondation Eczéma

GALE

Parasitose rare pendant la période néonatale
Lésions souvent confondues avec l'eczéma
Localisation au niveau espaces interdigitaux, fesses, organes génitaux...

RESUME

La dermatite atopique est connue depuis la nuit des temps. Cette dermatose inflammatoire chronique évolue entre poussées et rémissions. Elle représente la dermatose chronique la plus fréquente chez l'enfant. Son impact est souvent sous-estimé, pourtant cette pathologie peut avoir des conséquences notables dans la vie des sujets atopiques. Il existe de nombreux traitements : à la fois curatif mais également préventif. Etant une pathologie chronique qui apparaît par crise, la prévention est primordiale afin de limiter et d'espacer au maximum ces dernières. C'est le rôle du pharmacien de faire comprendre aux patients l'importance de ces actions préventives au comptoir. Cette prévention va se traduire à la fois par traitement de l'environnement, de l'hygiène, et de l'habillement du patient atopique mais également via l'application d'émollients de manière régulière. De nombreux émollients sont disponibles en officine, il est primordial de pouvoir conseiller au mieux le patient.

Résumé et Titre en anglais: Atopic dermatitis: Pathophysiology and the importance of emollients in medical care

Atopic dermatitis has been known since the dawn of time. This chronic inflammatory dermatosis evolves between flare-ups and remissions. It is the most common chronic dermatosis in children. Its impact is often underestimated, yet this pathology can have significant consequences in the lives of atopic subjects. There are many treatments : both curative and preventive. Being a chronic pathology which occurs via flare-ups, prevention is essential in order to limit and space out these attacks as much as possible. It is up to pharmacists to make patients understand the importance of these preventive actions. These actions include treating the environment, the hygiene and the clothing of the atopic patient, but prevention also occurs through the regular application of emollients. There are many emollients available in pharmacies, it is essential to be able to advise the patient as best as possible.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Dermatose, chronique, prévention, émollients

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III - Paul Sabatier
UFR de santé – Département des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraichers
31400 Toulouse

Directeur de thèse : Mme LEFEVRE Lise