

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 6 Février 2015  
Par Melle. Martel Laurine**

---

**Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant**

**Prise en charge et éducation thérapeutique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** **M. Patrick Duriez**  
Professeur de physiologie, Université de Lille 2

**Assesseur :** **M. Emmanuel Hermann**  
Maître de conférences en immunologie,  
Université de Lille 2

**Membre extérieur :** **M. Raphaël Coanon**  
Docteur en pharmacie  
Pharmacien titulaire d'officine à Arques



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2  
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

### Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2

Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

---

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

---

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique

Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

## **A mon directeur de thèse, Monsieur Emmanuel HERMANN**

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre écoute, votre disponibilité, vos conseils éclairés et le temps que vous m'avez consacré durant l'élaboration de ce travail.

## **A mon président de thèse, Monsieur Patrick DURIEZ**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## **A Raphael**

Je sais que pour toi ce n'est pas une tâche facile que de participer au jury de cette thèse, c'est pourquoi je te suis très reconnaissante de l'avoir accepté. Merci à toi aussi de m'avoir trouvé l'un de mes premiers travaux en tant que pharmacien et d'aider Christian à retrouver une forme physique. Bravo à toi et Elodie d'avoir mis au monde une petite Zoé pleine de vie. Bonne continuation dans tes projets professionnels et familiaux.

## **A mes parents**

Merci d'avoir été à mon écoute et de m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études. Merci de m'avoir donné les moyens d'étudier dans les meilleures conditions possibles, de m'avoir toujours rassuré et cru en moi. C'est grâce à votre amour et votre soutien si je suis parvenue à achever ce travail. J'espère vous rendre fiers de moi aujourd'hui. Je vous aime

## **A mon frère et toute sa petite famille**

Merci Anthony pour ta bonne humeur et tous ces fous rires partagés avec toi.

Merci à mon petit neveu d'amour Mathys, qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et qui me donne toujours le sourire.

## **A mes grands parents**

Merci à Papi et Mamie Robert pour votre affection et votre présence.

Merci à Papi Bus et Mamie Micheline, j'aurai tant aimé que vous soyez là aujourd'hui pour partager cette joie avec moi.

## **A mes oncles et tantes, cousins et cousines**

## **A ma belle famille**

Merci Chantal et René de m'avoir accueilli dans votre famille aussi chaleureusement et d'avoir fait de votre fils ce qu'il est aujourd'hui.

## **A mes amis de fac**

Thibault, Céline, Mon chou, Christophe Karas, Christophe Picot, Charline, Marie Aline et tant d'autres, merci de m'avoir accompagné pendant toutes ces années et d'avoir égayé mon parcours universitaire.

A toi Lolotte, merci pour ta bonne humeur et tous tes délires et pour avoir été ma confidente durant toutes ces années d'études. Ta présence me manque. J'espère que la vie ne nous éloignera pas.

### **A Doriane**

Très heureuse d'avoir repris contact avec toi après toutes ces années perdues. Dis-moi que l'on ne fera plus la bêtise de se perdre de vue. Malgré le temps qui s'est écoulé, notre complicité est toujours là, toi, ma meilleure amie d'enfance depuis notre premier jour de maternelle. Je te souhaite plein de bonheur et de réussite dans tous tes projets, tu le mérites.

### **A toute l'équipe de la pharmacie Mahieu**

Merci à toute l'équipe de la pharmacie et plus particulièrement pépère, la blonde, la brune et GBZ de m'avoir accueillie les bras grands ouverts dans la pharmacie. Votre bonne humeur et votre folie est communicative.

### **A toutes les pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé**

#### **A Christian mon chéri,**

Je tenais à te remercier pour ton aide précieuse dans les corrections et la mise en page de ce travail. Merci d'avoir accepté que je partage ta vie professionnelle comme ta vie amoureuse. Toi et moi formons un binôme de choc plein de complicité. Merci aussi pour toutes tes attentions au quotidien, tes encouragements, ton soutien et ta patience pendant ces années passées à tes côtés. Tu sais m'apaiser et trouver les mots pour me rassurer. Je suis heureuse et impatiente que nos projets puissent enfin voir le jour.

Tu es et tu resteras l'amour de ma vie. Je t'aime

# TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	1
INTRODUCTION.....	4
PARTIE I : PRESENTATION DE LA MALADIE .....	5
I. Définitions .....	5
A. Atopie .....	5
B. Dermatite atopique .....	5
II. Epidémiologie.....	6
A. Prévalence dans les pays développés .....	6
B. Prévalence dans les pays en développement.....	7
C. La population urbaine.....	7
D. Migration .....	7
E. Sex ratio .....	7
III. Anomalies physiologiques et facteurs de risque.....	7
A. Anomalies de la barrière cutanée .....	8
1. Présentation de la barrière cutanée.....	8
a. La peau .....	8
b. Les jonctions serrées de la couche granuleuse .....	9
c. La couche cornée .....	11
i. La cornification et la desquamation .....	11
ii. Constitution de la couche cornée .....	13
a. Cornéocytes .....	13
b. Enveloppe cornée.....	13
c. Espaces intercornéocytaires.....	14
d. Cornéodesmosomes.....	14
e. Fonction et régulation de la couche cornée .....	14
d. Réseau de cellules de Langerhans.....	15
e. Coopération dans la défense contre les antigènes extérieurs .....	15
2. Altérations de la barrière cutanée.....	15
a. Déficiences dans la barrière cutanée.....	15
b. Conséquences des déficiences de la barrière.....	17
i. Pénétration des antigènes.....	20
ii. Activation des cellules de Langerhans .....	20
iii. Pénétration des jonctions serrées .....	20
iv. Absorption de l'antigène externe.....	21
v. Migration des cellules de Langerhans .....	21
B. Anomalies immunologiques .....	21

1.	Formes extrinsèques/ intrinsèques.....	22
2.	Présentation des réponses immunitaires adaptatives.....	22
3.	Phase aïgue.....	23
4.	Phase chronique.....	23
5.	Sensibilisation à l'allergène.....	24
	a. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4 auxiliaires.....	24
	b. Différentiation des lymphocytes CD4 auxiliaires en lymphocytes Th2.....	25
	c. Migration des lymphocytes Th2 dans la peau.....	25
	a. Production d'IgE.....	25
6.	Phase d'expression clinique.....	25
	a. Production de cytokines Th2.....	25
	b. Mastocytes et polynucléaires basophiles.....	26
	c. Activation et survie prolongée des éosinophiles.....	28
	d. Chemoattractant receptor-homologous molecule.....	28
	e. Conséquence des désordres immunologiques.....	29
	i. Diminution de peptides antimicrobiens.....	29
	ii. Atténuation de composants de la barrière cutanée.....	29
	iii. Comportement de grattage.....	29
	a. Histamine.....	30
	b. IL-31.....	30
	c. Protease activated receptors.....	30
	d. Substance P.....	30
	f. Modulation de l'inflammation.....	30
C.	Facteurs de risque.....	31
1.	Facteurs génétiques.....	31
	a. Hérité.....	31
	a. Mutations des gènes.....	32
	i. Gènes de la barrière cutanée.....	32
	a. Mutations de la filaggrine.....	33
	b. Mutations du serine peptidase inhibitor kazal type 5.....	34
	c. Mutation de la claudine.....	34
	ii. Mutations des gènes de l'immunité.....	35
	iii. Mutations des gènes de défense contre les micro-organismes.....	35
	iv. Autres mutations à l'étude.....	36
2.	Grossesse, accouchement et allaitement.....	36
	a. Grossesse.....	36
	i. Sensibilisation.....	36
	ii. Alimentation de la femme enceinte.....	36

iii.	Tabac.....	36
b.	Allaitement.....	37
c.	Accouchement.....	37
i.	Poids de naissance.....	37
ii.	Mode d'accouchement.....	37
3.	Facteurs environnementaux.....	38
a.	Théorie hygiéniste.....	38
i.	Taille de la fratrie.....	38
ii.	Fréquentation de la crèche.....	38
iii.	Infections précoces.....	39
a.	Expositions bactériennes.....	39
b.	Expositions virales.....	39
c.	Expositions parasitaires.....	40
iv.	Vaccination.....	41
v.	Mode de vie et niveau socioéconomique.....	42
a.	Pays développés/Pays en développement.....	42
b.	Niveau socio-économique.....	42
c.	Vie urbaine/ Vie rurale.....	42
vi.	Animaux domestiques.....	44
vii.	Prise d'antibiotique et antipyrétique.....	45
a.	Antibiotiques.....	45
b.	Antipyrétiques.....	45
b.	Flore intestinale.....	45
IV.	Facteurs aggravants ou entretenant.....	46
A.	Les allergènes.....	46
1.	Trophoallergène.....	46
a.	Le lait de vache.....	48
b.	L'œuf.....	48
c.	L'arachide, le fruit à coque, le sésame.....	48
2.	Pneumallergènes ou aéro-allergènes.....	48
a.	Fumée de poisson.....	49
b.	Moisissures.....	49
c.	Particules fines.....	49
d.	Pollen.....	50
e.	Acariens et poils de chats.....	50
B.	Substances irritantes.....	50
C.	Facteurs climatiques.....	51
D.	Facteurs psychologiques.....	51

E.	Les infections.....	51
V.	Clinique.....	51
A.	Formes cliniques classiques.....	51
1.	Aspect et topographie des lésions chez l'enfant de moins de 2 ans.....	51
a.	Le prurit.....	51
b.	Les lésions.....	52
i.	Phase aiguë de poussée.....	52
ii.	Phase de rémission.....	52
iii.	Localisation.....	52
2.	Aspect et topographie des lésions chez l'enfant de plus de 2 ans.....	54
B.	Signes cliniques mineurs.....	55
C.	Notion de poussées et de chronicité.....	55
D.	Critères diagnostiques.....	56
1.	Diagnostic essentiellement clinique.....	56
a.	Critère de Hanifin et Rajka.....	57
b.	Critère de Williams.....	57
2.	Explorations allergologiques.....	58
a.	Pour qui ?.....	59
b.	Les principaux tests allergologiques.....	60
c.	Autres test.....	62
i.	Régime d'éviction alimentaire à visée diagnostic.....	62
ii.	Biopsie cutanée /éosinophilie.....	62
3.	Diagnostic différentiel.....	62
a.	Gale.....	62
b.	Dermite de contact.....	62
c.	Psoriasis du nourrisson.....	63
d.	Dermite séborrhéique.....	63
e.	Dermatite extrinsèque non IgE dépendante non allergique.....	63
f.	Certains déficits immunitaires.....	63
VI.	Evolution.....	63
A.	Notion de sévérité.....	63
B.	Score de gravité.....	64
1.	SCORAD.....	64
2.	Autres scores.....	65
a.	Le SASSAD.....	65
b.	L'EASI.....	65
c.	Le NESS.....	66
d.	L'Osaad.....	66

C.	Echelle de qualité de vie .....	66
1.	L'EDI .....	66
2.	Le DFI .....	67
3.	L'IDQOL .....	67
4.	Le CDLQI .....	67
D.	Rémission prolongée.....	67
E.	La marche atopique .....	69
1.	Défaut de barrière cutanée.....	69
2.	Asthme.....	70
3.	Rhinite allergique .....	71
F.	Persistance.....	72
VII.	Complications .....	72
A.	Surinfections cutanées.....	72
1.	Staphylocoque doré .....	73
2.	Herpes virus.....	73
3.	Le <i>molluscum contagiosum</i> .....	74
B.	Retard de croissance.....	74
C.	Complications ophtalmologiques.....	74
D.	Dermite de contact .....	74
E.	Insomnie/ retentissement psychique.....	75
	PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	76
I.	Dermocorticoïdes .....	77
A.	Pharmacologie.....	77
1.	Propriétés.....	77
2.	Mécanisme d'action.....	79
a.	Effets génomiques .....	79
i.	Action direct sur la transcription .....	80
ii.	Action indirecte sur la transcription.....	81
b.	Autres effets .....	81
B.	Classification des dermocorticoïdes.....	82
C.	Formes galéniques.....	85
D.	Posologie .....	86
1.	Traitement d'attaque .....	86
a.	Modalités du traitement.....	86
b.	Fréquence des applications .....	87
c.	Horaires des applications.....	87
d.	L'occlusion.....	87
e.	Quantité de produit à utiliser .....	87

2.	Traitement d'entretien .....	88
E.	Effets indésirables .....	89
F.	Allergie de contact aux dermocorticoïdes.....	91
G.	Contre-indications .....	91
II.	Inhibiteurs de la calcineurine topiques.....	91
A.	Molécules .....	92
B.	Mécanisme d'action .....	92
C.	Indications.....	93
1.	Tacrolimus .....	93
a.	Traitement curatif.....	93
b.	Traitement d'entretien .....	94
2.	Pimécrolimus.....	94
D.	Posologie .....	94
1.	Traitement d'attaque .....	95
2.	Traitement d'entretien .....	95
E.	Effets indésirables .....	95
1.	Tolérance à court terme .....	95
2.	Tolérance à long terme .....	96
F.	Recommandations de bon usage du Tacrolimus .....	96
G.	Comparaison inhibiteur de la calcineurine et dermocorticoïde.....	99
III.	Antihistaminiques oraux.....	100
IV.	Emollients/Préparations magistrales.....	100
V.	Antiseptiques et antibiotiques locaux et systémiques .....	102
VI.	Traitement d'exception.....	102
A.	Photothérapie .....	103
B.	Ciclosporine.....	104
C.	Azathioprine .....	104
VII.	Immunothérapie.....	105
A.	Immunoglobulines polyvalentes .....	105
B.	Anti-leucotriènes.....	105
C.	Immunothérapie spécifique .....	105
1.	Mécanisme d'action.....	105
2.	Pollen.....	105
3.	Acariens.....	105
D.	A l'étude.....	106
VIII.	Thérapie non retenue par la conférence de consensus de 2004.....	107
A.	Eau thermale : Crénothérapies et cures thermales .....	107
1.	Cures thermales.....	107

2.	Cure à Avène-les-bains : .....	108
3.	Eau thermale.....	108
B.	Médecines d'exercice particulier : Homéopathie/herbes chinoises/ phytothérapie ..	109
1.	Homéopathie.....	109
2.	Herbes chinoises.....	110
3.	Acupuncture.....	110
C.	Acides gras essentiels polyinsaturés à longue chaînes .....	110
D.	Vitamines .....	111
E.	Probiotiques/ prébiotiques .....	111
1.	Argument en faveur du rôle thérapeutique des probiotiques.....	112
2.	Argument contre le rôle thérapeutique des probiotiques.....	112
PARTIE III : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE .....		113
I.	Prévention de la dermatite atopique .....	113
A.	Prévention primaire.....	113
1.	Détection des nourrissons à risque atopique.....	113
2.	Mesures de prévention primaire applicables à la mère.....	114
a.	Prévention pendant la grossesse.....	114
b.	Prévention pendant l'allaitement.....	115
i.	Arguments en faveur du rôle préventif des régimes d'éviction pendant l'allaitement .....	115
ii.	Arguments contre le rôle préventif des régimes d'éviction pendant l'allaitement .....	115
c.	Recommandations pendant grossesse et allaitement .....	115
3.	Mesures de prévention primaire applicables au nourrisson .....	116
a.	Pneumallergènes.....	116
b.	Tabagisme passif.....	116
c.	Utilisation d'émollients .....	116
d.	Animaux de compagnie .....	117
e.	Alimentation du nourrisson .....	117
i.	L'allaitement du nourrisson .....	117
a.	Composition du lait maternel .....	117
b.	Argument contre le rôle préventif de l'allaitement .....	118
c.	Argument en faveur du rôle préventif de l'allaitement .....	118
ii.	Hydrolysats de protéine .....	119
iii.	Substituts lactés à base d'acides aminés .....	122
iv.	Lait de soja .....	122
v.	Diversification.....	122
vi.	Recommandations concernant l'alimentation du nourrisson .....	123

4.	Les probiotiques/ prébiotiques en prévention primaire.....	124
a.	Argument contre le rôle préventif des probiotiques .....	124
b.	Argument en faveur de leur rôle préventif .....	124
c.	Recommandations concernant les probiotiques.....	126
5.	Les acides gras polyinsaturés à longue chaînes.....	126
6.	Recommandations générales.....	126
B.	Prévention secondaire .....	127
1.	Mesures hygiéniques et vestimentaires.....	127
a.	L'hygiène de la peau.....	127
b.	Application d'émollients .....	128
c.	L'habillement .....	128
2.	Autres mesures environnementales .....	129
a.	Vaccination .....	129
b.	Contages herpétiques.....	129
c.	Tabagisme passif.....	129
d.	Activité sportive .....	129
e.	Période de pollinisation.....	129
f.	La chambre de l'enfant .....	129
g.	Pour diminuer le prurit .....	130
h.	Animaux domestiques .....	130
i.	Eviction des aéro-allergènes.....	130
3.	Mesures applicables à l'alimentation avant la diversification .....	132
i.	Alimentation avec une formule infantile .....	132
ii.	Enfant allaité .....	132
4.	Mesures applicables à l'alimentation après la diversification .....	132
5.	Régime d'éviction alimentaire en prévention secondaire .....	133
II.	Prise en charge psychologique.....	135
A.	Adhésion aux traitements .....	136
1.	Corticophobie .....	136
2.	L'adhésion aux traitements.....	138
3.	Résistance aux traitements .....	139
4.	Compréhension du traitement .....	139
5.	Médecines parallèles.....	139
6.	Nomadisme médical.....	140
B.	L'éducation thérapeutique.....	140
7.	Les écoles de l'atopie.....	142
8.	Déroulement de l'éducation thérapeutique .....	143
a.	Le diagnostic éducatif .....	143

b. Le contrat négocié de soin.....	144
i. Le référentiel d'éducation du malade.....	144
d Les objectifs pédagogiques négociés .....	147
ii. La mise en œuvre .....	148
a Les séances .....	148
b Les outils pédagogiques.....	148
iii. L'évaluation des compétences .....	148
iv. Les séances collectives .....	148
9. La fondation pour la dermatite atopique .....	148
10. Limites .....	149
CONCLUSION .....	150
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	151

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ac :	Anticorps
IgE :	Immunoglobuline de type E spécifique
Ag :	Antigène
Lc :	Lymphocyte
Th :	T helper
DA:	Dermatite atopique
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
CC :	Couche cornée
CG :	Couche Granuleuse
KC :	Kératinocyte
CL :	Cellule de Langerhans
JS :	Jonction Serrée
AG:	Acide Gras
KLK :	Kallicréine
LEKTI :	Lymphoepithelial kazal-type-related inhibitor
SPINK5 :	Serine Peptidase Inhibiteur Kazal type 5
FLG :	Filaggrine
PAD :	Peptidyl-Arginine Désaminase
Aa :	Acide aminé
NMF :	Facteur Hydratant Naturel
CD :	Cellule Dendritique
CPA :	Cellule Présentatrice d'Ag
TSLP :	Thymic Stromal Lymphopoietin
TNF :	Facteur de Nécrose Tumorale
IL :	Interleukine
CMH :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
IFN:	Interferon
GM-CSF:	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
TGF:	Transforming Growth Factor
TLR :	Toll-like recepteur
CCR7 :	Récepteur de Chimiokine C-C de type 7
TCR :	Récepteur T de l'antigène
CLA :	Cutaneous Lymphocyte-Associated Antigen
NKT :	Natural Killer T
FcεR-1 :	Récepteur de haute affinité aux Immunoglobulines E
PGD :	Prostaglandines
PAF :	Facteur d'Activation Plaquettaire
LPS :	Lipopolysaccharide
CCL26 :	Eotaxine 3
CRTH2 :	Chemoattractant Receptor-Homologous Molecule
PAR :	Protease Activated Receptors
IC :	Inhibiteur de la Calcineurine
AA :	Allergie Alimentaire
STAT-6 :	Signal Transducer and Activator of Transcription
SASPase:	Retroviral-Like Aspartic Protease
HSV1:	Herpes Simplex Virus de type 1
CMV:	Cytomegalovirus

EBV: Epstein Barr Virus  
BCG : Bacille de Calmette et Guérin  
TPO: Test de Provocation Oral  
SCORAD: Severity Scoring of Atopic Dermatitis  
EASI: Eczema Area and Severity Index  
VPP: Valeur Prédicative Positive  
VPN: Valeur Prédicative Négative  
ATP : Atopy Patch Test  
DC : Dermocorticoïde  
SASSAD: Sex Area Six Signs Atopic Dermatitis  
NESS: Nottingham Eczema Severity Score  
OSAAD: Objective Severity Assessment Atopic Dermatitis Score  
QDV: Qualité De Vie  
EQDV: Echelle de Qualité De Vie  
EDI : Eczema Disability Index  
DFI : Dermatitis Family Impact  
FDI: Family Dermatitis Index  
IDQOL: Infant's Dermatitis Quality of Life Index  
CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index  
ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
GR : Récepteurs des Glucocorticoïdes  
HSP : Heat-Shock Protein  
IP : Immunophiline  
AP-1 : Activator Protein-1  
NFκB : Nuclear Factor Kappa B  
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
SMR : Service Médical Rendu  
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IS : Immunosuppresseur  
FκBP: Fκ Binding Protein  
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain  
EMA : Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments  
FDA : Food and Drug Administration  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament  
EMA : European Medicines Agency  
Anti-H1 : Antihistaminique  
ITS: Immunothérapie Spécifique  
SLIT: Immunothérapie par voie sublinguale  
ET: Education Thérapeutique  
AGPI-LC: Acide Gras Polyinsaturé à Longue Chaîne  
AAP : Académie Américaine de Pédiatrie  
Espaci : Société Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique Pédiatrique  
Espghan : Société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique  
Ascia : Comité Australien d'Immunologie Clinique et d'Allergologie  
PIAMA : Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy  
PLV: Protéine de Lait de Vache  
PNNS : Programme National Nutrition-Santé  
GOS : Galacto-Oligo-Saccharides

HPST : Hôpital Santé Patient Territoires  
GET : Groupe d'Education Thérapeutique

# **INTRODUCTION**

La dermatite atopique est sans conteste la pathologie chronique et la dermatose inflammatoire la plus fréquente de l'enfant. Maladie au maximum de son acuité pendant la petite enfance, sa fréquence est importante et en augmentation régulière surtout dans les pays occidentaux industrialisés.

Son retentissement sur la qualité de vie des patients et de leur entourage, et son coût direct et indirect en font une préoccupation majeure de santé publique.

Sa prise en charge est multifactorielle et se fait par le contrôle de l'environnement, du mode alimentaire ainsi que par des approches thérapeutiques locales et générales et un soutien psychologique de l'enfant et de la famille.

Les rendez-vous médicaux chez le dermatologue ou le pédiatre étant difficiles à obtenir, les mères démunies sont souvent amenées à se tourner vers un professionnel de santé plus accessible comme le pharmacien d'officine.

Celui-ci doit donc être en mesure d'expliquer la maladie et que le traitement n'est pas curatif mais symptomatique. Il faut qu'il rassure les mères qui ont souvent baissé les bras face à cette pathologie chronique. Son rôle est également de limiter le recours aux médecines parallèles et le nomadisme médical. En effet, le manque de formation des professionnels de santé sur cette maladie se ressent et il n'est pas rare de voir un enfant atopique errer d'un spécialiste à l'autre. Il doit aussi avertir sur les dangers des informations erronées accessibles sur internet.

Dans un premier temps nous allons placer cette pathologie dans son contexte en développant l'épidémiologie et l'étiologie ainsi que les facteurs aggravants la maladie. Puis nous explorerons les traitements médicamenteux et nous terminerons par la prévention primaire et secondaire ainsi que l'éducation thérapeutique.

# **PARTIE I : PRESENTATION DE LA MALADIE**

## **I. Définitions**

### **A. Atopie**

Le mot « atopie » a été créé en 1923 par Coca et Cooke pour des manifestations allergiques des muqueuses. Il provient du grec : « a » est un préfixe privatif et « topos » signifie un endroit, une place. L'atopie signifie donc « sans lieu », « étrange », « bizarre », « inclassable ». [1 ; 2]

L'atopie est une prédisposition génétique personnelle ou familiale du système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilités. Celles-ci sont initiées par des anticorps (Ac), les immunoglobulines de type E spécifiques (IgE), suite à une exposition aux antigènes (Ag) alimentaires et/ou environnementaux extérieurs ou domestiques et dont la pathogénie est sous la dépendance de lymphocytes T helper 2 (Lc Th2). Ce trait héréditaire polygénique touche environ un tiers de la population générale et réunit plusieurs affections cliniques : la rhinite allergique, l'asthme et la dermatite atopique (DA). Ces différentes affections peuvent cohabiter ou apparaître successivement au cours de la vie. Cependant un sujet atteint de DA ne sera pas forcément atteint d'une autre composante de l'atopie. [1 ; 3 ; 4]

### **B. Dermatite atopique**

Le terme « dermatite atopique » est né en 1933 dans le *Yearbook of dermatology and syphilology*. Auparavant, un tableau clinique identique avait été décrit et illustré par de nombreux auteurs. Les termes « dermatite » ou « dermite » signifiant affection cutanée inflammatoire sont préférés à « eczéma ». En effet, ce dernier est un terme fourre-tout considéré comme impossible à définir et surtout comme possédant une connotation non scientifique. [4 ; 5]

La DA est une dermatose inflammatoire multifactorielle, prurigineuse, récurrente et qui évolue par poussées récidivantes sur un fond de chronicité et de xérose cutanée (sécheresse) permanente. Les poussées se déroulent en quatre phases (érythème, vésicules, suintement, desquamation) plus ou moins systématisées.

Cette pathologie survient sur un terrain génétique prédisposant avec des antécédents personnels ou familiaux d'atopie qui entraînent le développement d'une réponse immunitaire inflammatoire privilégiant des réactions d'hypersensibilités initiées par les IgE vis-à-vis d'Ag de l'environnement extérieur, domestique ou alimentaire. Elle s'accompagne aussi d'anomalies génétiques ou induites de la barrière cutanée. [3 ; 4 ; 6 ; 7]

La DA apparaît habituellement dans la première année de vie en particulier entre 3 et 6 mois et même parfois plus tôt. [3 ; 8] Elle touche préférentiellement le nourrisson mais peut persister toute la vie. Peu d'études évaluent les populations plus âgées, mais elles montrent qu'une petite proportion de DA débute plus tardivement. Les études montrent que 60 à 80 % des DA commencent avant un an et la moitié avant 6 mois. [7] Selon Bieber en 2008, 45% des DA commencent avant 6 mois, 60% apparaissent pendant la première année de vie et 85% avant 5 ans. [9]

## **II. Epidémiologie**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) place les affections allergiques au 4<sup>e</sup> rang mondial des maladies. Ces maladies sont plus fréquentes dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. [1 ; 7 ; 10]

Cependant, la prévalence est difficile à étudier car la majorité des DA ne s'expriment que dans une fenêtre de temps court durant l'enfance. De plus, des différences de prévalence sont observées pour la population d'un même pays. Elles sont en faveur du rôle des facteurs environnementaux dans le développement de la DA à travers le monde. [11 ; 12]

### **A. Prévalence dans les pays développés**

La prévalence de la DA dans les pays occidentaux et industrialisés à niveau socio-économique élevé est importante, en constante évolution et a été multipliée par 2 à 3 depuis les années 50. [7]

Cependant, une stagnation de la prévalence est notée dans les pays à niveau de vie les plus élevés, comme l'Europe de l'Ouest et du Nord et la Nouvelle-Zélande, alors qu'une forte augmentation de prévalence est observée dans les pays émergents comme le Mexique, le Chili, le Kenya et l'Asie du Sud. [13]

Selon certains auteurs, la prévalence de la DA dans les pays développés représente 10 à 20% des enfants en 2012 contre 5 à 10% dans les années 60. [2 ; 6]

Selon Bieber, en 2008, 15 à 30% des enfants sont atteints de DA. [9]

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, une augmentation sans précédent des maladies allergiques atopiques a été observée en Europe. Jusqu'à la fin du XXe siècle, chaque décennie a vu doubler le nombre de patients atteints des principales manifestations cliniques de l'atopie. Cette augmentation semble avoir atteint un plateau, du moins dans les pays les plus développés d'Europe à la fin du XXe siècle. [1]

Wüthrich résume les données de différentes études en affirmant que la prévalence de la DA serait d'au moins 10 à 15 % en Europe. Toutefois quelques études retrouvent des prévalences atteignant les 30 à 40 %. [12]

La DA représente 6 à 9 % de la population ayant moins de 15 ans en France. [1]

Selon une autre source, 15 % des nourrissons et jeunes enfants sont touchés par la DA en France. [14]

La prévalence de l'allergie continue d'augmenter dans certains pays de l'Europe de l'Est. [15] En Allemagne, Zutavern et al. ont enregistré dans les deux villes de Munich et Dresden, des différences de prévalence allant de 8 à 38%. [16]

Annus et al. ont comparé deux études de fréquence de DA en Estonie : les auteurs notent une légère augmentation de la prévalence de la DA entre des enfants nés en 1986-1987 et nés en 1995-1996. [17]

Selnes et al. montrent que la prévalence de la DA en Estonie n'a cessé d'augmenter de 1985 à 2000. [18]

Au Japon en 2005 la prévalence était de 15.4% dans la tranche d'âge 6 à 7 ans. [19]

## **B. Prévalence dans les pays en développement**

Dans une étude chinoise, à Hong Kong, la prévalence observée est de 5.6 %. [20]

Dans une étude récente turque, chez les 7 à 15 ans elle est de 4.9%. [21]

En Afrique, la prévalence est faible. Ceci est mis sur le compte de l'absence de prise en compte des maladies allergiques et d'un défaut de diagnostic dans des pays où les grands problèmes infectieux et de mortalité infantile sont les problèmes majeurs.

La DA représente 17 % des consultations au service de dermatologie du Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui dont 51.8% de sexe masculin et 48,2% de sexe féminin. Le prurigo prédomine chez le sexe féminin. Des complications ont été observées dans 19,3% des cas (64.5% de lichénification et 30,6% de surinfection). Les localisations selon l'âge sont superposables à la littérature. [22]

Selon une étude, la prévalence était de 1.2% en Ethiopie. [23]

## **C. La population urbaine**

La prévalence est également supérieure dans les zones urbaines et les régions polluées par rapport aux campagnes. En effet, l'augmentation de cette pathologie est attribuée à l'urbanisation et le style de vie « occidentale » sans qu'il n'y ait de véritable explication. [4]

## **D. Migration**

La migration des familles des pays en développement vers les pays développés ou des ruraux vers les villes fait à la génération suivante rejoindre le même niveau de prévalence moyenne de leur pays ou ville d'accueil. [2] Comme le montre une étude récemment publiée, chez des enfants maghrébins vivant au Maghreb, l'incidence de la DA était inférieure à 1% contre 12 à 15 % chez les enfants maghrébins nés en France, chiffre identique à ceux de la population française. [24]

## **E. Sex ratio**

Le sex-ratio est, selon les études, tantôt féminin, tantôt masculin, tantôt équilibré. [6]

Dans l'étude de Hagendorens et al., les auteurs suggèrent que l'action de certains facteurs considérés comme protecteurs ou favorisant le risque atopique est influencé par le sexe des enfants. [25]

## **III. Anomalies physiologiques et facteurs de risque**

L'étiologie de cette maladie hétérogène reste de nos jours très controversée. Les études sont divergentes quant aux causes de l'apparition de la DA mais l'on sait que cette maladie est multifactorielle et se manifeste par interactions complexes entre des facteurs génétiques et environnementaux.

Actuellement, il existe deux grandes écoles quant à l'hypothèse qui expliquerait la pathogenèse de la DA.

La première possibilité est qu'un défaut intrinsèque génétique ou induit dans la fonction barrière de la peau, permettant la pénétration d'allergènes et pathogènes microbiens, serait

la cause primaire de la maladie et conduirait à une sensibilisation allergique. Cette hypothèse sera développée dans la partie « Anomalies de la barrière cutanée ».

La deuxième hypothèse est qu'un défaut primaire de régulation immunologique prédisposerait à une sensibilisation allergique. Cette seconde supposition sera abordée dans la partie « Anomalies immunologiques ». [11]

Étant donné la nature complexe des facteurs de risques génétiques et environnementaux de la DA entraînant soit une fonction barrière de la peau défectueuse, ou une fonction immunitaire altérée, il n'est pas aisé de définir les éléments qui contribuent à cette maladie, à la fois dans le maintien de l'intégrité de la barrière de la peau, et dans la modulation des réponses immunitaires. [11]

Cependant, les facteurs génétiques associés à l'immunité et les facteurs environnementaux semble agir en synergie pour produire des défauts dans la barrière de la peau et promouvoir la sensibilisation percutanée au cours de l'apparition de la DA. [26]

## **A. Anomalies de la barrière cutanée**

Les anomalies de la barrière cutanée peuvent être génétiques et donc la cause primaire de la pathogénèse de la DA.

Elles peuvent être aussi secondaires donc induites par les dérèglements génétiques immunitaires entraînant une inflammation de la peau et des anomalies dans cette barrière.

### **1. Présentation de la barrière cutanée**

#### **a. La peau**

La peau est l'organe humain le plus étendu qui protège l'organisme de la dessiccation et des agressions extérieures.

L'épiderme, qui est la région la plus superficielle de la peau humaine, forme une véritable barrière multifonctionnelle physique, biochimique et immunologique entre l'organisme et l'environnement extérieur. Il montre une polarité marquée tant au niveau structural que fonctionnel. [8 ; 27 ; 28 ; 29]

Les couches constituant l'épiderme de la superficie vers la profondeur sont représentées dans le schéma ci-dessous :

- la couche cornée (CC)
- la couche granuleuse (CG) : couche de différenciation des kératinocytes (KC), constituée de trois ou quatre assises de KC qui contiennent des grains de kératohyaline.
- la couche épineuse : couche de différenciation des KC, contenant aussi des mélanocytes; des terminaisons nerveuses et des cellules de Langerhans (CL).
- la couche basale : couche germinative qui assure par les mitoses de ses cellules le renouvellement de l'épiderme.

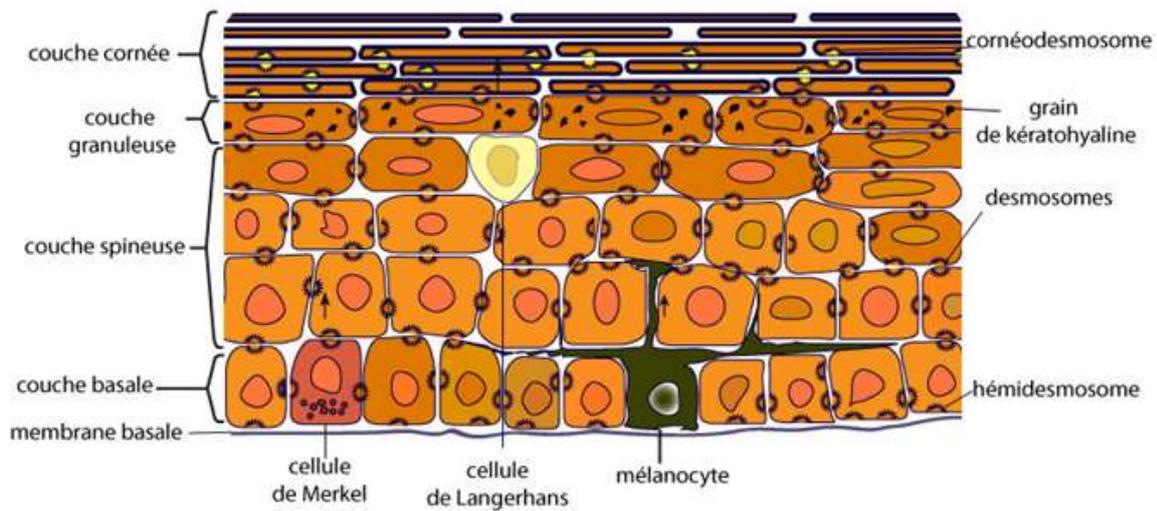


Figure 1 Les différentes couches de l'épiderme [30]

La kératinisation épidermique est le processus continu de différenciation cellulaire des KC qui commence à la couche basale et aboutit à la constitution de la CC donc à la cornification. La kératinisation programmée a pour but le maintien de la barrière de la CC. Il s'agit d'un processus hautement interactif, où la vitesse de libération des cornéocytes (cellules de la CC) à la surface cutanée dépend de plusieurs facteurs régulateurs intrinsèques et du contexte environnemental. L'équilibre entre prolifération et différenciation des KC est fondamentale. [27 ; 29 ; 31]

L'épiderme est composé majoritairement de KC et de CL. La CC et les jonctions serrées (JS) sont les deux obstacles principaux de l'épiderme à la pénétration des Ag extérieurs. [32]

#### b. Les jonctions serrées de la couche granuleuse

La CG est constituée de trois couches de KC aplatis (CG1, CG2, CG3 de la surface vers la profondeur). Au cours de la kératinisation, les cellules de la CG3 se différencient en CG2 et acquièrent une polarité apicale-basale de leur membrane cellulaire. Les espaces intercellulaires de la CG2 sont scellés par la formation d'une bande continue de JS ou « zonula-occludens » qui se forment latéralement entre deux héli-membranes des parties apicales de deux cellules de la CG2 en exerçant une fusion partielle de ces membranes plasmiques pour reconstituer une membrane complète composée d'éléments provenant des deux cellules. [26 ; 32]

La CG2 à elle seule est donc responsable de la fermeture des espaces intercellulaires et le cloisonnement entre l'environnement extérieur et intérieur. [26]

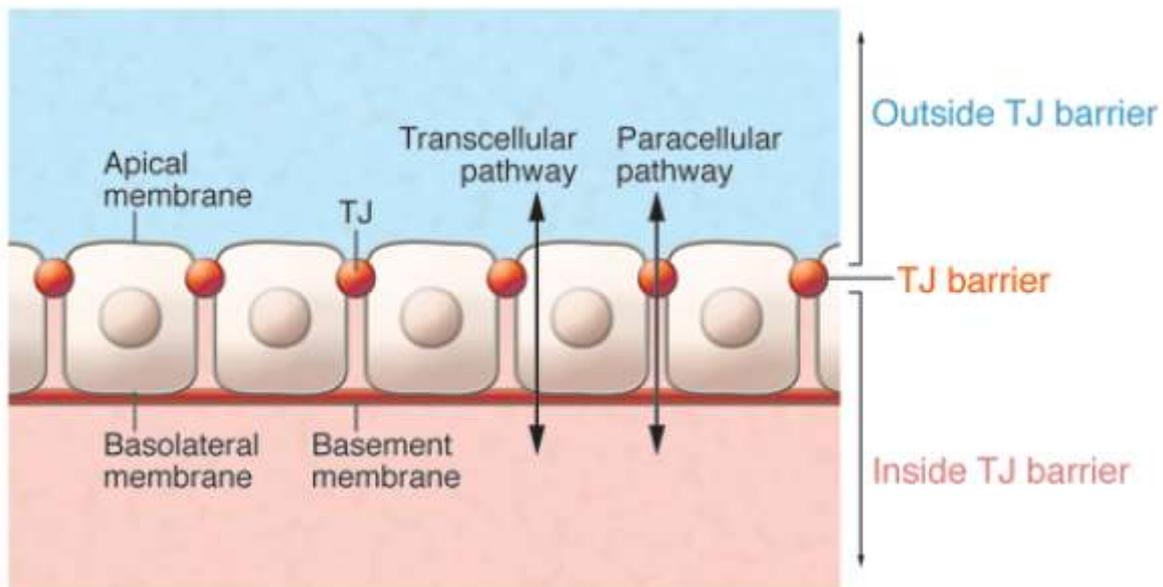


Figure 2 La barrière de jonctions serrées au niveau de la couche granuleuse [26]

*TJ = Jonction serrée ; TJ barrier = Barrière de JS ; Outside TJ barrière = Au-dessus de la barrière de JS ; Inside TJ barrier = En dessous de la barrière des JS ; Transcellular pathway = Diffusion trans-cellulaire; Paracellular pathway = diffusion para-cellulaire; Apical membrane = Membrane apicale ; Basolateral membrane = Membrane basolatérale.*

La claudine (y compris la 1 et 23) et les occludines sont des protéines transmembranaires spécifiques qui sont responsables de la formation des JS en rapprochant les deux membranes plasmiques des cellules CG2. Elles sont connectées à des protéines de jonctions (ZO1 et ZO2) qui maintiennent les JS entre elles, comme le montre la figure ci-dessous. Les JS sont reliées à des filaments d'actines par l'intermédiaire de la cinguline ou de la spectrine mais les différentes sources ne sont pas en accord sur cette affirmation. [32]

### structure moléculaire des jonctions serrées

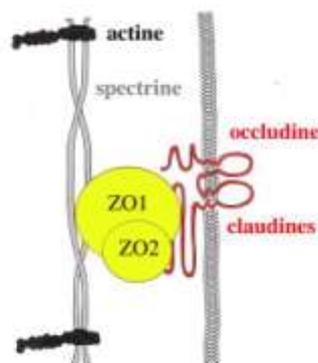


Figure 3 Structure moléculaire des jonctions serrées [33]

Les JS limitent les fuites d'eau et d'électrolytes à travers les cellules adjacentes (voie paracellulaire) en formant une interface liquide-liquide qui délimite différents compartiments de fluide pour maintenir l'homéostasie et bloquer la circulation de ces fluides.

Ces jonctions présentent une sélectivité au niveau de la polarité et de la taille des molécules qu'elles laissent passer entre les compartiments adjacents permettant la régulation dynamique du trafic des substances entre les compartiments. Elles font transiter surtout des

petits peptides (<15 nm) plutôt hydrophiles. Les compartiments séparés par les JS peuvent ainsi maintenir une différence ionique et des concentrations différentes en soluté. [26 ; 32]

c. La couche cornée

i. La cornification et la desquamation

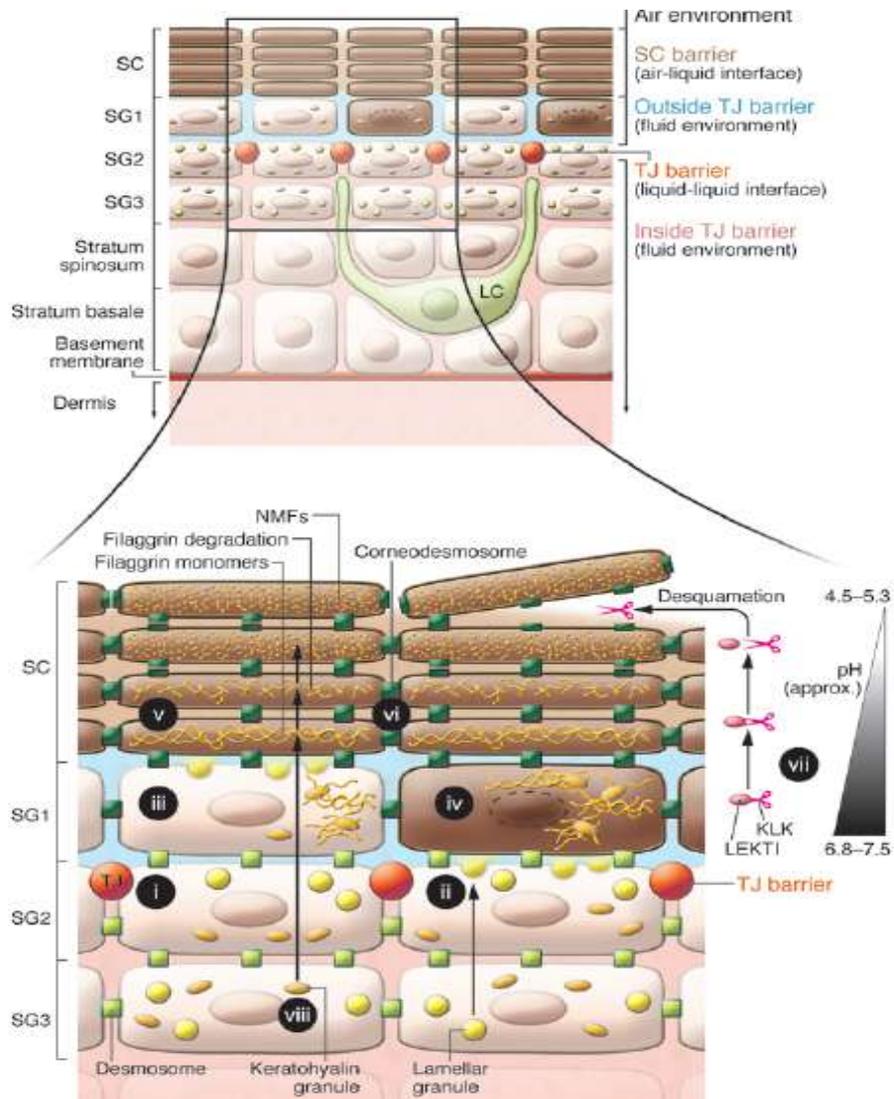
Au-dessus de la membrane apicale des KC de la CG2, le contenu des granules lamellaires cytoplasmique des KC (lipides, protéines de structures extracellulaires, enzymes hydrolytiques, peptides antibactériennes) est sécrété grâce aux granulocytes sécrétoires des KC de la CG2 et est conservé dans le compartiment extracellulaire où il forme la structure intercellulaire de la CC. **(Figure 4 ii)**

Puis les KC de la CG2 se différencient en KC de la CG1, perdent leur JS **(Figure 4 iii)** et lancent l'étape finale de cornification de la différenciation épidermique. **(Figure 4 iv)**

Pendant la cornification, les cellules CG1 se transforment en cornéocytes les plus bas de la CC en perdant leurs noyaux, leurs organites intercellulaires et leurs membranes cellulaires pour être encapsulés dans une paroi protéique réticulée doublée d'une enveloppe lipidique appelée enveloppe cornée. La CC est alors constituée de plusieurs couches de cornéocytes qui vont par la suite desquamer. **(Figure 4 v)**

Les espaces para-cellulaires commencent à être remplis de céramides, de cholestérols, d'AG (acides gras) libres, d'ester de cholestérol qui sont sécrétés depuis les extrémités apicales des KC de la CG2. Ces lipides forment les feuilletts lipidiques lamellaires intercellulaires de la CC.

Entre les cornéocytes, les complexes d'adhésion entre les CG1 appelés desmosomes sont modifiés en cornéodesmosomes par incorporation de cornéodesmosines. **(Figure 4 vi)**



**Figure 4 La cornification et la désquamation de la peau [26]**

*Air environnement = Environnement de l'air; SC barrier = Barrière de la couche cornée; Air-liquid interface = Interface air-liquide; Outside TJ barrier = Au-dessus la barrière de JS; Fluid environnement = Environnement des fluides; TJ barrier = Barrière de JS; Liquid-liquid interface = Interface liquide-liquide; Inside TJ barrier = En-dessous de la barrière de JS; SC = Couche cornée; SG = Couche granuleuse; Stratum spinosum = Couche spineuse; Stratum basale = Couche basale; Basement membrane = membrane basale; LC = Cellules de Langerhans; Dermis = Derme; LEKTI = Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor; KLK = kallistéine; NMFs = Facteur naturel hydratant; Filaggrin degradation = Dégradation de la filaggrine; Filaggrin monomers = Monomères de filaggrine; Keratohyalin granules = Granules de keratohyaline; Lamellar granule = Granules lamellaires.*

La cohésion cellulaire disparaît entre les cornéocytes puis ils se détachent de la CC. Ils sont remplacés par de nouvelles cellules différenciées pour maintenir une épaisseur constante de l'épiderme. Ce processus est appelé la desquamation.

Il y a dégradation des feuilletts lipidiques lamellaires intercornéocytaires et digestion enzymatique des cornéodesmosomes. **(Figure 4 vii) [26]**

Les agressions chimiques et physiques et le degré d'humidité ambiante jouent un rôle important au cours de la desquamation. **[27]** Ce processus est contrôlé par un réseau de protéases qui est régulé par des inhibiteurs de protéases et le pH de la peau. **[26]**

Parmi eux, la kallikréine (KLK) est une protéase de la desquamation inhibée par le lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI). Le LEKTI, exprimé dans divers épithélium et aussi le thymus, est potentiellement impliqué dans l'immunité cutanée mais aussi dans la maturation thymique des Lc B et Lc T. [34] Il est codé par le SPINK 5 (serine peptidase inhibiteur kazal type 5) et a une action pH-dépendante. Le pH neutre dans la CC inférieure permet au LEKTI d'inactiver la KLK 5 et la KLK 7. Tandis que le pH acide dans la CC supérieure permet d'inhiber le LEKTI et donc permet le fonctionnement des KLK 5 et KLK 7 et ainsi la desquamation de la peau. (Figure 4 viii) [26]

Normalement, la desquamation est invisible à l'œil nu mais une desquamation anormale ou une hyper-prolifération des KC aboutit à un épaissement de la CC appelée hyperkératose et les squames observés cliniquement correspondent à des cornéocytes ayant desquamés par gros paquets. [28]

## ii. Constitution de la couche cornée

### a Cornéocytes

La CC est constituée en moyenne d'une quinzaine de couches de cornéocytes qui sont l'aboutissement de la différenciation des KC au cours de leur migration de la profondeur vers la surface où ils finissent par desquamer. [27] Les cornéocytes sont des cellules « mortes » aplaties, dont le noyau et le cytoplasme ont disparu, et qui sont constitués d'une matrice dense enserrant des filaments de kératine au sein de l'enveloppe cornée. [28]

### b Enveloppe cornée

Cette enveloppe est constituée de protéines liées entre elles par des liaisons covalentes sous l'action d'une transglutaminase.

Les principales protéines précurseur de l'enveloppe cornée sont :

- l'involucrine (70 % des molécules de l'enveloppe cornée) sert d'amorce à la fixation des autres molécules de l'enveloppe cornée et constitue un support à celle-ci. [29]
- la filaggrine (FLG) (8 % des molécules de l'enveloppe cornée)
- la loricine (2 % des molécules de l'enveloppe cornée).
- la kératoline. [28]

Le précurseur de la filaggrine est la profilaggrine qui est synthétisée dans les grains de kératohyaline du cytoplasme des KC de la CG. Chaque molécule de profilaggrine (400 kDa) est formée de 10 à 12 copies de FLG flanquées d'un domaine N-terminal et d'un domaine C-terminal. Dans la première assise de la CC, la profilaggrine est clivée en plusieurs monomères de FLG (37 kDa). (Figure 4 viii)

Puis dans la CC inférieure, la FLG permet l'agrégation des filaments intermédiaires de kératine entre eux et donc une compaction cellulaire des cornéocytes.

La FLG est ensuite déphosphorylée et protéolysée, dans la CC supérieure, par un ou plusieurs peptidylarginines désaminases (PAD), ce qui entraîne :

- la dissociation des filaments intermédiaires de kératine et donc le passage de l'organisation en trousseaux de ceux-ci à une organisation en réseau.
- la dégradation de la FLG en acides aminés (Aa) polaires libres (acide urocanique et acide pyrrolidone carboxylique)

Ces Aa sont des constituants du « facteur hydratant naturel » (NMF) de la peau qui :

- assurent l'hydratation de la CC supérieure en retenant l'eau. Cette eau est nécessaire au fonctionnement des protéases impliquées dans la desquamation, et des lipases nécessaires à l'organisation des lipides intercornéocytaires.

- participent au contrôle du pH acide de la CC. Ceci a un effet antimicrobien et des propriétés anti-staphylococciques in vitro.
- adsorbe l'énergie des rayons UV (acide urocanique).

[5 ; 9 ; 26 ; 27 ; 28 ; 31 ; 35 ; 36 ; 37]

### c Espaces intercornéocytaires

Entre les cornéocytes hydrophiles et riches en protéines, il y a un ciment intercornéocytaire constitué:

- de lipides intercellulaires (céramides, cholestérol, cholestérol-3-sulfate, esters de stérols, AG libres) structurés en feuillets lamellaires hydrophobes alignés parallèlement aux membranes cellulaires. Ces lipides, et en particulier les céramides, forment une matrice hydrophobe étanche et confèrent à la CC sa propriété d'imperméabilité relative à l'eau. En effet, il existe une relation étroite entre la composition du ciment lipidique intercellulaire et la qualité de la fonction de barrière de la CC.
- de quantités importantes de peptides antibactériens (cathélicidines et  $\beta$ -défensines 2) sécrétées par les KC granuleux et contrôlant la croissance des bactéries commensales.
- d'enzymes hydrolytiques chargés du remaniement moléculaire visant à l'établissement d'une barrière efficace, puis à son renouvellement par desquamation.

[28]

La CC est souvent comparée à un mur dont les cornéocytes sont les briques et le ciment intercornéocytaire le ciment. [29]

### d Cornéodesmosomes

Les cornéocytes sont liés entre eux par des jonctions spécialisées appelées cornéodesmosomes. [28]

### e Fonction et régulation de la couche cornée

La CC assure l'essentiel des fonctions de barrière physique et chimique de la peau.

Elle forme une interface air-liquide avec l'extérieur et prévient la pénétration des molécules exogènes (toxines et allergènes) et des microorganismes pathogènes. [27 ; 26 ; 28]

Cette barrière protège les cellules épidermiques des effets nocifs des oxydants grâce à son contenu en enzymes de détoxification des espèces réactives de l'oxygène et grâce aux protéines de l'enveloppe cornée qui fixent ces molécules.

La CC remplit aussi une fonction de barrière hydrique, empêchant ainsi la fuite des fluides plasmatiques mais l'imperméabilité n'est pas totale et une légère évaporation peut être mesurée, de l'intérieur vers l'extérieur, et constitue ce que l'on appelle la perte insensible en eau. [27 ; 28]

L'exposition de la peau à une atmosphère sèche accélère l'activité mitotique des KC et augmente la production des composants de la CC.

L'exposition au glycérol (agent hydratant) ou l'occlusion de la peau, a pour effet l'accumulation de l'eau dans la CC provoquant des modifications morphologiques favorisant la desquamation. En effet, les domaines intercornéocytaires s'élargissent du fait de l'extension des domaines hydrophobes préexistants, ce qui augmente la mobilité des enzymes hydrolytiques et la dégradation des jonctions intercellulaires. Puis l'exposition

prolongée au glycérol entraîne la pénétration de l'eau à l'intérieur des cornéocytes et la dégradation des cornéodesmosomes provoque des fissures intercellulaires à travers les couches lipidiques hydrophobes. La déshydratation s'accélère et la rigidification des cornéocytes superficiels qui l'accompagne est un facteur supplémentaire favorisant la desquamation.

Le pH a un rôle important dans la fonction de barrière. En effet, les enzymes hydrolytiques sont pH-sensibles.

La neutralisation du pH cutané a pour effet la diminution de la fonction barrière de la peau.

**[27]**

#### d. Réseau de cellules de Langerhans

La peau est défendue des agressions extérieures par un sous ensemble de leucocytes appelées cellules dendritiques (CD) qui régulent l'immunité et qui sont spécialisées dans la présentation de l'Ag. Les CL sont les CD spécifiques de l'épiderme qui forment la barrière immunitaire de la peau et induisent une réponse contre un Ag afin de protéger le corps des agressions extérieures et des microbes. **[26 ; 32]**

Les CL sont des cellules présentatrices d'Ag (CPA) qui se situent sous les JS mais réussissent à capter les Ag extérieurs malgré la présence d'une double barrière : les JS et la CC. **[32]**

#### e. Coopération dans la défense contre les antigènes extérieurs

La CC n'est pas stérile mais contrôle la flore bactérienne cutanée par la synthèse de peptides antimicrobiens et la présence d'un pH faible. L'espace extracellulaire de la CC est riche en protéases et peptides antimicrobiens.

Les JS compartimentent la CC de la couche viable empêchant les molécules pro-inflammatoires de pénétrer et de perturber les signaux immunitaires.

Les CL sont polarisées pour capter des Ag externes quand elles sont activées par des signaux de danger.

Ces trois composants travaillent ensemble afin de fournir à l'organisme une barrière très organisée.

La CC est une barrière air-liquide, les JS sont une barrière liquide-liquide et les CL sont une barrière immunologique. **[26]**

## 2. Altérations de la barrière cutanée

### a. Déficiences dans la barrière cutanée

Les défauts génétiques primaires de l'épiderme peuvent être la cause du déclenchement de la DA. Mais, les défauts de barrière cutanée peuvent aussi être secondaires à l'inflammation présente dans la DA. **[26 ; 28]**

Les déficiences découvertes dans la barrière cutanée et prédisposant à la DA sont répertoriées dans le tableau ci-après. **[28]**

<b>Constituants de l'épiderme</b>	<b>Défauts des constituants de la barrière</b>	<b>Conséquences sur la perte de fonction de la barrière</b>
<b>Filaggrine (FLG)</b>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Dérégulation des gènes du complexe de différenciation épidermique.</p> <p>Diminution de production du gène de la FLG.</p>	<p>Perte de constitution de l'enveloppe cornée</p> <p>Diminution de l'agrégation des filaments intermédiaires de kératine entre eux</p> <p>Diminution de l'effet antimicrobien régulé par le pH</p> <p>Diminution de l'hydratation de la CC supérieure</p> <p>Carence en lipides de l'épiderme</p>
	<p><b><u>Défaut secondaire aux dérégulations immunitaires</u></b></p> <p>Réduction des taux de FLG par les cytokines pro-inflammatoires.</p>	
<b>Enveloppe cornée</b>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Diminution de l'expression des gènes de la loricrine et l'involucrine [38]</p>	<p>Perte de constitution de l'enveloppe cornée</p>
	<p><b><u>Défaut secondaire aux dérégulations immunitaires</u></b></p> <p>Réduction des taux de composants de l'enveloppe cornée par les cytokines pro-inflammatoires</p>	
<b>SPINK 5</b>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Dérégulation des gènes du complexe de différenciation épidermique.</p> <p>Diminution de production du gène SPINK-5 codant pour le LEKTI.</p>	<p>Augmentation du fonctionnement des KLK-5 et KLK-7 et donc augmentation de la desquamation de la peau.</p>
<b>Jonctions serrées (JS)</b>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Diminution de l'expression de la claudine-1 et de la claudine-23</p>	<p>Diminution de la perméabilité des JS et donc pénétration facilitée des Ag externes</p> <p>Perte insensible en eau importante avec déshydratation [11]</p> <p>Augmentation des Lc Th2 [37]</p>
<b>Protéases</b>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Diminutions de l'expression de certains inhibiteurs de protéases endogènes</p> <p>Augmentation de l'expression de certaines protéases</p>	<p>Augmentation de l'enzyme chymotrypsique impliquées dans la dégradation des cornéodesmosomes.</p>
<b>Lipides intercornéocytaires</b>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Défauts de sécrétion des corps lamellaires et donc réduction des</p>	<p>Diminution de l'imperméabilité à l'eau de la CC.</p>

	<p>niveaux de lipides intercornéocytaires.</p> <p>Réduction de la longueur des chaînes latérales des céramides</p> <p>Augmentation de la proportion du cholestérol [6 ; 31]</p>	<p>Augmentation de la perte insensible en eau.</p> <p>Diminution de la fonction de barrière de la CC.</p>
<p><b>Peptides antimicrobiens (<math>\beta</math>-défensines 2 et cathélicidine)</b></p>	<p><b><u>Défaut primaire génétique</u></b></p> <p>Capacité réduite à synthétiser des peptides antimicrobiens par les KC</p>	<p>Susceptibilité accrue aux infections bactériennes et virales.</p> <p>Augmentation de l'activité protéolytique du <i>Staphylococcus Aureus</i></p> <p>Augmentation des infections à <i>S. aureus</i></p>
	<p><b><u>Défaut secondaire aux dérégulations immunitaires</u></b></p> <p>Inhibition de la surexpression des peptides antimicrobiens par les cytokines pro-inflammatoires Th2 (surexpression normalement induite par les altérations de la CC).</p>	
<p><b>pH</b></p>	<p>Augmentation du pH superficiel</p>	<p>Perte de contrôle de la flore bactérienne cutanée (diminution du pouvoir antimicrobien et anti-staphylococcique)</p> <p>Diminution de l'inhibition du LEKTI donc diminution de la fonction des KLK 5 et 7 donc diminution de la desquamation</p>
<p><b>Perte insensible en eau</b></p>	<p>Anomalie de la perte insensible en eau très nette au niveau des zones lésionnelles et non lésionnelles.</p> <p>L'évaluation de la perte insensible en eau est une méthode qui a été utilisée pour quantifier la fonction barrière de la peau. [31]</p>	<p>Changement dans les lipides cutanés permettant de développer des fissures dans la CC. [6 ; 31]</p> <p>Plus la perte insensible en eau augmente, plus la DA est sévère [37 ; 40]</p>

#### b. Conséquences des déficiences de la barrière

Toutes les anomalies répertoriées dans le tableau précédent entraînent une carence en lipides, une sécheresse de la peau, une détérioration de la CC, et de sa fonction barrière.

La barrière épidermique est donc altérée avec :

- une augmentation de la perméabilité de l'épiderme accélérant la perte en eau. L'augmentation de la perméabilité de la peau est une caractéristique des patients atteints de DA, l'amplitude de cette augmentation étant proportionnelle à la sévérité de la maladie.
- une pénétration accrue des irritants communs, des substances allergènes, des pathogènes microbiens favorisant les phénomènes inflammatoires et les sensibilisations allergiques.

La sensibilisation allergique cutanée aux Ag externes se fait donc à travers une barrière de la CC insuffisante issue de dysfonctionnements génétiques primaires ou de l'inflammation induite par une dérégulation du système immunitaire. **[26]**

L'altération de la barrière cutanée est donc un déterminant à la sensibilisation allergique, mais nous ne savons pas si cette altération est une condition nécessaire à une sensibilisation. **[37]**

Il y a donc un lien entre l'anomalie de la barrière cutanée, la pénétration d'allergènes et la réponse immunitaire inflammatoire à l'origine des lésions. **[6]**

Le schéma ci-dessous représente les conséquences d'une rupture de la barrière cutanée.

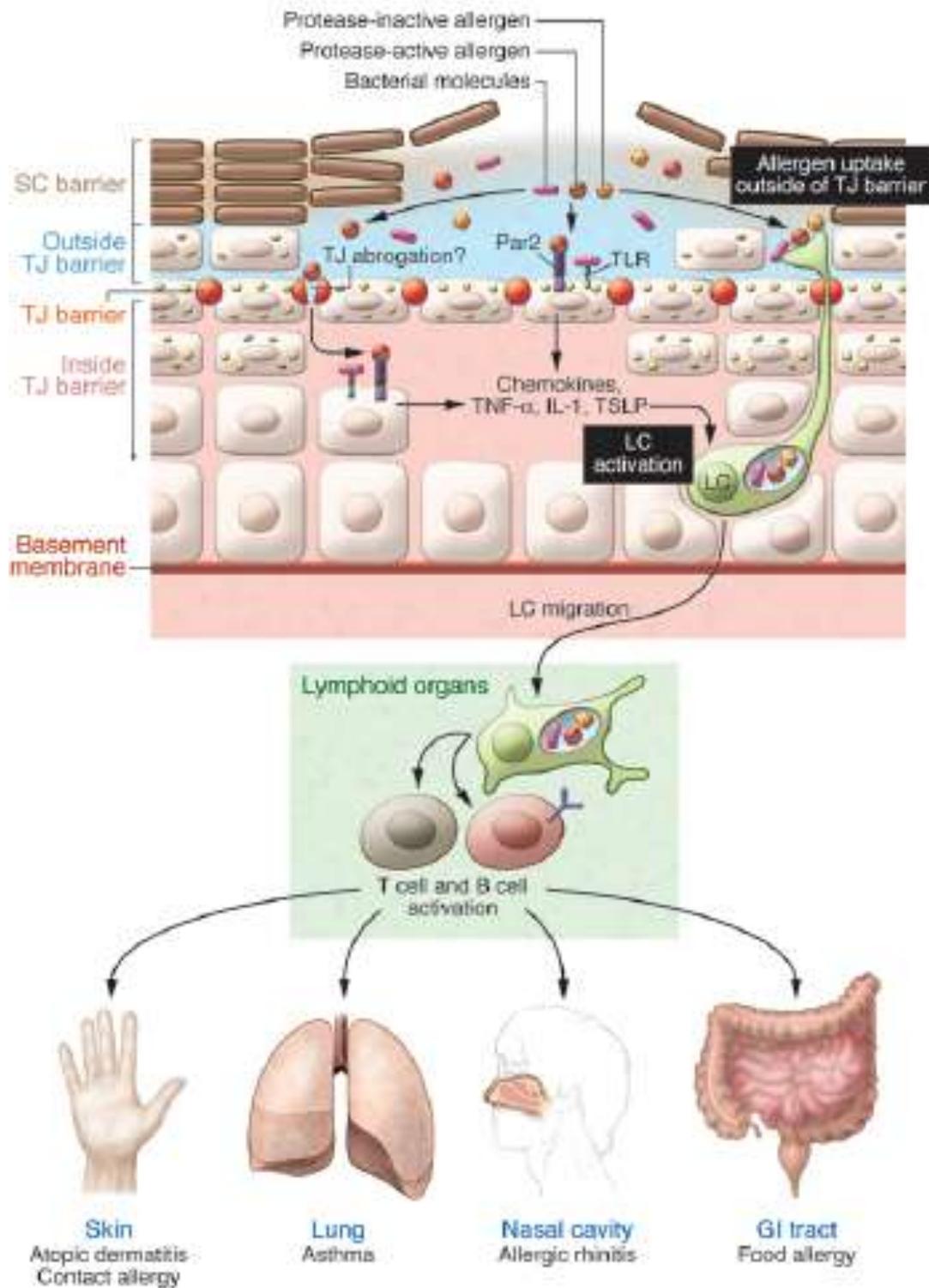


Figure 5 Modèle de perturbation de la barrière cutanée et ces conséquences [26]

*Protease-inactive allergen = Allergène activant les protéases; Protease-active allergen = Allergène activant les protéases; Bacterials Molecule = Molécule bactériennes; LC = CL; Allergen uptake outside of TJ barrier = Captation de l'allergène au-dessus de la barrière des JS; Lung = Poumon; Skin = Peau; Nasal Cavity = Cavité nasale; Atopic Dermatitis = Dermatite atopique; Allergic Rhinitis = Rhinite allergique; GI tract = Tractus gastro-intestinale; Food Allergy = Allergie alimentaire; Lymphoid organs = Organes lymphoïdes; cell = cellules; Asthma = Asthme.*

### i. Pénétration des antigènes

La déficience de la fonction barrière de la peau permet la pénétration transcutanée des Ag externes (allergènes et microbes). Les Ag ont ainsi accès aux CPA telles que les CL et les CD dermiques et cela permet d'amener le microenvironnement à une réponse Th2. [41]

### ii. Activation des cellules de Langerhans

Les modalités de détection par les CL des signaux de danger causés par le dysfonctionnement de la barrière de la CC et les signaux de danger spécifiques des JS ne sont pas encore élucidées. [26]

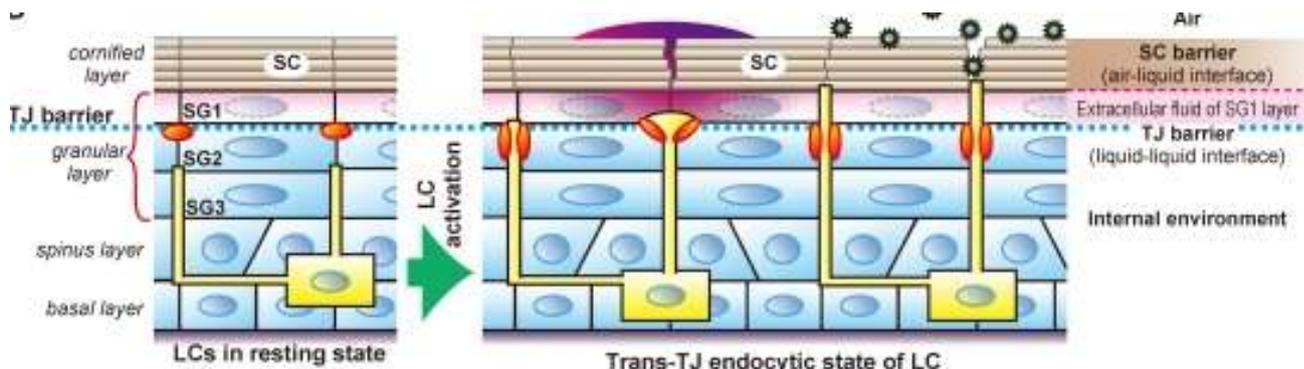


Figure 6 Pénétration des cellules de Langerhans à travers les jonctions serrées [32]

*Cornified layer = Couche cornée; Granular layer = Couche granuleuse; Spinus layer = Couche épineuse; Basal layer = Couche basal; LCs in resting state = CL à l'état basal; Trans-TJ endocytic state of LC = endocytose par les CL à travers les JS; LC activation = Activation des CL; TJ barrier = Barrière des JS; SC barrier = Barrière de la couche cornée; Air-liquid interface = interface air-liquide; Extracellular fluid of SG1 layer = Fluide extracellulaire de la CG1; Liquid-liquid interface = Interface liquide-liquide; Internal Environment = Environnement interne.*

A l'état basal, les CL ont leurs dendrites qui visent l'extérieur, et sont situées à proximité des JS mais ne les traversent pas. La rupture de la CC et les dommages des JS entraînent un stress physique qui stimule la production de signaux inflammatoires et de signaux de danger tels que TSLP (Thymic stromal lymphopoietin), TNF $\alpha$  (Facteur de nécrose tumorale) et IL-1 $\beta$  (Interleukine) probablement synthétisés par les KC et qui activent directement ou indirectement les CL dans l'épiderme. [26]

Les CL activées changent de taille, ont une augmentation de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité II à leur surface (CMH).

Les CMH sont des molécules de la reconnaissance du soi qui sont situées à la surface des CL et qui assurent la présentation de l'Ag au Lc T afin de les activer. [32]

### iii. Pénétration des jonctions serrées

L'activation intra-épidermique des CL implique un allongement de leurs dendrites pour pénétrer les JS des KC de la CG2 et atteindre l'environnement extra-JS (situé au-dessus des JS et en-dessous de la CC) afin de capter les Ag externes. [26 ; 32 ; 37]

#### iv. Absorption de l'antigène externe

La pénétration des dendrites des CL activées à travers les JS permet la capture par endocytose de l'Ag grâce à leur pointe.

Pendant ce processus d'endocytose de l'Ag, l'étanchéité de l'épiderme est maintenue par la formation de nouvelles JS entre les KC de la CG2 et la CL. Ceci permet la pénétration de dendrites des CL sans perturber la barrière des JS.

Il y a donc une coopération entre les CL et les KC pour maintenir l'intégrité des JS durant l'absorption de l'Ag qui viole la barrière de la CC. Ainsi, le remaniement des JS protège l'environnement intra-JS. [32]

#### v. Migration des cellules de Langerhans

Après l'acquisition de l'Ag, les CL deviennent matures et migrent vers les ganglions lymphatiques de drainage [26 ; 41]

Les étapes suivantes de la pathogénèse de la DA correspondant aux réponses Th2 effectrices immunitaires seront développés dans le chapitre suivant.

### **B. Anomalies immunologiques**

La pathogénèse de la DA fait intervenir le terme « allergie » ou « hypersensibilité » signifiant que des exacerbations inappropriées des mécanismes immunologiques sont mises en cause. Ces exacerbations ont des effets néfastes et mettent en jeu des mécanismes inflammatoires. [2 ; 4]

La deuxième hypothèse concernant la genèse de la DA suggère que des dérèglements génétiques immunitaires sont impliqués dans le premier stade de la maladie et conduisent à l'activation de multiples types de cellules (immunitaire et non immunitaire) et à une réponse inflammatoire de type Th2 caractéristiques de la DA. [41]

Ces dérèglements immunitaires peuvent être aussi secondaires aux déficiences de la barrière cutanée (première hypothèse) permettant l'accès des allergènes à travers la barrière afin d'activer les défenses immunitaires.

Ces dérégulations immunitaires et/ou de la barrière cutanée amènent à une sensibilisation aux allergènes environnementaux (non immunogènes dans la population générale).

Cette phase de sensibilisation à un ou des allergènes, développée dans le chapitre précédant et dans celui-ci, amène à la phase d'expression à chaque fois que l'individu entre de nouveau en contact avec l'allergène et donc au tableau clinique de la DA qui fait intervenir une réponse Th2 et des IgE. Cette réponse est amplifiée à chaque contact avec l'allergène.

La notion de 2<sup>e</sup> contact avec l'allergène est importante dans la DA. En effet le premier contact avec l'allergène mise en cause ne se caractérise jamais par une expression clinique. Il faut des contacts répétés pour développer une sensibilisation vis-à-vis de cet allergène. [37]

## **1. Formes extrinsèques / intrinsèques**

Il y a plusieurs formes physiopathologiques de DA même si la présentation clinique est considérée comme identique.

En 2003, Bieber fait la distinction entre DA allergique (extrinsèques) et non allergique (intrinsèques). [38] Ces deux formes partagent de nombreux points. Elles ont en commun les mêmes antécédents familiaux d'atopie, les mêmes localisations cutanées, la même sévérité et la même réponse thérapeutique. Dans les deux cas, la peau des patients atteints de DA est fortement colonisée par le *S. Aureus* et est plus sensible aux infections virales. [42]

La forme extrinsèque est observée dans 70 à 80% des DA, c'est la forme classique la mieux connue d'un point de vue physiopathologique et clinique, avec positivité des prick-tests, élévation du taux sérique des IgE totales (dont les valeurs sont corrélées avec la sévérité de la dermatose) et présence d'IgE spécifiques (positivité des RAST-tests). [38 ; 42]

Dans ce profil, les patients vont se sensibiliser progressivement à différents allergènes de l'environnement comme des pneumallergènes (acariens, pollen, poils d'animaux) et/ ou aux allergènes alimentaires avec production de Lc T et d'IgE. Cette phase de sensibilisation débute quelques semaines à quelques mois après le début de la maladie. [42]

Cette forme de DA est souvent associée à d'autres manifestations allergiques (conjonctivite, asthme, rhinite). C'est cette forme qui est traitée dans cette thèse. [6]

La forme intrinsèque correspond à une DA sans aucun terrain atopique associé. C'est la forme de DA la moins bien connue sur le plan physiopathologique. On l'observe dans 20% à 30% des DA dont 15 à 20% d'enfants. [43]

Les patients ont peu de risques évolutifs vers des manifestations allergiques associées (l'asthme ou la rhinite), ont un taux d'IgE totales normales, des prick-tests qui sont négatifs et des IgE spécifiques d'allergènes absentes (négativité des RAST-tests). [4 ; 38] Par contre les atopy patch tests sont positifs. [43]

Il n'y a aucun allergène sensibilisant détecté. Cette forme de DA se caractérise par une très forte prédominance de femmes atteintes (plus de 80% selon les cohortes). [42]

Plusieurs hypothèses pathogéniques sont avancées :

- Celle d'une hypersensibilité retardée aux allergènes non mis en évidence par les tests cutanés. Ces patients souffrent d'une DA extrinsèque qui n'est pas diagnostiquée.
- Celle d'une DA auto-immune. Les patients seraient sensibilisés à des auto-Ag épidermiques. En effet, beaucoup d'auto-Ac sont retrouvés chez ces patients.

Celle d'une DA auto-inflammatoire. L'immunité innée seule serait à l'origine des lésions de la DA. Les cellules NK et NKT (Natural Killer T) ou une activation chronique de l'épiderme producteur de cytokines et chimiokines permettant le recrutement des éosinophiles pourraient être en cause. [43]

## **2. Présentation des réponses immunitaires adaptatives**

L'inflammation présente dans la DA est biphasique. Durant la phase aiguë, les cytokines Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) prédominent dans les lésions cutanées. Durant la phase chronique, des cytokines caractéristiques d'une prédominance cellulaire Th1 telles qu'IFN- $\gamma$  (interféron), IL-12 et GM-CSF (Granulocyte macrophage colony stimulating factor) sont augmentées.

Les Lc T CD4 + ont été répartis en fonction de leurs cytokines effectrices :

- Les Lc Th1 produisent l'IFN, IL-2
- Les Lc Th2 produisent IL-5, IL-13, IL-31, IL-10 et IL-4.

- Les Lc T-reg produisent TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor), IL-10 et IL-35.
- Les Lc Th17 produisent IL-17A, IL-17F, IL-21 et IL-22.
- Les Lc Th9 produisent IL-9 et IL-10.
- Les Lc Th22 produisent IL-22.

La polarisation des Lc T CD4+ dans la DA est la suivante :

- En phase de poussée, la réponse est initiée par les Lc Th2
- En phase de poussée aiguë, la réponse est initiée par les Lc Th22 et Lc Th17
- En phase chronique, les deux profils Th1 et Th2 sont présents. [11]
- La résolution de la DA passe par l'activation des Lc Th1 qui inhibent les Lc Th2. [6 ; 31]

La nature de la réponse immunitaire adaptative est façonnée par des signaux auxquels les Lc T CD4 auxiliaires sont exposés :

- les composés bactériens
- les cytokines pro-Th1 (IL-12, etc...) orientent la réponse immunitaire via les Lc vers un profil Th1
- les cytokines pro-Th2 (TSLP, IL-25 et IL-33) (synthétisées par les KC endommagés activés lors de l'exposition à des allergènes, à des protéines bactériennes ou par blessures mécaniques) orientent la réponse immunitaire vers un profil Th2 (**Figure 5**) avec production de cytokines effectrices Th2. Cette production s'effectue soit indirectement en entraînant une maturation et une polarisation des CL qui dirigent les Lc T CD4 auxiliaires vers un profil Th2, soit directement en activant des cellules qui produisent les cytokines Th2 (Lc, polynucléaires basophiles, polynucléaires éosinophiles, mastocytes). [11 ; 41]

### 3. Phase aiguë

Les Lc Th22 qui expriment l'IL-22 et IL-13 sont détectés chez les patients atteints de DA. L'expression d'IL-22 peut être induite par l'entérotoxine staphylococcique B et l' $\alpha$ -toxine, tous deux produites par *S. Aureus*. IL-22 inhibe la différenciation terminale épidermique et induit une hyperplasie épidermique. De plus, une étude récente a montré qu'IL-22 régule à la baisse l'expression de la FLG dans les KC.

Ainsi, les défauts de la barrière dans la DA sont le résultat d'un effet combiné des cytokines Th2 et Th22. Cependant la fonction d'IL-22 et les cellules Th22 dans la DA n'est pas encore établie.

Bien que l'expression d'IL-17 soit plus élevée dans les lésions aiguës de la peau atteinte de DA par rapport aux lésions chroniques ou par rapport à la peau normale, on en connaît peu sur les cytokines Th17 dans la DA et leur importance dans les lésions de la DA est mineure. La présence d'IL-17 pourrait protéger contre les infections bactériennes y compris par *S. Aureus*. [11]

### 4. Phase chronique

Dans la phase chronique, il y a une lichénification de la peau, une infiltration de cellules Th1 et Th2, et le remodelage des tissus avec augmentation du dépôt de collagène et un épaissement cutané. [41]

Dans la réponse Th1 :

- les CPA produisent des cytokines comme IL-16 qui activent des monocytes.

- Les monocytes activent des CD épidermiques qui secrètent IL-12 et IL-18 (cytokines pro-Th1).
- IL-18 et IL12 inhibent l'IL-4, augmentent la production d'IgG2a par les Lc B, orientent les Lc Th auxiliaires dans le sens Th1 (favorisant l'immunité cellulaire).

La réponse immunitaire Th1 est dominée par la production de cytokines IL-2 et IFN- $\gamma$  et est associée aux réactions de défense contre les micro-organismes. [2]

IL-18 est de plus en plus reconnu comme un acteur important dans la pathogenèse de la DA. Cliniquement, les niveaux d'IL-18 sont étroitement parallèles à la sévérité de la maladie. [41]

## **5. Sensibilisation à l'allergène**

La sensibilisation cutanée est un événement précoce et critique dans la pathogenèse de la DA. La phase de sensibilisation cliniquement muette, ne peut exister que chez des enfants génétiquement prédisposés « atopique » et/ou si la barrière de la peau est déficiente et/ou s'il y a une dérégulation immunitaire. La peau a donc un rôle primordial dans le développement de la sensibilisation allergique. [37]

Dans ce chapitre nous allons reprendre les étapes auxquelles nous nous étions arrêtés aux chapitres « Anomalies de la barrière cutanée »

### **a. Présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4 auxiliaires**

Les CL sont les actrices centrales dans l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative. Comme vu précédemment, les CL captent l'Ag par endocytose ou phagocytose après l'avoir reconnu grâce à un récepteur de l'immunité innée comme le récepteur TLR (toll-like receptor) à leur surface. Cela provoque une augmentation transitoire de l'activité phagocytaire des CL. L'Ag est alors internalisé et dégradé afin d'être présenté aux Lc sous forme de peptides sur le CMH.

À la suite de la capture de l'Ag, les CL subissent un processus de maturation caractérisé par

- un changement de morphologie permettant la motilité de la cellule ainsi qu'une interaction accrue avec les Lc ;
- une perte de la capacité à phagocyter (baisse du niveau d'expression de molécules impliquées dans ce processus) ;
- l'augmentation de la capacité à présenter efficacement l'Ag (augmentation de l'expression du CMH et des molécules de co-stimulation telles que CD80, CD86, CD40 ; sécrétion de cytokines) ;
- l'acquisition de la capacité migratoire, liée à la modification de l'expression en surface des récepteurs aux chimiokines (CCR7 Récepteur de chimiokine C-C de type 7, etc..) qui entraîne la migration par chimiotactisme vers les organes lymphoïdes secondaires.

Les CL qui ont capté l'Ag et qui ont migré de l'épiderme vers les ganglions lymphatiques, vont présenter l'Ag via le CMH de classe II aux Lc T CD4 auxiliaires naïfs spécifiques de l'Ag. Ces Lc vont reconnaître l'Ag via leur récepteur TCR (récepteurs T de l'Ag) et seront alors différenciés soit en Lc Th1 soit en Lc Th2. [44]

### b. Différentiation des lymphocytes CD4 auxiliaires en lymphocytes Th2

Dans le cas de la DA, les Lc CD4 auxiliaires seront polarisés en Lc Th2 par les CL grâce à l'IL-4, IL-13 et aux cytokines pro-Th2. [11]

### c. Migration des lymphocytes Th2 dans la peau

Les Lc Th2 vont ensuite rentrer en expansion clonale et vont migrer dans la peau [6]. En effet, les Lc T CD4 exprimant le CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) qui est un marqueur de domiciliation cutanée, sont élevés chez les patients atteints de DA. Le CLA interagit avec les Lc T pour les diriger vers la peau. Il y a donc une domiciliation cutanée des Lc T spécifiques de l'allergène. [11]

### a. Production d'IgE

Dans le cadre d'une DA extrinsèque, les Lc Th2 activés coopèrent avec les Lc B et favorisent leur différenciation en plasmocyte. Puis les Lc Th2 et les mastocytes activés vont sécréter des cytokines (IL-4 et IL-13) qui vont induire la production par les plasmocytes d'Ac IgE spécifiques de l'Ag auxquels l'individu s'est sensibilisé. [2 ; 6]

FcεR-1 (Récepteur de haute affinité aux Immunoglobulines E) est un récepteur de haute affinité pour les IgE qui est situé sur les mastocytes et les basophiles, et les CL. Les IgE spécifiques de l'Ag secrétées vont se fixer à ce récepteur contribuant ainsi au phénotype de la DA. [11 ; 37]

L'individu est ainsi sensibilisé à l'allergène et les mécanismes Th2 inflammatoires seront mis en place. [37]

## 6. Phase d'expression clinique

Cette phase a lieu obligatoirement après l'étape de sensibilisation et à chaque fois que l'individu est en contact avec l'allergène pour lequel il s'est sensibilisé, pour lequel il a produit des IgE spécifiques, et selon plusieurs étapes.

Cette réponse Th2 repose principalement sur l'activité effectrice des Ac IgE, sécrétés par des plasmocytes.

### a. Production de cytokines Th2

Après contact avec l'allergène sensibilisant, les Lc Th2 activés produisent des cytokines de type Th2 qui activent d'autres cellules (KC, cellules endothéliales). [2 ; 6 ; 11]

La figure ci-après résume les résultats des études sur les cytokines Th2.

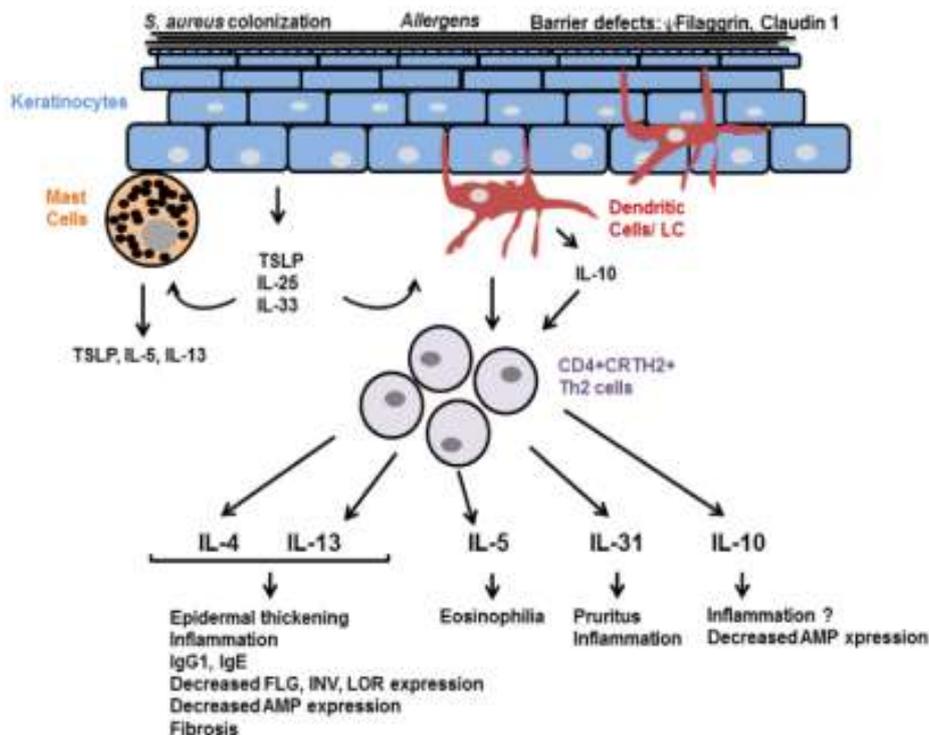


Figure 7 Rôle des cytokines Th2 dans la dermatite atopique [11]

*Epidermal thickening = Epaissement de l'épiderme; Decreased FLG, INV, LOR expression = diminution de l'expression de la filaggrine, la loricrine et l'involucrine; AMP = Protéines anti-microbiens ; Fibrosis = Fibrose ; Eosinophilia = Eosinophile ; Pruritus = Prurit.*

Les cytokines Th2 sont responsables des lésions de la peau et d'un œdème intercellulaire réalisant des vésicules microscopiques. [2 ; 6]

Elles ont toutes des fonctions uniques mais qui s'imbriquent notamment :

- l'augmentation de l'épaissement de l'épiderme
- la sensibilisation
- l'inflammation
- le prurit
- la diminution de l'expression des peptides antimicrobiens
- la diminution des protéines de barrière comme la FLG, la loricrine et l'involucrine

L'IL13, l'IL-4 et IL-31 sont des médiateurs essentiels de l'inflammation exprimés dans les lésions aiguës et chroniques de DA. [11 ; 31] Elles sont plus élevées dans la peau lésionnelle par rapport à la peau non lésionnelle et plus leur expression est élevée, plus les lésions de DA sont graves et aiguës. [11]

#### b. Mastocytes et polynucléaires basophiles

Les mastocytes sont les grandes cellules effectrices dans les réactions d'hypersensibilité immédiate dépendante des IgE, dans les troubles allergiques, grâce à l'activation de leur récepteur FcεR-1. La plupart des études ont montré une augmentation du nombre de mastocytes dans les lésions de la peau de patients atteints de DA et qu'ils ont un rôle non essentiel mais contributif dans le développement des lésions de DA.

Des polynucléaires basophiles ont été retrouvés dans des lésions de DA mais leur rôle est inconnu. [11]

Les IgE spécifiques de l'Ag fixés à leur récepteur FcεR-1, à la suite de la phase de sensibilisation, sur les mastocytes et basophiles vont être « pontés » par rencontre avec l'Ag. Les mastocytes et basophiles vont donc dégranuler libérant ainsi des médiateurs. [6 ; 11]  
Ce phénomène n'a lieu que dans la DA extrinsèque où il y a production d'IgE.



Figure 8 La dégranulation des mastocytes et basophiles au contact de l'allergène [45]

Dans le cas des mastocytes, il y a sécrétion de trois classes de substances de manière très rapide:

- des médiateurs préformés chimiques et protéiniques (histamine, sérotonine, sulfates de chondroïtine et d'héparine, protéases, protéine basique majeure, hydrolases acide, la cathepsine, etc...)
- des médiateurs lipidiques tels que les prostaglandines (PGD), leucotriènes, et le facteur d'activation plaquettaire (PAF)
- des facteurs de croissance, des cytokines, des chimiokines (**Figure 9**)

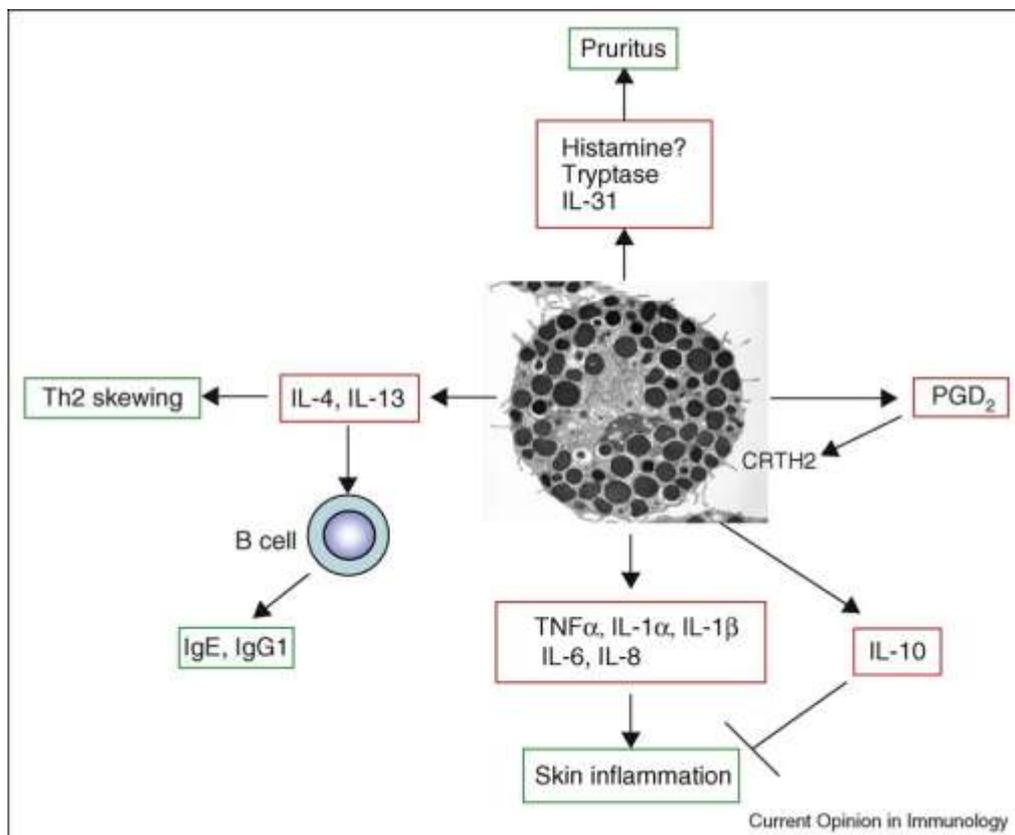


Figure 9 Rôle des mastocytes dans la DA [11]

Cell = Cellule ; Skewing = Polarisation ; Skin = Peau ; Pruritus = Prurit

La chymase (sérines protéase) des mastocytes contribue à l'inflammation en activant une collagénase interstitielle qui participe à la transformation du pro-collagène en collagène et à la libération de facteur de croissance comme TGF- $\beta$ 1.

Le CD-14 est une protéine de surface exprimée sur les mastocytes et les macrophages. Elle se lie au lipopolysaccharide (LPS) et active ces cellules pour produire des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , IL1 et 6. [31]

Enfin, les mastocytes semblent contribuer à l'inflammation de la peau par sécrétion de TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8. [41]

### c. Activation et survie prolongée des éosinophiles

L'IL-4 et l'IL-13 peuvent agir directement sur les KC pour améliorer la production de CCL26 (éotaxine-3), chimiokine clé pour le recrutement des éosinophiles, augmentant de ce fait le recrutement d'éosinophiles de la peau eczémateuse.

Les Lc Th2 et les mastocytes activés produisent des cytokines inflammatoires assurant le recrutement des leucocytes avec une prédominance des éosinophiles capillaires vers le derme et l'épiderme. [2 ; 6]

En effet, les Lc Th2 vont produire l'IL-5 qui va activer les éosinophiles. C'est une cytokine cruciale pour le développement, la survie et la prolifération des éosinophiles bien que ceci peut être accompli par l'IL-4 et IL-13. De plus, l'IL-33 induit une splénomégalie et une augmentation des éosinophiles dans le sang.

Il y a donc un recrutement important de polynucléaires éosinophiles dans les lésions de DA qui vont libérer des médiateurs inflammatoires via leur activation par des IgE spécifiques sur leur récepteurs Fc $\epsilon$ R-1. [11] Les éosinophiles recrutés et activés libèrent des protéines cationiques et l'ECP dans le derme et l'épiderme et il s'ensuit une infiltration cellulaire, une pénétration de l'allergène et la persistance de l'inflammation cutanée. [46]

### d. Chemoattractant receptor-homologous molecule

Le CRTH2 (Chemoattractant receptor-homologous molecule) est un des récepteurs pour la prostaglandine D2 qui est exprimé sur des Lc T, les éosinophiles, les basophiles, les mastocytes et les KC. Dans un modèle de souris, l'exposition aux allergènes cutanés révèle que la signalisation CRTH2 est critique pour l'inflammation de la peau.

Des études sur des Lc T de patients montrent que la plupart des Lc Th2 CD4 + circulants sont CRTH2 + et les cellules exprimant à la fois CLA et CRTH2 sont augmentées chez les patients atteints de DA par rapport aux patients témoins.

La comparaison des profils d'expression des Lc T CD4 + non stimulés des patients atteints de DA et du groupe témoin ont révélé une expression accrue de base de CRTH2

Un agoniste de CRTH2 augmente le recrutement des éosinophiles dans les sites inflammatoires et l'inflammation de la peau dans un modèle murin de sensibilisation.

Un antagoniste de CRTH2 améliore l'inflammation de la peau causée par une sensibilisation, diminue les IgE totaux sérique, ainsi que les IgE spécifiques d'antigènes, diminue la migration des CD dans les ganglions lymphatiques, diminue la stimulation des cellules T CD4 + naïves en réponse à l'application sur la peau d'un allergène. [41]

## e. Conséquence des désordres immunologiques

### i. Diminution de peptides antimicrobiens

Il y a une diminution de l'expression des peptides antimicrobiens dans les lésions de la DA. Les cytokines Th2 (IL-4 et IL-13) entraînent une régulation à la baisse de l'expression de peptide antimicrobien ( $\beta$ -défensine 2, etc...). Il y a donc augmentation de la colonisation bactérienne de la peau chez les sujets atteints de DA.

Une réponse immunitaire innée défectueuse (augmentation des cytokines Th2) entraîne donc une augmentation de la colonisation de bactéries dont *S. Aureus* dans la peau, ce qui déclenche alors une augmentation des réponses Th2 induisant par conséquent une pérennisation de l'inflammation et des infections bactériennes aggravées. [11]

### ii. Atténuation de composants de la barrière cutanée

L'expression de la FLG est diminuée chez les patients atteints de la DA, même en l'absence de mutations connues. En effet, les cytokines Th2 (IL-4 et IL-13) et les cytokines pro-Th2 (IL-25) produites par les Lc Th2 au cours de l'inflammation allergique, régulent négativement l'expression de la FLG ou la transformation de la profilaggrine en FLG. [11]

Ces cytokines entraînent aussi une diminution de la production de gènes qui physiologiquement participent à la fonction de barrière comme l'involucrine, la loricine. Cette atténuation augmente la déficience de la barrière avec une perméabilité accrue aux allergènes. [11 ; 31]

### iii. Comportement de grattage

Le prurit (démangeaison) est secondaire à certains médiateurs de l'inflammation qui déclenchent et entretiennent les lésions. Il est important en peau atopique non lésionnelle car la densité cutanée en nerfs périphériques est multipliée par 2, par 2.5 dans les lésions aiguës, par 4.9 dans les lésions chroniques.

Le grattage est un cercle vicieux car il aggrave la DA en endommageant la barrière de la peau et augmente ainsi la sensation de démangeaison et donc le grattage. [41]

Cet effet a été démontré dans des modèles de souris. Chez des souris présentant une dermatite, les lésions étaient considérablement atténuées par coupe de leurs griffes, tandis que ceux avec des griffes intactes avaient une dermatite entretenue.

Fait intéressant, la peau grattée est passée d'une réponse immunitaire de type Th2 à une réponse immunitaire de type Th1 chez des souris immunisées par voie épicutanée :

- les souris sensibilisées par voie épicutanée ont montré une réponse immunitaire Th2 polarisée comprenant l'expression de IgE et d'IL-13 dans la peau
- la peau abdominale grattée a induit une réponse Th1 avec l'augmentation des IgG2 $\alpha$  et IgG2 $\beta$ , et IFN- $\gamma$  dans la peau.

Cette étude suggère que le grattage et les infections qui en découlent sont des facteurs importants pour la transition de la réponse Th2 prédominante de la phase aiguë à la phase chronique caractérisée par la présence de cellules Th1.

### a Histamine

La contribution des mastocytes et des basophiles dans le prurit de la DA n'est pas entièrement comprise. Le principal médiateur prurigineux sécrété par ces deux cellules est l'histamine. Il s'est avéré être décevant comme cible de l'anti-démangeaison thérapeutique. En effet, les antihistaminiques ont peu d'effet sur les démangeaisons liées à la DA. Ces résultats suggèrent la participation de composantes neurogènes dans la démangeaison de la DA. [41]

### b IL-31

L'IL31 provoque un prurit via la stimulation des nerfs. Le récepteur d'IL-31 est plus élevé dans les ganglions de la racine dorsale des neurones sensoriels. Le grattage est la conséquence de l'activation de ces terminaisons nerveuses. [6]

Des souris transgéniques développant spontanément une DA ont des niveaux d'IL-31 en corrélation avec le comportement de grattage. Leur traitement avec des Ac anti-IL-31 supprime la réponse de grattage.

IL-31 a donc un rôle dans la régulation du comportement de grattage dans la DA. [11]

### c Protease activated receptors

Les mastocytes sont situés aux neurones terminaux afférents des tissus normaux et enflammés. Une tryptase, produite par les mastocytes, peut cliver et activer le récepteur PAR-2 (protease activated receptors). Ce récepteur est un récepteur à la sérine protéase qui est exprimé sur les nerfs sensoriels primaires et les KC. (Figure 5) Il va faire relarguer des neuropeptides par les nerfs et des cytokines inflammatoires par les KC.

Une tryptase intradermique injectée provoque des démangeaisons sur la peau de volontaires sains, qui ont été soulagés par des Ac neutralisants anti-PAR-2 et par des antagonistes de PAR-2.

L'injection intradermique d'un peptide qui active PAR-2 provoque des douleurs suivies de démangeaisons transitoires chez des sujets sains, il provoque des démangeaisons accrues dans les lésions de la DA.

Ces résultats impliquent la participation de la voie tryptase/PAR-2 dans la démangeaison de la peau des patients atteints de DA. [41]

### d Substance P

Plusieurs récepteurs cutanés notamment les récepteurs vanilloïdes (TRPV1) qui sont la cible des inhibiteurs de la calcineurine (IC), diminuent la substance P ce qui va être en faveur du prurit.

### f. Modulation de l'inflammation

Les phénomènes modulateurs sont principalement assurés par les Lc T régulateur et par les cytokines immunomodulatrices (IL-10 et TGF- $\beta$ ) qu'ils produisent. Ils interviennent pour établir des situations de tolérance du système immunitaire et pour réduire ainsi les dommages dans les tissus. [2 ; 11]

Dans certaines études, les niveaux d'IL-10 dans le plasma de patients atteints de DA sont inversement corrélés avec la sévérité de la DA. Cela suggère qu'IL-10 module la sévérité de la maladie.

D'autres études montrent un taux élevé d'IL-10 dans la peau lésionnelle et dans le sang périphérique de patients atteints de DA. Dans une étude in vitro sur des explants de peau de patients atteints de DA, IL-10 régule à la baisse l'expression de peptides antimicrobiens nécessaires à la défense de l'hôte. Cela suggère qu'IL-10 joue un rôle dans l'inflammation induite dans la DA.

L'évaluation du rôle de l'IL-10 dans la DA mérite davantage d'études. [11]

D'autres part, des études suggèrent que la résolution de l'eczéma de la DA passe par l'activation de Lc Th 1 régulateurs qui sont producteurs d'IFN- $\gamma$ , molécule inhibitrice de l'activation des Lc Th2 effecteurs.

## **C. Facteurs de risque**

Les facteurs déclenchants la DA ne sont pas toujours faciles à identifier. Les études ont contribué à faire découvrir les facteurs génétiques et environnementaux qui favorisent son développement. [6 ; 31]

### **1. Facteurs génétiques**

#### **a. Hérité**

La DA est sous la dépendance de facteurs héréditaires complexes. Le mode de transmission est inconnu et probablement polygénique. En effet, il y a une prévalence accrue de la DA chez les apparentés des sujets atteints de DA par rapport à la population générale, ce qui suggère une particulière importance de facteurs héréditaires. [6 ; 28]

Cette agrégation familiale est plus nette entre membres d'une même fratrie qu'entre parents et enfants. Cette différence intergénérationnelle pourrait s'expliquer par des facteurs environnementaux ayant changé au cours du temps ou par des facteurs maternels (in utero) communs à tous les enfants. C'est l'atopie mais aussi le type d'atopie (respiratoire ou cutanée) qui est concordant au sein d'une famille. Les apparentés au premier degré d'un sujet atteint de DA ont donc plus de risque d'être atteint de DA que de rhinite ou d'asthme. Inversement, les antécédents familiaux d'atopie respiratoire ne majorent pas autant le risque de DA que celui d'atopie respiratoire.

Plus de la moitié des enfants nés de parents atteints de la DA seront atteints eux même de DA. Plus précisément, des études familiales montrent que :

- si les deux parents sont atteints de DA, il y a 81 % de chance que l'enfant soit atteint de DA
- si un parent est atteint de DA, l'autre d'un asthme; il y a 59 % de chance que l'enfant soit atteint de DA
- si un seul des deux parents a une DA et l'autre aucune manifestation atopique, il y a 56 % de chance que l'enfant soit atteint de DA.
- si la mère est atteinte de DA, il y a 57 % de chance que son enfant ait une DA contre 46 % pour l'atteinte paternelle. Il semble donc y avoir une prédominance maternelle.

[6]

Ces études montrent des prédispositions compatibles avec une transmission autosomique dominante.

Dans l'étude de Hagendorens et al., le risque de sensibilisation a été plus élevé chez les filles dont les parents étaient eux-mêmes sensibilisés à un ou plusieurs allergènes. [25]

Dans l'étude de Hensey Alford et al., les antécédents paternels d'atopie ont été associés à un risque accru d'atopie chez l'enfant à l'âge de 6 ou 7 ans, alors que les antécédents maternels n'ont eu que peu ou pas d'influence. Le risque atopique a tout particulièrement été augmenté chez les enfants de pères ayant présenté des symptômes persistants d'atopie depuis l'enfance. [15]

Zutavern et al. montrent que les principaux facteurs de risque de DA sont les antécédents maternels et paternels d'atopie.

Amoudruz et al. suggèrent que l'atopie maternelle tend à diminuer la réactivité immunologique des nouveaux nés aux substances d'origine microbienne, et pourrait favoriser le développement ultérieur de maladies allergiques.

L'étude de Kang et al. montrent que le risque de poly-sensibilisations de l'enfant augmente avec la fréquence des poly-sensibilisations parentales et avec le nombre d'allergènes auxquels sont sensibilisés les parents. La fréquence de l'atopie a été significativement plus élevée chez les frères et sœurs des enfants poly-sensibilisés que chez les frères et sœurs des enfants mono-sensibilisés ou non sensibilisés. [15]

Plusieurs études ont mis en évidence un taux de concordance de la DA chez les couples de jumeaux monozygotes nettement supérieur à celui des dizygotes. [6]

#### a. Mutations des gènes

Des études d'association pan-génomiques ont identifié plusieurs loci chromosomiques pouvant être des emplacements possibles de gènes associés à la survenue de la DA, dont 1q21, 3q21, 11q13, 16q, 17q25, 20p, et 3p26.

Ces études ont identifié des gènes de susceptibilité de la DA qui soutiennent à la fois les deux hypothèses pathogéniques de cette maladie. [41]

#### i. Gènes de la barrière cutanée

Comme vu précédemment, l'altération de la barrière cutanée est de plus en plus reconnue comme un mécanisme sous-jacent à la pathogenèse de la DA. Les anomalies de la barrière cutanée peuvent être induites par l'environnement (lavages trop fréquents...). Elles peuvent aussi être constitutionnelles dues à des mutations de certains gènes participants à la fonction de barrière cutanée ou des gènes participant à l'immunité (IL-4, IL-13). [6]

Un lien a été établi dans une étude pan-génomique entre la DA et une région de 2 Mb du chromosome 1q 21 qui est un locus de susceptibilité associé à la DA. Cette région appelée complexe de différenciation épidermique comprend une soixantaine de gènes exprimés dans l'épiderme au cours des stades tardifs de la différenciation terminale des KC au sein desquels se trouvent la FLG, la loricrine, l'involucrine, etc... [36] Les mutations dans les gènes du complexe épidermique de différenciation peuvent donc perturber l'intégrité de la barrière cutanée et sont associés à la DA. [11 ; 41]

### a Mutations de la filaggrine

Des mutations de la FLG avaient tout d'abord été découvertes dans l'ichtyose vulgaire. Puis, en 2006, Palmer et al. ont montré que des mutations non-sens du gène de la FLG, sont un facteur majeur de susceptibilité à la DA. [47] Par la suite, plusieurs études ont confirmé l'association mutation/perde de fonction de la FLG avec la DA. [3]

Des études récentes ont permis de découvrir des mutations dans les gènes de populations européennes et asiatiques qui diffèrent d'une population à l'autre. [26]

De nos jours, on dénombre plus de 40 mutations non-sens de la FLG avec cinq variants prévalents dans la population européenne (R501X, 2282del4, 3702delG, R2447X, S3247X) et huit variants beaucoup plus rares voire limités à certaines familles. [34 ; 48] Les mutations R501X et 2282del4 de FLG prévalentes dans la population européenne, sont rares ou absentes dans d'autres populations notamment d'origine africaine ou asiatique. Une étude a montré une forte association entre la DA et les cinq variants prévalents européens. Dans cette étude, 50 % des enfants porteurs d'une DA modérée à sévère de début précoce, étaient porteurs d'un ou deux allèles mutés du gène de la FLG.

Dans une étude allemande recherchant la présence de mutations R501X et 2282del4 dans des familles atteintes de DA, un pourcentage significatif de patients était porteur d'une de ces deux mutations à l'état hétérozygotes en particulier chez les patients atteints du sous-groupe de DA caractérisée par un taux d'IgE élevé.

Pour certains auteurs, la DA résulterait de plusieurs mutations prévalentes de la FLG couplé à l'addition de multiples mutations beaucoup plus rares, voire restreintes à certaines familles. Les différentes mutations de la FLG semblent avoir donc une distribution spécifique au sein des différents groupes ethniques. L'existence de variants de taille de la FLG pour lesquels les individus peuvent être homozygotes ou hétérozygotes pourrait également avoir un impact sur la fonction barrière cutanée. [34]

Deux méta-analyses de données ont estimé que la présence d'une mutation de FLG augmente le risque de développer une DA par un facteur compris entre 3 et 5. [48]

Dans une étude polonaise, la présence d'un polymorphisme nucléotidique simple de la FLG augmente le risque de développement de la DA, le risque est plus élevé quand il y a association avec des polymorphismes génétiques dans IL-13 ou l'IL-10. [11]

Une étude britannique a montré que la DA associée à des mutations de FLG était de survenue plus précoce et persistait plus longtemps, et que les mutations FLG représentent un facteur de risque supplémentaire important d'asthme et de sensibilisation allergique, lorsqu'il existe une DA. [40]

Les mutations de la FLG sont très fortement associées à la DA :

- 30 à 50% de porteurs hétérozygotes chez les patients atteints de DA contre 8 à 10 % dans la population caucasienne.
- dans une autre étude, 15 à 30 % des patients ont des mutations hétérozygotes pour le gène de la FLG. [3]

Une étude suggère un mode de transmission autosomique récessif. En effet, dans cette étude, seuls les homozygotes présentent un risque accru de DA, alors que les hétérozygotes n'ont pas un risque plus élevé. [40]

Cette mutation semble être un facteur nécessaire chez certains patients mais non suffisant pour développer la DA ou une réponse Th2. [3 ; 37]

Certains patients atteints de DA n'ont pas de mutations de la FLG. Seule une fraction, (moins d'un tiers pour certaines études [11], entre 10 et 50 % pour d'autres études [48] des patients atteints de DA portent ces mutations. [41] De plus, ces mutations peuvent être présentes chez des personnes non atteintes de DA. Dans une population de témoins sains d'Europe du Nord, les mutations de FLG étaient présentes chez 12% des sujets. [37] Dans une autre étude, 55% des patients présentant des mutations de la FLG n'ont pas la maladie. [11] Le fait que des mutations FLG ne soient pas retrouvées chez tous les patients atteints de DA montre que d'autres facteurs génétiques influençant la fonction barrière de la peau peuvent intervenir dans la DA. [26]

Les mutations de la FLG ont aussi été rapportées comme étant associées à l'asthme, la rhinite allergique, l'allergie au nickel et l'allergie alimentaire (AA). Cela suggère que les mutations de la FLG et le défaut de barrière cutanée que cause cette mutation conduisent à l'augmentation du nombre d'épisodes d'expositions aux allergènes percutanée et souligne l'importance de la sensibilisation percutanée comme facteur déclenchant initial de la cascade atopique conduisant à la marche atopique. [26]

Une étude rétrospective transversale, chez 1000 personnes consultant pour DA, a trouvé que près du tiers des patients présentaient une ichtyose vulgaire. L'ichtyose vulgaire était aussi associée à une expression plus précoce et plus grave de la DA. [40]

Dans une autre étude, 37 à 70% des patients atteints d'ichtyose vulgaire présentaient un terrain atopique (DA, rhinite allergique, asthme). [37]

Par ailleurs, la présence de ces mutations est particulièrement associée avec l'hyperlinéarité palmaire qui représente un aspect clinique commun entre la DA et l'ichtyose vulgaire. [49]

#### *b Mutations du serine peptidase inhibitor kazal type 5*

On retrouve dans la DA des polymorphismes du gène SPINK 5 situé sur le chromosome 5q31-q32, qui code pour le LEKTI exprimé dans les couches épineuses et granuleuses de l'épiderme et des polymorphismes du gène de la KLK 7.

Certaines mutations homozygotes du gène SPINK 5 entraînent la perte de fonction de SPINK 5 qui provoque le syndrome de Netherton (ichtyose autosomique récessive grave caractérisée par une dermatite chronique, un asthme et une rhinite allergique) et une génodermatose constamment associée à la DA.

Des études génétiques ont trouvé que certains polymorphismes de ce gène modifient le risque de développer une DA, un asthme et des taux sériques élevés d'IgE indiquant que SPINK5 peut être impliqué dans le développement de la DA.

Chez les patients porteurs de mutations de SPINK5, on observe une diminution ou une perte de la couche granuleuse et de la CC associée à une augmentation de l'activité protéolytique dans la CC. Il pourrait être aussi responsable d'une dégradation de la desmogléine-1 et d'une desquamation accrue des cornéocytes responsables d'anomalies de la fonction barrière cutanée. [26 ; 34]

#### *c Mutation de la claudine*

Un variant du gène de la claudine-1 a été mis en évidence dans des populations atopiques nord-américaines d'origine africaine ou européenne.

Un polymorphisme de ce gène, principal composant transmembranaire des JS, a été rapporté comme étant une mutation candidat possible dans la DA.

Des souris sans claudine-1 ont une perte d'étanchéité et une hyperkératose de la CC donc la perte de la claudine-1 affecterait la différenciation terminale de l'épiderme.

Par contre, la surexpression de la claudine-6 présente le même phénotype que s'il n'y avait pas de claudine-1. Cela suggère que l'équilibre des claudines régule l'étanchéité de la barrière cutanée. [28]

## ii. Mutations des gènes de l'immunité

Plusieurs études ont porté sur les gènes soutenant la dérégulation immunitaire comme cause primaire de la DA. Beaucoup de gènes ont été associés à une susceptibilité atopique : les cytokines Th2 et Th17, les récepteurs de l'immunité innée et plusieurs chimiokines. Certains de ces gènes montrent des effets multipliés avec les mutations de FLG.

Un polymorphisme nucléotidique simple des deux promoteurs d'IL-4 et IL-13 qui modifient l'expression des deux cytokines est significativement associé à la survenue de la DA.

Des polymorphismes génétiques dans les gènes d'IL-13, IL-13R- $\alpha$ 1, et STAT-6 (Signal transducer and activator of transcription) (gène codant pour un facteur de transcription d'IL-4) sont associés à des niveaux élevés d'IgE dans le sang du cordon.

Un polymorphisme d'IL-13 et un haplotype constitué du polymorphisme d'IL-13 et IL-4 sont fortement associés avec le développement de la DA à 2 ans.

La conséquence fonctionnelle de ces mutations reste à établir.

Un polymorphisme d'IL-5 a été spécifiquement associé à des niveaux élevés d'IgE dans le sang du cordon chez les Afro-Américains.

Une autre étude dans une population japonaise a trouvé une association significative entre les taux d'IgE et un polymorphisme dans le promoteur d'IL-5, mais il n'y avait pas d'association entre ce polymorphisme et l'apparition de la DA.

Dans une étude de la population coréenne, deux polymorphismes nucléotidiques d'IL-5 ont été associés à la DA extrinsèque mais pas à la DA intrinsèque. Cette étude a également montré une association avec un polymorphisme dans la chaîne du récepteur  $\alpha$  d'IL-5 et les niveaux d'éosinophiles du sang périphérique.

Une étude a identifié un polymorphisme du gène d'IL-31 qui est associé à une dermatite intrinsèque, et cette mutation induit une augmentation de l'expression de 4 fois d'IL-31.

Tout comme les données sur son rôle dans la DA, les données génétiques sur l'IL-10 sont contradictoires. Un polymorphisme dans le promoteur d'IL-10 est associé à la gravité de la DA, à des niveaux élevés d'éosinophiles dans le sang et d'IgE sériques.

En revanche, une étude allemande n'a trouvé aucune association entre polymorphisme d'IL-10 et DA. Cependant, cette étude n'a pris en compte qu'une seule mutation d'IL-10 qui n'a pas été significativement retrouvée dans les autres études. [11]

Les effets fonctionnels des mutations de ces cytokines sont inconnus.

## iii. Mutations des gènes de défense contre les micro-organismes

L'expression des peptides antimicrobiens ( $\beta$ -défensines 2 et cathélicidine) dans l'épiderme est nettement diminuée chez les patients atteints de DA. [41]

#### iv. Autres mutations à l'étude

La SASPase (retroval-like aspartic protease) est une protéase spécifique de la peau qui clive un peptide de liaison dans la profilaggrine.

La caspase 14 est une enzyme spécifique de la peau qui est impliquée dans la dégradation rapide des monomères de FLG en facteurs naturels d'hydratation.

Ces protéines sont à l'étude pour voir si leur mutation sont des facteurs prédisposant à la DA. [26]

### 2. Grossesse, accouchement et allaitement

#### a. Grossesse

##### i. Sensibilisation

De nombreuses études montrent qu'il est possible de détecter des protéines alimentaires dans la circulation foetale et dans le liquide amniotique et que le foetus peut présenter des IgE spécifiques contre les protéines du lait et de l'œuf et les pneumallergènes. Le foetus et le nourrisson sont donc exposés aux divers allergènes (trophoallergènes, mais aussi aéro-allergènes) auxquels la mère est exposée pendant la grossesse et l'allaitement.

De plus, il existe une relation positive entre le risque de sensibilisation in utero et le taux des allergènes dans le sang maternel. [15]

Bahrainwala et al. confirment que les foetus peuvent être exposés aux aéro-allergènes auxquels sont exposées les mères et que le risque d'exposition foetale est proportionnel aux taux des allergènes dans le sang maternel et donc au niveau d'exposition maternel. L'influence de ces expositions précoces sur les risques ultérieurs de sensibilisation et d'allergie reste débattue. [15]

Dans l'étude de Hagendorens et al., le risque de DA a augmenté chez les enfants nés de mères elles-mêmes sensibilisées. [25]

Kerkhof et al suggèrent que les expositions maternelles aux allergènes courants durant la grossesse, et que les conditions dans lesquelles se sont déroulés la grossesse et l'accouchement, n'ont pas ou peu d'influence sur le risque atopique des enfants. Seules les expositions maternelles aux animaux domestiques seraient associées à un certain « effet protecteur », mais cet effet ne serait que transitoire et limité aux trois ou quatre premières années de la vie. [15]

##### ii. Alimentation de la femme enceinte

Dans une étude, la DA était plus fréquente dans les deux premières années de vie, chez des enfants nés de mères atopiques qui consommaient des quantités plus élevées de vitamine E pendant la grossesse. L'hypothèse est que l'apport d'antioxydant pendant la grossesse peut moduler la susceptibilité aux maladies allergiques. [31]

##### iii. Tabac

Les avis divergent quant au rôle de l'exposition à la fumée de tabac dans la DA. Des auteurs ont observé que le risque de DA était accru chez les enfants de mère avec un taux de nicotine important dans le sang du cordon de manière dose-dépendant. D'autres études

n'ont rapporté aucun lien entre l'exposition et la DA mais cette exposition pourrait avoir un rôle dans la rupture de la barrière cutanée. [31]

## b. Allaitement

Quelques études posent la question d'une aggravation de la DA lors d'un allaitement très prolongé. [50]

En effet, le lait de femme peut contenir des concentrations d'allergènes (lait de vache, ovalbumine, gliadine et arachide) quel que soit le statut allergique de la mère et dans un délai de 1 à 6 heures après l'ingestion. [51]

De plus, des études japonaises, finlandaises et néo-zélandaises retrouvent une augmentation de la survenue de la DA chez des enfants ayant eu un allaitement maternel prolongé. [52]

L'étude de Wetzig et al., incluant 475 enfants à haut risque allergique, montre que les enfants allaités cinq mois ou plus sont souvent sensibilisés à l'œuf et présentent plus souvent un eczéma, quels que soient les critères initiaux d'inclusion. Les auteurs ne retrouvent pas de différence à l'âge de deux ans.

Une étude allemande de Bergmann et al., retrouve comme facteur augmentant la prévalence de la DA, la durée de l'allaitement et que l'allaitement maternel est un facteur de risque de la DA puisque chaque mois d'allaitement augmenterait le risque d'eczéma de 3% dans les sept premières années de vie. [39 ; 50 ; 51]

L'hypothèse hygiéniste peut expliquer cette augmentation constatée. En effet, il établit que l'allaitement maternel protège contre les infections néonatales virales ou bactériennes, celles-ci ayant un rôle protecteur de la DA.

## c. Accouchement

### i. Poids de naissance

Dans l'étude de cohorte PIAMA, il existe un risque accru de développer une DA quand le poids de naissance est plus élevé. [31]

Bernsen et al. confirment qu'un faible poids de naissance est associé à une diminution du risque atopique à l'âge de six ans. [15]

Kawama et al. confirment que le risque atopique est augmenté chez les enfants nés prématurément et de poids de naissance élevé. Ils montrent aussi que l'existence d'antécédents maternels d'atopie est associée à une augmentation du poids de naissance. Ces résultats suggèrent que c'est l'atopie maternelle qui influence le risque atopique des enfants pendant leurs premières années de vie et qui influence la durée de la grossesse et le poids de naissance et non la durée de grossesse et le poids de naissance qui influencent le risque atopique de l'enfant. [15]

### ii. Mode d'accouchement

Dans l'étude de Bernsen et al., le risque atopique de DA augmente chez les enfants nés par forceps ou après induction du travail. Ils ne retrouvent aucune relation entre naissance par césarienne et risque atopique. [15]

Dans l'étude de Laubereau et al. et Renz-Polster et al., aucune différence n'a été mise en évidence en ce qui concerne le risque de DA chez les enfants étant nés par césarienne ou par voie vaginale. [15]

### **3. Facteurs environnementaux**

#### **a. Théorie hygiéniste**

Cette théorie a été étayée par des données épidémiologiques et proposée par Strachan et Cook en 1989, puis amplifiée par Bach. Elle propose que l'amélioration des conditions d'hygiène et de santé soit responsable de modifications de la régulation du système immunitaire inné en déviant ses réponses vers l'allergie. [53 ; 54]

L'absence d'infection chronique fréquente expliquerait un détournement de la réponse immunitaire vis-à-vis d'auto-Ag, d'Ag du soi et de molécules de l'environnement contre lesquels il devrait y avoir une tolérance. C'est la protection contre les allergies IgE-dépendantes par le contact avec les agents microbiens pathogènes qui a d'abord été au centre de cette hypothèse. Ceci explique la recrudescence de la DA ainsi que des manifestations allergiques depuis la deuxième moitié du XXe siècle. La DA augmente alors que les maladies infectieuses régressent sous l'influence des vaccinations de masse et de l'essor des traitements antibiotiques. [1 ; 2 ; 3]

#### **i. Taille de la fratrie**

La DA tend à cibler les enfants qui grandissent dans des familles plus petites de statut socio-économique plus élevé.

Les enfants de grandes familles sont confrontés à une exposition accrue aux infections en début de vie et cela conduit à une diminution du risque de développement d'une maladie allergique. [2 ; 31]

La DA est plus fréquente chez les aînés que chez les autres enfants. Plus le rang dans la fratrie augmente, moins les enfants seront exposés à la DA.

Les aînés sont moins exposés aux infections que les autres enfants de la fratrie qui sont au contact des infections de leurs aînés. [53]

Cependant, Turner et al. montrent que le rang de naissance de l'enfant ne modifie pas à terme le risque de sensibilisations aux aéro-allergènes, mais qu'il retarde seulement l'acquisition de ces sensibilisations, notamment lorsque les premiers-nés sont des garçons. [15]

#### **ii. Fréquentation de la crèche**

Les enfants ayant fréquenté régulièrement une crèche pendant les premières années de vie ont moins souvent de DA par rapport aux enfants qui ont été gardés dans leur famille. Cette contestation est surtout observée chez les enfants n'ayant pas de frères ou sœurs. [2 ; 31 ; 53 ; 55]

Dans l'étude de Hagendorens et al., le risque de sensibilisation diminue chez les garçons ayant fréquenté la crèche. De plus, la maladie est plus fréquente chez les enfants qui sont rentrés tardivement à la crèche ou à l'école maternelle. [25]

### iii. Infections précoces

Les données concernant les infections sont contradictoires. Les infections et le nombre d'épisodes infectieux n'ont toujours pas été associées à la protection contre le développement d'allergie. [53]

Plusieurs éléments concourent à l'hypothèse de la protection des infections précoces dans les premiers mois de la vie vis-à-vis de la DA. [55]

On peut penser que l'exposition aux agents infectieux après la naissance est à l'origine de la disparition de la polarisation Th2 présente dans la DA, de façon variable selon le terrain génétique. La réduction de cet environnement infectieux pourrait prolonger cette polarisation en lui donnant une expression clinique sous forme de DA. [53]

Pour certains auteurs, la fréquence de la DA est corrélée à la concentration de bactérie ambiante. De plus, la DA est aussi plus fréquente depuis qu'il y a une meilleure gestion de l'eau et des déchets, une alimentation dépourvue de contaminations microbiennes.

Cohet et al. montrent que les infections précoces n'ont pas une influence notable sur le risque atopique ultérieur. [15]

#### a Expositions bactériennes

La présence d'endotoxines, qui sont des LPS composants les parois de nombreuses bactéries bacilles à gram négatif, notamment des entérobactéries, dans les poussières bloquent la production d'IgE spécifiques et sont responsables d'une induction d'une réponse Th1 associée à une fréquence décrie de sensibilisation aux allergènes et en particulier à la poussière de maison. [2 ; 55] Le recueil sur les matelas de nouveaux nés a montré que le risque d'atopie était diminué lorsqu'il y avait une exposition importante aux endotoxines soit juste après la naissance soit dans les six premiers mois. [55]

Il y a un effet protecteur des infections à salmonelles ou à *H. pylori* vis-à-vis de la DA.

On observe une prévalence plus élevée d'atopie chez les sujets séropositifs vis-à-vis de deux ou trois des bactéries pathogènes de l'intestin, *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* donc une absence d'effets protecteurs des « infections intestinales ».

Dans la DA, il y a une association négative entre atopie et sérologie positive vis-à-vis de *Porphyromonas gingivalis*. [2]

#### b Expositions virales

Beaucoup d'observations ont montré une amélioration de la DA pendant une rougeole, une varicelle, une hépatite, un zona, une mononucléose infectieuse.

On a comparé en Guinée Bissau, des enfants ayant fait la rougeole et des enfants ayant été vaccinés contre la rougeole à l'âge de trois ans. A l'adolescence il y avait deux fois plus de sensibilisations aux allergènes, définies par des tests cutanés, chez les enfants vaccinés que chez ceux qui avaient eu une rougeole.

Une étude turque a rapporté un effet protecteur des antécédents de rougeole vis-à-vis de l'allergie. [2]

Cependant, dans une étude comparative de l'étude ISAAC, Solé et al. montrent que la prévalence de la DA n'a pas varié entre 1994-1996 et 2001-2002 chez les enfants brésiliens,

alors même que la fréquence de la rougeole a considérablement diminué pendant les dix années précédentes. [56]

Il y a une association négative entre sérologie positive à l'hépatite A et au *HSV-1* (*Herpès simplex virus 1*) et les manifestations allergiques. Mais la sérologie positive pour l'hépatite A peut-être vu comme un marqueur de manque d'hygiène plutôt que comme une infection virale ayant une influence immunologique en tant que telle, c'est d'ailleurs ce que suggère le parallélisme épidémiologique de l'hépatite A avec l'infection *T. Gondii* et *H. pylori*. [2]

Dans l'étude de Sidorchuk et al., les auteurs montrent qu'il n'y a aucune relation entre le risque de DA et la séropositivité pour

- les cytomégalovirus (CMV) qui orientent les réponses immunitaires vers Th1
- l'Epstein Barr virus (EBV) qui oriente les réponses vers Th2 et qui est transmis par la mère pendant l'accouchement ou l'allaitement.

Mais les résultats confirment que les infections virales précoces, y compris néonatales, pourraient moduler le risque de sensibilisations aux allergènes environnementaux courants. En revanche elles n'auraient aucune influence sur le risque de développement des maladies allergiques. [15]

### c Expositions parasitaires

Dans les populations touchées par les infections parasitaires, la DA est moins fréquente.

Une faible prévalence des manifestations atopiques et de la réactivité cutanée vis-à-vis des principaux allergènes, rencontrés dans les populations les plus touchées par les maladies parasitaires, tant à protozoaires qu'à helminthes, est observée en dépit d'un taux d'IgE totale plus élevé chez les sujets parasités, principalement par les helminthes, et même d'un niveau équivalent de sensibilisations allergéniques par rapport aux patients allergiques, si l'on se réfère aux dosages des IgE spécifiques. En effet, les patients parasités ont des réponses immunitaires détournées au profit du profil Th2, leurs réponses IgE vis-à-vis des allergènes est en général importante. Les parasitoses devraient donc s'accompagner d'une prévalence accrue de maladies allergiques, cependant ils développent peu de réactions effectrices et de manifestations cliniques de l'allergie.

L'argument théorique fondé sur le profil commun à l'allergie atopique IgE dépendante et à la plupart des parasitoses et l'argument épidémiologique semblent donc en contradiction, et les travaux pour expliquer cette contradiction ont été à l'origine de l'hypothèse de l'hygiène. [2]

De très nombreuses études prouvent l'association négative entre parasitoses et allergies. Schäfer et al. montrent que les risques de sensibilisation et de DA sont significativement diminués chez les enfants rapportant une parasitose pendant les premières années de vie. Ces résultats suggèrent donc qu'il existe une relation inverse entre parasitose de l'enfant et risque atopique ultérieur. [15]

L'association négative avec la survenue de manifestations cliniques de l'allergie a été montrée pour le paludisme et pour l'infection par les schistosomes et les filaires au Gabon, pour l'infection par ascaris et par les « géo helminthes » en général, au Kenya.

Cette association négative a aussi été montrée dans les populations européennes. [2]

Les populations les plus épargnées par l'allergie sont aussi celles qui ont les plus hautes prévalences de sérologies positives vis-à-vis de *T.gondii*. Cependant dans la plupart des études *T.gondii* a été étudié comme marqueur de manque d'hygiène ou d'infection oro-

fécale, plus que comme parasite, et l'association négative trouvée était généralement similaire à celle observée avec la sérologie positive à l'hépatite A mais aussi dans les infections à *H. pylori*, étudiée dans les mêmes populations. Il est donc difficile de faire la part spécifique du contact avec le toxoplasme et sa signification : marqueur de mauvaise hygiène, ou de contact avec les animaux (en particulier des chats), ou de vie à la ferme. Or tous trois sont impliqués comme facteurs de protection de l'allergie. [2]

Dans d'autres études, une fréquence élevée de l'atopie a été mise en évidence chez les enfants vivants dans des régions d'endémie parasitaire. [15]

Une sérologie positive vis-à-vis de *Toxocara canis* est elle aussi associée à la vie à la ferme, à une hygiène défectueuse, à un niveau de vie socio-économique bas, cependant elle s'est révélée positivement associée à diverses manifestations allergiques. Des études ont montré qu'elle était associée à la positivité des tests cutanés aux allergènes communs principalement aux acariens mais paradoxalement à des taux plus bas d'IgE totale et à une éosinophilie sanguine moins élevée chez les patients atopiques aux tests cutanés positifs que chez les patients non atopiques. [2]

#### iv. Vaccination

La vaccination peut être considérée de deux façons :

- comme responsable du déclenchement secondaire des manifestations allergiques par les modifications immunologiques qu'elle induit,
- ou comme responsable de la diminution voire la suppression totale, dans une population donnée, d'infections systémiques majeures, virales et bactériennes, elles-mêmes potentielles facteurs de protection contre l'allergie. [2]

Les vaccins sont souvent administrés de manière concomitante, la distinction entre les différents agents infectieux et/ou les réponses immunes que suscitent ces vaccins est extrêmement difficile à faire.

Les méta-analyses des différentes études faites sur les relations entre vaccinations et allergies n'ont pu conclure à un quelconque effet promoteur de l'allergie par les vaccins (en dehors des très rares réactions allergiques au vaccin lui-même). [2]

Roost et al. montrent qu'il n'y a aucune relation entre d'une part la DA et d'autre part les antécédents de vaccination ou d'infections par le virus de la rougeole, rubéole et oreillon. [15]

Par contre, la vaccination par le BCG (Bacille de Calmette et Guérin) ou les infections par les mycobactéries, pendant les premières années de la vie, pourraient diminuer les risques atopiques en orientant les réponses immunitaires de l'enfant vers des réponses de type Th1 prédominant. En effet, les mycobactéries et en particulier le BCG induisent une réponse Th1, qui pourrait être associée positivement avec la protection contre l'allergie, dans le contexte général de l'hypothèse de l'hygiène. [15] Il a donc été montré que la vaccination précoce par le BCG réduisait la prévalence de l'atopie en Guinée Bissau. [55]

Enriquez et al., Martignon et al., Grüber et al. montrent une relation inverse entre la prévalence de la DA et le niveau de couverture vaccinale, notamment chez les enfants sans antécédents d'atopie et chez les enfants non exposés aux antibiotiques pendant les 12 premiers mois de vie mais les limites des résultats sont qu'ils étaient uniquement fondés sur les réponses des parents à un questionnaire. [15]

## v. Mode de vie et niveau socioéconomique

Il a été démontré qu'une bonne qualité de l'environnement sanitaire favorisait la survenue de la DA.

### a Pays développés / Pays en développement

Comme vu précédemment dans la partie épidémiologie, les études ont montré que les manifestations de l'atopie sont plus fréquentes dans les pays industriellement développés à niveau socio-économique élevé que dans les pays pauvres.

Nous avons aussi remarqué que les immigrés, notamment du Maghreb, qui venaient vivre dans les pays occidentaux avaient une augmentation de la prévalence de la DA. [2 ; 55]

### b Niveau socio-économique

Dans l'étude de William et al. en 1994, on aperçoit une augmentation de la DA avec le niveau socio-économique des parents que l'on sait corrélée avec le niveau d'exposition aux infections. [53 ; 55]

### c Vie urbaine / Vie rurale

La DA est aussi plus fréquente en milieu urbain que dans les campagnes. Il a été observé que chez les enfants de moins de deux ans, les petits citadins étaient plus touchés par la DA que les ruraux. [31 ; 55]

Elle est aussi plus présente dans les villes relativement protégées de la pollution industrielle mais touchées par la pollution automobile.

- Vie à la ferme

Les enfants nés dans des familles vivants dans des fermes sont significativement protégés contre la maladie et/ou la sensibilisation atopique. L'exposition pendant la première année de vie à l'environnement de la ferme mais aussi l'exposition plus tardive jouerait un rôle dans l'allergie et la protection serait d'autant plus forte que cette exposition se prolonge tout au long de la vie. Cet effet semble s'exercer plus chez les enfants de parents atopiques que chez ceux qui n'ont pas d'hérédité atopique.

Les allergènes présents dans les fermes et respirés dès les premières semaines de vie en grande quantité pourraient favoriser la production d'Ac IgG aux dépens des IgE, établissant ainsi un état de tolérance clinique. La vie à la ferme et le contact permanent avec les animaux représentent un ensemble de facteurs qui contribue à un apprentissage du système immunitaire. Cet apprentissage permettrait donc au système immunitaire de limiter la production d'IgE. [2]

Remes et al., démontrent que la vie à la ferme diminue le risque de sensibilisations et d'allergies aux allergènes courants, mais elle augmenterait les risques de sensibilisations et d'allergies aux allergènes moins courants, et notamment aux allergènes fréquemment retrouvés dans les fermes, comme les bovins, les équidés et les blattes. [57]

Une étude comparant les enfants vivant à la ferme contre les enfants fréquentant les écoles « Steiner » (école anthroposophique basée sur un mode de vie spirituel) a également confirmé la protection des enfants à la ferme vis-à-vis de l'atopie.

Plusieurs études réalisées entre 2002 et 2006, principalement en Europe, en Autriche, en Allemagne, Suède, Finlande, Norvège, France et au Danemark mais aussi aux Etats Unis et au Canada ont confirmé la protection exercée par le milieu agricole. [2]

L'ensemble des études identifie un type particulier d'agriculture qui est le plus associé à la protection contre l'atopie : l'élevage bovin pour la production laitière.

Les facteurs expliquant les effets de cet environnement particulier sur le système immunitaire sont de trois types :

- des microorganismes pas forcément pathogènes, présents dans l'étable, le foin, la paille, l'ensilage, et les substances qu'ils produisent, au premier rang desquelles les endotoxines bactériennes;
- des animaux d'élevages en particulier des bovins, par l'intermédiaire de leurs flores intestinales mais aussi de leurs sécrétions, de leurs laits plus ou moins contaminés par des microorganismes;
- des animaux de garde et/ou de compagnie, traditionnellement présents dans ces fermes (chat et chien). [2]

Une étude a montré que l'exposition à l'ambiance des étables et la consommation de lait cru, non pasteurisé, été indépendamment et de façon synergique, associés à des fréquences plus basses de sensibilisations atopiques que celles observées chez les enfants non exposés. Cette consommation semble être un facteur indépendant de la vie à la ferme, influençant la DA et étant responsable d'une plus faible fréquence de sensibilisation cutanée aux allergènes communs, d'une réduction de presque 60% du taux d'IgE totales et d'une augmentation de la production d'IFN- $\gamma$  par le sang total après stimulations allergéniques. Il n'y a cependant aucune étude portant sur la consommation de produits laitiers dérivés fabriqués avec du lait cru (en particulier les fromages aux laits crus), alors que ce type de consommation peut être observé dans les familles sans contact particulier avec une ferme, y compris en milieu urbain.

Une étude de 2001 montre qu'au Vietnam, près de 20 % des enfants urbains avaient des tests cutanés allergiques positifs contre près de 10% des enfants des villages. Il existait une association négative entre la sensibilisation allergique et le contact avec les animaux ainsi qu'avec la consommation de lait cru de ferme, mais cette association n'était retrouvée que chez les urbains. Une étude réalisée par la même équipe a montré que les enfants vivant à la ferme étaient plus en contact avec les animaux (principalement les chèvres) et n'a pu conclure à une association négative significative de la vie à la ferme avec la sensibilisation atopique.

La période fœtale pourrait aussi être déterminante car le fait que la mère ait vécu dans une ferme et bu du lait cru pendant la grossesse est significativement associé à la protection de son enfant vis-à-vis des maladies allergiques. [2]

- Les endotoxines

Les endotoxines dont on a parlé dans le chapitre précédent, ont été les premières substances évoquées comme éléments clés de la protection conférée par le milieu agricole de production laitière. Elles sont en concentrations importantes dans les habitats agricoles à production laitière. Les bovins sont considérés comme les principaux producteurs d'endotoxines dans l'environnement de la ferme, mais les chats et les chiens en dispersent aussi de fortes quantités dans leurs excréments. Leur concentration dans l'environnement domestique est inversement proportionnelle au risque allergique chez les enfants en âge scolaire. [2]

Une étude ayant comparé des enfants vivants en milieu rural mais pas dans une ferme et des enfants vivants dans une ferme, a montré qu'une exposition aux chiens et chats pendant l'étude était associée à une réduction du risque de sensibilisation atopique mais également que le cumul d'une exposition actuelle aux chiens et une exposition régulière aux animaux de la ferme étaient associée à une réduction encore plus significative de sensibilisation aux allergènes de chats. Les résultats signifient clairement qu'il existe une protection liée à la présence de l'enfant dans l'étable bovine indépendamment de l'exposition aux endotoxines. [2]

Les endotoxines et la consommation de lait cru n'expliquent pas à eux seuls le facteur protecteur observé en milieu agricole et au contact des chats et des chiens. Une étude récente a suggéré des effets indépendants de l'exposition aux animaux domestiques et des endotoxines vis-à-vis de l'allergie. L'acide N-acétyl muramique, composé bactérien aux effets immuno-modulateurs est un candidat sérieux à cette constatation; ses taux dans le matelas des enfants vivants à la ferme sont plus élevés. [2]

L'effet protecteur de la vie à la ferme pourrait aussi résulter d'une exposition à diverses substances d'origine fongique, mais on ignore la nature des agents fongiques en cause, en termes d'espèces et de localisation dans l'espace agricole.

Schral et al. suggèrent que l'effet protecteur de la vie à la ferme ou dans les écoles Steiner résulte non seulement de l'exposition accrue aux substances d'origine microbienne mais aussi d'une exposition à diverses substances d'origine fongique. Les taux d'endotoxines mais aussi de substances d'origine fongique étaient plus élevés dans les fermes que chez les enfants des écoles Steiner et les enfants vivant en milieu rural. L'habitat des enfants Steiner montre des valeurs intermédiaires. [58]

L'exposition aux endotoxines et aux autres substances d'origine bactérienne et fongique ne représente pas la totalité de l'effet protecteur de la ferme. Les infections parasitaires plus fréquentes dans l'environnement d'une ferme en particulier si elle est dédiée à l'élevage de bovins et/ou des porcins, sont également évoquées. [2]

#### vi. Animaux domestiques

Au cours des dernières années, beaucoup d'études soutiennent l'hypothèse d'une protection vis-à-vis des maladies allergiques, liée à une exposition antigénique d'origine animale. Cependant, les familles à hérédités allergiques protégeraient l'environnement de leurs nouveaux nés donc il peut s'agir d'un évitement à l'égard des animaux de compagnie chez les familles à risque d'allergie. Cette source d'erreur n'est pas toujours prise en compte dans les études. [2]

L'exposition aux chiens (producteur d'endotoxines, vecteurs d'agents infectieux) est un facteur protecteur de l'apparition de la DA durant les 3 premières années de vie [31] et dans l'enfance. [53] En effet, il y a une relation négative entre les manifestations allergiques et la présence d'un chien dans la famille. [2]

L'association exposition aux chats et chiens et le risque plus faible de DA, est plus forte en l'absence d'hérédité familiale et la protection conférée par le chien semble plus solide. [2]

Dans l'étude de Hagendorens et al., le risque de DA est diminué chez les enfants exposés à un ou plusieurs chats pendant le début de vie. [25]

L'étude hesselmar et al. de 1999 montre que les enfants exposés aux animaux domestiques au cours de la première année de vie avaient une fréquence réduite de tests cutanés positifs au chat à 12-13 ans.

Une autre étude la même année montrait que l'exposition au chat pendant l'enfance protégeait apparemment de l'allergie au chat à l'âge adulte. [2]

Une étude montre que les mutations FLG confèrent un risque accru de DA, et que chez les nourrissons porteurs de cette mutation, l'exposition précoce aux chats augmenterait le risque de DA alors qu'elle n'avait aucun effet sur les nourrissons indemnes de mutation. L'exposition aux chiens ne modifiait pas le risque de DA. [2]

Dans une autre étude, aucune relation n'a été trouvée entre exposition aux animaux domestiques et allergie. [2]

## vii. Prise d'antibiotique et antipyrétique

### a Antibiotiques

Les données concernant les traitements antibiotiques sont contradictoires. [53]

Plusieurs études récentes confirment les observations faites dans les années 1990 à savoir que la prise d'antibiotiques était un facteur de risque indépendant de survenue de manifestations allergiques et/ou de sensibilisation. [2]

Les récents résultats obtenus dans le cadre de l'étude PARSIFAL montrent que l'utilisation d'antibiotiques pendant la première année de vie est associée à un risque accru de DA. [59]

Cole Johnson et al. suggèrent que le risque atopique augmente chez les enfants ayant reçu des traitements antibiotiques pendant les 6 à 12 premiers mois de la vie. Ce risque étant majoré chez les enfants allaités au sein pendant au moins quatre mois ainsi que chez les enfants non ou peu exposés aux animaux domestiques. [60]

Cependant, l'association entre la prise d'antibiotiques pendant les premières années de vie de l'enfant et/ou pendant la grossesse chez la mère et un risque accru de manifestations allergiques ultérieures, a été généralement interprétée comme une preuve du rôle protecteur des bactéries, pathogènes ou non. [2]

### b Antipyrétiques

La prise fréquente d'antipyrétique (et en particulier le paracétamol) est également associée à un risque plus élevé de pathologies atopiques, apparemment indépendamment de la prise d'antibiotiques. [2]

L'étude ISAAC montre que la prise de paracétamol pour des épisodes fébriles au cours des premières années de vie est associée à un risque accru de DA. [40]

Les injections vaccinales sont presque toujours prescrites avec un antipyrétique et cela peut être un facteur de confusion entre le rôle de la prise d'antipyrétique et le rôle de la vaccination dans la survenue de la DA. [2]

### b. Flore intestinale

Le rôle dans la DA de la microflore intestinale, de sa nature, de sa diversité et de son renouvellement, a été confirmé par les études comparant les enfants suédois et estoniens. [51]

La comparaison entre enfants allergiques et non allergiques montre que :

- Le nombre de *Bifidobacter* est plus bas chez les enfants allergiques (44%) que chez ceux qui ne le deviennent pas (81%).
- Les taux d'acide isocaproïque (produits par les espèces de *Clostridium*) sont significativement plus élevés à l'âge de deux semaines chez les enfants qui deviendront allergiques à l'âge d'un an que chez ceux qui ne le deviendront pas.
- L'allergie est plus fréquente à cinq ans chez les enfants dont la mère avait une flore vaginale riche en staphylocoque pendant leur grossesse ou avait reçu un traitement antibiotique. La flore intestinale initiale du nourrisson est donc directement en relation avec la flore vaginale de sa mère. [2]

Une autre étude a trouvé :

- une réduction de la diversité de la microflore fécale chez les nourrissons âgés de 18 mois souffrants d'eczéma par rapport aux témoins.
- Les enfants qui ne développent pas d'allergie avant 2 ans ont plus d'entérocoques et de bifidobactéries dans leur flore fécale.
- A l'inverse, la colonisation par *Clostridium* est associée au développement d'allergie.

Sepp et al, confirment l'existence de relations étroites entre composition de la flore intestinale et le risque atopique de l'enfant, sans toutefois établir de relation cause à effet. [15]

Ces résultats suggèrent que la diversité de la microflore intestinale pourrait être importante dans le développement des allergies et pour leur prévention. [2 ; 31]

## **IV. Facteurs aggravants ou entretenant**

Il est important de cerner les composants responsables des poussées de DA. Cela permet d'agir préventivement de façon efficace.

Les éléments impliqués dans l'aggravation et l'entretien de la DA chez l'enfant sont premièrement les allergènes (aéro-allergènes, trophoallergènes et les allergènes de contact). D'autres facteurs sont mis en cause dans l'entretien des lésions de DA : colonisation bactériennes de la peau, substances irritantes, facteurs climatiques, et facteurs psychologiques. [4 ; 61]

### **A. Les allergènes**

L'apparition de la DA coïncide souvent avec la sensibilisation aux allergènes de l'environnement. Une grande majorité des patients atteints de DA sera sensibilisée à un aéro-allergène ou à un trophoallergène qui à chaque contact avec le patient aggraveront leur lésions. En effet, un facteur allergique entretient la DA d'un enfant sur deux. [11 ; 62]

#### **1. Trophoallergène**

Chez le nourrisson, l'AA prend le plus souvent l'aspect d'une DA et la DA est la première cause d'AA. Les relations physiopathologiques entre AA et DA restent floues et suscitent de nombreux débats. L'AA est en effet connu comme étant un facteur aggravant de la DA. [39] Elle est présente surtout chez le nourrisson et le petit enfant. L'AA est beaucoup moins fréquente au cours de la DA chez le grand enfant. [38 ; 61 ; 63]

Chez les enfants atteints de DA, la présence d'une AA peut aller de 33 à 63% selon différentes études menées. Ces différences de prévalence peuvent être expliquées par :

- La présence de biais de sélections lorsque les études sont menées en structures hospitalières.
- Les méthodes de diagnostic de l'AA sont en général hétérogènes et les populations étudiées de faible effectif. **[6 ; 39 ; 63 ; 64 ; 65]**

En 2007, l'Académie européenne d'allergie et d'immunologie a publié un article montrant que :

- 50% des enfants atteints de DA présentent une aggravation de leurs symptômes après ingestion de certains aliments, confirmée par la présence de tests cutanés positifs ou d'IgE spécifiques.
- Elle recommande que toute DA mérite une investigation allergologique alimentaire.
- Elle met en garde de procéder à des régimes d'éviction qui risqueraient d'entraîner une malnutrition.
- Elle suggère de poser un diagnostic basé sur des investigations cliniques biologiques et surtout après des tests de provocation par voie orale (TPO). **[38]**

L'AA est associée à une DA surtout dans les formes sévères, précoces et persistantes de celle-ci. Plus la DA débute tôt, plus les lésions cutanées sont sévères et plus l'AA joue un rôle dans l'aggravation voire l'apparition des lésions. **[39]** Lors du syndrome d'AA multiple, la DA débute plus tôt que chez l'enfant n'ayant qu'une AA. Chez les enfants présentant une DA sévère précoce, la recherche d'une AA devrait être faite de manière plus systématique. **[6 ; 64]** Selon l'étude de Hill et al., l'AA est 5,7 fois plus fréquente chez les enfants qui présentent une forme sévère de DA. **[34]**

Les signes évocateurs d'une AA quand elle est liée à une DA sont :

- Une cassure ou stagnation de la courbe pondérale
- Une DA grave réfractaire au traitement adapté bien conduit.
- Un syndrome oral (prurit buccal et pharyngée, œdème péribuccal, dysphagie). **[6]**

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, l'allergie au lait de vache est la plus fréquente, suivie de l'œuf, la farine de blé et les fruits à coque (noix, noisette, cajou, pistache, amande, etc.). Un petit nombre d'enfants à cet âge est sensibilisé aux trophoallergènes. Il s'agit souvent d'une poly-allergie alimentaire au lait de vache et œuf, blé et/ou arachide. **[38 ; 39]** Chez l'enfant plus âgé, d'autres allergènes seront mis en causes : arachide, œuf, poisson, sésame, kiwi et plus rarement blé et moutarde. **[6 ; 39]**

Dans une étude de cohorte d'enfant souffrant de la DA dont l'objectif était de déterminer la prévalence et les facteurs de risque associés à l'AA, où le diagnostic était porté en s'aidant de prick test positifs et d'IgE spécifiques, ou bien du TPO :

- La prévalence de l'AA était de 17,8%.
- Les aliments les plus fréquemment impliqués étaient l'œuf (15,2%), l'arachide (4,6%) et le lait (2,1%).
- Parmi ceux concernés par l'AA, 37,7% étaient concernés par deux aliments ou plus dont l'œuf faisait le plus souvent parti.
- Les facteurs de risques associés à l'AA étaient un âge inférieur à deux ans, une DA modérée à sévère évaluée par le SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) et une DA précoce ayant débutée avant l'âge de 3 mois.
- Une association significative a été retrouvée entre la sévérité de la DA et l'AA. L'âge précoce associant DA et AA peut être expliqué par le fait qu'après un certain âge les enfants « guérissent » de l'AA. **[64]**

### a. Le lait de vache

L'allergie aux protéines de lait de vache pourrait atteindre 50 à 70% des nourrissons ayant une DA. Presque tous les sujets allergiques aux protéines du lait de vache le sont dès leur première année de vie. L'évolution se fait vers une résolution rapide entre un et trois ans et 80% deviendront tolérants avant l'âge de six ans. [39] Les enfants ayant des tests cutanés allergologiques positifs pour le lait ou l'œuf à l'âge de 3 ans sont significativement plus susceptibles de développer une DA à l'âge de 2 et 3 ans. [31] Pour certains auteurs, le rôle du lait de vache et l'œuf, pourraient jouer, chez 50% des très jeunes enfants, un effet aggravant de leurs lésions de DA. [38]

### b. L'œuf

Une allergie à l'œuf est très fréquente lors de la DA. Chez l'enfant allergique à l'œuf, la DA serait présente dans 80% des cas. La tolérance à l'œuf n'est en général acquise qu'à l'âge de trois à six ans. [64]

### c. L'arachide, le fruit à coque, le sésame

Les allergies à l'arachide, aux fruits à coque et au sésame seraient présentes chez près de 30% des enfants porteurs d'une allergie à l'œuf. Les enfants présentant une allergie à l'œuf devraient bénéficier de la recherche d'autres AA. [64]

L'allergie à l'arachide est largement impliquée dans la DA. Son évolution sera durable et dans 80% des cas elle sera présente toute la vie. [39]

## 2. Pneumallergènes ou aéro-allergènes

Les aéro-allergènes (pneumallergènes) sont des protéines essentiellement d'origine végétale ou animale. Ce sont des allergènes environnementaux très bien connus pour certains comme les acariens ou les pollens, et pour d'autres moins connus comme les animaux et surtout les moisissures. Les aéro-allergènes sont ceux pour lesquels il existe le plus de sensibilisation allergique et sont de loin les plus fréquentes. [38]

Après 4 ans, l'allergie aux aéro-allergènes est plus fréquente. Elle concerne les allergènes de l'habitat : acariens, animaux, cafards, plus tard les allergènes extérieurs tels que le pollen et les moisissures. [66]

Les résultats sont discordants quant à l'influence des expositions précoces aux aéro-allergènes courants, acariens et animaux domestiques notamment sur les risques de sensibilisations allergiques. Ils peuvent induire un état de tolérance ou au contraire de sensibilisations allergiques précoces.

Les allergies aux pneumallergènes sont un critère de gravité de la DA surtout en ce qui concerne le devenir de la maladie. La découverte de ces allergies reste importante du fait que ce sont des marqueurs de mauvais pronostic et de l'implication de ces allergènes dans d'autres manifestations de l'atopie.

Leur place exacte dans la survenue des poussées de DA reste floue et leur prise en charge décevante. En effet, l'éviction des allergènes respiratoires n'a habituellement pas d'influence sur la DA. L'exposition aux aéro-allergènes peut entraîner des lésions d'eczéma mais cela ne signifie pas que les lésions d'eczéma atopique des patients relèvent de cette étiologie. Les tests de provocations bronchiques, qui s'accompagnent de poussées d'eczéma atopique, confirment que les sensibilisations aux aéro-allergènes sont bien des facteurs potentiels d'expression de la DA. [67]

### a. Fumée de poisson.

La plupart des réactions allergiques au poisson apparaissent après l'ingestion, cependant l'inhalation d'allergènes de poisson ou de fruits de mer est également responsable de DA.

La plupart des accidents surviennent quand les patients sont exposés aux fumées de poisson ou seulement à l'odeur dégagée par le poisson cru.

Les sensibilisations se font d'abord par voie digestive puis par inhalation de particules allergéniques libérées par la manutention de poisson frais et mise en suspension dans l'air.

**[38]**

### b. Moisissures

Javanovic et al., suggèrent que :

- les moisissures sont plus sensibilisantes chez les enfants non atopiques
- il ne semble pas exister de corrélation entre l'exposition aux moisissures et le risque d'atopie. **[15]**

### c. Particules fines

Dans les années 90, de nombreuses études ont mis en évidence un risque accru d'atopie chez les enfants vivant à proximité d'axes routiers très fréquentés, sans que soit réalisées des mesures de polluants.

Une étude épidémiologique multicentrique française réalisée auprès d'un groupe représentatif important d'enfants scolarisés en école primaire montre une association entre l'exposition aux particules fines mesurées à proximité de leur adresse d'habitation par les réseaux de surveillance de la qualité de l'air et la présence d'eczéma le jour de l'examen et la sensibilité cutanée vis-à-vis des allergènes domestiques :

- Le risque d'avoir une DA le jour de l'examen était significativement plus élevé chez les enfants fréquentant les écoles exposées aux valeurs de particules fines supérieures à la médiane.
- Le risque d'être sensibilisé vis-à-vis des allergènes domestiques était significativement plus élevé chez ces mêmes enfants.
- Le pourcentage d'enfants poly-sensibilisés était aussi plus important dans ce groupe.

Il y avait donc une relation entre le taux de particules fines mesuré dans ces préaux et le risque d'avoir une DA le jour de l'examen. Ces relations étaient plus marquées chez les enfants résidant de longue date dans la zone géographique. **[68]**

Pénard-Morand et al. montrent qu'une exposition durable, même modérée aux principaux polluants atmosphériques favoriserait les risques de sensibilisations et d'allergies. **[15]**

En 2008, une étude a constaté une association positive entre la distance la plus proche d'une route principale et la DA ainsi que la sensibilisation allergique. Une association a également été observée entre la DA et le niveau de dioxyde d'azote autour du domicile. **[31]**

Cependant, dans une étude hollandaise, le taux de particules fines n'était pas lié au risque d'eczéma, au taux d'IgE totales ou spécifiques vis-à-vis des pneumallergènes. **[69]**

Ces résultats plaident en faveur du rôle causal de ces particules dans le développement de l'atopie et d'un meilleur contrôle du taux des polluants, notamment particulaires et d'une sévèrisation des normes à l'échelle européenne. **[68]**

#### d. Pollen

La pertinence du rôle du pollen dans les poussées de la DA est renforcée par plusieurs études.

Le rôle des allergènes inhalés dans la genèse de la DA et dans le déclenchement des poussées reste difficile à définir avec certitude.

De plus, ce phénomène concerne un très faible nombre de patients. [68]

#### e. Acariens et poils de chats

Il est difficile dans la DA de définir avec certitude le rôle des allergènes inhalés dans la genèse des symptômes ou dans le déclenchement des poussées. Cependant une sensibilisation aux acariens est souvent retrouvée. Lau et al., à partir de la cohorte allemande MAS, confirment le rôle d'une exposition aux acariens dans les premiers mois de la vie sur la survenue d'une sensibilisation. [70] Pour certains auteurs, un lien existe entre sensibilisations aux acariens démontrées par patch test et lésions de DA sur les zones exposées. [67] En effet, le chauffage constant, la présence de tapis et la diminution de la ventilation augmentent le niveau d'acariens, la poussière de maison et le niveau des allergènes. [26]

Dans l'étude de Brussee et al., une exposition précoce à des taux détectables d'allergènes d'acariens et de chat a été associée à une augmentation du risque de sensibilisation à ces allergènes. [15]

Ces résultats suggèrent que les expositions précoces aux aéro-allergènes courants sont susceptibles d'être sensibilisantes, non seulement chez les enfants à risque atopique élevé mais aussi chez les enfants à risque atopique faible, mais qu'elles n'augmentent le risque allergique que chez les enfants à risque atopique élevé. [15]

### **B. Substances irritantes**

Depuis la fin du XXe siècle, les agressions de la peau sont connues pour induire une peau sèche et irritée, et des poussées de DA :

- les habitudes de lavage plus prononcées. [3 ; 28]
- l'utilisation régulière de détergents et savons favorisent l'extraction des lipides et du NMF, et donc participent aux altérations de la barrière épidermique.
- Les bains fréquents.
- L'air conditionnée qui déshumidifie l'air et accélèrent la dépréciation de la peau. [26]
- L'usage intempestif ou prolongé d'antiseptiques ou de produits locaux inadaptés.
- Le port de vêtements en laine ou textile synthétique. [6]

Les défauts intrinsèques de barrières épidermiques aggravés par l'hygiène trop fréquente de la peau et des muqueuses, et les nouvelles habitudes de vie entraînent une fragilisation des épithéliums de revêtements. Ceci engendrerait la pénétration des molécules à travers la peau et l'activation de l'immunité. La barrière épidermique est alors altérée et les lésions sont entretenues par les cytokines pro-inflammatoires. [28]

Ces observations ne font que confirmer la théorie hygiéniste et explique que la DA soit plus élevée dans les pays développés. [6]

## **C. Facteurs climatiques**

Les poussées de DA sont le plus souvent exacerbées en automne-hiver pour diminuer en période estivale. [3] Ceci peut s'expliquer par l'effet anti-inflammatoire de l'exposition au soleil. D'après une étude très limitée chez l'enfant, l'exposition à la chaleur et surtout à l'humidité extérieure était associée à des poussées. [4]

## **D. Facteurs psychologiques**

Les interactions entre DA, émotions et psychisme existent. Bien qu'ils ne soient pas quantifiables et que leurs impacts réels est difficile à évaluer, les émotions, le stress et les contrariétés de l'enfant et de son entourage sont également des facteurs qui influencent la DA. Il s'agit probablement de facteurs importants chez certains et négligeable chez d'autres. Une étude montre une augmentation du développement de la DA suite à un événement stressant comme le divorce des parents. [3 ; 6 ; 31 ; 71]

## **E. Les infections**

Les infections déclenchant la DA sont :

- les poussées dentaires
- les infections oto-rhino-laryngologiques
- les infections broncho-pulmonaires ou gastro-intestinales
- les surinfections cutanées bactériennes (*S. Aureus*)
- Les surinfections cutanée virales (*HSV-1*) [6 ; 38]

## **V. Clinique**

### **A. Formes cliniques classiques**

La distribution des lésions de DA sur le corps se modifie avec l'âge avec un changement de topographie de ces lésions après 2 ans. [7]

#### **1. Aspect et topographie des lésions chez l'enfant de moins de 2 ans**

La DA commence souvent avant l'âge d'un an et généralement vers 3 mois mais parfois elle peut commencer dès le premier mois de vie. Elle se manifeste à cet âge par des signes indirects de prurit et par des lésions d'eczéma. [1 ; 6]

##### **a. Le prurit**

Le prurit est un élément clé de la DA. Il est souvent net et responsable du trouble du sommeil dès les premiers mois. Le grattage manuel chez le tout petit n'est pas évident, il est donc remplacé par des mouvements équivalents dès le deuxième mois :

- frottement des joues contre des draps et les vêtements
- agitation et trémoussement des membres et du tronc au déshabillage. [1 ; 3 ; 6]

## b. Les lésions

Les types de lésions varient selon la gravité de la DA et le moment d'examen (poussée ou rémission). C'est un eczéma aigu exsudatif dont les lésions érythémato-vésiculeuses parfois aussi œdémateuses, sont à bords plus ou moins émiettées mal délimitées.

### i. Phase aiguë de poussée

L'érythème initial fait rapidement place à une phase œdémateuse laissant apparaître à sa surface des microvésicules (non visible à l'œil nu) qui se rompent et deviennent suintantes et souvent impétiginisées (infectées). C'est à ce moment qu'apparaît un prurit intense dû à une desquamation et induisant d'importantes lésions de grattage.

La poussée se termine par l'apparition de croûtes qui s'éliminent sans séquelles, laissant place à une peau très sèche. Puis, il y a des poussées successives avec alternance de suintements et desquamations. Il est rare que la peau devienne normale entre deux épisodes de poussées. [1 ; 6 ; 8 ; 72]

Dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et se caractérisent par une rugosité palpable des convexités. [1]



Figure 10 Dermatite atopique avec lésions au niveau des joues et atteinte du pli du cou [1 ; 2]

### ii. Phase de rémission

La chronicité et la persistance des lésions entraînent une rugosité et xérose cutanée constante des convexités, ainsi qu'un épaissement de l'épiderme appelé lichénification. [1 ; 3 ; 72]

### iii. Localisation

Les lésions débutent en se concentrant grossièrement de façon symétrique au niveau des zones convexes céphaliques (cuir chevelu, front, joues, menton) avec un respect assez net de la région médio-faciale et des membres.

Entre 1 et 2 ans, les sites de prédilections de la DA changent, on passe de la région céphalique, au cou puis les zones de plis de flexion.

Le pli antérieur du cou est souvent touché. Il y a souvent une atteinte des plis des poignets et de la face dorsale des mains.

Le pouce sucé a un aspect érythémateux et desquamatif. La face externe des bras est plus souvent atteinte que la face interne.

Les zones les moins atteintes, quel que soit l'âge, sont le nez et la paume des pieds. [3 ; 6]  
Les régions périnéo-fessières sont vulnérables mais les convexités fessières (zone de la couche culotte) sont souvent respectées. [1 ; 6]



Figure 11 Lésions faciales et des plis poplités [6]

Sur le cuir chevelu, la DA peut débuter par un aspect pseudo-séborrhéique à squames jaunâtres dans 25% des cas. [3 ; 6]

Chez le nourrisson et l'enfant en bas âge, le site le plus fréquent des lésions les plus chroniques est le tronc. Ces lésions peuvent prendre un aspect de plaque nummulaire bien limitée et parfois épaisse souvent sur le tronc et les membres. Elles sont résistantes aux traitements et souvent confondues avec des dermatoses infectieuses et traitées à tort par antibiothérapie. [6 ; 72]



Figure 12 Lésions aiguës nummulaires du tronc [3 ; 6]

Les formes érythrodermiques ne sont pas exceptionnelles. [6]



Figure 13 Dermatite atopique sévère érythrodermique [6]

Une étude japonaise montre que la fréquence des lésions au niveau des joues, du front, du cuir chevelu, du menton, de la région péri-auriculaire et de la cheville diminue progressivement de 3 mois à 9 ans. La période de transition se situe vers 1-2 ans. [7]

Un travail franco-suisse a évalué la localisation en début d'évolution de la DA en fonction de l'âge chez 500 enfants. Avant un an, elle débutait le plus souvent sur le visage (58%) et les mains et poignets (47%). Après un an, la DA débutait le plus souvent aux mains (41%). [7]

## **2. Aspect et topographie des lésions chez l'enfant de plus de 2 ans**

Dans la plupart des cas, après l'âge de 3-4 ans, si la symptomatologie cutanée s'améliore spontanément, l'enfant garde souvent une xérose cutanée et c'est à cet âge que peuvent apparaître les manifestations respiratoires (asthme, rhinite...). [72]

Parfois la DA persiste avec un retentissement important dans les relations sociales. La DA de l'enfant est plus souvent la suite d'une atteinte chez le nourrisson mais elle peut apparaître à cet âge. [6] Si la DA apparaît durant l'enfance, c'est le plus souvent entre 4 et 10 ans. [31]

Les lésions après l'âge de deux ans sont plus localisées aux plis de flexions et surtout présentes en priorité au niveau des plis du coude et creux poplités, mais on peut voir apparaître des lésions aussi au niveau du pli sous fessier, du pli du cou, du genou ainsi qu'au niveau de « zones bastions » des mains, poignets, chevilles, mamelons et fissures sous auriculaires.

Elles subsistent de façon chronique et parfois isolées. A cet âge, il existe des formes inversées avec atteinte des convexités. [1 ; 3 ; 6]



**Figure 14 Lésions de pli de flexion au niveau du genou [3]**

L'évolution est chronique avec des poussées d'eczématisations aiguës.

La sécheresse cutanée est un élément plus constant que chez le nourrisson. Certains enfants sont handicapés par des poussées généralisées qui ont l'aspect d'un prurigo des membres. En effet, le prurit est très franc et intense associé à une anxiété et irritabilité. [6]

La peau est sèche, d'aspect « farineux », et lorsque la DA est très chronique, secondairement au grattage, il apparaît une lichénification et des excoriations de la peau qui prédominent sur l'œdème et l'érythème. [3 ; 72]

Les mains sont sèches, crevassées, eczémateuses, lichénifiées. Les lèvres et la zone péri-buccale sont le siège respectif d'une chéilite fissuraire et d'une dermatite péri-orale sèche desquamative associée à une perlèche. Une atteinte vulvaire est possible à cet âge avec un aspect lichénifié, plissé ou fripé des grandes lèvres. Au niveau des pieds, il y a un aspect parfois isolé de pulpites sèche et fissuraire. [1 ; 6]

## **B. Signes cliniques mineurs**

Ils sont utiles au diagnostic et peuvent être l'expression d'une DA mineure ou masquée et persistent généralement après guérison de la DA. [6]

La pigmentation infra-orbitaire et l'épaississement des plis sous palpébraux avec aspect de doublement sont les signes de Dennie-Morgan. L'épaississement des plis sous palpébraux peut être quasiment isolé dans les DA mineures. Ces signes sont plus nets après deux ans. [1 ; 6]



Figure 15 Lésions des joues avec signe de Dennie-Morgan [6]

On a souvent des intertrigos rétro- et sous-auriculaires avec une fissuration suintante, surinfecté, douloureuse et persistante. Ces signes sont des bons marqueurs de la DA. [6]



Figure 16 Intertrigo rétro-auriculaire [6]

La pâleur du visage, le dermographisme blanc (raie blanche de vasoconstriction après grattage) et les crises de sudations labiales sont aussi des signes mineurs. [1]

Le pityriasis alba, dartre achromiante ou eczématide est fréquent mais peu spécifique. Il se manifeste par des plaques arrondies, dépigmentées et finement squameuses de la face et des membres, plus fréquentes sur une peau foncée.

La chéilite touchant surtout la lèvre supérieure et la perlèche sont souvent associées.

L'hyperlinéarité palmo-plantaire est fréquente.

La kératose pilaire est souvent associée à la DA. Elle se manifeste par des papules kératosiques folliculaires siégeant sur les faces d'extensions des membres qui présentent un aspect râpeux en « chair de poule ». Chez le nourrisson, elle peut atteindre le visage, et chez l'enfant noir, elle est souvent diffuse et atteint le tronc. [6]

## **C. Notion de poussées et de chronicité**

Dans la DA, il y a une notion de chronicité et de poussées, mais il est difficile en pratique de retrouver une définition des poussées aiguës ou des lésions chroniques. Ni les scores de diagnostic, ni les scores de gravité ne différencient cette notion (à l'exception du EASI

(Eczema Area and Severity Index) et du SA-EASI). [7] Définir les poussées par l'intensité et le seuil qui les rend médicalement significatives n'est pas aisé et il existe des variations importantes interindividuelles de tolérances à la maladie. Définir une poussée selon la dynamique et le mode d'installations insidieux, progressifs ou aigu/subaigu est peu applicable en pratique, mais correspond à une réalité clinique et physiopathologique. Il faut tout d'abord différencier les poussées à déclenchements infectieux (herpès, staphylocoque) des poussées de déterminisme environnementale : allergique ou inconnu (stress, autre) nécessitant des traitements différents. [4]

Dans le tableau ci-dessous, sont distingués les principaux termes associés à la poussée aigüe et à la DA chronique. [7]

	Lésions aiguës	Lésions chroniques
Aspect clinique	Érythème, œdème, papules	Lichénification, squames, excoriations
Aspect histologique	Épiderme : spongieuse, lymphocytes épars, forte densité de cellules de Langherans Derme : œdème, infiltrat cellulaire périvasculaire, infiltrat inflammatoire riche en lymphocytes T CD4+, CD45RO et en monocytes-macrophages, et mastocytes dégranulés	Épiderme : acanthose, hyperkératose Derme : infiltrat pauvre, avec prédominance de monocytes-macrophages et éosinophiles, mastocytes non dégranulés
Cellules activées	Lymphocytes T, profil d'expression Th2	Monocytes-macrophages
Scores de gravité spécifiques	Acute SA-EASI	Chronic SA-EASI

**Tableau 1 : Items associés aux phases de la DA [7]**

Les termes d'érythème, œdème, vésicules, papules sont le plus souvent associés aux poussées alors que la lichénification, excoriation, xérose, suintement, croûtes, squames le sont à la chronicité selon certains auteurs. Enfin des auteurs associent des termes aux deux phases : suintement, croûte, papule et excoriation.

Au niveau histologique, la phase aigüe est caractérisée par une spongieuse (œdème épidermique intercellulaire) et un infiltrat dermique avec des cellules activées (CL, LC).

La phase chronique est caractérisée par une hyperkératose (épaississement de la CC) et un infiltrat dermique pauvre constitué essentiellement de cellules effectrices (éosinophiles et mastocytes). [7 ; 41]

## **D. Critères diagnostiques**

### **1. Diagnostic essentiellement clinique**

Le diagnostic est « instinctif », aisé, essentiellement clinique, et anamnestique sans besoin d'examen complémentaires en pratique courante. [3 ; 6 ; 7]

Du fait du caractère parfois fugace des symptômes, du polymorphisme des lésions, des signes cliniques variables et changeants, de l'absence de tests diagnostiques, des critères diagnostiques précis sont difficiles à établir. De plus, la notion de chronicité et de rechute est importante pour le diagnostic. Les formes débutantes sont donc difficiles à mettre en évidence. [2] Cependant, afin d'harmoniser les diagnostics en vue d'études

épidémiologiques, thérapeutiques ou physiopathologiques, des groupes de travail ont défini des critères diagnostic de la DA. [7]

#### a. Critère de Hanifin et Rajka

Le diagnostic clinique est simplifié par le recours à certains critères proposés initialement par Hanifin et Rajka en 1980 largement utilisés mais dont l'utilisation comporte plusieurs limites pour l'utilisation à grande échelle [4 ; 73] :

- Critères à sensibilité et spécificité variables selon les ethnies (anomalie sous orbitaire moins spécifiques chez les enfants à peau noirs) ou selon l'âge (hyperlinéarité palmaire plus fréquente avant 3 ans),
- Identification de critère peu reproductible d'un examinateur à l'autre (kératose pileaire, xérose)
- Définition peu claire (pityriasis alba)
- Symptômes exceptionnels (kératocônes)
- Signes peu spécifiques (dermographisme blanc) et peu sensibles.

La sensibilité de ce score pour le diagnostic est de 93 % et la spécificité est de 78 %. [7]

Critères majeurs Trois sont nécessaires	Prurit Aspect et topographie typiques Lichénification des plis chez l'enfant Atteinte du visage et des faces d'extension des membres chez le nourrisson Évolution chronique et récidivante Antécédents familiaux ou personnels d'atopie
Critères mineurs Trois sont nécessaires	Xérose Ichtyose, kératose pileaire Réactions cutanées immédiates positives IgE totales sériques élevées Âge précoce de survenue Tendance aux infections cutanées Dermite des mains et des pieds Eczéma des mamelons Chéilite Conjonctivites récidivantes Signe de Dennie-Morgan Kératocône Cataracte sous-capsulaire antérieure Pigmentation périoculaire Pâleur et érythème faciaux Pityriasis alba Plis antérieurs du cou Prurit à la transpiration Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques Renforcement perifolliculaire, surtout en peau noire Intolérance alimentaire Aggravation par les émotions Dermographisme blanc

lg : Immunoglobulines.

Tableau 2 Critères diagnostiques de la dermatite atopique d'après Hanifin et Rajka [4]

#### b. Critère de Williams

Puis ces critères ont été revus, simplifiés et validés par le groupe « UK Working Party's for diagnostic criteria for Atopic Dermatitis » britannique en 1994 dirigé par Williams. [74]

Depuis, ils sont utilisés de manière internationale et trans-ethnique. Ils se présentent sous forme de six critères:

- prurit qui est un critère obligatoire ;

Puis au moins trois des cinq critères suivants :

- début des signes cutanés avant l'âge de deux ans (utilisable chez les plus de 4 ans uniquement)
- antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, faces antérieurs des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans ;
- antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédent de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année.
- eczéma des grands plis visible ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans. **[1 ; 3 ; 6]**

Ces critères correspondent surtout à des symptômes et non à des signes d'examen physique. Les cinq premiers critères sont des critères interrogatoires. Seul le dernier, l'eczéma visible, est un critère d'examen clinique. **[1]**

Ils ont été mis en place pour reconnaître une DA active dans l'année précédant l'évaluation et ont été validés tant en pratique hospitalière que libérale.

Les critères de Williams semblent moins précis que ceux de Hanifin Rajka mais plus adaptés à des études épidémiologiques à grande échelle. **[7]**

L'une des limites de ces critères est le fait qu'ils soient basés sur l'histoire de la maladie allergique rapportée par les parents ou la fratrie. Il est donc impossible de quantifier la relation entre la DA de l'enfant et l'histoire rapportée par la famille. **[6 ; 7]**

D'autres critères ont été créés mais avec une utilisation limitée à certaines études ponctuelles ou à des groupes de travaux. **[7]**

Dans une étude italienne sur 1331 enfants, la DA a été diagnostiquée chez 77 enfants grâce aux critères du UK Working Party. La sensibilité de ces critères était de 77.6 %, la spécificité 99.1 %, la valeur prédictive positive (VPP) était de 85.7%, la valeur prédictive négative (VPN) était de 98.5%. Les critères les plus prédictifs associés à la DA étaient l'atteinte des plis des flexions suivi de l'atteinte des convexités, le début avant l'âge de deux ans et le prurit. Les critères les moins fortement associés à la DA étaient les antécédents de peau sèche dans l'année suivante et ceux d'asthme et de rhinite. **[6]**

Dans une étude espagnole, la sensibilité des critères était de 76 %, la spécificité de 90%, la VPP de 86%, la VPN de 84% et selon les âges, la sensibilité et la spécificité était sensiblement la même. **[6]**

Dans une étude roumaine, la sensibilité était de 74%, la spécificité était de 99%, la VPP et VPN était de 92%. La sensibilité était de 80 %, la spécificité de 97%, la VPP de 80%, la VPN de 97% dans des travaux anglais.

Dans une étude iranienne portant sur des patients vus en ville la spécificité était de 98% mais la sensibilité était de 10%. Cette différence pourrait être expliquée par des facteurs environnementaux, génétiques et l'organisation du système de santé. **[7]**

## **2. Explorations allergologiques**

Ces examens ne sont pas indiqués systématiquement mais le rôle possible des allergènes dans le déclenchement des poussées et la pérennisation de certaines DA de l'enfant peut conduire, dans certains cas évocateurs, à demander des explorations allergologiques. **[6]**

Elles visent à identifier le ou les allergènes pouvant être impliqués dans l'entretien et l'exacerbation de la pathologie. [8] L'objectif est donc :

- à court terme d'obtenir un impact positif sur la DA en mettant en place des mesures thérapeutiques spécifiques (mesures d'éviction de l'allergène, traitement pharmacologique adapté ou vaccinal);
- à long terme d'éviter le développement ultérieur de nouvelles poussées de DA et de mettre en place des mesures préventives (prévention secondaire). [6]

Cependant, chez l'enfant, un test positif montre qu'il y a sensibilisation à un allergène mais sans certitude que celui-ci déclenche ou entretienne les symptômes. En effet, mettre en évidence ces sensibilisations n'est qu'un outil diagnostique de l'atopie mais sans préjuger de leur rôle dans la DA. Quels que soient les résultats, les tests doivent être confrontés à l'histoire clinique. [6 ; 67]

#### a. Pour qui ?

La conférence de consensus dirigée par la Société Française de dermatologie estime qu'il faut réserver les tests allergologiques, aux cas rebelles, sévères ou associés à des symptômes respiratoires. [6]

Ces tests peuvent être réalisés sans limite inférieure d'âge même chez les nourrissons sous allaitement maternel exclusif (le lait maternel contenant toute les protéines ingérées par la mère peut être un vecteur de sensibilisation par procuration).

Les signes d'appels nécessitant une exploration allergologique sont [2 ; 6]:

- des symptômes persistants, récidivants, sévères.
- la DA grave définie comme un échec aux traitements adaptés bien conduit, et/ou qui nécessitent un traitement continu, et/ou qui s'aggrave avec le traitement.
- L'enfant atteint de DA avec cassure de la courbe staturopondérale.
- Les enfants ayant une DA avec manifestations associées évocatrices d'allergie respiratoire, alimentaire ou de contact :
  - Signes évocateurs d'une AA après ingestion ou contact avec un aliment : syndrome orale, manifestations cutanées (urticaire, angio-œdème), signes respiratoires (asthme, rhinite) ou digestifs (vomissements, diarrhée), voire choc anaphylactique,
  - Signes évocateurs d'une allergie respiratoire : asthme, rhinite, rhino-conjonctivite,
  - Signes évocateurs d'une allergie de contact : eczéma localisé dans les zones inhabituelles (siège, paumes et plantes) ou diffus par intolérance à un cosmétique d'hygiène ou de soin ou à un traitement local.

Le choix des tests dépend de l'âge de l'enfant, de l'histoire familiale, et du type de symptômes comprenant les variations saisonnières ou quotidiennes. [6]

Les allergènes testés sont adaptés à l'âge, à l'histoire clinique (précisé par interrogatoire des parents), à l'environnement et l'alimentation de l'enfant.

Le tableau ci-dessous propose les différents allergènes à tester en fonction de l'âge. [66]

Les principaux allergènes à tester chez l'enfant. A adapter avec l'âge, les symptômes et les expositions allergéniques particulières

Maladie/symptômes	Que tester en fonction de l'âge ?	
Dermatite atopique, B	Avant 3-4 ans	Après 3-4 ans
	<p>Aliments (pour DA associée à une allergie alimentaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lait de vache</li> <li>• blanc d'oeuf</li> <li>• (arachide, blé, fruits à coque, poisson, etc.)</li> </ul> <p>Allergènes respiratoires (risque atopique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acariens</li> <li>• chat, chien, et autres animaux à poils</li> <li>• pollens</li> </ul>	<p>Aliments (en cas de signes persistants et sévères d'eczéma associé à une allergie alimentaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lait de vache</li> <li>• blanc d'oeuf</li> <li>• arachide</li> <li>• (blé, fruits à coque, poisson, etc.)</li> </ul> <p>Allergènes respiratoires (pour les allergènes associés à la DA) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acariens</li> <li>• chat, chien, et autres animaux à poils</li> </ul> <p>Allergènes respiratoires (risque atopique) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acariens</li> <li>• chat, chien, et autres animaux à poils</li> <li>• pollens</li> </ul>

Tableau 3 Les principaux allergènes à tester chez l'enfant [66]

### b. Les principaux tests allergologiques

Le tableau ci-dessous résume les principaux tests réalisables dans la DA et leur caractéristiques.

Tests cutanés "prick test"	Dosage IgE sérique spécifique (RAST)	Tests épicutanés "patch test" ou "atopy patch test" (ATP)	Le TPO
Réalisation facile (en consultation)	Doit être effectué par des méthodes validées	Permet de mettre en évidence une sensibilisation retardée de contact [6]	Utilisé si suspicion d'AA
Technique standardisée	Pas de limite inférieure d'âge	Utilisé pour AA, DA liée à un aéro-allergène, DA non IgE dépendante ou d'une dermatite de contact compliquant une DA	Démontre la relation causale entre l'Ag alimentaire et les symptômes cutanés. [46]
Etudie la réaction immédiate IgE dépendantes	Test positif = sensibilisation et non allergie [3]	Présence d'IgE spécifiques d'allergènes	Administration prudente de doses croissantes d'aliment suspecté. [66]
Effectués à l'aide d'extraits ou d'aliments frais	Spécificité et sensibilité entre 85-95% [24]	- non obligatoire pour la réaction ATP - pas forcément réaction positive. [46]	Suffit pour le diagnostic de l'AA. [46]
Résultats sont dépendants de la qualité des extraits utilisés ainsi que la pression exercée sur la lancette	Excellente performance diagnostique [3]	Rôle complémentaire avec les prick tests surtout en cas de réaction non IgE dépendante dans la DA.	Peu d'étude sur TPO chez des enfants avec DA. [61]
Pas de limite inférieure d'âge (dès les premiers mois de la vie) (de préférence dans le dos = peau plus riche en mastocytes)	Dosage des IgE selon la méthode de RAST justifié - si les tests cutanés sont réactifs pour des allergènes majeurs et à risques	Technique et lecture des ATP sont standardisées mériteraient une standardisation des extraits et des méthodes d'application. [39 ; 61]	TPO en double insu contre placebo = méthode de référence = élimine les fausses positivités d'ordre psychologique (chez le plus de 2-3 ans). réalisable seulement dans quelques centres. Si négatif est toujours
Vérification de la réactivité à l'aide de témoins positifs			
Arrêt anti-histaminiques			

<p>trois jours avant les tests cutanés</p> <hr/> <p>Non réalisés sur les zones d'eczéma, ni sur les zones d'application de dermocorticoïdes (DC) ou de crèmes immuno-modulatrices.</p> <hr/> <p>Pas de seuil de positivité clairement défini. (test positif pour un diamètre d'induration <math>\geq</math> 3 mm par rapport au témoin négatif. <b>[66]</b></p> <hr/> <p>Positivité = suffisant pour affirmer sensibilisation <b>[6 ; 39]</b></p> <hr/> <p>Teste les aéro-allergènes</p>	<p>- si les tests cutanés sont anormalement négatifs - si les tests cutanés ne sont pas réalisables en raison d'une DA trop étendue ou d'un dermographisme. <b>[66]</b></p> <hr/> <p>Positivité = valeur quantitative voir diagnostic dans certains cas</p> <hr/> <p>Dosage régulier permet de suivre l'évolution de la DA. <b>[39]</b></p>	<p>Mise en contact de l'allergène avec la peau pendant 48 heures.</p> <hr/> <p>Peuvent déclencher des lésions par le caractère irritatif de ces extraits sous occlusion sur une peau très réactives. <b>[46 ; 61]</b></p> <hr/> <p>Seidenari et al. positivités de patchs tests chez 49% des sujets atteints de DA mais aussi chez 23% des sujets sains. <b>[67]</b></p> <hr/> <p>Teste les aéro-allergènes Teste des trophoallergène récent <b>[58]</b> (fiabilité plus importante avec les aliments frais (qu'avec les extraits commerciaux. <b>[6]</b></p>	<p>suit d'un TPO ouvert + la consommation quotidienne de l'aliment suspecté en quantité normale. <b>[58]</b></p> <hr/> <p>TPO en ouvert plus largement utilisé, dans des structures aptes à prendre en charge un choc anaphylactique et géographiquement proche d'une unité de soins intensifs, avec un personnel médical et non médical hautement spécialisés. <b>[6 ; 66]</b></p> <hr/> <p>Doit tenir compte du délai d'apparition des signes.</p> <hr/> <p>Protocoles prolongés et répétés sur plusieurs jours avec analyse tardive des réactions. <b>[39 ; 61]</b></p>
--	---	---	--

Les résultats doivent toujours être confrontés à l'examen clinique. En cas de discordance entre IgE spécifiques, prick test et histoire clinique, d'autres examens sont nécessaires. La corrélation entre IgE spécifiques et pricks test est de 90-95%. **[66]**

Les ATP sont :

- souvent retrouvés positifs dans la DA plus souvent par rapport aux prick-tests et aux IgE spécifiques et surtout quand celle-ci est sévère et que la perte cutanée en eau est importante. **[46 ; 67]**
- un appoint pour diagnostiquer les formes non IgE-dépendante rencontrées en particulier chez les nourrissons et jeunes enfants, lorsque les tests épicutanés (prick test) et les IgE spécifiques font défaut. **[46]**

En ce qui concerne les AA :

- Selon une étude, 11% des AA détectées par TPO ont des prick tests et IgE spécifiques négatifs.
- Les ATP sont plus intéressantes que les prick tests et les IgE spécifiques dans le dépistage de l'AA et sont des nouveaux outils de dépistage de l'AA dans le cadre d'une DA.
- La plus récente stratégie de dépistage d'une AA dans le cadre d'une DA serait d'associer les ATP aux prick tests ou au dosage des IgE spécifiques. **[61]**
- Il n'existe pas de tests biologiques permettant d'affirmer ou d'infirmer à coup sur le diagnostic d'AA.
- La négativité des IgE spécifiques n'élimine pas une AA.
- Une étude allemande dirigée par Wahn, a montré que les ATP en présence d'IgE spécifiques réduisaient de façon significative le nombre de TPO chez les enfants atteints de DA lié à l'AA. **[46]**

### c. Autres test

#### i. Régime d'éviction alimentaire à visée diagnostic

Le régime d'éviction est nécessaire pour précéder un TPO. Ce régime a des effets instantanés sur des réactions immédiates. Pour les réactions retardées, l'efficacité du régime d'éviction est moins rapidement évidente. **[46]**

On peut aussi réaliser une éviction pour infirmer ou affirmer directement une AA. En effet, l'élément le plus important dans l'évaluation de la pertinence des tests allergologiques positifs est l'amélioration des symptômes avec l'éviction de l'allergène alimentaire. La période d'éviction est d'environ 1 à 4 semaines en fonction des symptômes et de la réduction des symptômes. **[66]**

#### ii. Biopsie cutanée /éosinophilie

Une biopsie cutanée et la recherche d'une éosinophilie sérique ne sont en pratique quasiment jamais nécessaires et reste inutiles. **[3]** Au niveau de l'histologie réalisée après une biopsie de peau, on peut voir une atteinte épidermique prédominante avec un afflux lymphocytaire (exocytose) et un œdème intercellulaire (spongieuse) réalisant des vésicules microscopiques. Le derme superficiel est œdématié avec une dilatation des capillaires et un infiltrat fait de cellules mononuclées et des polynucléaires éosinophiles. **[6]**

### **3. Diagnostic différentiel**

#### a. Gale

La gale est un diagnostic important à ne pas méconnaître, fréquemment eczématisée chez les enfants et pour laquelle le traitement par DC par défaut peut conduire à une forme croûteuse hyper-kératosique.

Elle doit être évoquée par principe devant un prurit généralisé, féroce et insomniant. On retient pour le diagnostic, l'apparition récente des lésions, leur polymorphisme et le contexte familial. **[6 ; 72]**

#### b. Dermite de contact

La dermite de contact ou eczéma de contact, qui est une sensibilisation à un allergène en contact avec la peau, peut se voir à tout âge et survenir en dehors de quelconque terrain atopique et n'est pas si rare chez le nourrisson et l'enfant.

Le problème est qu'il peut y avoir un eczéma de contact compliquant une DA préexistante (L'information sera développée dans le chapitre « complications ») et que cette dermite ne répond pas aux traitements habituels de la DA et au contraire s'aggrave avec ces traitements. Il est donc nécessaire d'évoquer cette hypothèse chez les patients qui répondent mal aux traitements habituels. **[3 ; 6 ; 72]**

Cet eczéma peut être situé dans des zones inhabituellement rencontrés dans la DA (siège, paumes des mains, plantes des pieds). Il peut aussi se manifester sur des zones actuellement ou anciennement atteintes par la DA et plus particulièrement sur les mains et la zone péribuccale dans ce cas la dermite de contact vient compliquer la DA. Les zones atteintes sont bien limitées et correspondent aux zones de contact avec l'allergène.

### c. Psoriasis du nourrisson

Il peut poser un problème de diagnostic pendant les premiers mois de la vie. Il peut atteindre le visage chez l'enfant et peut mimer une DA mais les lésions sont habituellement à distance du visage (coudes, genoux, nombril...). [6 ; 72]

### d. Dermite séborrhéique

Elle apparaît avant l'âge de trois mois, atteint préférentiellement l'extrémité céphalique et le siège et peut précéder la DA. Les lésions sont érythémato-squameuses ou même croûteuse au niveau du cuir chevelu. Le problème est que d'authentiques DA peuvent débiter sur un mode séborrhéique pendant les premières semaines pour prendre un aspect classique ensuite (25 % environ) pouvant ainsi fausser le diagnostic de DA. Le temps permettra de rectifier le diagnostic. [6]

### e. Dermatite extrinsèque non IgE dépendante non allergique

Cette dermatose a été traitée dans le chapitre « nouvelle nomenclature de la DA ». Elle correspond aux manifestations cliniques typiques de la DA mais sans stigmates génétiques et immunologiques associés.

Les conseils d'évictions proposés pour la DA sont inutiles pour la dermatite atopiforme. En effet, il n'y a pas de sensibilisation aux allergènes ni présence d'IgE spécifiques. [6]

### f. Certains déficits immunitaires

En cas de purpura, infections cutanées et/ou viscérales répétées, d'anomalie de la croissance, de fièvres inexplicables, il faut penser aux très rares syndromes génétiques impliquant des déficits immunitaires : le syndrome de Chediak-Higashi et le syndrome de Buckley. Ils s'accompagnent d'une dermatose eczématiforme proche de la DA, d'expression souvent sévère, voire érythrodermique, résistante aux thérapeutiques habituelles et qui s'associe à des infections bactériennes, virales ou mycosiques récidivantes cutanées ou viscérales, à un retard staturopondéral ou à un syndrome hémorragique. Dans ce contexte, un bilan immunitaire doit être réalisé dans un service spécialisé. [3 ; 6]

## **VI. Evolution**

L'évolution à court terme est chronique avec une alternance de poussées récidivantes et de rémissions en fonction des différents facteurs aggravants, avec possibilités de complications de la maladie. De nombreuses échelles d'évaluations ont été élaborées pour quantifier l'évolution de la DA. [6]

### **A. Notion de sévérité**

Plusieurs situations de poussées peuvent être appréciées comme « sévères » chez les enfants atteints de DA.

La poussée majeure, spectaculaire, angoissante, qui se caractérise par un érythème suintant quasi généralisé, un prurit féroce, insomniant, est une forme sévère de la DA. En absence de traitement approprié, le principal risque à ce stade est la surinfection microbienne, facilitée par le grattage incontrôlable. En général ce type de poussées est très souvent corrélé à des manifestations d'AA ou à des erreurs thérapeutiques manifestes.

La poussée subintrante, sensible au traitement mais avec reprise évolutive dès allègement de la corticothérapie locale, est une autre forme de DA sévère. Il s'agit là d'une situation très fréquente qui pose le problème de l'acceptation et de la gestion au long cours de la corticothérapie locale.

Dans ces formes très sévères, des retards de croissance ont pu être observés, situations qui devraient être prévenues par une simple surveillance de routine.

La notion de sévérité fait appel à des paramètres objectifs d'examen cliniques et des critères subjectifs reflétant la qualité de vie du patient. [8]

## **B. Score de gravité**

Pour établir une évaluation de la gravité, sévérité des lésions chez le nourrisson on utilise l'érythème, l'œdème, les excoriations qui témoignent du prurit, le suintement associé au croûtes qui témoigne de l'importance des poussées vésiculeuses mais ces paramètres cliniques sont difficiles à évaluer. [1]

C'est pourquoi, les scores de gravité permettent de mesurer la sévérité clinique de la DA et ainsi d'évaluer l'état de base d'un patient et de quantifier l'efficacité d'un traitement.

Ceci a un intérêt pour les patients mais aussi pour standardiser les études thérapeutiques. Chaque score attribue une plus ou moins grande importance à différents paramètres.

Les scores les plus souvent référencés sur Medline sont le SCORAD, le SASSAD (Six Area, Six Signs Atopic Dermatitis) et l'EASI. [7] Le SCORAD et le SASSAD sont les échelles les plus utilisées lors d'essais cliniques afin de dépister des modifications minimales de la maladie. C'est actuellement le SCORAD qui remplit les meilleurs critères de qualité. [6]

### **1. SCORAD**

L'index SCORAD est le score le plus utilisé, il quantifie l'intensité de la DA. 29 spécialistes de 9 pays d'Europe (l'European Task Force on Atopic Dermatitis) aidés d'un statisticien, se sont réunis six fois entre 1990 et 1992 au sein d'un groupe de travail européen pour l'élaborer. Il constitue un raccourci acceptable pour définir par un seul chiffre l'intensité et la sévérité d'une maladie complexe. Il est la résultante de trois notations :

- La surface cutanée d'atteinte (A) de l'eczéma calculée sur la base de la règle de neuf adaptée au nourrisson. Elle compte pour 20 % du score.
- L'intensité de six paramètres (B) (l'érythème, l'œdème/papule, le suintement/croûtes, la lichénification, les excoriations, la sécheresse de la peau en zone non inflammatoire). Chacun de ces signes est coté de 0 à 3 de la manière suivante : 0= absent ; 1= léger ; 2= modéré ; 3= sévère. On cote ces signes sur une partie de peau qui est représentative de la gravité moyenne de la DA. L'addition des signes peut donner au maximum 18. Cette notation compte pour 60 % du score.
- Les signes subjectifs (C) c'est-à-dire que la sévérité est évaluée par le patient durant les trois jours précédents en évaluant sur une échelle analogique de 0 à 10 l'intensité du prurit et des perturbations du sommeil. La somme est donc au maximum de 20. Il compte pour 20%. [1 ; 6 ; 75]

Le SCORAD est donc calculé selon la formule suivante :  $A/5 + 7 B/2 + C$

Un SCORAD inférieur à 15 est le reflet d'une DA de sévérité modérée, entre 15-40 d'une DA de sévérité moyenne et supérieur à 40 une DA sévère.

Il a l'avantage d'être simple. Sa validité pour mesurer la sévérité de la DA, sa pertinence pour quantifier l'amélioration de la sévérité de la DA ont été validées. Il a largement été utilisé dans l'évaluation de la thérapeutique pour la DA. [5]

Les avantages d'effectuer un score à chaque visite sont multiples :

- Examen systématique et découverte de lésions associées ou de signe de surinfection.
- Comparaison avec les scores antérieurs, encore plus fiable s'il s'agit du même médecin. [1] La reproductibilité intra-individuelle (évaluation par un même praticien à deux moments différents) est correcte avec une variation de 30% entre deux évaluations [7].

La première limite est que lorsque l'enfant a moins de 7 ans, la cotation est réalisée par les parents avec une fiabilité aléatoire. [6] L'autre limite est que pour un même SCORAD, il peut y avoir deux profils différents, ceux qui ont des scores élevés de sécheresse et lichénification et ceux qui ont des scores subjectifs élevés ainsi qu'un érythème et un œdème intense. Pour pallier aux difficultés du score objectif et subjectif, un SCORAD uniquement objectif a été préconisé pour les essais cliniques. [1]

De plus, il s'agit d'un résultat instantané de l'état du patient, au moment précis de sa consultation qui ne reflète pas l'évolution générale de la pathologie, ce qui en limite la portée si les évaluations sont très espacées dans le temps. [8] En effet, il y a une faible reproductivité inter-individuelle concernant notamment l'extension de la maladie ou l'évaluation de la sévérité des signes cliniques.

Dans l'étude de Kunz, un des paramètres le plus fluctuant était la surface d'atteinte, et la lichénification était le paramètre dont la cotation inter-individuelle était la plus variable. [7]

## **2. Autres scores**

### **a. Le SASSAD**

Le SASSAD développé au Royaume-Uni est basé sur l'évaluation de six signes cliniques (érythème, exsudation, excoriation, sécheresse, fissuration et lichénification) cotés de 0 à 3 en six zones de la peau (bras, mains, jambes, pieds, tête et cou, tronc). Le score global va de 0 à 108.

Il ne nécessite que quelques minutes d'examen et ne tient pas compte de l'extension des lésions qui est difficilement appréciable entre prescripteurs, ni des signes fonctionnels. [6 ; 7]

### **b. L'EASI**

L'EASI développé aux Etats-Unis est un score simple, compréhensible par tous, destiné à tous les patients atteints de DA et pertinent pour définir l'efficacité d'un traitement.

Le malade ou les parents évaluent le prurit sur une échelle analogique visuelle cotée de 0 à 10. Les signes cliniques de l'atopie pris en compte sont l'érythème, l'œdème/induration/papule, le suintement/humidité/croûte, l'excoriation, la desquamation, la lichénification évalués en quatre parties du corps (tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs). La cotation va de 0 à 3 en fonction de l'intensité de la symptomatologie. Le score clinique pour chaque signe est représenté par la moyenne obtenue pour chaque paramètre clinique dans les différentes zones corporelles étudiées.

Après conversion de l'échelle analogique de prurit en un score clinique en quatre points, le score total est la somme des scores cliniques pour chacun des six signes. [6]

Il présente une bonne reproductibilité interindividuelle et intra-individuelle et d'un jour sur l'autre. Cependant, l'amélioration de l'EASI n'est pas corrélée avec l'amélioration de la qualité de vie. [7]

Des variantes de l'EASI existent.

L'Acute EASI (score de la DA aiguë) tient compte des critères cliniques érythèmes, indurations, excoriations alors que le Chronic EASI (score de la DA chronique) tient compte des critères cliniques sécheresses, suintements-croûtes, lichénification.

Le SA-EASI permet à une personne de l'entourage d'évaluer elle-même la sévérité de la maladie. Les termes sont adaptés au vocabulaire d'une personne profane. [7]

### c. Le NESS

Le NESS (Nottingham Eczema Severity Score) est une échelle proposée chez des enfants de un à cinq ans dont l'objectif est d'évaluer la sévérité de la DA de l'enfant à partir de l'interrogatoire des parents. Ceci permet d'avoir un score de gravité pour des études à grandes échelles.

Trois paramètres de même poids sont étudiés : la durée de l'eczéma, l'intensité de la DA (nombre de nuits perturbées par le prurit) et l'extension des lésions (règle de 9). Le score combine les signes cliniques observés dans les 12 derniers mois et un examen clinique unique appréciant le degré d'atteinte corporelle. Chacun des paramètres est coté de 1 à 5, permettant de définir des DA minimales (3 à 8), des DA modérées (9 à 11) et des DA sévères (12 à 15). [6 ; 7]

### d. L'Osaad

L'Osaad (Objective Severity Assessment Atopic Dermatitis Score) associe les paramètres cliniques et bio-métaboliques. Il comprend les mesures des surfaces atteintes qui sont reportées sur un schéma et scannérisées. Il est réservé au domaine de recherche. [6]

## **C. Echelle de qualité de vie**

C'est Hebra le premier qui au milieu du XIXe siècle a cité le terme « qualité de vie ». [1]

La qualité de vie (QDV), telle que définie par l'OMS, est la « perception d'un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte culturel et le système de valeurs dans lequel il vit, en fonction de ses objectifs, de ses attentes et de ses inquiétudes ». [7]

Les échelles de qualité de vie (EQDV) ont pour but de quantifier cette perception et d'intégrer la propre appréciation du patient mais expliquer et surtout quantifier un vécu est chose difficile. [8] Les EQDV spécifiques de la DA permettent d'évaluer le retentissement de la pathologie au cours du temps, et donc de mesurer l'impact d'une thérapeutique. Il faut tenir compte dans ces EQDV des contextes culturels et des systèmes de valeurs d'un pays à l'autre. Dans une maladie comme la DA ne mettant pas en jeu le pronostic vital, mais chronique, récurrente, incurable actuellement, nécessitant des soins cutanés quotidiens, prurigineuse et pouvant altérer le sommeil, la mesure du retentissement sur la QDV est tout à fait appropriée.

Les EQDV suivantes sont spécifiques de la DA et permettent d'évaluer l'impact de la DA sur la QDV chez les enfants atteints de DA et de leur parents. [7]

### 1. L'EDI

L'EDI (Eczema Disability Index) créé en 1993 par un groupe anglais pour un essai thérapeutique sur la ciclosporine comprend 15 questions cotées sur une échelle visuelle analogique de 1 à 7. [7]

## **2. Le DFI**

Le DFI (Dermatitis Family Impact) ou FDI (Family Dermatitis Index) créé par une équipe anglaise, qui a développé une EQDV afin d'évaluer le retentissement de la DA d'un enfant sur sa famille la semaine précédente. Il est basé sur 10 questions cotées chacune de 0 à 3. Il est reproductible à quelques jours d'intervalle. [7]

## **3. L'IDQOL**

La même équipe anglaise a développé le IDQOL (Infant's Dermatitis Quality of Life Index) destiné aux enfants de moins de 4 ans atteints de DA, basé sur 10 questions cotées de 0 à 3. Il a été élaboré pour évaluer le retentissement de la DA chez les enfants en bas âge, la semaine précédant l'évaluation. Ce score est reproductible à quelques jours d'intervalle. Il existe une bonne corrélation entre le DFI et l'IDQOL. L'amélioration sur 25 patients du score de gravité est corrélée à une amélioration du DFI et de l'IDQOL. [7]

## **4. Le CDLQI**

Les EQDV générales sont intéressantes pour comparer l'impact de la maladie sur le patient atteint de DA par rapport à d'autres affections. Chez l'enfant de plus de 3 ans, a été élaborée une EQDV dermatologique mais non spécifique de la DA, le CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index). 10 questions étaient posées cotées de 0 à 3.

L'altération de la QDV était aussi importante pour les enfants atteints de DA, que de psoriasis ou d'acné. Par contre la QDV été plus altérée chez les enfants présentant des nævus, des verrues, une alopecie, mais moins qu'en cas de scabiose.

Dans une étude sur 116 enfants, le CDLQI était corrélé au SCORAD dans le temps chez un même enfant et chez des enfants différents. [7]

Dans une autre étude réalisée sur 1066 patients de moins de 18 ans atteints de DA, par 184 dermatologues et pédiatres, Stalder et al. montrent une bonne corrélation du CDLQI avec le PO-SCORAD. [76]

## **D. Rémission prolongée**

Il reste difficile de parler de guérison, on parle plutôt de rémission prolongée car elle ne peut être affirmée de façon formelle.

L'évolution de la DA est le plus souvent favorable et tend vers une rémission en quelques années dans la majorité des formes légères à modérées de la DA, notamment vers l'âge de 2 ans puis en période pré-pubère. En effet, la peau devient de moins en moins réactive, comme si une désensibilisation longue s'opérait, mais le pronostic est difficile à évaluer. Les études récentes de suivi à long terme sont rares et difficiles à mener. [1 ; 3 ; 8]

Une rémission à long terme sans traitement peut être assimilée à une guérison, s'il n'y a plus de lésions visibles mais le nombre de jours sans traitement est difficile à quantifier.

De plus, une rémission sous traitement minimal ne peut se comparer à une rémission sous ciclosporine ou photothérapie.

Il est souhaitable de proposer des définitions claires, simples, opérationnelles. [1] C'est pourquoi, des propositions de définitions de termes utilisables dans la prise en charge chronique de la DA sont faites dans le tableau ci-dessous. [3]

Terme	Définition proposée
Poussée	Augmentation de l'étendue et de l'intensité des lésions en moins de deux semaines, malgré un traitement maintenu. Correspond à une majoration du score clinique d'au moins 25 %.
Rémission	Période sans poussée d'au moins deux mois sans traitement autre que les évictions d'irritants et d'allergènes éventuellement associées aux émollissants <sup>a</sup>
Rémission complète	Période sans lésions sauf dyschromie séquelle d'au moins deux mois sans traitement local (évictions maintenues)
Intolérance (au traitement local)	Opinion du malade au bout d'un essai d'au moins 15 jours d'un nouveau traitement obligeant à l'arrêt de celui-ci pour aggravation ou difficultés à l'application (galénique, gêne transitoire marquée à l'application...)
Résistance (au traitement local)	Opinion du médecin au bout d'un essai d'au moins 15 jours avec une dose appropriée de produit qui n'a pas changé ou qui a aggravé le score de la maladie.

<sup>a</sup> Il est envisageable de subdiviser cette rémission en trois niveaux (I : traitement minime, correspondant à la définition donnée ; II : traitement modéré : dermocorticoïdes ou TIMs inférieur à 30 g par mois chez l'enfant et inférieur à 60 g par mois après 15 ans ; III : traitement majeur : photothérapie, immunosuppresseurs).

**Tableau 4 Termes utilisables dans la prise en charge chronique de la DA [3]**

Pour une DA ayant débutée avant un an, on estime qu'il y a 50% de chance pour qu'à l'âge de cinq ans elle ne pose plus de problème. [1]

Une étude sur 2000 enfants donnait des résultats optimistes avec 90 % de guérison au terme d'un suivi de 15 ans.

Une étude de 1985 montre que sur 200 nourrissons atteints de DA, le quart bénéficie d'une rémission de plus de deux ans à partir de l'âge de trois ans. [6]

La cohorte NCDS anglaise estime :

- qu'un tiers des enfants chez qui la DA se développe avant un an n'a plus de symptômes à 7 ans.
- Si la DA se développe avant 7 ans, elle aura disparu dans 74 % des cas à 16 ans.
- Si la DA persiste à 16 ans, le risque qu'elle persiste à 23 ans est de presque 100%.
- Le risque que la DA persiste à 16 ans si elle commence avant 1 an est de 31% contre moins de 18% si elle se développe au-delà.

Les limites de cette étude sont les critères diagnostics de la DA non standardisés, la définition de la rémission et le biais de recrutement. En effet, seuls les enfants vus aux 5 visites étaient inclus, hors les enfants les plus atteints sont les enfants les plus observant aux traitements. Cette étude mériterait d'être confirmée par une cohorte plus récente et dans plusieurs pays différents. [7]

Dans l'étude allemande MAS, la DA était diagnostiquée chez 13.4% des enfants avant un an et 21,5% avant 2 ans. Parmi ceux qui ont développé une DA avant 1 an, 43,2 % n'avaient plus de symptômes de DA à 2 ans. La rémission de la DA survenait avant un an dans 55.4% des cas, elle persistait de façon intermittente chez 35.6% et de façon chronique chez 18.7%. Le principal risque de voir la DA devenir chronique était la présence d'un prurit chronique durant la première année de vie. Des antécédents familiaux d'atopie d'au moins 2 membres de la famille, une sensibilisation précoce aux allergènes alimentaires, la présence de sibilants avant l'âge de 3 ans étaient associés à la persistance de la DA après 2 ans. [7]

Dans le cadre d'une DA liée à une AA, la plupart des enfants « guérissent » de leur allergie au lait, œuf, blé et soja et ceci s'accompagne habituellement d'une amélioration de la DA. Toutefois les patients allergiques à la noix, au poisson et aux crustacés ont beaucoup moins de chance de perdre leur réactivité clinique. Il est recommandé de faire des tests de provocation orale intermittents (par exemple l'œuf tous les deux à trois ans, le lait le soja et le blé tous les un à deux ans) pour déterminer si leur AA persiste. [46]

## **E. La marche atopique**

Les études vont dans le sens d'une association forte entre sensibilisation allergique, DA, rhinite allergique et asthme. [70] La « marche atopique » ou « triade atopique » est un terme adopté pour désigner l'histoire naturelle de manifestations allergiques caractérisées par une séquence typique de progression et de succession ou de cohabitation de maladies atopiques. [77] Chez le jeune nourrisson les signes évocateurs d'une maladie allergique sont la DA, les signes digestifs, les sifflements répétés, alors que les manifestations respiratoires (asthme et rhinite allergique) représentent les principales manifestations de l'enfant plus âgé. [66] Cependant, les atopies cutanée et respiratoire peuvent être associées et pas nécessairement simultanées dans leur expression. [34] Selon une étude, la marche atopique est démontrée chez le garçon et non chez la fille. [70]

Les données contradictoires sur la marche atopique viennent de l'observation d'une succession désordonnée, ne respectant pas le cheminement DA puis expression respiratoire. En effet, la marche atopique peut se présenter sous différents tableaux cliniques et les symptômes peuvent apparaître en parallèle ou dans le désordre. Cela serait en faveur d'un terrain allergique propice au développement de manifestations allergiques quelles qu'elles soient, plutôt que d'une évolution linéaire.

D'autres auteurs évoquent plutôt une évolution parallèle de la DA et des manifestations respiratoires. [70]

### **1. Défaut de barrière cutanée**

L'atteinte cutanée est bien souvent la plus précoce et la plus fréquente des manifestations atopiques. [1] Une sensibilisation précoce à travers la peau serait la première étape de la marche atopique, responsable de l'AA associée à la DA dans la petite enfance puis la rhinite allergique et l'asthme de l'enfance à l'adolescence. [31] Cette succession de manifestations atopiques suggère donc que la DA serait « le point d'entrée » et le premier signe de la maladie allergique. [78]

Plusieurs études ont montré que la mutation FLG chez les patients atteints de DA était un facteur de risque de marche atopique vers des maladies polarisées Th2. [37]

Les mutations génétiques de la FLG ont été retrouvées dans la prédisposition à la DA et à l'asthme, et sont bien la confirmation de l'existence de la marche atopique. En effet, dans un groupe de patients atteints de DA avec une sensibilisation aux trophoallergènes et un polymorphisme particulier de la FLG, la fonction respiratoire est plus altérée à la puberté. [78]

L'étude de Palmer et al. a montré que les patients porteurs de mutation nulle R501X et développant une DA, étaient à risque d'asthme, dont la sévérité était de surcroît plus importante. [70]

Une autre méta-analyse montre que l'association entre polymorphismes de la FLG et l'asthme n'est pas retrouvée. [78]

Dans ces études génétiques, il découle l'hypothèse de liaison entre ces maladies, secondaires à une atteinte des surfaces épithéliales comme inductrices de l'allergie comme le résume le schéma suivant. [78]

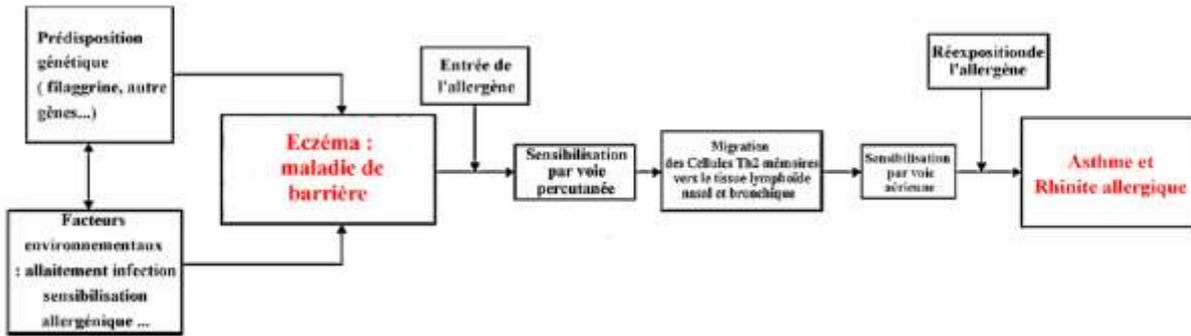


Figure 17 Hypothèse de la genèse de la marche atopique [78]

## 2. Asthme

L'identification précoce des enfants souffrant de DA pourrait permettre de prévenir l'apparition secondaire d'une maladie asthmatique. [66] En effet, après l'âge de deux ans, l'asthme devient plus gênant que la DA. [1]

De nombreux travaux ont étudié la relation entre asthme et DA mais ceux-ci ont des résultats difficilement comparables. En effet, les définitions de DA et asthme et l'âge des enfants varient entre les études.

Dans l'étude ISAAC, il existe une corrélation nette mais non quantifiée entre la fréquence de DA et la fréquence de l'asthme et la rhinite allergique. [7]

Selon une autre étude, l'asthme concernerait 30 % des enfants atteints de DA [7], et 50 à 60% des cas selon d'autres études. [6 ; 78]

Selon d'autres auteurs, le risque de développer un asthme chez un enfant ayant eu une DA dans l'enfance est évalué entre 16 et 80%, et celui de développer une rhinite allergique est de 20 à 60%, la persistance et la sévérité de l'asthme chez ces personnes étant augmentées. [7]

Pour un enfant atteint de DA et ayant un parent au premier degré atopique, le risque de développer un asthme est de 40 %. [1]

La sévérité de l'atteinte cutanée et l'apparition de sensibilisations (souvent alimentaires) avant l'âge de 2 ans sont des facteurs prédictifs de la survenue ultérieure d'un asthme chez les nourrissons à risque. [7 ; 77] 70% des patients présentant une DA sévère développent un asthme contre 30% chez ceux qui ont une DA modérée, et 8% dans la population générale. [78]

Une autre étude montre que le phénotype de DA à risque de passage à l'asthme est lié à une forme de DA sévère à début précoce, avant l'âge de 6 mois. Cette association n'est retrouvée que chez le garçon. Ce fait laisse penser aux auteurs que la marche atopique n'existe que chez les garçons. [78]

La sensibilisation précoce chez les enfants de moins de deux ans atteints d'eczéma est un facteur prédictif important de survenue de l'asthme. [77]

Selon une autre étude, la DA s'améliore dans 87% des cas, l'asthme se développe dans 43% des cas et la rhinite dans 45% des cas. Le risque d'apparition de l'asthme est plus important chez les enfants ayant une anamnèse allergique dans la famille. [78]

Dans l'étude germanique MAS, il est montré qu'une DA précoce ou sévère isolée n'était pas associée à un asthme à 7 ans. Par contre, l'association DA avant 3 mois et l'existence de 2 antécédents familiaux atopiques augmentaient la survenue d'asthme à 5 ans alors que l'existence d'une DA isolée avant 3 mois ne l'était pas. En effet, le risque de développer un asthme était de 50 % contre 28% en cas de DA isolée. [7]

77% des enfants, ayant deux parents atopiques et une DA, sont sensibilisés aux aéro-allergènes à l'âge de cinq ans. Ce facteur de risque est associé de façon significative à l'apparition d'un asthme à l'âge de cinq ans. [78]

Dans une étude japonaise réalisée chez des enfants de moins d'un an avec DA, le risque de développer un asthme à 4 ans était de 35%. Les antécédents familiaux d'asthme et le sexe masculin étaient associés à un risque accru de survenue d'une bronchite asthmatiforme avant 2 ans. Après 2 ans, les principaux facteurs responsables de la survenue d'un asthme étaient la persistance de la DA et l'utilisation d'un « doudou ». [7]

Une étude suivant des enfants atteints de DA et indemnes d'asthme pendant 4 ans, montre que :

- 45% ont des symptômes respiratoires et 35 % un asthme diagnostiqué par un médecin.
- Les enfants qui vont développer un asthme ont une sensibilisation allergénique précoce aux acariens et une sensibilisation persistante aux aliments.
- Le sexe masculin et une anamnèse familiale d'allergie sont des facteurs de risque de passage à un asthme.
- Une histoire familiale de DA et l'existence d'animaux domestiques au domicile sont des facteurs de risque de passage à un asthme persistant.
- C'est la sensibilisation aux acariens qui est le facteur de risque le plus significatif de passage à l'asthme. [78]

Dans une étude canadienne, le tabagisme chez un membre de la famille augmentait le risque de développer un asthme uniquement chez les enfants atteints de DA. [7]

Dans une étude, le groupe ayant une persistance de la DA à 3 ans développe plus de symptômes respiratoires comparé au groupe n'ayant plus de DA à trois ans. [78]

Définir les facteurs de risque de passage de la DA à l'asthme est essentiel dans une démarche de prévention secondaire de l'asthme chez le nourrisson atopique. [78]

Le traitement de la DA n'influence pas l'évolution des maladies allergiques mais l'on peut constater que dans certains cas l'asthme apparaît quand l'eczéma guérit.

Face à la marche atopique qui semble inéluctable, seul l'éviction du tabagisme passif et ce dès la grossesse semble être une piste à proposer aux parents d'enfants à risque pour éviter d'entrer dans la maladie allergique. [77]

### **3. Rhinite allergique**

La définition de la rhinite allergique est très controversée. Plusieurs termes sont utilisés pour définir cette pathologie : rhume des foins, rhinite, rhinite allergique, rhino-conjonctivite. Les résultats épidémiologiques associant la DA à la rhinite allergique sont très contradictoires.

Dans une étude suédoise, le diagnostic de rhinite allergique était posé chez 60 % des patients au décours de la DA.

Une autre étude posait le diagnostic de rhinite soit au moment du diagnostic de la DA soit au décours dans 50 % des cas avant 7 ans.

Une étude italienne utilisant la méthode ISAAC, sur des enfants de 3 à 5 ans, montre que l'existence d'une DA dans les 3 à 5 premières années de vie était associée à une rhinite dans 23 % des cas contre 14% dans le groupe sans DA. [7]

## **F. Persistance**

On peut rencontrer une persistance ou une résurgence de la DA à l'âge adulte. [3] En effet, il reste un nombre conséquent de grands enfants, adolescents et adultes pour qui la DA reste source d'inconfort et parfois d'importantes difficultés relationnelles liées au caractère très affichant de cette pathologie. [8]

Les critères de mauvais pronostic sont : [6 ; 67]

- la gravité et la sévérité de la DA dans l'enfance
- les antécédents familiaux de DA
- une association précoce avec l'asthme
- une AA
- une apparition précoce de la DA avant l'âge d'un an
- le nombre de sensibilisations allergiques (en particulier celle aux acariens)
- une topographie inversée des lésions pour l'âge
- le caractère disséminé de la DA dans les premiers mois
- le sexe féminin

Pour d'autres, c'est le début tardif après l'âge de deux ans qui est un critère de mauvais pronostic. [1]

Les études sont très contradictoires quant à l'histoire naturelle de la DA avec une persistance de la DA après 20 ans dans plus de 50% des cas pour certaines études. [7]

Pour d'autres, à la puberté, le pourcentage de persistance est de 10 à 15%. [1]

## **VII. Complications**

### **A. Surinfections cutanées**

Toute aggravation brutale des lésions doit faire évoquer une surinfection cutanée. Les plus courantes sont celles à staphylocoque ou à *Herpes virus*. Ce sont des situations cliniques sévères. [3 ; 8] Dans toutes les périodes d'activité de la maladie, ce sont les complications les plus fréquentes ce qui trahit une défense antimicrobienne défectueuse. [3 ; 6 ; 28]

En effet, nous avons déjà vu que cette susceptibilité était liée à un défaut de synthèse par les KC épidermiques de peptides antimicrobiens ( $\beta$ -défensines et cathélicidine)

Les  $\beta$ -défensines ont une grande efficacité anti-staphylococcique, la cathélicidine a une forte activité anti-virale contre les *Herpes virus*. [42]

De plus, le dysfonctionnement de la barrière cutanée compromet aussi la fonction de la barrière microbienne, conduisant à un risque accru d'infections cutanées. [5]

## 1. Staphylocoque doré

Le staphylocoque doré colonise habituellement la peau de l'atopique sans pour autant déclencher une infection. La peau de plus de 90% des patients atteints de DA est colonisée par *S. Aureus*, comparativement à environ 5% chez les sujets sains. [11] Cette colonisation s'explique par la diminution de production des peptides antimicrobiens actifs contre la bactérie. (Vu précédemment)

L'infection de la peau par *S. Aureus* est cruciale pour la pathogenèse et/ou l'aggravation des lésions de la peau dans la DA. Elle peut avoir un impact sur l'entretien de la réaction inflammatoire des lésions. En effet, il y a production d'IgE anti-staphylococcique et stimulation polyclonale des Lc T après contact avec la protéine A du staphylocoque (facteur de virulence exprimé à la surface de *S. Aureus*). [3 ; 41]

La multiplication des germes, facilitée par le suintement, la macération, les excoirations de grattage, débouchent sur une impétiginisation du tégument. [1 ; 6] La surinfection est difficile à apprécier dans les formes aigües exsudatives mais la présence de lésions vésiculo-bulleuses inhabituelles, croûteuses jaunâtres ou purulentes doivent faire évoquer une impétiginisation bactérienne par le staphylocoque doré.

La surinfection doit être rapidement jugulée non seulement par des antibiotiques adaptés pour éviter toute infection systémique mais aussi par la réduction de l'eczéma sous-jacent grâce à la corticothérapie locale. [8]

## 2. Herpes virus

Les patients atteints de DA sont également vulnérables aux infections virales graves comme l'herpès causé par le virus *HSV-1* qui est responsable de poussées aigües parfois dramatiques.

Devant toute modification rapide de l'aspect des lésions extensives avec ou non présence de vésiculo-pustules ombiliquées varioliformes déprimées en leur centre, en association avec de la fièvre et une altération de l'état générale, il faut penser à une surinfection herpétique.

La plus grave des surinfections est le syndrome de pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg. [1 ; 3 ; 6]



Figure 18 Surinfection herpétique d'une dermatite atopique (syndrome de Kaposi-Juliusberg) [3 ; 6]

Cette surinfection nécessite une hospitalisation pour démarrer un traitement antiviral en urgence et rechercher une quelconque atteinte oculaire, pulmonaire ou neurologique témoignant d'une forme grave. Il faut prévenir les parents du risque potentiel pour leur enfant et rechercher dans l'entourage la notion d'herpès récurrent par interrogatoire. [3]

Une étude récente a montré que les patients atteints de DA ayant des antécédents de surinfection herpétique ont une DA plus polarisée sur un profil Th2 et une plus grande

sensibilisation aux allergènes et ont plus de risques d'AA, d'asthme, ou les deux par rapport aux patients atteints de DA sans antécédents de surinfection herpétique. De plus, ces patients sont plus sensibles aux infections cutanées à *S. aureus* ou au *Molluscum Contagiosum*. [41]

### **3. Le molluscum contagiosum**

Il est fréquemment disséminé chez l'enfant atteint de DA même en absence de déficit immunitaire avec une prépondérance sur les lésions de DA, ce qui témoigne de l'auto-inoculation par grattage. [1]

### **B. Retard de croissance**

Il est rare et surtout observé dans la DA grave et sévère ou dans la DA associée à une AA, et se corrige spectaculairement quand la maladie est traitée efficacement. Il faut éliminer les autres causes de retard staturo-pondéral (déficit en hormone de croissance, etc...). Le rôle des DC dans le retard de croissance n'est pas établi. [1 ; 3 ; 6]

### **C. Complications ophtalmologiques**

Les complications ophtalmologiques ne sont pas à rechercher systématiquement. Elles se caractérisent par des cataractes, des kératoconjunctivites, des kératocônes et des détachements rétinien. La plus fréquente est la kératoconjunctivite, elle nécessite une prise en charge spécialisée. [3] Le rôle des DC dans la survenue de la cataracte est controversé. [1]

### **D. Dermite de contact**



Figure 19 Dermite atopique compliquée d'une dermatite allergique de contact au tixocortol [79]

Comme vu précédemment, la DA peut se compliquer secondairement d'un eczéma de contact. La dermatite de contact est relativement fréquente dans la DA puisqu'elle peut être suspectée dans près de 35.7 % des cas. Elle s'accompagne parfois de réactions générales sévères et peut être à l'origine d'une exacerbation de la DA.

Elle répond à un mécanisme immunologique ou non et est déclenchée le plus souvent par le contact d'aliments, de salive d'animaux, de parfums, de latex, de nickel, de protéines alimentaires (amande douce) et de conservateurs contenus dans les topiques largement consommés par l'atopique. En effet, compte tenu de l'application fréquente et prolongée de

soins locaux, l'enfant atopique a des risques importants de se sensibiliser au contact des composants de topiques appliqués sur la peau au long court (DC). [2 ; 3 ; 6 ; 79]

Ces données obligent à des précautions dans l'utilisation des topiques potentiellement à risque. Il faut en limiter de manière préventive l'application (conservateurs, parfums, antiseptiques, antibiotiques locaux, néomycine...). On s'efforcera au maximum d'utiliser les topiques réputés comme peu sensibilisant pour la peau atopique. [8] Il faut aussi limiter le contact avec des métaux et le nickel en particulier (perçement d'oreille, bijoux fantaisies, accessoires) mais aussi avec le latex.

Les tests cutanés sont utilisés dans ces suspicions de dermite de contact secondaire à une DA. Il est donc de bon sens de rechercher un allergène non plus « primaire » mais bien « secondaire », c'est-à-dire compliquant la dermatose préexistante. Il convient donc de tester les divers topiques employés par les patients atteints de DA lorsqu'ils présentent une dermatose qui ne guérit pas dans un délai normal ou qui ne s'améliore que partiellement malgré un traitement bien conduit.

La batterie de test standard européen rassemble tous les principaux allergènes potentiels auxquels peut être soumis l'enfant. Il s'agit essentiellement de parfum et de métaux. [6]

### **E. Insomnie/ retentissement psychique**

Le prurit est un symptôme qui entraîne des insomnies et pénalise la qualité de sommeil de l'enfant atteint de DA et de toute la famille. [3]

## **PARTIE II : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge de la DA est difficile en raison du caractère chronique et/ou récidivant de l'affection et du risque de complications surajoutées. Elle est symptomatique et non curative, variable en fonction du stade de l'affection, et reste celle d'une maladie multifactorielle, issue d'un terrain génétiquement prédisposant et de l'incidence de multiples facteurs environnementaux bien identifiés mais pas toujours correctement quantifiés.

Elle doit donc être globale avec l'idée d'améliorer l'état cutané et la qualité de vie de l'enfant et de la famille mais aussi de repérer les risques de survenue de complications cutanées et respiratoires. De plus, cette prise en charge thérapeutique nécessite une approche transdisciplinaire avec l'intervention du pédiatre, de l'allergologue, du dermatologue et du médecin traitant, du pharmacien. [1 ; 6 ; 8]

L'objectif de cette prise en charge est de traiter les poussées et de prévenir les récurrences par une prise en charge au long cours. Il se résume par une réduction du prurit et de l'inflammation en fonction de la sévérité de la maladie. [80]

Les DC (lors des poussées) et les émoullients (principalement en dehors des poussées) sont les grandes classes de produits utilisés. Ces traitements sont mis en place selon la sévérité de la maladie grâce au calcul du score de gravité.

Il a été proposé une classification selon le score de gravité pour une prise en charge optimale. [1 ; 80]

Tableau VI. – Prise en charge en fonction de la gravité déterminée par le score clinique (d'après réf. 23).

SCORAD	Gravité	Traitements
< 15	Mineure	Émoullients, conseils (incluant régime dans la première année).
15-40	Modérée	Dermocorticoïdes ou TIMs, les deux éventuellement associés; antihistaminiques et antibiotiques si poussées. Bilan allergologique si utilisation de plus de 30 g/mois de dermocorticoïdes ou de TIMs.
> 40	Grave	Évaluation de l'observance thérapeutique. Bilan allergologique et éviction allergénique stricte si pertinent. Considérer une hospitalisation si traitement dermatologique inefficace. Photothérapie à partir de 6-7 ans. Cyclosporine en cure de 4 à 6 mois en cas d'échec des autres mesures, éventuellement cures d'altitude.

Tableau 5 Prise en charge thérapeutique en fonction du SCORAD [1]

Une enquête nationale de pratique a révélé une grande diversité dans les modalités thérapeutiques en fonction des praticiens, en particulier pour le traitement local. De nombreux points divisent les médecins, d'une même spécialité mais aussi interdisciplinaires, confrontés à la prise en charge de la DA. Ce sont des divergences inter-spécialités mais qui sont aussi observées dans une même spécialité. [71]

C'est pourquoi, une conférence de consensus sur la prise en charge de la DA s'est tenue en France en 2004 sous l'égide de la Société française de dermatologie en collaboration avec les sociétés savantes de pédiatrie, d'allergologie et d'immunologie. Elaborée sur les bases méthodologiques rigoureuses d'analyse et de synthèse de la littérature publiée sur le sujet et recommandée par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), elle a abouti à un accord d'opinion entre les 6 bibliographes, les 14 experts et les 13 membres du

jury (pédiatres, immunologues, médecins généralistes, allergologues) sur les différentes thérapeutiques et autres « habitudes » non validées dans la prise en charge de la DA et a eu pour vocation de simplifier la prise en charge et d'harmoniser les pratiques quelles que soient les disciplines concernées : pédiatres, dermatologues, allergologues, médecins généralistes, infirmières, puéricultrices, pharmaciens. Elle offre donc aux soignants et aux patients une analyse critique des pratiques de prise en charge de l'enfant atopique.

Finalement, le texte de consensus qui en découle définit une stratégie de prise en charge optimale de la DA de l'enfant. Les conclusions et recommandations émises dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence de consensus, en toute indépendance. Ce texte a été réalisé sur la base de preuves scientifiques validées en prenant en compte que l'absence de preuves scientifiques ne signifie pas l'inefficacité. Les recommandations émises dans ce texte précisent ce qui n'est pas approprié, ce qui l'est, et ce qui demande des études complémentaires. [1 ; 6 ; 71]

## **I. Dermocorticoïdes**

Les DC ont été découverts dans les années 50, avec l'utilisation de l'hydrocortisone par Sulzberger en application locale pour certaines pathologies cutanées inflammatoires ou prolifératives. Des modifications chimiques ont ensuite été apportées à l'hydrocortisone au niveau de la biodisponibilité, la sélectivité et l'efficacité de la molécule pour créer de nouveau DC. [81]

Leur utilisation abusive dans les premières années de leur mise sur le marché a conduit à l'apparition d'effets indésirables sévères, en particulier chez l'enfant, encore responsable de nos jours d'une appréhension persistante des médecins et des patients vis-à-vis de ces traitements. Cette « phobie » des patients et de leur entourage, conduit à des problèmes d'observance qui engendrent beaucoup d'échecs thérapeutiques.

Les DC ayant révolutionné la prise en charge de la DA, cette corticophobie n'a pas lieu d'être. Cependant, leur utilisation doit respecter des règles et les conditions d'utilisation doivent être clairement expliquées et comprises par le patient et/ou son l'entourage afin d'éviter la survenue d'effets indésirables. [81]

Ils sont le traitement de référence des poussées de la DA dès les premiers mois de vie et restent la pierre angulaire du traitement de la DA malgré l'apparition de nouvelles thérapeutiques. [3] Par contre, la corticothérapie orale ou par voie injectable n'est plus d'actualité et n'a pas sa place dans la DA en raison d'effet rebond systémique systématique après arrêt du traitement. [71]

### **A. Pharmacologie**

#### **1. Propriétés**

Dans les formes légères à modérées de DA, l'efficacité du traitement DC est spectaculaire avec disparition du prurit en quelques jours et amélioration des lésions en une semaine. [71] L'ensemble des essais publiés montrent que l'utilisation des DC entraîne une réponse clinique jugée bonne ou excellente en moyenne dans 65 à 85% des cas, cette réponse étant de 15 à 48% chez des sujets traités par le véhicule. [81]

Ils ont une action immunosuppressive, anti-inflammatoire, antimitotique et vasoconstrictrice locale sur les cellules de l'inflammation mais aussi sur les cellules du derme et de l'épiderme. [1]

L'activité anti-inflammatoire est la plus utilisée en pratique clinique. L'activité vasoconstrictrice locale, permettant de diminuer rapidement l'érythème et l'œdème, participe aussi à l'effet anti-inflammatoire. [81] L'activité antimitotique ou antiproliférative est présente sur tous les composants cellulaires de la peau. Ces propriétés sont à l'origine d'effets indésirables locaux que l'on traitera dans la partie « effets indésirables » mais aussi d'une activité thérapeutique dans la cicatrisation par exemple. Malgré leur effet « pro-infectieux », les DC permettent de diminuer la colonisation staphylococcique en restaurant plus rapidement la barrière épidermique. Il y a donc diminution du risque de surinfection par le staphylocoque et amélioration clinique concomitante. [1 ; 6 ; 81]

Un phénomène de tolérance, c'est-à-dire une résistance aux DC par l'application prolongée et ininterrompue, apparaît d'autant plus rapidement que le DC est puissant, et que la concentration est forte pour une même molécule. Mais ce phénomène est rare en pratique quotidienne. [81]

La biodisponibilité cutanée dépend des caractéristiques intrinsèques de la molécule (polarité, liposolubilité, taille, etc...) mais aussi d'autres facteurs :

- Age du patient : la biodisponibilité varie peu en fonction de l'âge (enfant, adulte ou nourrisson). Cependant, elle est plus importante chez les prématurés et proportionnelle à l'importance de leur prématurité.
- Nature de l'excipient : en effet la seule variation d'un excipient sans modification de la molécule, peut faire changer une molécule de classe de puissance.
- Additifs : un agent hydratant comme l'urée ou un kératolytique comme l'acide salicylique augmente la pénétration du DC à travers la peau. Ces additifs étant susceptibles de passer à travers la peau, on évite leur application chez le nourrisson.
- Occlusion : elle augmente la pénétration du DC en augmentant l'hydratation de la CC, la température locale, et le temps de contact avec la peau. Elle peut être présente au niveau de la couche culotte, des grands plis et peut être à l'origine d'effets indésirables locaux ou systémiques. L'occlusion peut cependant être une aide thérapeutique en favorisant l'action des DC, elle est réalisée sous film plastique, sous pansements hydrocolloïdes ou sous bandages et est indiquée pour les DA très résistantes sur de faibles surfaces et sur une courte période.
- Localisation : l'épaisseur de la CC varie d'un endroit à l'autre de la peau et est la barrière principale à l'absorption des DC. Elle est mince au niveau des paupières, du scrotum ainsi qu'au niveau des plis. Ce sont donc des endroits très exposés aux effets indésirables. Au contraire, elle est épaisse au niveau des paumes et plantes avec une pénétration des DC plus faible. [81]

Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation

Face antérieure avant-bras	1
Plantes	0,14
Paumes	0,83
Dos	1,7
Cuir chevelu	3,5
Aisselles	3,6
Front	6
Joue	13
Scrotum/paupières	42

Tableau 6 Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation [81]

- Nature de la dermatose traitée : dans la DA, la CC est altérée est laisse pénétrer le DC plus facilement qu'en peau normale. [81]

## Facteurs influençant la pénétration cutanée.

---

### Facteurs liés au dermocorticoïde

Liposolubilité de la molécule : pénétration favorisée par une forte liposolubilité

Concentration : augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la concentration

Nature de l'excipient : pénétration favorisée par une pommade (effet occlusif), par le propylène glycol (solubilisant)

Présence d'adjuvants : l'acide salicylique (kératolytique) et l'urée (agent hydratant de la kératine) favorisent la pénétration

### Facteurs liés à la peau

Altération de l'épiderme : augmentation de la pénétration dans les dermatoses inflammatoires et expérimentalement par la méthode du stripping

Degré d'hydratation : meilleure diffusion dans un épiderme bien hydraté

Site anatomique : en fonction de l'épaisseur de la couche cornée, principale barrière à la diffusion

Âge du patient : absorption plus importante chez le sujet âgé et surtout chez le prématuré. Chez l'enfant, le problème est surtout lié à un rapport surface corporelle/poids élevé

Température cutanée : augmentation de la pénétration avec l'augmentation de la chaleur locale

### Facteurs liés au mode d'application

Surface d'application

Durée du contact

Occlusion : multiplie l'absorption cutanée par un facteur 10 en augmentant le degré d'hydratation de la couche cornée, la température locale et le temps de contact

Tableau 7 Facteurs influençant la pénétration cutanée [81]

Les DC peuvent se concentrer dans la CC, c'est ce qu'on appelle « l'effet réservoir », pour être ensuite relargués dans les couches plus profondes de l'épiderme et du derme. Cet effet réservoir perd de son importance voire disparaît dans la DA où la CC est altérée. [81]

## 2. Mécanisme d'action

### a. Effets génomiques

Leur mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé. [71] Les DC passent la membrane cellulaire par diffusion passive et se lient ensuite avec une forte affinité à un récepteur spécifique intra-cytoplasmique appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Ce récepteur nommé récepteur des glucocorticoïdes (GR), dont le ligand naturel est le cortisol, est ubiquitaire mais présent en densité plus importante dans certaines cellules. Il est présent dans le cytosol, sous forme inactivée, et lié à un complexe protéique dont la protéine de choc thermique HSP 90 (heat-shock protein) et l'immunophiline (IP). La fixation du DC sur ce récepteur va ainsi provoquer la dissociation du complexe protéique. L'ensemble ligand-récepteur se présente ainsi sous la forme activée du récepteur et subit une translocation nucléaire.

Il existe une variabilité interindividuelle observée avec les DC dans la réponse thérapeutique et dans l'apparition des effets indésirables. Un polymorphisme concernant le gène du récepteur aux glucocorticoïdes a été découvert et pourrait être responsable de cette variabilité importante. [81]

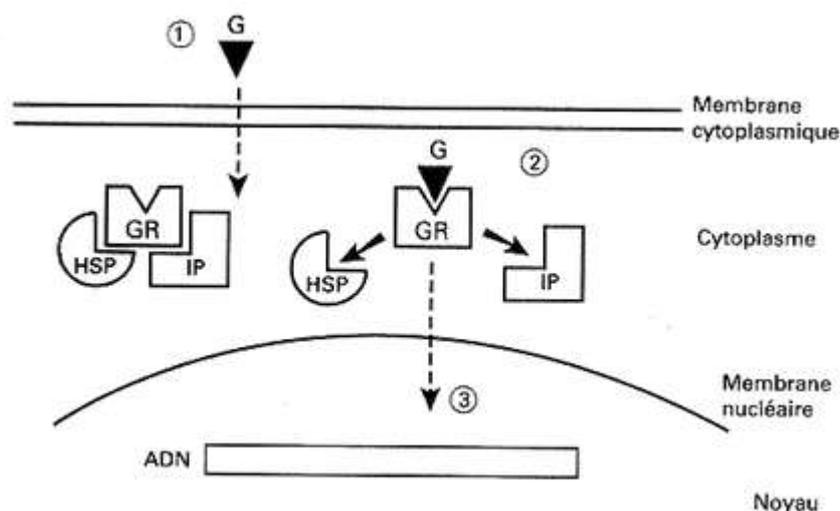


Figure 20 Mécanisme d'action des glucocorticoïdes [82]

i. Action direct sur la transcription

Dans le noyau, le récepteur change de configuration et interagit directement avec l'ADN conduisant à une augmentation de transcription de certains gènes et donc à une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires comme la lipocortine-1 (ou annexine-1), l'IL-10 et la protéine IκB. Une inhibition de transcription d'autres gènes et donc une diminution de production de protéines comme certaines kératines ou la proopiomélanocortine est également possible. Ces interactions sont détaillées dans le tableau ci-dessous. [81]

Propriétés pharmacodynamiques des glucocorticoïdes à l'échelon moléculaire.

Gènes cibles	Inhibition de la transcription	Activation de la transcription
Cytokines	Cytokines pro-inflammatoires IL1, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL11, IL12, IL15, IL16, TNF-α, interféron-γ, CSF, M-CSF, GM-CSF	TGF-β, cytokine immunosuppressive inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires
Médiateurs de l'inflammation	Phospholipase A2 Cyclo-oxygénase 2	Lipocortine-1 (ou annexine-1) : protéine ayant une activité antiphospholipasique A2 diminuant la synthèse d'acide arachidonique
Molécules d'adhésion	ICAM-1 et ELAM-1	

IL : interleukine ; TNF-α : tumor necrosis factor-alpha ; CSF : colony stimulating factor ; M-CSF : macrophage colony stimulating factor ; GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor ; ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1 ; ELAM-1 : endothelial leukocyte adhesion molecule-1 ; TGF-β : transforming growth factor-β.

Tableau 8 Propriétés pharmacodynamiques des glucocorticoïdes à l'échelon moléculaire. [81]

## ii. Action indirecte sur la transcription

Les DC ont aussi une action indirecte sur la transcription passant par l'interaction avec les facteurs de transcription dont font partie AP-1 (l'activator protein-1), NF-κB (nuclear factor-kappa B). Cette action représente le principal mécanisme responsable de l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur des DC.

Les DC inhibent AP-1, ce qui entraîne une inhibition de synthèse des cytokines et collagénases « cibles ».

Ils inhibent aussi NF-κB qui joue un rôle important dans la réponse à l'inflammation, à l'infection et au stress, soit en activant la transcription de la protéine IκB (comme vu précédemment) qui inactive le NF-κB et empêche sa translocation nucléaire, soit en interagissant directement avec NF-κB en inhibant sa transcription. [81]

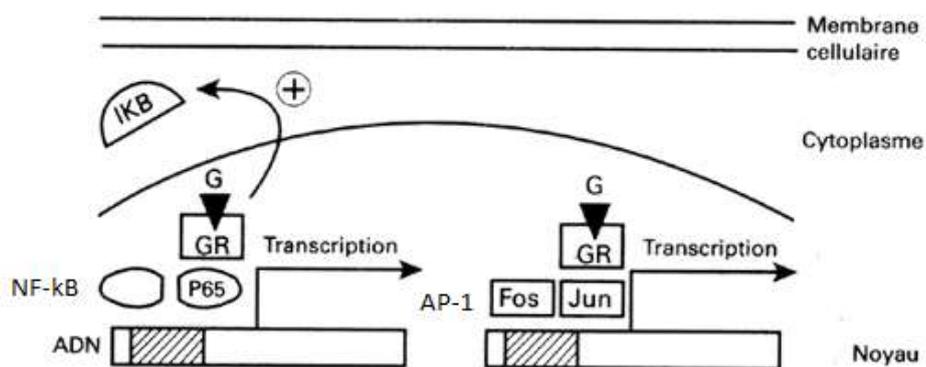


Figure 21 Mécanisme d'action des glucocorticoïdes [82]

### b. Autres effets

Leur action sur les cellules endothéliales et les fibroblastes est synthétisée dans le tableau ci-dessous.

Action des glucocorticoïdes sur les cellules endothéliales et les fibroblastes.

#### Cellules endothéliales

Diminution de la perméabilité vasculaire et de l'activation des cellules endothéliales, inhibition de l'expression des antigènes HLA de classe II, des molécules d'adhésion, diminution de la sécrétion de la fraction C3 et du facteur B du complément et de la formation d'IL1, des métabolites de l'acide arachidonique et de la cyclo-oxygénase 2

#### Fibroblastes

Diminution de la prolifération et de la production de protéines dont le collagène

HLA : *human leukocyte antigen* ; IL : interleukine.

Tableau 9 Action des glucocorticoïdes sur les cellules endothéliales et les fibroblastes. [81]

Leur action sur les cellules de la lignée blanche est synthétisée dans le tableau ci-dessous. L'activité immunosuppressive locale est très utile dans le cadre de la DA. Elle s'exerce par la diminution du nombre de CL, par l'altération de la fonction de présentation de l'antigène des CL aux Lc T, ainsi que par la diminution de la prolifération et de l'activité cytotoxique des Lc T. [81]

#### Macrophages

Inhibition de la différenciation, de la myélopoïèse, de l'expression des antigènes HLA de classe II induite par l'interféron- $\gamma$ , de la production de cytokines, de prostaglandines et de leucotriènes, inhibition du chimiotactisme et de la phagocytose, diminution de l'activité tumoricide, fongicide et bactéricide des macrophages activés

#### Polynucléaires neutrophiles

Inhibition de leur adhésion aux cellules endothéliales freinant leur afflux sur les lieux de l'inflammation. Leurs fonctions ne sont que peu altérées par les corticoïdes

#### Polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes

Inhibition de la libération IgE-dépendante d'histamine et de leucotriène C4 par les basophiles et de la dégranulation des mastocytes

#### Lymphocytes

Lymphocytes T : inhibition de la production, de la prolifération et des fonctions des lymphocytes T *helper*, suppresseurs et cytotoxiques avec production préférentielle de cellules de la voie Th2 et inhibition des cellules de la voie Th1

Lymphocytes B (moins sensibles que les lymphocytes T) : inhibition de la prolifération des lymphocytes B, effets minimes sur les plasmocytes et la sécrétion d'immunoglobulines

HLA : *human leukocyte antigen* ; Ig : immunoglobulines.

Tableau 10 Action des glucocorticoïdes sur les cellules de la lignée blanche. [81]

## **B. Classification des dermocorticoïdes**

Il existe deux classifications différentes pour les DC : la française et l'internationale. Dans les deux classifications, les DC sont répertoriés en classe d'activité en fonction de leur puissance d'action qui est mesurée selon le test de vasoconstriction de McKenzie (ce phénomène est apprécié par la mesure du blanchiment de la peau après application des DC sous occlusion sur une peau saine) et selon les données d'efficacité issues des essais cliniques. Elle comporte quatre niveaux de puissance ou niveaux d'activité anti-inflammatoire permettant le choix de la formulation la plus appropriée en fonction du rapport bénéfice-risque. Le niveau de l'activité anti-inflammatoire est fonction de la substance utilisée, de sa concentration et de sa formulation galénique (la composition du véhicule peut affecter l'efficacité pour une même molécule). La classification française des DC se présente comme suit : [6 ; 80 ; 81]

- **Activité faible (classe IV)** : les DC d'activité faible n'ont pas d'intérêt dans la DA. En effet, leur activité est insuffisante.
- **Activité modérée, moyenne (classe III)** : les DC d'activité modérée sont utilisés sur le visage, les paupières, les plis et les zones génitales, et chez le nourrisson.
- **Activité forte (classe II)** : les DC d'activité forte sont à réserver aux formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités et en cures courtes.
- **Activité très forte (classe I)** : les DC d'activités très fortes sont contre-indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant, sur le visage, les plis et le siège. [3]

La classification internationale propose une classification selon une activité anti-inflammatoire croissante, à l'inverse de la classification française. Le jury de la conférence de consensus préfère recommander la classification internationale pour une question de cohérence. [71]

Le choix du DC est fait en fonction du rapport bénéfice/risque, de l'âge, de l'état de la peau traitée, du site et de l'étendue des lésions, et de la sévérité de la DA. Ces critères de choix reposent sur des habitudes professionnelles et ne sont pas étayés par des études validées. [3 ; 71 ; 81]

Sur les paupières, l'utilisation des DC doit être prudente. L'utilisation des DC de classe II et III et en cure courte est préconisée en raison du risque d'atrophie cutanée et du risque potentiel, peu documenté de glaucome, de cataracte ou d'amaurose. [6 ; 71]

Il existe à l'heure actuelle une vingtaine de DC en France listés dans le tableau ci-après [81]. Dans ce tableau, les DC non indiqués dans la DA de l'enfant sont les DC d'activité très forte et faible, et le Bétésil® Bétaméthasone valérate. Le Synalar® Fluocinolone acétonide et le Celestoderm® Bétaméthasone valérate ont été retirés du marché.

Dermocorticoïdes non associés actuellement disponibles en France [14].

Activité anti-inflammatoire	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Formes galéniques	Concentration (%)
Très forte	Clotérisol propionate	Dermoval®	Crème, gel capillaire	0,05
		Clobex®	Shampooing	0,05
Forte	Bétaméthasone dipropionate	Diprolone®	Crème, pommade	0,05
		Betneval®	Crème, pommade	0,10
	Bétaméthasone valérate	Betneval® Lotion	Émulsion	
		Celestoderm®	Crème	
		Bétésil® 2,25 mg	Emplâtre médicamenteux	0,10
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Eflicon®	Crème hydrophile	0,127
			Crème lipophile	
	Difluprednate	Épitolic® 0,05 %	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flucovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
Désonide	Locatop®	Crème	0,10	
Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Crème, crème épaisse, émulsion fluide, lotion, pommade	0,10	
Diflucortolone valérate	Nérisone®	Nérisone®	Crème, pommade	0,10
		Nérisone® Gras	Pommade anhydre	
Modérée	Amcinonide	Penticon® 0,1 %	Crème	0,1
	Bétaméthasone valérate	Celestoderm® Betais	Crème	0,05
		Difluprednate	Épitolic® 0,02 %	Crème
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar® 0,01 %	Solution	0,01
		Synalar® 0,025 %	Crème	0,025
		Synalar® Gras 0,025 %	Pommade	0,025
Désonide	Tridésnit®	Crème	0,05	
Faible	Fluocortolone base + capriate	Ultalan®	Pommade	0,50
		Aphilan® démangeaisons	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Blacon®	Crème	0,50
		Hydracort® crème	Crème	0,50
		Dermaspraid® démangeaison	Crème Solution	0,50
		Mitocortyl® démangeaisons	Crème	0,50
		Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	1
		Calmicort® 0,5 % Cortapaisyl® 0,5 % Dermolenac® démangeaisons 0,5 %	Crème	0,50

Tableau 11 Listes des dermocorticoïdes disponibles en France [81]

Selon la commission de transparence, le service médical rendu des DC est important dans l'indication DA et le rapport bénéfice risque reste important pour toutes les spécialités. L'avis est favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux

assurés sociaux sauf pour les DC d'activité faible dans les indications et posologies de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). L'indication thérapeutique de ces spécialités ne mentionne pas de limite d'âge pour leur emploi mais précise dans le RCP (Résumé des caractéristiques du produit) (précautions d'emploi et mises en gardes spéciales) qu'il est préférable d'éviter les corticoïdes d'activité forte chez le nourrisson :

- « Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes forts. Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches. »
- « En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë. » [83]



---

La fluticasone (Flixovate®) est devenue le seul DC d'activité forte commercialisé en France dont l'information validée par l'Agence du médicament mentionne explicitement une utilisation chez les nourrissons dès l'âge de 3 mois et non plus à partir de 1 an, sans notion de sévérité de l'affection ni d'échec de traitements antérieurs et avec un dossier d'évaluation clinique très insuffisant qui ne permet pas de savoir si la fluticasone fait mieux qu'un DC d'activité moins forte, ni de cerner des risques chez les jeunes nourrissons. [84]

La Commission de transparence a donné un avis favorable à l'inscription de Flixovate® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et divers services publics dans la DA chez le nourrisson de 3 à 12 mois. Le SMR (Service médical rendu) est important et l'ASMR (Amélioration du service médical rendu) est mineure.

Sa posologie est la suivante : une application par jour pour le nourrisson à partir de l'âge de 3 mois. 1 à 2 applications par jour chez l'adulte et enfant à partir de l'âge de 1 an. [83]

Des essais réalisés sur des périodes courtes et des effectifs réduits ne permettent pas de conclure à la supériorité en termes d'efficacité et de tolérance de tel ou tel produit. [81]

Les comparaisons entre DC montre que :

- les DC (Désonide, Clobétasol propionate, Fluticasone propionate et Hydrocortisone butyrate) sont plus efficaces que le placebo dans le traitement de la DA de l'enfant de moins de 15 ans.
- les DC de forte activité sont plus rapidement efficaces mais aussi que ceux de classes inférieures sont aussi efficaces en quelques semaines.
- l'utilisation de DC de forte puissance par rapport à des DC d'activité plus faible ne prévient pas le risque de récurrences à l'arrêt du traitement [71]

- 3 jours de traitement consécutifs à raison de deux applications par jour de DC d'activité forte (Valérate de bétaméthasone 0.1%) étaient aussi efficaces sur les signes cliniques de la poussée et sur le nombre de rechutes qu'un DC d'activité faible (acétate d'hydrocortisone 0.1%) appliqué deux fois par jour pendant 7 jours consécutifs. Ces deux schémas thérapeutiques repris à chaque poussée sur une période de 18 semaines ne semblaient induire aucune atrophie cutanée. [81]

Suite à la recherche bibliographique de la conférence de consensus il apparaît que pour des raisons méthodologiques (activité variable des DC, critères d'évaluation hétérogènes entre les essais, etc...), l'évaluation de l'efficacité et des modalités d'utilisation des DC dans la DA chez l'enfant n'est pas satisfaisante. Malgré cette constatation, les DC sont très efficaces sur la DA lorsqu'ils sont comparés à l'excipient. [71]

### **C. Formes galéniques**

Plusieurs formes galéniques sont disponibles : crèmes, pommades, lotions, gels... Le choix de la forme galénique dépend du siège et de la nature des lésions. [3 ; 85]

Les crèmes les plus fréquemment prescrites sont préférées sur les lésions suintantes et les plis, et sont plus agréables d'utilisation lorsque la partie à traiter est étendue. Les pommades sont préférées sur les lésions sèches, lichénifiées, fissuraires, hyperkératosiques. Elles présentent un effet occlusif qui augmente la pénétration, et doivent être évitées sur les plis. Les lotions sont utilisées au niveau des zones pileuses, des plis et du cuir chevelu. Les gels ou mousses sont bien adaptés au cuir chevelu. [3 ; 71 ; 85]

Les préparations magistrales visant à diluer un DC dans un excipient n'ont pas de place dans la prise en charge de la DA et ne doivent pas être utilisées car il existe suffisamment de spécialités commercialisées pour satisfaire les besoins des traitements. En effet, il y a une absence de données pharmacocinétique, de stabilité après déconditionnement et dilution, et sur le risque de contamination de ces préparations.

Les préparations commerciales mixtes associant un DC et un antiseptique, un antibiotique ou un antimycosique sont inutiles, n'apportent aucun avantage, ne sont plus remboursées et peuvent engendrer un risque d'irritation ou d'eczéma de contact. [3 ; 80]

Le tableau suivant résume les différentes formes galéniques disponibles et leurs principales caractéristiques.

Formes galéniques disponibles et leurs principales caractéristiques.

Galénique	Excipients	Commentaire
Pommades	Phase unique anhydre - hydrophile (mélange de polyéthylène glycol) - lipophile (vaseline)	Pénétration augmentée par un effet occlusif Utilisation peu agréable (gras) Pour les lésions très sèches, kératosiques Ne pas utiliser dans les plis ni sur les lésions suintantes
Émulsions (crème ou lait) - « eau dans huile » (proche des pommades) - « huile dans eau » (crème classique)	Deux phases non miscibles aqueuse et huileuse	Bonne pénétration, effet occlusif limité Plus « cosmétique » que les pommades
Lotions	Solutions hydroalcooliques	Propriétés irritantes Ne pas utiliser sur les lésions suintantes
Gels	Phase unique (aqueuse, huileuse ou alcoolique) additionnée de polymères	Biodisponibilité inférieure à celle des crèmes Bonne cosmétique Pour les zones pileuses Ne pas utiliser les gels alcooliques sur lésions suintantes
Shampoing	Éthanol à 96 %, agents tensioactifs	Forme galénique adaptée au traitement du psoriasis du cuir chevelu Nécessite un temps de pose de 15 minutes Effets indésirables locaux possibles (irritation, allergie) Faible passage systémique
Emplâtres	Pansements occlusifs imprégnés	Forme adaptée aux localisations de psoriasis récalcitrantes (coudes, genoux). Non remboursé

L'ajout d'excipient comme le polyéthylène glycol augmente la solubilité et favorise la pénétration du corticoïde.

**Tableau 12 Formes galéniques et leurs principales caractéristiques [81]**

## **D. Posologie**

### **1. Traitement d'attaque**

#### **a. Modalités du traitement**

Il existe une grande diversité d'habitude professionnelle tant pour commencer le traitement que pour l'arrêter. Cette variabilité de prescription entretient la méfiance et même la corticophobie et le nomadisme médical. En l'absence d'études cliniques évaluant les conditions optimales d'utilisation, il apparaît nécessaire d'harmoniser les pratiques, sur la base d'essais comparatifs à réaliser. [71]

Actuellement, suite à la conférence de consensus, la plupart des experts recommandent préférentiellement :

- L'utilisation de DC puissants sur de courtes durées, pour éviter le phénomène de tolérance, suivie par une période d'interruption avec usage d'émollients jusqu'à la récurrence suivante, ou l'utilisation de DC de faible puissance renouvelés à la demande. [71]
- Le traitement doit être aussi court que possible. [6 ; 81] En général, le traitement des poussées avec les DC dure une à trois semaines. Puis ils doivent être réutilisés de la même manière à la poussée suivante. La puissance et la durée du traitement doivent être adaptées. [6]

Pour l'arrêt du traitement qui est le seul paramètre non validé à l'heure actuelle :

- Selon les experts de la conférence de consensus, on préconise un arrêt lent et progressif programmé par le prescripteur en espaçant les applications pour éviter un effet rebond (application 1 jour sur 2, puis 1 jour sur 3 avant l'arrêt). [6 ; 71]
- D'autres sources ne préconisent pas l'arrêt progressif. [85]
- D'autres préconisent la poursuite des applications quotidiennes de DC sur les lésions persistantes en sachant que l'absence de guérison rapide peut être due à un eczéma

de contact au DC ou autre produit appliqué sur la peau. La réduction de la surface atteinte conduit à un sevrage. [71]

- La décroissance peut être facilitée par l'utilisation alternée d'un DC de classe plus faible et/ou un émollient. [3 ; 6 ; 71 ; 81]

#### b. Fréquence des applications

Le DC doit être étalé en couche mince avec un léger massage pour le faire pénétrer. [71] Il est conseillé d'appliquer le produit en touches espacées, puis de l'étaler en massant légèrement jusqu'à ce qu'il soit entièrement absorbé. [83] Une seule application quotidienne est suffisante jusqu'à amélioration franche et disparition des lésions. Malgré le manque d'évaluation rigoureuse concernant l'efficacité des DC en fonction du nombre d'applications quotidiennes, il semble qu'une application par jour est aussi efficace que deux : l'utilisation en est plus aisée, la compliance est meilleure, le coût et les effets indésirables diminuent. [71 ; 80]. Elle peut être de deux applications par jour en cas d'altération de la CC et sur sur les zones très lichénifiées. [71 ; 81]

#### c. Horaires des applications

Il n'y a pas d'arguments formels pour un horaire d'application. Cependant, l'activité des DC est plus forte lorsque le taux endogène des corticoïdes est bas c'est-à-dire la nuit. C'est pour cela que l'on préconise une application le soir puisque la pénétration des DC est optimale deux heures après l'application et que la vasoconstriction qu'il génère est maximale après 6 heures. [85] Mais le moment de la journée le plus approprié pour l'application du DC reste celui qui pose le moins de problème d'organisation au patient et à son entourage. En pratique l'application après le bain ou la douche quand la peau est encore un peu humide est conseillée, en raison d'une meilleur pénétration à travers une CC hydratée. [71 ; 81 ; 85]

#### d. L'occlusion

La technique de l'occlusion est réservée aux prescriptions spécialisées, aux lésions épaisses, lichénifiées, résistantes, de surface limitée, aux atteintes des paumes et des plantes et parfois du cuir chevelu. [71 ; 81]

Une revue de la littérature de 1966 à 2009 regroupe 14 études concernant l'occlusion dans la prise en charge de la DA. Malgré l'hétérogénéité méthodologique de ces études, cette technique semble intéressante en cas de poussée sévère et difficile à contrôler. Cependant, on observe une augmentation d'effets indésirables locaux et systémiques. C'est pourquoi cette méthode doit être mise en œuvre et suivie par une équipe spécialisée et formée. Certains auteurs proposent même une dilution des DC afin d'en minimiser les effets indésirables. [81]

#### e. Quantité de produit à utiliser

La quantité de produit à mettre sur les lésions les premiers jours doit être définie précisément et montrée au patient ou aux parents en fonction de la surface atteinte et elle doit être écrite clairement sur l'ordonnance en mentionnant précisément la décroissance progressive (nombre de jours par palier successif) et en indiquant le nombre maximal de tubes à utiliser par unité de temps et son poids (exemple : 1 tube de 30 gr pour 1 mois).

La prescription doit aussi mentionner les zones à traiter et à ne pas traiter. En cas de prescription simultanée d'un émollient, il faut préciser l'ordre d'application (DC en premier).

Au-delà de la prescription, il est nécessaire de donner des informations claires sur les bénéfices attendus et les effets indésirables possibles conduisant à proposer des conseils pratiques pour optimiser l'efficacité, par exemple en évitant un sous-dosage possible qui est la première cause d'échec thérapeutique. **[81]**



Des auteurs anglais ont proposé une unité de mesure selon la règle de « la phalangette » : la quantité de crème ou de pommade sortie d'un tube de 5 mm de diamètre et déposée sur la dernière phalange d'un index adulte correspond à environ 0,5 gr de produit et permet de couvrir une surface équivalente à deux paumes de main d'un adulte. **[3 ; 81]**

Afin de vérifier la quantité de DC appliquée, il peut être demandé aussi au patient de noter le nombre de tubes utilisés entre deux poussées. Ceci permet d'évaluer la quantité de DC nécessaire à l'amélioration d'une poussée et d'autre part de vérifier que le traitement a bien été conduit ou qu'il n'existe pas de résistance mais bien une « corticophobie ». **[85]**

A l'heure actuelle, il n'y a pas de données dans la littérature permettant de préciser la quantité maximale de DC à prescrire en fonction du poids de l'enfant ou par unité de surface ou unité de temps et même les essais cliniques les plus récents bien conduits sont majoritairement muets sur les quantités optimales de produits actifs. **[4]** L'appréciation de l'efficacité clinique est plus importante qu'une dose théorique à ne pas dépasser. **[71]** La crainte des effets indésirables des DC ne doit pas en limiter la prescription. **[3]**

Des consultations régulières de suivi sont indispensables pour s'assurer de l'évolution favorable; évaluer l'adhésion au traitement; mesurer la quantité de DC utilisée; si besoin réadapter le traitement. **[3 ; 71]**

## **2. Traitement d'entretien**

Depuis quelques années, des études ont mis en évidence l'intérêt d'un traitement d'entretien de DC de 2 applications de DC par semaine (le week-end) dans la DA qui permettrait le maintien d'une rémission prolongée et de diminuer la fréquence des poussées. **[81]**

Des données de la littérature et un rapport de la Commission de transparence sur le site de la HAS (Haute Autorité de Santé) montrent que le propionate de fluticasone à 0.05% (crème) et à 0.005% (pommade) est efficace en prévention des récurrences administré à raison de deux applications consécutives par semaine après un traitement curatif. Le délai d'apparition d'une nouvelle poussée est de 40 semaines contre 4 à 5 semaines avec l'excipient. **[71]**

Le suivi à un an suggère une bonne tolérance et peu d'effets indésirables locaux et systémiques. Ce mode d'application semble apporter un bénéfice dans la prévention des rechutes. Le propionate de fluticasone est le seul DC ayant l'AMM en France dans le traitement d'entretien de la DA, il ne doit cependant être proposé qu'en cas de formes sévères avec au moins cinq poussées par an et seulement à partir de un an. Le SMR dans cette indication est important. **[83]**

Ce mode d'application préventif n'a pas été comparé aux IC utilisés au long cours ni en terme d'efficacité, ni en terme de tolérance. **[81]**

## **E. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont directement liés à la puissance de la molécule, à l'occlusion, à la surface traitée, à la durée du traitement, à l'intégrité cutanée et à l'âge de l'enfant.

Les effets indésirables locaux sont souvent redoutés mais restent rares si le traitement est bien conduit. Ils sont la conséquence d'applications trop prolongées et dépassant sur la peau normale et/ou sous occlusion. **[80 ; 81]**. La crainte de ces effets indésirables ne doit pas limiter la prescription de DC. **[6]** L'application de 80 grammes de DC de classe III sur le corps serait dénuée d'effets secondaires. **[86]** Cependant, peu d'études évaluent de manière objective et détaillée les effets indésirables locaux chez l'enfant. **[3]**

Les effets indésirables locaux peuvent être dus à l'effet antimitotique et se présenter au site d'application sous la forme :

- d'une atrophie épidermique réversible à l'arrêt (qui est l'effet indésirable le plus fréquemment observé),
- d'une raréfaction des mélanocytes entraînant une dépigmentation à long terme,
- d'une diminution de collagène et de protéoglycanes par les fibroblastes, d'une altération des fibres élastiques, d'où une atrophie dermique irréversible (vergetures définitives) qui se voit rarement et en cas d'utilisation prolongée de DC puissants.

L'activité immunosuppressive locale est responsable d'un risque infectieux bactérien ou herpétique associé à l'utilisation prolongée des DC. Les autres effets indésirables locaux comme l'hypertrichose ou la télangiectasie sont répertoriés dans le tableau ci-dessous. **[81]**

## Effets indésirables locaux des dermocorticoïdes.

### Atrophie cutanée

Épidermique (réversible) : épiderme en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme, pseudocicatrices spontanées, retard de cicatrisation

Dermique : purpura ecchymotique, télangiectasies, vergetures (définitives +++ car rupture du derme, précoces chez les adolescents)

Hypodermique (surtout en cas d'injections peu profondes)

### Dermites rosacéiformes du visage

Acné induite

Aggravation d'une rosacée

Dermite périorale

### Infections cutanées bactériennes, mycosiques, virales

Modification d'une dermatose infectieuse primitive

- effet de masque par action anti-inflammatoire (dermatophytie, gale, etc.)

- aggravation d'une infection (herpès +++)

Infection secondaire sur dermatose suintante (rare)

### Effets indésirables oculaires (traitement des paupières)

Glaucome

Cataracte

### Dans les dermatoses d'étiologie non contrôlée

Phénomène de rebond à l'arrêt d'une corticothérapie locale prolongée (à éviter par une décroissance progressive)

Dépendance au traitement

### Autres (le plus souvent réversibles à l'arrêt)

Hypopigmentation (peaux pigmentées +++)

Hypertrichose

Granulome glutéal (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson)

Sensibilisation (additifs ou corticoïde lui-même)

**Tableau 13 Effets indésirables locaux des dermocorticoïdes [81]**

Les effets indésirables systémiques potentiels et théoriques sont à redouter chez l'enfant en raison d'un rapport surface/poids plus élevé et sont liés à une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ceci est observé exceptionnellement de manière transitoire et dans les formes très sévères de la DA, surtout en début de traitement où les lésions sont suintantes. Ces effets peuvent se traduire cliniquement par un retard de croissance qui semble transitoire et sans incidence sur la taille adulte, mais celui-ci peut être lié aussi à la sévérité intrinsèque de la DA. C'est pourquoi, dans le cadre de la DA comme pour toute affection chronique de l'enfant, une surveillance de la croissance est indispensable. [3 ; 6 ; 71]

Les effets indésirables systémiques peuvent être aussi à type de syndrome de Cushing iatrogène, d'hypertension intracrânienne bénigne. Ils ont été décrits chez l'enfant après traitements prolongés de DA étendue par des DC. [71]

Le passage systémique du DC et ainsi la freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être mesurée par une diminution du dosage de la cortisolémie à 8 heures, une baisse du cortisol urinaire et un test au Synacthène® perturbé. Ces anomalies sont dépendantes de la quantité de DC appliquée, mais il y a normalisation une à deux semaines après l'arrêt. En l'absence de traduction clinique de cette freination, ces tests ne sont pas justifiés. Ce type d'évaluation a fait l'objet de nombreuses publications. Les résultats varient en fonction des conditions expérimentales, montrant soit une absence de variation soit une diminution de la cortisolémie. Dans une étude, il semble exister une forte corrélation entre efficacité thérapeutique et retentissement sur l'axe cortico-surrénalien. Cependant ces manifestations cliniques n'arrivent que très rarement après une utilisation prolongée souvent

abusive de DC puissants, sur de grandes surfaces, et sur un épiderme lésé ou sous occlusion. [71 ; 81]

## **F. Allergie de contact aux dermocorticoïdes**

Elle se voit souvent quand il y a un traitement séquentiel avec différents DC. Les altérations de barrière cutanée et les dérégulations immunologiques constituent des facteurs favorisant cette allergie de contact. Elle doit être soupçonnée en cas de mauvaise réponse ou résistance aux traitements bien conduits et peut être due aux excipients, aux produits associés (principes actifs ou conservateurs) ou aux stéroïdes eux-mêmes.

Les DC sont classés en cinq groupes selon leur potentiel immunogène comme le montre le tableau ci-dessous. Ceux des groupes A, B et D2 sont plus souvent responsables d'immunisation que ceux des groupes C et D1. Des réactions croisées sont possibles entre DC du même groupe et même entre DC de deux groupes différents. En cas de suspicion d'allergie de contact, on utilise les tests épicutanés pour confirmer le diagnostic. [81]

Groupes des dermocorticoïdes utilisés en France en termes d'allergie [70].

		Risque de réactions croisées intergroupes	Marqueurs utilisés pour les tests épicutanés
Groupe A	Hydrocortisone	Groupe D2	Pivalate de tixocortol
Groupe B	Amcinonide Désonide Fluocinolone acétonide		Budésouide
Groupe C	Diflucortolone valérate Alclométasone Fluocortolone		Sensibilisation rare
Groupe D1	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone valérate Fluticasone		Sensibilisation rare
Groupe D2	Hydrocortisone acéponate Hydrocortisone butyrate Difluorednate	Groupe A	17-butyrate d'hydrocortisone Budésouide

Tableau 14 Groupes des dermocorticoïdes utilisés en France en termes d'allergie. [81]

## **G. Contre-indications**

Les DC d'activité très forte sont contre-indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant, sur le visage, les plis, et le siège. [3]

Les DC sont contre-indiqués en cas de dermatoses infectieuses et surtout en cas de dermatose virale (herpès, varicelle) en raison du risque d'aggravation de la pathologie infectieuse.

Ils sont contre-indiqués sur les lésions d'érythème fessier qu'ils entretiennent ou aggravent. [81]

## **II. Inhibiteurs de la calcineurine topiques**

La raison principale de recherche d'alternatives aux DC pour le traitement de la DA est leur association à des effets indésirables tels qu'une atrophie cutanée et une corticophobie ambiante dans de nombreux pays. [71]

Les IC ou immunosuppresseurs topiques (IS) sont une nouvelle classe de médicament dans la DA et une innovation thérapeutique importante qui renforce l'arsenal thérapeutique dans cette maladie chronique inflammatoire. [6 ; 8]

Sur les formes cliniques sévères, les IS peuvent apporter une alternative intéressante aux DC.

## **A. Molécules**

Cette classe thérapeutique comporte deux molécules : Tacrolimus (Protopic®) et Pimécrolimus (Elidel®).



Le Tacrolimus a été isolé en 1984 à partir d'une culture de souche fongique dénommée *Streptomyces tsukubaensis*. Il est utilisé depuis les années 90 par voie orale pour la prévention du rejet de greffe. Puis une galénique sous forme de pommade est apparue pour le traitement des lésions de DA. [87] Le Pimécrolimus est un dérivé synthétique de l'ascomycine isolé dans les années 1960 d'un produit de fermentation de *Streptommyces hygroscopicus var. ascomycetus*. [88]

Le Tacrolimus est commercialisé en France depuis 2003 sous la forme d'une pommade. La forme à 0,03% possède l'AMM chez l'enfant à partir de 2 ans dans les formes modérés à sévères de la DA depuis 1999. La forme à 0,1% est réservée à l'adulte. Il fait partie des « médicaments d'exception ». Il doit donc être prescrit sur une ordonnance d'exception et sa prescription est réservée aux dermatologues et pédiatres. Le Pimécrolimus sous forme de crème à 0,1% a obtenu une AMM européenne à partir de 2 ans mais il n'est pas commercialisé en France tandis qu'il l'est dans pratiquement tous les pays du monde. [3]

## **B. Mécanisme d'action**

Le Tacrolimus a une action immunosuppressive par inhibition de la calcineurine (dépendante de la calmoduline et de l'ion calcium) en se liant à une protéine cytoplasmique spécifique le FKBP (FK binding protein). La calcineurine étant nécessaire à l'activation des Lc, il s'en suit une diminution de production de cytokines (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF-alpha et IFN- $\gamma$ ) par les Lc quand ceux-ci sont stimulés par l'Ag. Il inhibe aussi la libération des médiateurs inflammatoires (comme l'histamine) des mastocytes, basophiles et éosinophiles. Il a une action ciblée spécifique et de ce fait, peu d'effets secondaires cutanés. [6 ; 88] Une étude a démontré que le Tacrolimus diminuait la colonisation bactérienne à *S. Aureus* en bloquant la prolifération de super-Ag activés par les toxines du Staphylocoque, ce qui diminuerait l'inflammation cutanée et par conséquent la colonisation bactérienne. [87]

Le mécanisme d'action du Pimécrolimus est similaire à celui du Tacrolimus mais sa lipophilicité est plus forte donc son passage systémique est plus faible. [88]

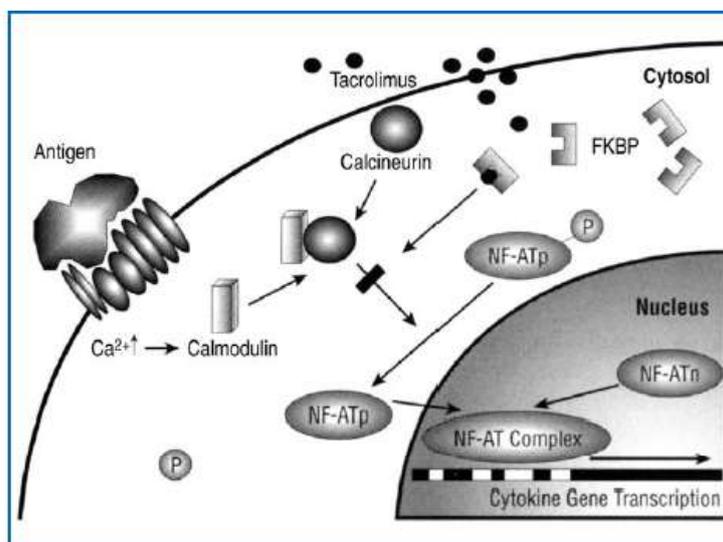


Figure 22 Mécanisme d'action des inhibiteurs de la calcineurine [88]

NF-AT = Nuclear factor of activated T-cells; FKBP = FK binding protein

Leur absorption systémique est minime car la faible partie absorbée est fortement métabolisée. [87] Il ne semble pas exister de métabolisme cutané. La pénétration du Tacrolimus sur peau normale est faible mais est multiplié par 7 sur une peau lésée. Leurs avantages sont qu'ils ont une bonne efficacité à court terme et une utilisation possible sur les zones fragilisées sans toxicité notable à court terme. [88]

## C. Indications

### 1. Tacrolimus

#### a. Traitement curatif

Le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain) a estimé que les effets bénéfiques du Tacrolimus étaient supérieurs à ses risques pour le traitement de la DA modéré à sévère. Celui-ci a donc recommandé la délivrance de l'AMM pour le Tacrolimus pommade. La commission européenne a délivré une AMM valide pour toute l'Union européenne le 28 février 2002 qui a été renouvelée en 2006.

Il est indiqué dans le traitement des poussées de la DA modérée à sévère de l'enfant de 2 ans et plus qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les DC, ou en cas de résistance ou de contre-indication à ces traitements. Mais il n'est plus remboursé dans cette indication, le SMR étant jugé insuffisant par l'avis de la commission de transparence du 20 novembre 2013. La DA sévère se définit comme dégradant la qualité de vie (prurit, troubles du sommeil, retentissement social) et cédant incomplètement à un traitement conventionnel bien conduit, récidivant rapidement (moins de 10 jours). [89]

Il réduit efficacement les signes et symptômes de la DA modérée à sévère dès la première semaine de traitement sans effet rebond à l'arrêt. [3]

Dans le traitement des poussées, l'efficacité clinique du Tacrolimus a été démontrée dans des études à court terme contre placebo ou contre DC de niveau faible à modéré. Elles montrent que le Tacrolimus topique réduit efficacement et rapidement ce type de poussées dès la première semaine. [71]

En ce qui concerne la prévention des récurrences, l'efficacité du Tacrolimus se maintient pendant l'année du traitement si le traitement est poursuivi.

Une étude avec un recul de quatre ans a montré son efficacité et sa tolérance. [3] Des études à long terme sont peu disponibles. [71]

Bien que le Tacrolimus soit supérieur au placebo dans les formes modérées à sévères, son rapport efficacité/effets indésirables ne peut être apprécié, dans l'attente des données de tolérance à long terme sur le risque carcinogène.

#### b. Traitement d'entretien

Il est également indiqué dans le traitement d'entretien de la DA modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par Tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères). [89]

En 2011, en France, la Commission de la transparence française a estimé que le SMR du Tacrolimus était insuffisant dans l'utilisation, autorisée début 2009, en prévention de nouvelles poussées d'eczéma atopique modéré à sévère. Il n'est donc plus remboursé dans cette indication. La commission a justifié sa décision « du fait de l'absence de comparaison à un traitement actif (DC), d'incertitudes sur la tolérance à long terme et de risques de mésusage ou de mauvaise observance mis en évidence dans une étude (...) ». Il y a donc eu un refus de remboursement du Tacrolimus dans la prévention des poussées d'eczéma atopique, en raison d'inquiétudes sur le risque de cancers. Le Tacrolimus dermique a une balance bénéfices-risques nettement défavorable dans cette indication et ce médicament est à bannir en usage à court et a fortiori long terme dans cette indication. Mais une étude montre qu'il est utilisé largement hors du cadre remboursable. [89 ; 90]

## 2. Pimécrolimus

Le Pimécrolimus non disponible en France et commercialisé dans les autres pays depuis 2002, est également rapidement efficace dans la DA légère à modérée où il améliore tous les paramètres cliniques de manière significative par rapport à l'excipient.

Appliqué deux fois par jour dès l'apparition des premières lésions, il s'est révélé plus efficace que l'excipient sur le nombre de poussées dans une étude. [71] Cependant, son efficacité est inférieure au valérate de bétaméthasone (activité forte) dans une étude. [6]

## D. Posologie

Le Tacrolimus doit être appliqué en fine couche sur les zones affectées de la peau et jamais de manière continue. [91] Il peut être utilisé sur toutes les parties du corps (le visage y compris paupières et les plis) car il n'induit pas d'atrophie cutanée à l'exception des muqueuses. Il ne faut pas l'appliquer sous pansement occlusif. [3 ; 71]



En cas d'infection cutanée, un traitement antibiotique est nécessaire avant l'instauration de l'IC. [6]

### **1. Traitement d'attaque**

Il peut être utilisé en cure courte et sont administrés à raison de deux applications par jour pendant trois semaines maximum en traitement d'attaque sur toute la surface à traiter, jusqu'à disparition des lésions. En général, on obtient une amélioration après une semaine de traitement. Si aucune amélioration n'est observée en deux semaines, le médecin doit envisager d'autres options de traitements.

Au niveau de l'arrêt, selon certains auteurs, l'application doit être diminuée à une fois par jour jusqu'à ce que la peau soit propre. [91] Selon d'autres, un arrêt progressif n'est pas conseillé. [86]

### **2. Traitement d'entretien**

Un traitement d'entretien à raison de deux applications par semaine (le week-end) aux niveaux des zones de peau habituellement atteintes peut être proposé pour prévenir les poussées et en diminuer leur intensité. [3]

Nakahara et al. ont montré l'intérêt de la prescription d'un traitement séquentiel de Tacrolimus en relais avec les DC et sa supériorité par rapport à la prescription intermittente de DC seuls. [6]

## **E. Effets indésirables**

### **1. Tolérance à court terme**

La tolérance à court terme semble bonne. [71] Cependant, pour les deux molécules, les effets indésirables locaux les plus fréquents sont des sensations de brûlures, des érythèmes et un prurit (1 patient sur 10) au site de l'application qui sont le plus souvent modérés et transitoires (quelques jours).

Le risque d'infection bactérienne et virale n'est pas augmenté. Cependant, en ce qui concerne l'herpès (notamment la maladie de Kaposi-Juliusberg), des précautions et une surveillance doivent être mises en place (informations des risques de transmission, surveillance clinique et suspension du traitement en cas d'infection herpétique) [3 ; 6] même

si le risque de développer une surinfection herpétique ne semble pas supérieur par rapport aux DC. [92] D'autre part, des cas de *Molluscum contagiosum* ont été rapportés après utilisation des IC topiques après des applications au long cours sur des zones importantes. Ces lésions sont arrondies, de petite taille, ombiliquées, non érythémateuses, prurigineuses, sur fond de peau saine. [93] De plus, un cas d'impétigo à *Streptococcus* bêta hémolytique a été rapporté. Il est survenu chez une jeune fille traitée par du Tacrolimus 0.03% en pommade. L'impétigo était localisé exclusivement sur les zones traitées par cette pommade. [87]

Dans deux études randomisées, les malades appliquant le Tacrolimus avaient une incidence supérieure d'infection cutanée (varicelle, herpès cutané, molluscum contagiosum, folliculite et verrue), mais l'incidence globale des infections était inférieure à 5%. Il y avait trois cas de syndrome de Kaposi. Alan et al. n'ont pas mis en évidence d'augmentation de prévalence d'infection à court et long terme chez les malades traités par Tacrolimus 0.03% comparé au véhicule. [87]

Au niveau des effets indésirables systémiques, à court terme, dans la plupart des études, aucune anomalie biologique n'a été constatée et les taux plasmatiques de Tacrolimus, un mois après le début du traitement, sont inférieurs à celui de l'immunosuppression orale. [6]

## **2. Tolérance à long terme**

Ces nouveaux traitements ont une bonne tolérance à court terme, elle n'est pas encore bien connue à long terme. Il existe cependant des études de tolérance après plus de 4 ans d'utilisation. Il n'y a pas eu de retentissement systémique pour les deux produits. [6] Mais, à long terme, l'effet immunosuppresseur du traitement pourrait être responsable d'une éventuelle carcinogenèse. Ce risque de cancer cutané et de lymphome a été évoqué au début de son utilisation mais restait hypothétique. Les données expérimentales animales étaient rassurantes bien que parfois discordantes. In vitro, il n'y avait pas de carcinogenèse dans la majorité des tests hormis chez les souris albinos. Ce risque carcinogène existait toutefois pour les patients greffés prenant du Tacrolimus par voie orale à forte dose pendant plusieurs années. [92].

Avec le recul, des cas de tumeurs malignes, de lymphomes et cancers cutanés et autres affections malignes ont été rapportés chez quelques patients ayant eu recours à l'utilisation d'IC topiques. Des études épidémiologiques ont confirmé une augmentation du risque de lymphome chez les patients traités par les IC. Les médecins se doivent d'être vigilants sur l'utilisation de ce médicament ainsi qu'à la surveillance des patients pendant le traitement.

## **F. Recommandations de bon usage du Tacrolimus**

En attendant plus d'études sur l'utilisation au long cours, en janvier 2006, l'EMA (Agence Européenne pour l'évaluation des médicaments) et la FDA (Food and Drug Administration) ont émis une alerte pour restreindre fortement l'utilisation de ces IC :

- uniquement à l'initiative de médecin ayant de l'expérience dans le domaine (dermatologue et pédiatre) et uniquement pour les DA résistantes. [94]
- pas d'utilisation en première intention ni continue, ni chronique, et restriction chez l'enfant de moins de deux ans et les patients immunodéprimés. [91]

En mai 2012, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en accord avec l'EMA (European Medicines Agency) et les laboratoires Astellas, a émis des recommandations importantes pour le bon usage du Protopic® afin de minimiser les risques de carcinogenèse.

<b>SITUATIONS CLINIQUES</b>		<b>RECOMMANDATIONS DE BON USAGE</b>
<b>INDICATION</b>		DA modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les DC
<b>AGE</b>		Pas d'utilisation avant deux ans
<b>LESIONS MALIGNES OU PRECANCEREUSES</b>		Pas d'application sur des lésions considérées comme étant potentiellement malignes ou précancéreuses
<b>MODALITE DE PRESCRIPTION DU TRAITEMENT D'ATTAQUE</b>		Application deux fois par jour Pas d'application au long cours en continu Si aucune amélioration après deux semaines de traitement, un autre traitement devra être envisagé.
<b>MODALITE DE PRESCRIPTION DU TRAITEMENT D'ENTRETIEN</b>		Application deux fois par semaine Surveillance du patient afin de déterminer sa réponse au traitement Evaluation de la nécessité de poursuivre le traitement  Au-delà de 12 mois, chez les enfants de 2 à 16 ans, interruption du traitement par le médecin pour l'estimation du rapport bénéfice/risque individuel d'une poursuite de traitement
<b>LYMPHADENOPATHIE</b>	<b>Si présente à l'instauration du traitement</b>	Doit être examinée et surveillée
	<b>Apparition pendant le traitement au Tacrolimus</b>	Doit être surveillée jusqu'à disparition complète
	<b>Recherche de l'étiologie</b>	Si absence d'étiologie précise, ou si mononucléose infectieuse aigüe Arrêt du Tacrolimus devra être envisagé
<b>IMMUNOSUPPRESSION</b>	<b>Déficit immunitaire congénital ou acquis</b>	Pas d'utilisation
	<b>Patients sous traitement entraînant une immunosuppression</b>	Pas d'utilisation

<b>EXPOSITION SOLAIRE</b>	<b>Exposition solaire, aux UV en solarium, aux UVB et UVA en association avec les psoralènes (PUVA-thérapie)</b>	<p>Potentiel photocarcinogène</p> <p>Association à des expositions solaires et à une photothérapie est déconseillée</p> <p>Dans le cas échéant, recommandation par les professionnels de santé d'une protection solaire appropriée d'indice 50</p>
<b>INFECTIONS CUTANÉES AVANT INSTAURATION DU TRAITEMENT</b>		Mise en place d'un traitement antibiotique avant le commencement du traitement
<b>HERPES VIRUS</b>	<b>Infection herpétique évolutive</b>	Contre-indication transitoire à l'application d'IC
	<b>Antécédents d'herpès récurrent, de syndrome de Kaposi-Juliusberg</b>	Des précautions doivent être prises
	<b>Contact avec une personne porteuse du virus herpétique</b>	Eviter le contact
<b>VACCINATION</b>		<p>Pas de contre-indication pendant le traitement</p> <p>Pas d'inhibition de l'effet des vaccinations pratiquées</p>
<b>HYPERSENSIBILITE A LA MOLECULE OU AUX EXCIPIENTS</b>		Pas d'utilisation

[6 ; 71 ; 86 ; 90 ; 91 ; 95]

## **G. Comparaison inhibiteur de la calcineurine et dermocorticoïde**

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont été réalisées et résumées de manière synthétique :

<b>COMPARAISON DC ET IC</b>	
<b>EFFICACITE</b>	Le Tracrolimus 0.03% est moins efficace qu'un DC d'activité forte (essai réalisé chez l'adulte). Le Pimécrolimus 1% est moins efficace qu'un DC d'activité modérée à forte (essai réalisé chez l'adulte). <b>[54]</b>
<b>TOLERANCE A COURT TERME</b>	La tolérance locale des IC à court terme est inférieure à celle des DC, avec un effet irritant responsable de brûlures. <b>[81]</b>
<b>TOLERANCE A LONG TERME</b>	La tolérance des IC à long terme reste controversée, ces molécules sont immunosuppressives et le risque de lymphome cutané ne peut être exclu. <b>[81]</b>
<b>COMPLICATIONS</b>	Les complications infectieuses ne semblent pas plus importantes avec les IC qu'avec les DC. <b>[81]</b>
<b>CONCLUSIONS</b>	En l'absence de données suffisantes concernant l'activité et la tolérance en particulier chez l'enfant, les DC restent le traitement de première intention de la poussée de DA. <b>[81]</b>

25 études randomisées, contrôlées, incluant 6897 patients évaluant l'efficacité et/ou la sécurité de l'administration d'une dose thérapeutique de Pimécrolimus ou de Tacrolimus versus placebo ou autre traitement actif ont été sélectionnées. Onze études évaluant le Pimécrolimus ont inclus 437 nourrissons, 1222 enfants (2 à 16 ans) atteints d'eczéma atopique de sévérité variable. Quatorze études évaluant le Tacrolimus ont inclus 1497 enfants (2 à 16 ans) présentant un eczéma modéré à sévère. Une étude évaluant Pimécrolimus et Tacrolimus a inclus 141 enfants souffrant d'eczéma atopique modéré.

Les auteurs ont conclu que les deux IC sont plus efficaces que le placebo, mais qu'en raison de l'absence d'études aux long cours, leur plus-value par rapport aux DC n'est pas claire. Le Tacrolimus 0.03% paraît plus efficace que les DC faibles et peut être utile pour le traitement au long cours de formes résistantes de DA ou à des endroits sensibles aux effets indésirables comme le visage des DC puissants. Cependant, le Pimécrolimus manque de comparaison avec les DC faibles, et semble moins efficace que les DC puissants donc son utilité clinique reste imprécise, malgré ses indications identiques au Tacrolimus. L'utilité des IC en cas d'échec des DC est également incertaine et semble provoquer davantage d'irritations cutanées que les DC. Aucune différence n'est montrée en termes de nombres d'infections provoquées par le traitement. Les auteurs ne disposaient pas suffisamment d'études au long cours sur le risque des critères de jugements cliniques pertinents tels que rechute, qualité de vie, effets indésirables, et évaluant le coût du traitement. **[94]**

### **III. Antihistaminiques oraux**

L'enquête de pratique nationale montre que les médecins prescrivent des anti-histaminiques oraux (anti-H<sub>1</sub>) dans la DA à la phase aiguë. Cependant, les antihistaminiques oraux n'ont pas d'AMM dans la DA et ont uniquement un rôle d'adjuvant mineur pour le traitement du prurit. En effet l'histamine n'est pas seule responsable du prurit. [3 ; 92] La prescription d'anti-H<sub>1</sub> en phase aiguë ne doit pas être systématique, elle peut s'envisager en cas de prurit important et sur des durées courtes. [71] Ils n'ont pas d'intérêt au long cours en prévention des poussées de DA. [3] Peu d'études ont été réalisées sur leur efficacité clinique. Deux études de phase 1 montrent une efficacité modérée, rapide, mais transitoire, limitée à deux semaines. Cependant, les résultats cliniques entre les anti-H<sub>1</sub> non sédatifs de deuxième génération (Aérius® Desloratadine, etc...) et les anti-H<sub>1</sub> sédatifs (Primalan® Méquitazine, etc..) de première génération sont comparables. Il n'y a donc pas de différence d'efficacité entre ces deux classes. [6] Ce sont principalement ceux de 1<sup>e</sup> génération qui sont utilisés de manière non systématique à titre d'appoint pendant quelques jours, en phase aiguë de la maladie, pour diminuer le prurit et les réveils nocturnes du fait de leur effet sédatif. L'administration se fait le soir. [92] Les anti-H<sub>1</sub> locaux n'ont pas leur place et sont contre-indiqués dans la prise en charge la DA car ils sont pourvoyeur de sensibilisation de contact parfois sévères. [6]

### **IV. Emollients/Préparations magistrales**

Les émollissants font partie des traitements adjuvants de la DA et sont le traitement de fond et d'entretien de référence de celle-ci. Ils ont un rôle prédominant en période de rémission et peuvent aussi être utilisés à la phase aiguë et sont destinés aux zones de xérose. Mais, en peau lésée des réactions d'intolérance locale sont possibles. Ils sont utilisés dans le but de restaurer la fonction barrière cutanée de la peau et de lutter contre la xérose persistante. [71] Les émollissants semblent montrer un effet d'épargne des DC et un effet de prévention des poussées. [85] Si le traitement émollissant est bien conduit, il peut permettre de minimiser, voire de faire disparaître les lésions d'eczéma avec une consommation minimale de DC ou d'IC. [6]

Les effets bénéfiques peu étudiés mais constatés sont :

- l'apport d'un film lipidique protecteur à l'épiderme altéré par des lacunes d'origine génétique
- la limitation de l'utilisation de DC
- l'opposition à la perte insensible en eau
- l'apport d'un confort vis-à-vis des tiraillements de la peau
- la limitation de la colonisation bactérienne et la perméabilité aux allergènes. [85]

Les modalités d'utilisation sont :

- le choix d'émulsions « eau dans huile » ou pommades sur les zones épaisses et lichénifiées, et « huile dans eau » ou crèmes sur les zones moins sèches et plus fragiles
- l'utilisation quotidienne ou en relai des DC
- la nécessité d'apprendre aux parents ou aux enfants à faire la différence entre zones sèches ou chronique où s'appliquent l'émollissant, et les zones inflammatoires où s'appliquent les DC. [71]

Voici des exemples d'émollissants : Exomega® (A-Derma), Topyalise® (SVR), Trixera® Xeracalm A.D® (Avène), Lipikar® (La Roche Posay), Atopiclair® (Sinclair) [3 ; 6]

Les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une formulation d'émollient plutôt qu'une autre, une durée d'utilisation courte ou prolongée et une application unique ou pluriquotidienne. [71] Ils doivent tout de même être utilisés de préférence de manière biquotidienne et à chaque fois que la peau est en contact avec l'eau. Leur application doit être augmentée par temps sec et froid. Les quantités appliquées doivent être importantes pour un effet adjuvant sur le traitement de fond de la DA (250 mL par semaine pour un enfant de 2 ans).

Leur efficacité sur la xérose est démontrée et leur tolérance est habituellement bonne mais des sensations de brûlure, de prurit, de rougeur peuvent apparaître lors de l'application. Ces effets justifient un changement d'émollient et éventuellement une enquête allergologique de tolérance. Une sensibilisation à leur composant (lanoline, parfums, etc....) doit être évoquée en cas d'exacerbation de l'inflammation après application. C'est pourquoi, on évite les produits avec du parfum et des conservateurs. [3 ; 6 ; 85]

Plusieurs formes galéniques plus ou moins fluides sont disponibles selon les préférences du patient. Le type d'hydratant utilisé dépend du niveau de sécheresse qui est plus important l'hiver que l'été. En effet, l'hiver, les cérats, les cold-creams et les cosmétiques épais sont plus efficaces que les crèmes et les laits qui sont plus faciles à appliquer mais plutôt conseillés l'été. Les émulsions eau dans huile sont d'effet plus durable. L'association des céramides, cholestérol, et acide gras insaturé mène au mieux le film hydrolipidique déficient.

[6]

Le jury de la conférence de consensus de 2004 souhaitait que plusieurs produits commerciaux remboursés ou peu coûteux soient mis à la disposition du patient. En effet, le coût des émollients avec une bonne rémanence est souvent un obstacle à leur prescription par les médecins et leur conseil en pharmacie.



A l'heure actuelle en France, seul le Dexeryl® (glycérol, vaseline, paraffine) en tube de 250 grammes, qui a peu de rémanence sur les peaux atopiques, est remboursé par la sécurité sociale à hauteur de 15% et reste très prescrite par les médecins de ville et son remboursement s'effectue encore par la sécurité sociale

Selon la commission de transparence, le service médical rendu de Dexeryl® est faible dans l'indication « traitement d'appoint des états de sécheresse cutanées de certaines dermatoses telles que la dermatite atopique » et le rapport bénéfice risque reste moyen. [88]

Quelques préparations magistrales peuvent être remboursées avec la mention « préparation magistrale à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles ». [71]

Voici l'exemple d'une préparation magistrale :

*Sulfate de cuivre 0,06 g*  
*Sulfate de zinc 0,80 g*  
*Oxyde de zinc 3,20 g*  
*Eau 10 g*  
*Cold cream 40 g*

Szczepanowska et al. ont montré l'intérêt de l'utilisation des émoullients dans le traitement de la DA au cours d'un étude comparative portant sur 52 enfants âgés de deux à douze ans répartis de manière randomisée en deux groupes de 26 patients, les uns utilisant un émoullient et les autres non, parallèlement à l'application une fois par jour chez tous les malades de DC de classe II pendant deux semaines. Le suivi s'est fait sur l'évolution du score EASI après 14,21 et 28 jours. Dans tous les cas, le traitement suivi a apporté un bénéfice significatif mais la xérose cutanée était nettement améliorée et le prurit avait tendance à être plus rapidement soulagé dans le groupe traité par un émoullient par rapport à un autre groupe. L'amélioration de l'eczéma s'est maintenue pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'émoullient dans le groupe traité par émoullient, alors que dans l'autre groupe la récurrence fut plus rapide. Le recours aux émoullients a donc eu un effet bénéfique confirmé sur la xérose cutanée et le prurit. [96]

## **V. Antiseptiques et antibiotiques locaux et systémiques**

Comme vu précédemment, les enfants atteints de DA sont porteurs de *S. aureus* sur les lésions cutanées et en peau saine. Il faut différencier le portage habituel d'une authentique surinfection. Les critères d'une surinfection ont été abordés au chapitre « Complications ».

Dans l'étude de pratique professionnelle, les antiseptiques locaux et antibiotiques locaux et oraux sont largement prescrits lors des poussées de DA. Les antibiotiques topiques et les antiseptiques réduisent le portage du staphylocoque mais ne modifient pas les paramètres cliniques d'eczéma à l'inverse des DC. Selon un accord professionnel, en dehors d'une surinfection bactérienne patente des lésions, il n'y a pas lieu d'utiliser des antibiotiques locaux ou systémiques, ni des antiseptiques. [3 ; 6 ; 71]

En cas de nécessité, on utilise préférentiellement une antibiothérapie orale, les macrolides sont recommandés (Josacine® Josamycine). [80] On peut utiliser comme traitement local l'acide fusidique (Fucidine®) à raison d'une ou deux fois par jour après nettoyage de la surface infectée en évitant l'application en couche épaisse et en limitant le traitement à une semaine. Il vaut mieux éviter une antibiothérapie topique prolongée pour éviter le risque de survenue de résistance à cet antibiotique. [92]

## **VI. Traitement d'exception**

Ces traitements ne sont pas des traitements de première intention et sont réservés aux formes graves (nombre et gravité des poussées retentissement organique (cassure staturo-pondérale, insomnie...) et retentissement psychologique, sur la QDV de l'enfant et de la famille). Il est essentiel, avant leur mise en place, de s'assurer que la prise en charge de la maladie est optimale c'est-à-dire que les traitements prescrits auparavant ont été compris et correctement appliqués avec un degré d'observance correct, qu'une enquête allergologique a été faite et que les mesures d'évictions éventuelles des facteurs aggravants ont bien été

prises. [3] L'enfant et les parents doivent être avertis oralement et par écrit des dangers de ces traitements. [71]

## **A. Photothérapie**

L'amélioration estivale de la DA est à l'origine de cette indication. La photothérapie ne peut être réalisée que chez des dermatologues ayant un matériel adapté avec une extrême prudence. Chez l'enfant, dans le traitement d'une DA sévère et à partir de l'âge de 8-10 ans, et entre deux phases aiguës (tolérance médiocre en phase aiguë), les photothérapies utilisables sont les UVA-UVB, les UVB à spectre étroit (UVB TL01). Elles sont efficaces et bien tolérées à court terme mais le risque au long cours n'est pas encore connu.

La photothérapie UVB est recommandée en France du fait de son efficacité, sa tolérance à court terme, peu mutagène et peu cancérogène du fait de l'absence de prise du psoralène.

La nécessité de deux à trois séances par semaine et la faible densité des cabines équipées en lampe UVB ou UVB spectre étroit en France, leur répartition inégale en France, leur éloignement du domicile, font que cette thérapie est difficilement réalisable et rarement prescrite. Elle a peu d'indication en phase aiguë car sa tolérance est médiocre. [3 ; 71]



Dans une étude, une série de 21 enfants ont été traités par UVAB avec environ 2/3 de bons résultats et des effets secondaires minimes. Dans une autre étude, une série de 40 enfants a été traitée par UVB spectre étroit avec de bons ou très bons résultats et des effets indésirables modérés. [71]

## **B. Ciclosporine**



La Ciclosporine (Néoral®) n'a pas d'AMM chez l'enfant atteint de DA et ne dispose que d'une AMM dans la DA sévère de l'adulte. [3 ; 8]

La ciclosporine per os à raison de 5 mg/kg/j, a une place dans le traitement de la DA sévère de l'enfant mais en respectant des règles strictes de prescription. Sa prescription initiale est réservée au milieu hospitalier par un médecin habitué à l'utilisation de cette molécule.

Il est important de rappeler aux parents que ce traitement n'est pas curatif mais qu'il est mis en place pour aider à passer un cap difficile et dure 6 mois en général et pas plus d'un an en raison de ses effets indésirables importants (risques rénaux, hypertension artérielle). [71]

Quelques études chez l'enfant montrent des bons résultats avec un temps de traitement court (6 à 12 semaines), des rechutes précoces fréquentes et peu de rémissions prolongées après 6 mois.

Une étude randomisée ouverte compare deux modalités de traitement par ciclosporine : un traitement continu pendant 1 an ou des cures de 12 semaines renouvelées à chaque rechute pendant 1 an. Il existe une bonne efficacité dans les deux modalités. Il semble exister une supériorité du traitement continu sur la QDV. Les effets indésirables rapportés dans ces études ne semblent pas rares mais ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. [71]

## **C. Azathioprine**

Une seule étude rétrospective évalue l'intérêt de cette molécule dans la DA sévère de l'enfant chez 48 enfants. 41 enfants ont eu une réponse excellente ou bonne au traitement et 7 enfants n'ont pas répondu. Il n'y pas eu de neutropénie mais un cas possible d'hypersensibilité a été détecté. Ces données sont insuffisantes pour envisager son utilisation chez l'enfant en l'absence d'études complémentaires. De plus, il y a un risque de myélotoxicité avec cette molécule. [6 ; 71]

## **VII. Immunothérapie**

### **A. Immunoglobulines polyvalentes**

Le coût, les risques, la nécessité d'hospitalisations répétées ne permettent pas de préconiser ce traitement dans la DA de l'enfant malgré quelques résultats encourageants chez l'enfant. [71]

### **B. Anti-leucotriènes**

Une seule étude chez l'enfant a montré une diminution significative de la sévérité de la maladie mais sans modification de la surface atteinte ni amélioration de la qualité de vie. Ils ne sont pas un traitement de la DA sévère. Leur place en tant que traitement d'appoint de la DA modéré reste à préciser. [71]

### **C. Immunothérapie spécifique**

#### **1. Mécanisme d'action**

L'immunothérapie spécifique (ITS), le plus souvent appelée désensibilisation, consiste à administrer des doses progressive croissante d'allergène auquel le sujet est sensibilisé en quantité importante dans l'organisme afin d'entraîner une tolérance à cette allergène.

Sur le versant immunologique, l'immunothérapie spécifique provoque une augmentation précoce de la synthèse de l'IL-10 avec anergie des cellules T et réduction de la libération histaminique des basophiles. A plus long terme, les cytokines synthétisées sont modifiées, d'un profil Th2 vers un profil cytokinique Th1. [66]

Les résultats ont été décevants dans la désensibilisation spécifique des aéro-allergènes et mis à part quelques exceptions, cette thérapeutique n'a pas sa place dans l'indication de la DA et il n'existe pas à ce jour de technique de désensibilisation validée de la DA. [3 ; 67] Mais, l'ITS pourrait agir sur la marche atopique, en réduisant le risque de développer d'autres manifestations atopiques ou d'autres sensibilisations. [70]

#### **2. Pollen**

Des études sur un nombre de patients suffisant doivent être réalisées pour préciser l'intérêt de l'ITS aux pollens dans un sous-groupe de patients bien identifiés, c'est-à-dire ayant des exacerbations saisonnières de leur DA au cours des saisons polliniques. [68]

Selon une étude réalisée en 2001, l'ITS avec un extrait de pollen de bouleau dépigmenté et polymérisé apporte une amélioration significative des valeurs du SCORAD et du DLQI pour les patients adultes souffrant d'une DA modérée à sévère sensibilisés au pollen de bouleau. [97]

#### **3. Acariens**

Une étude suggère que l'ITS allergénique par voie injectable aux acariens domestiques est susceptible d'améliorer l'état cutané de patients adultes atteints de DA, et sensibilisés aux allergènes des acariens domestiques, sur un an de traitement et de réduire la consommation de DC. [68]

Pajno et al. ont traité par désensibilisation sublinguale aux acariens 56 enfants présentant une DA. Ils ont montré, après 18 mois de désensibilisation, un impact favorable sur l'évolution de la DA, significativement chez les enfants présentant une forme légère à modérée. [70]

Dans une étude ouverte non contrôlée et non randomisée sur 83 patients âgés de 3 à 60 ans, la SLIT (immunothérapie par voie sublinguale), avec des extraits d'acariens chez des patients présentant une DA d'intensité légère à modéré entraîne une diminution significative du SCORAD, un an après le début du traitement. Ce traitement par SLIT est très bien toléré et a entraîné une réduction progressive et significative des DC et des IS topiques. Les résultats de ce travail nécessitent des confirmations par de nouvelles études contrôlées afin de confirmer le bénéfice potentiel thérapeutique que semble apporter la SLIT dans la DA. [98]

## **D. A l'étude**

Les thérapeutiques expérimentales dans la DA sont :

- L'immunothérapie adaptative qui est l'immunothérapie spécifique d'allergène ciblant les Lc B et Lc T spécifiques d'allergènes.
  
- Les thérapies spécifiques du système immunitaire inné :
  - La supplémentation orale en vitamine D qui augmente la production de peptides antimicrobiens
  - Les inhibiteurs topiques de la protéase
  
- Les thérapies biologiques ciblant le système immunitaire adaptatif sont :
  - Les thérapies anti-IgE : Omalizumab
  - Les thérapies ciblant les Lc B : Rituximab
  - Les thérapies ciblant les Lc T : Alefacept, Efalizumab
  - Les thérapies ciblant la production des cytokines Th2
    - ✓ Les inhibiteurs du récepteur IL-4 : Pitakinra, Pascolizumab, REGN668
    - ✓ Les inhibiteurs d'IL-13
    - ✓ Les anti-IL-5 : Mepolizumab
    - ✓ Les anti-IL-31

Au niveau des thérapies ciblant les cytokines de la DA, les thérapies anti-IL-5 semblent les plus prometteuse.

- Les inhibiteurs du recrutement et de l'activation de Th2
    - ✓ Les thérapies ciblant la signalisation TSLP et OX40
  - Les thérapies ciblant la voie Th22 ou les Lc Th 22 (Anti-IL-22)
  - Les inhibiteurs de la voie Th17/IL-12/IL-23
    - ✓ Les antagonistes des cytokines et récepteurs IL-17 (Ixekinumab, Brodalumab, AIN457)
    - ✓ Les inhibiteurs d'IL-23 (MK-3222)
    - ✓ Les inhibiteurs de p40 (Ustekinumab)
  - La restauration de la balance entre la réponse Th1 et la réponse Th2 (administration d'IFN- $\gamma$ )
  - L'inhibition du récepteur d'IL-6 (Tocilizumab)
  - Les réactifs anti-TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab)
- 
- Les thérapies non biologiques ciblant le système immunitaire adaptatif sont :

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4 (Apremilast)
  - Les agonistes des PPAR- $\gamma$  (Thiazolidinediones)
  - Les inhibiteurs de chymase (SUN-C8257)
- Les potentiels futures cibles et thérapeutiques sont :
- Les inhibiteurs de la kinase JAK qui bloque la signalisation impliquée dans transduction du signal d'IL-4 (Tofacitinib, Ruxolitinib).
  - Les cytokines qui favorisent la différenciation et la survie des Lc T.
  - Les chimiokines qui augmentent dans la peau et le sang de patients atteints de DA (y compris CCL17/CARC et CCL22/MDC) [99]

## **VIII. Thérapie non retenue par la conférence de consensus de 2004**

### **A. Eau thermale : Crénothérapies et cures thermales**

#### **1. Cures thermales**

Les cures thermales sont très populaires en France où de nombreux centres existent.

Les trois principales spécialisées dans la DA sont : Avène-les-Bains, la Roche-Posay et Uriage-les-Bains. Les autres stations sont : La Bourboule, La Fumade-les-Bains, Molitg-les-Bains, Neyrac-les-Bains, Rochefort-sur-Mer, Saint-Christau et Saint-Gervais.

Les eaux thermales sont très différentes les unes des autres, tant au niveau propriétés physiques que chimiques (température, pH, propriétés osmotiques). Il n'y a pas d'arguments scientifiques pour les recommander en l'absence d'études démonstratives et elles n'ont pas fait preuve de leur efficacité. Elles ne sont pas validées par la conférence de consensus de 2004. Elles peuvent cependant aider transitoirement le patient et sa famille dans les formes chroniques et sévères et apporter un certain confort. Cet effet est très certainement plurifactoriel et on doit considérer la cure comme un moment privilégié entre le patient et sa famille pour une meilleure prise en charge de la maladie. [3 ; 6 ; 71]



## **2. Cure à Avène-les-bains :**

L'eau thermale d'Avène contient une large variété d'anions et de cations. La majorité des patients traités à la station d'Avène sont atteints de DA (47,1%). La cure est réalisée uniquement sur prescription médicale et dure 3 semaines. Elle consiste en des douches et bains quotidiens à l'eau thermale pendant 20 minutes à 32°C, des emmaillotages complets avec des émoullients, l'ingestion d'environ 1.5 litre d'eau d'Avène. De plus, il existe une prise en charge d'éducation thérapeutique (ET) pour les enfants et les parents. **[86]**

Une étude observationnelle épidémiologique et d'efficacité sur 2693 patients a montré l'évolution de la DA au cours des trois semaines de cure. Cette dernière était évaluée avec le SCORAD qui avait diminué en moyenne de 48.7% à la fin de la cure, la sévérité du prurit avait diminué de 41% et l'insomnie de 66%. **[100]**

Le centre d'hydrothérapie d'Avène-les-Bains a étudié l'impact d'une cure thermale de 3 semaines sur la QDV des enfants de moins de 16 ans atteints de DA et de leur famille, à court et à moyen terme. L'amélioration de la qualité de vie chez l'enfant basée sur l'échelle CDLQI était observée à 3 semaines, et maintenue à 3 et 6 mois après la fin de la cure thermale. De plus, un autre score utilisé chez les parents témoigne de l'amélioration de la qualité de vie des parents d'enfants atteints de DA du point de vue mentale à 3 semaines et maintenue à 3 et 6 mois après la cure. Ces deux arguments sont en faveur de l'efficacité à court et à moyen terme d'une cure d'hydrothérapie pour les enfants atteints de DA. **[101]**

Une autre étude a montré que les patients traités avec une cure thermale Avène avaient une DA plus sévère que le groupe contrôle n'ayant pas effectué de cure thermale et ayant reçu un traitement par émoullient seul, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes sur le nombre de rechutes, sur le nombre de jours d'application des DC, sur l'évolution du SCORAD. **[100]**

## **3. Eau thermale**



Une étude a montré que l'exposition au domicile à une eau dure en usage domestique et en boisson favorisait l'apparition d'une DA dans une population d'enfant d'écoles primaires.

Une autre étude japonaise a montré que les symptômes de la DA étaient améliorés quand les enfants buvaient une « eau de mer profonde ». **[102]**

Une étude ouverte, randomisée, intra-individuelle et multicentrique a été réalisée avec l'eau thermale d'Avène. Son but était d'évaluer l'efficacité de l'eau thermale d'Avène dans la DA légère de l'enfant à raison de deux applications par jour pendant 21 jours en association avec un émollient. Le traitement associant les deux produits a permis d'obtenir une amélioration plus importante sur l'érythème, la desquamation, le suintement, le prurit par rapport à l'émollient utilisé seul. 55% des investigateurs préféraient le traitement associant les deux produits par rapport aux émollients seuls. 37% jugeaient les deux traitements similaires. 8% préférait les émollients seuls.

L'eau thermale d'Avène apparaît donc comme un traitement adjuvant important associé à un émollient dans la DA. En effet l'eau thermale est capable de diminuer la production d'IL-4 sur culture de Lc B diminuant ainsi la production d'IgE par celui-ci.

De plus, des tests sur culture de Lc stimulés par des Ag révèlent une diminution des IFN- $\gamma$  et des IL-2 qui freinent la production d'IL-4. [102]

## **B. Médecines d'exercice particulier : Homéopathie/herbes chinoises/ phytothérapie**

De nombreux parents ont recours aux médecines parallèles car ils considèrent que les médecines conventionnelles ne sont pas suffisamment efficaces ou ils redoutent leurs effets indésirables. [71]

### **1. Homéopathie**



Les rares études en ce qui concerne l'homéopathie dans la DA sont contradictoires. La conférence de consensus de 2004 a estimé que l'absence de preuve scientifique ne permettait pas de conseiller l'homéopathie dans la DA. Elle est essayée par un très grand nombre de patients mais rarement de manière isolée. Aucun bénéfice ne peut lui être imputé. [3 ; 71]

Voici quelques exemples de traitements homéopathiques :

- En traitement de fond de l'allergie, on prendra *Histaminum 9 CH*, 3 granules au coucher, un jour sur deux.
- En cas de surinfection, la désinfection pourra être faite avec du *Calendula TM*, 30 gouttes dans  $\frac{1}{2}$  verre d'eau.
- Si les lésions sont vésiculeuses, on prendra *Rhus toxicodendron 7 CH* et *Rana Bufo 5 CH*, 3 granules au réveil, un jour de l'un, un jour de l'autre.
- Si les lésions sont suintantes et impétigineuses, on prendra :
  - *Graphites 7 CH*, 5 granules au réveil tous les trois jours.

- *Mezereum 5 CH*, 3 granules tous les jours.
- Si les lésions sont sèches, on prendra
  - *Sulfur 4 CH* et *Petroleum 7 CH*, 3 granules au réveil, un jour l'un et un jour l'autre.
  - *Arsenicum album 7 CH* et *Berberis 7 CH*, 3 granules vers 18 h, un jour l'un, un jour l'autre.

[103]

## 2. Herbes chinoises

Les herbes chinoises et la phytothérapie (millepertuis, camomille, réglisse, hamamélis, argousier..) ne sont pas recommandées dans la prise en charge de la DA en l'absence de preuves scientifiques validées de leurs efficacités. [3]

Les herbes chinoises englobent plusieurs dizaines de produits différents souvent en association, généralement par voie orale, plus rarement en topique ou en injectable.

L'utilisation de ces produits est commune en Orient, rare en France, et plus fréquente en Grande-Bretagne. Les effets indésirables rapportés vont des simples nausées à des complications plus graves (hépatite aigüe, néphropathie sévère, syndrome de Stevens-Johnson, cardiomyopathie dilatée, etc...). Ces données incitent à déconseiller leur utilisation dans la prise en charge de la DA. [71]

28 essais contrôlés randomisés, avec 2306 enfants et adultes, dont 4 ont comparé les herbes chinoises à un placebo, 22 à un traitement conventionnel et 2 comparaient les herbes chinoises par voie locale aux herbes chinoises par voie orale.

Deux études ont rapporté moins de démangeaisons dans les groupes prenant des herbes chinoises que dans les groupes témoins. Une étude de patients atteints de DA modéré à sévère qui avaient reçu une formule orale pendant 12 semaines avait rendu compte d'une amélioration de la QDV par rapport au groupe placebo.

Mais ces études semblent de mauvaise qualité et il y a des incohérences importantes entre les études de sorte qu'un quelconque effet positif doit être considéré avec prudence.

Une étude a rapporté un événement indésirable grave. Des événements indésirables mineurs ont été observés dans 24 études, notamment une élévation temporaire d'enzymes dans 3 cas, rapidement réversible après l'arrêt du traitement. Ces études n'ont pas trouvé de preuve concluante que les herbes chinoises administrées par voie orale ou appliquées sur la peau procuraient un bénéfice pour les enfants atteints de DA. [104]

## 3. Acupuncture

En raison de son absence de preuves scientifiques, de son caractère douloureux et de ses complications potentielles, l'acupuncture est déconseillée par le jury de la conférence de consensus. [71]

## C. Acides gras essentiels polyinsaturés à longue chaînes

La mise en évidence d'un déficit en delta $\delta$ 6 désaturase lors de la DA avec une altération du métabolisme de l'acide  $\gamma$ -linoléique et de l'acide arachidonique a conduit à la commercialisation de traitements oraux à base d'acide  $\gamma$ -linoléique ou d'huiles riches en AGPI-LC (acides gras essentiels polyinsaturés à longue chaînes) : oméga 6 (huile de bourrache, d'onagre, etc...) et oméga 3 (huile de poisson). [31] Selon la conférence de consensus, ils n'offrent pas de bénéfices évidents et les études de la littérature permettent

de conclure à une inactivité des AGPI-LC quelle que soit son origine et sa dose dans la DA. [71]

- Huile de bourrache et d'onagre :



La prise d'huile de bourrache ou d'onagre est une alternative au traitement conventionnel de la DA. En effet, ces huiles auraient des effets bénéfiques de par leur composition riche en acide  $\gamma$ -linoléique.

27 études (19 pour l'huile d'onagre, 8 pour l'huile de bourrache) composées de 1596 patients enfants et adultes souffrants de DA comparent ces huiles à un placebo, et aucune preuve n'a été apportée quant à l'amélioration de la DA avec ces huiles comparées à un placebo.

Dans la plupart des études, on retrouvait des effets indésirables légers et temporaires pour les deux huiles à type de céphalées temporaires, ou de maux d'estomac et diarrhée.

De plus, dans une étude, il existait un effet anticoagulant avec l'huile d'onagre. Il existe une précaution d'emploi avec la Warfarine Coumadine® et l'huile d'onagre car la prise de cette huile peut accroître les risques hémorragiques. Peu d'études parlent du risque de sa prise prolongée excepté un rapport (étude de cas) qui met en garde contre la prise prolongée d'huile d'onagre (plus d'un an) qui pourrait accroître le risque d'inflammation, de thrombose et d'immunosuppression en raison d'un ralentissement de l'accumulation d'huile d'onagre dans les tissus. Les études n'ont pas trouvé de preuve de nocivité à court terme dans l'utilisation d'huile d'onagre. [105]

## **D. Vitamines**

Deux études contrôlées et randomisées n'ont pas montré d'efficacité d'une supplémentation en vitamine E, B6 ou en sélénium dans le traitement de la DA. [71]

## **E. Probiotiques/ prébiotiques**

Les probiotiques sont définis comme « des micro-organismes vivants d'origine humaine capables de coloniser le tube digestif dont l'ingestion entraîne un effet bénéfique sur la santé ».

Ces produits sont en vente, associés à des prébiotiques (substances favorisant l'émergence d'une flore digestive tolérante). [80 ; 106]

Les probiotiques ont été proposés pour la DA de l'enfant sur la base de la théorie hygiéniste qui se fonde sur une relation inverse entre l'intensité de l'exposition microbienne et le risque de développer une DA. [6]

Les premiers essais d'utilisation des probiotiques pour traiter l'allergie ont été réalisés en 1994. [2]

### **1. Argument en faveur du rôle thérapeutique des probiotiques**

Les probiotiques peuvent contribuer à la thérapeutique anti-inflammatoire de la DA.

Plusieurs études ont confirmé que l'ingestion de produits laitiers fermentés pourrait influencer favorablement le cours de la maladie allergique.

Une étude finlandaise a pu montrer que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* chez les enfants améliorerait les symptômes de DA.

L'induction de cytokines « régulatrices » anti-inflammatoires comme IL-10 par le *L. Rhamnosus* in vivo chez l'homme a été démontré. [2]

Un meilleur contrôle de la DA a été obtenu par l'addition de *Bifidobacterium lactis* souche ou de *Lactobacillus* souche à une formule infantile extrêmement hydrolysée. [39]

Une autre étude montre que la prise de *Mycobacterium Vaccae* diminue le score lésionnel chez des patients porteurs d'une DA. [101]

### **2. Argument contre le rôle thérapeutique des probiotiques**

Cependant les effets curatifs vis-à-vis des manifestations cliniques d'une maladie allergique, n'ont pas été constamment retrouvés. [2]

Deux études ne montrent pas l'intérêt de la prise de probiotiques dans le traitement des poussées de la DA mais elles ont une méthodologie discutable. [71]

Régina Folster-Holtz et son équipe ont initié une étude randomisée multicentrique en double insu. Des enfants ont reçu des *L. Rhamnosus* ou un placebo pendant 8 semaines. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le SCORAD, la consommation de DC et d'anti-H<sub>1</sub>. Les auteurs concluent donc en l'inefficacité des probiotiques en curatif dans la DA. [37]

Selon la conférence de consensus, la prise de probiotique est une approche non recommandée et leur intérêt reste discutable dans le traitement de la DA. [6]

## **PARTIE III : PREVENTION ET PRISE EN CHARGE**

### **PSYCHOLOGIQUE**

Il est possible d'améliorer la prise en charge des patients atteints de DA grâce à une prévention tout d'abord primaire afin de limiter la survenue de cette maladie, puis secondaire quand la maladie est présente, et grâce à l'ET réalisée par les professionnels de santé dont le pharmacien est l'un des acteurs principaux et aux écoles de l'atopie de plus en plus développées en France.

Les professionnels de santé doivent être capables d'apporter des informations aux patients, de répondre aux questions concernant la prise en charge de la maladie afin d'améliorer sa qualité de vie et d'obtenir une meilleure observance aux traitements locaux parfois tant redoutés par les parents. Le pharmacien a un rôle important à jouer dans cette démarche par l'intermédiaire d'une dispensation optimale et en fournissant aux patients et à sa famille des conseils adaptés. Il est notamment important de mettre en place une ET de façon optimale.

#### **I. Prévention de la dermatite atopique**

La prise en charge de la DA ne repose pas seulement sur la délivrance des traitements médicamenteux. Il s'agit de développer des stratégies de prévention pour les personnes à risque (prévention primaire), mais également pour les individus présentant une atopie nouvellement diagnostiquée (prévention secondaire). Nous allons aborder parmi tous les actes de prévention, ceux qui peuvent être réalisés à l'officine. [85]

##### **A. Prévention primaire**

La prévention primaire consiste en l'éviction des facteurs de risque de déclenchement d'une DA chez les nourrissons à risque avant même l'apparition de la maladie. [71]

D'une manière générale, cette prévention repose sur plusieurs impératifs :

- La détection des nourrissons à risque ;
- L'efficacité des stratégies d'intervention proposées, classées selon leur niveau de preuve;
- L'adhésion au concept de prévention d'un risque et d'une bonne observance du programme de prévention défini ;
- L'absence d'effets secondaires ;
- Un bon rapport coût/efficacité.

Le pharmacien a pleinement son rôle à jouer dans cette démarche de prévention.

##### **1. Détection des nourrissons à risque atopique**

Ces mesures de prévention primaire s'adressent uniquement aux enfants prédisposés à développer une maladie atopique. [50]

Pour dépister des enfants à risque, l'analyse des antécédents familiaux est plus simple et plus efficace que la recherche de marqueurs biologiques comme l'élévation des IgE du cordon ou la détection précoce d'IgE de l'œuf. Ce dépistage par un simple interrogatoire familial constitue la base des recommandations du Comité de nutrition de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP), du Comité sur les formules hypoallergéniques de la Société

Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique Pédiatrique (Espaci) et du Comité de nutrition de la Société européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (Espghan), ainsi que du Comité Australien d'Immunologie Clinique et d'Allergologie (Ascia). [51]

Selon l'Espghan, l'Espaci et l'Ascia australien et le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie, pour définir un nourrisson à risque de DA, il faut qu'il y ait l'existence d'antécédents familiaux d'allergie avérée chez au moins un des parents au premier degré (père, mère, frère ou sœur).

L'AAP recommande pour définir un nourrisson à risque de DA, de retenir la présence d'allergie chez au moins deux parents du premier degré. [51]

## **2. Mesures de prévention primaire applicables à la mère**

### **a. Prévention pendant la grossesse**

La modalité de prévention de l'allergie la plus réalisable est la réduction de la charge allergénique qui peut débuter dès la vie utérine. [51] En effet, en évitant le contact précoce pendant la grossesse avec certains allergènes, la survenue de l'allergie pourrait être évitée. [77] Une prévention in-utéro peut donc être envisagée. Cependant les études ne retrouvent pas ce bénéfice en prévention primaire. [51]

L'éviction du lait de vache et de l'œuf de l'alimentation de la femme pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse ne modifie pas la prévalence de la DA du nourrisson ni sa sensibilisation au lait de vache à six mois s'il s'agit de la seule mesure préventive adoptée. Cette éviction a même des effets délétères sur la prise de poids maternelle pendant la grossesse. [51]

Dans une étude, les régimes alimentaires de la mère pendant la grossesse (suppression du lait, des œufs et du poisson) avaient pour objectif d'intervenir ainsi sur les facteurs environnementaux les plus précoces ; mais aucun effet protecteur vis-à-vis de la DA n'a été démontré. [77]

Kramer et Kakuma ont analysé les études randomisées comparant l'effet d'un régime d'exclusion chez la femme pendant la grossesse et/ou l'allaitement sur la prévention de la DA. Quatre études suggèrent qu'il n'y a aucun effet du régime d'éviction de la mère pendant la grossesse sur la DA de l'enfant à 12 et 18 mois. L'effet du régime pendant l'allaitement est moins clair, les auteurs concluent à la nécessité d'autres études. [39]

Vince et al. montrent que les taux d'ovalbumine dans le sang de la mère et dans le lait maternel sont indépendants du statut atopique de la mère et de la consommation d'œuf de la mère. En effet, il n'existe pas de différence entre les mères consommant des œufs régulièrement, celles consommant des aliments à base d'œuf ou celles subissant une éviction stricte de l'œuf. Cette étude suggère donc que les régimes d'éviction de la mère sont illusoire et n'empêchent pas une exposition des nouveau-nés, probablement suite à des expositions maternelles occultes. [15]

## b. Prévention pendant l'allaitement

### i. Arguments en faveur du rôle préventif des régimes d'éviction pendant l'allaitement

Plusieurs études ont analysé l'effet préventif du régime maternel pendant l'allaitement au sein dans la prévention de la maladie allergique. Une méta-analyse de ces études a conclu à un effet préventif du régime maternel (exclusion de l'œuf, du lait de cache et du poisson, du soja et de l'arachide) sur la DA. **[51]**

Selon Kramer et Kakuma, l'effet du régime pendant l'allaitement est moins clair, il semble que certains régimes d'exclusion pourraient réduire le risque de DA, mais les auteurs concluent à la nécessité d'autres études. **[39]**

Le nourrisson dont les mères ont exclu les œufs, le lait et le poisson pendant l'allaitement présentait moins de DA et d'AA à l'âge de 18 mois. **[39]**

Une étude menée par Zeiger et al. montre que la prévalence de la DA et d'AA dans le groupe dont la mère a éliminé les œufs, le lait et l'arachide pendant l'allaitement était réduite au cours des deux premières années de vie par rapport au groupe témoin. Toutefois cette différence de prévalence n'était pas significative après deux ans. Pour ces investigateurs, l'éviction d'allergènes alimentaires chez la mère et le nourrisson réduit le risque de DA dans les premières années de vie. **[39]**

### ii. Arguments contre le rôle préventif des régimes d'éviction pendant l'allaitement

Dans une étude allemande non randomisée, les nourrissons à risque de DA n'ont pas montré de diminution de fréquence d'eczéma et de sensibilisation à l'œuf et au lait malgré un régime d'éviction de ces deux aliments chez la mère au cours du 3<sup>e</sup> trimestre et de l'allaitement. **[51]**

Une autre étude de cas témoins, menée au Royaume-Uni, a montré que les enfants à risque atopique dont les mères avaient évité les allergènes alimentaires, développaient plus d'eczéma et de sensibilisation de 6 à 18 mois. **[51]**

## c. Recommandations pendant grossesse et allaitement

Dans l'état actuel des choses, il n'y a pas d'arguments scientifiques pour proposer un régime aux mères désirant allaiter un enfant à risque allergique. **[50]** Les Comités Européens de Nutrition et d'Allergologie Pédiatrique, se basant sur les biais méthodologiques de deux études positives et du manque de résultats de deux autres, ne recommandent pas de régime d'éviction au cours de l'allaitement. Cependant, le régime d'exclusion des trophoallergènes majeurs de la mère pendant l'allaitement, potentiellement transmis par le lait de mère, doit être discuté au cas par cas en fonction des antécédents particuliers d'AA pendant l'allaitement dans la fratrie. Il est donc raisonnable de n'envisager une éviction alimentaire qu'après analyse précise des circonstances familiales individuelles. **[51]**

Selon la conférence de consensus, les régimes d'éviction chez la femme enceinte dans le but de prévenir l'apparition de DA chez le nourrisson, sont difficiles à suivre, et n'ont pas

prouvé leur efficacité. Il n'y a pas d'indication à un régime particulier chez la femme enceinte pour prévenir la survenue d'une DA chez le nourrisson. [71]

L'AAP utilise les résultats des méta-analyses pour recommander l'élimination, chez la mère d'enfants à risque tant au cours de la grossesse qu'au cours de l'allaitement, de l'arachide et des noix et pour envisager celle des œufs, du lait, du poisson et d'autres allergènes au cours de l'allaitement des enfants à risque. L'Espaci, l'Espghan et l'Ascia recommandent aussi de s'abstenir de tout régime d'éviction pendant la grossesse, à l'exception de l'arachide. L'arachide étant un aliment nutritionnellement non indispensable, son éviction semble raisonnable et sans conséquence nutritionnelle. [51]

Sur la base d'une revue générale de la littérature des 20 dernières années, Salvatore et al. concluent que :

- mis à part une éviction du tabac pendant la grossesse, les autres mesures d'éviction proposées pour la mère n'ont pas fait preuve de leur efficacité.
- le développement de l'allergie dépend de facteurs prénataux, mais aussi de facteurs périnataux, et postnataux, surtout pendant les premières années de vie. Toutes mesures prénatales à visée préventive, ne doivent être conçues que dans le cadre plus large de mesures périnatales et postnatales,
- parmi les mesures dont l'efficacité préventive semble hautement probable, l'une des plus aisées à mettre en œuvre paraît être la supplémentation maternelle par des probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement maternel, éventuellement associée à une supplémentation directe du nouveau-né et du nourrisson. [15]

### **3. Mesures de prévention primaire applicables au nourrisson**

#### **a. Pneumallergènes**

La prévention primaire de la DA en ce qui concerne les pneumallergènes semble impossible. [86] Des mesures concernant l'éviction précoce des pneumallergènes ont été évaluées, les résultats ne permettent pas de proposer des mesures d'éviction systématiques. Il semblerait cependant que le niveau d'exposition aux pneumallergènes et le rythme de contacts (continu ou discontinu) puissent déterminer l'apparition ou non d'une allergie. [77]

#### **b. Tabagisme passif**

Le tabagisme passif a un rôle néfaste. Cette réalité est objectivée par la présence de nicotine salivaire ou urinaire chez les enfants de parents fumeurs. Le tabagisme passif pendant la grossesse et chez le nouveau-né augmente le risque pour l'enfant d'être allergique en dehors de toute prédisposition atopique. De plus, l'exposition au tabac altère les fonctions respiratoires et favorise les épisodes de sifflements chez le tout petit. [77]

#### **c. Utilisation d'émollients**

Il n'existe actuellement pas de preuve concrète de l'efficacité de l'utilisation des émollients en prévention primaire de la DA.

Chez les nourrissons à risque de développer une DA, une étude américaine semble montrer que l'application journalière d'émollient en prévention primaire associé à une hygiène adaptée réduit l'incidence de l'apparition de la DA durant les 24 premiers mois de vie.

Même si le manque de groupe contrôle et la faiblesse des effectifs de cette étude pilote peuvent être déplorés, il est primordial de conseiller chez ces enfants à risque l'application d'une crème émolliente quotidiennement, sans parfum et sans conservateur. [85]

#### d. Animaux de compagnie

L'éviction des chats dans la prévention primaire de la DA a été confirmée dans une population de DA associée à des polymorphismes de la FLG. [78] Mais, les études ne permettent pas de conclure véritablement à la responsabilité de la présence d'un animal domestique dans la survenue d'une DA chez l'enfant. Cependant, les experts de l'ANAES suggèrent d'éviter l'acquisition d'un animal domestique en particulier les chats chez les nourrissons à risque atopique. [71]

#### e. Alimentation du nourrisson

##### i. L'allaitement du nourrisson

Le rôle préventif de l'allaitement maternel dans la DA est sujet à controverse. De nombreuses publications existent sur le sujet. Elles sont différentes en termes de protocoles d'étude, de critère d'analyse, de populations ciblées, de qualité, d'importance et de durée d'allaitement au sein, entretenant un débat sur l'effet suppressor, retardant ou aggravant de l'allaitement au sein sur la DA. [51 ; 52]

Les différences dans les études analysant l'intérêt de l'allaitement maternel dans la prévention des manifestations atopiques et de la DA, sont dues au fait que :

- Le lait maternel est un aliment complexe et non uniforme dont la composition varie d'une femme à l'autre et également en fonction de la durée de l'allaitement, et l'exclusivité ou non de l'allaitement. [39]
- Les biais méthodologiques de recrutement (nombre réduit de patients, critères diagnostiques mal précisés, groupes non homogènes, l'âge d'observation, les habitudes de vie différentes selon les pays...) sont discordants d'une étude à l'autre. [52]
- Les études sont difficilement comparables quant aux populations étudiées (atopique ou non), la durée de suivi, de mesures environnementales associées ou non. [50]
- De plus, le choix d'allaiter est plus fréquent dans les familles à risque allergique. [51]

Les études doivent donc être plus précises et tenir compte du statut atopique de la mère et de la composition de son lait et de ses modifications selon la durée de l'allaitement. [39]

##### a Composition du lait maternel

Il contient des IgA, des cytokines, des TGF- $\beta$ , et des AGPI-LC qui pourraient jouer un rôle important dans la survenue de la DA. [50]

Plusieurs études ont montré qu'il pourrait y avoir un effet protecteur sur la DA et un rôle physiologique dans l'acquisition de la tolérance orale de la présence dans le colostrum de taux élevés d'IgA dirigés contre les protéines alimentaires. Cet effet protecteur a été retrouvé par certains auteurs pour le lait de femme mature mais n'a pas été confirmé par d'autres. [51] Au contraire, un faible taux d'IgA favoriserait l'apparition d'une AA. [39]

Le TGF- $\beta$  intervient dans les mécanismes de tolérance orale et la production d'IgA. [51] Dans un suivi prospectif de 47 enfants à risque atopique et allaités, Kalliomaki M. et al. concluaient que :

- Les concentrations de TGF- $\beta$  dans le colostrum ingéré étaient inférieures pour les enfants dont l'eczéma avait débuté pendant l'allaitement exclusif à celles pour les enfants dont l'eczéma n'avait débuté qu'après le sevrage.
- le TGF- $\beta$  dans le colostrum pourrait prévenir le développement de la maladie allergique lors d'un allaitement exclusif. [20]

Le lait de la femme est riche en AGPI-LC. La composition en AGPI-LC dans le lait maternel pourrait aussi influencer sur l'effet protecteur ou non de ce lait vis-à-vis de l'apparition de manifestations allergiques. Un rapport oméga 6/oméga 3 des AGPI-LC du lait maternel élevé stimule une réponse Th1 chez les nourrissons, tandis qu'un rapport faible favorise une réponse Th2. La teneur en oméga 6 a été retrouvée plus faible dans le lait de mères atopiques et varie avec la durée de l'allaitement. [50 ; 51]

Les études se demandent si le développement d'une l'AA dans le cadre d'une DA pendant l'allaitement n'est pas dû à un déficit en un facteur important pour la mise en place de la tolérance orale (TGF- $\beta$ , IgA, déséquilibre en AGPI-LC).

### *b Argument contre le rôle préventif de l'allaitement*

Depuis quelques années, certaines études à plus grande échelle posent la question du rôle de prévention de l'allaitement dans l'atopie.

En 2007, un éditorial publié par Gahagan dans le *British Medical Journal*, va dans le sens opposé du rôle protecteur de l'allaitement. Il se base sur une revue générale de Kramer et al., et montre que l'allaitement n'a pas d'effet protecteur de risque de survenue de DA. [52]

Un article récent porte sur un nombre de patients très élevés (51119 patients) par rapport aux autres études. Il montre une absence d'influence de l'allaitement sur l'apparition d'une DA dans trois groupes (groupe sans allaitement maternel, allaitement de moins de six mois, allaitement prolongé). [52]

Duncan et Sears ont fait une analyse des données de la littérature qui reprend des études belges et suédoises de plusieurs milliers de cas. Elle montre aussi l'absence d'effet protecteur de l'allaitement. [52]

### *c Argument en faveur du rôle préventif de l'allaitement*

De nombreuses études montrent un rôle bénéfique de l'allaitement maternel en prévention de l'apparition d'une DA. [50]

Une revue de la littérature retenant 56 publications parues entre 1966 et 2001 a montré qu'un peu plus de la moitié des études concluaient à un rôle protecteur de l'allaitement maternel vis-à-vis de la DA. Cet effet augmenterait avec la durée de l'allaitement. Le rôle protecteur paraît d'autant plus net que les enfants ont des antécédents familiaux d'allergie. Les autres études ont conclu à l'absence de rôle protecteur voire, pour deux d'entre elles à une augmentation du risque de DA. [51]

Friedman et al. concluent qu'un allaitement prolongé au sein est plutôt associé à une réduction de la prévalence des diverses maladies allergiques, et devrait être encouragé, chez les enfants à risque atopique élevé, mais aussi chez les enfants à risque faible. [2]

Une étude menée chez des nourrissons prématurés à risque atopique montre que les enfants nourris au sein ont une réduction de prévalence de la DA à 18 mois d'âge. **[39]**

Dans une étude réalisée par Obihara et al., portant sur 900 enfants sud-africains de faible niveau socio-économique et âgés de 6 à 14 ans, les auteurs montrent qu'un allaitement maternel exclusif d'au moins six mois est associé à une réduction de la prévalence des maladies allergiques de l'enfant. Cet effet protecteur est significativement corrélé avec la durée de l'allaitement lorsqu'il est supérieur à six mois. Il n'est pas retrouvé chez les enfants de parents atopiques. L'allaitement au sein d'une mère atopique n'a pas été associé à une augmentation du risque atopique de l'enfant. **[15]**

Dans une étude prospective portant sur 803 couples nourrisson-mère non sélectionnés, Rothenbacher et al. montrent qu'à l'âge de deux ans l'incidence de la DA est de 20.6%. L'incidence de la DA a été plus faible chez les enfants de mères non atopique allaités au sein pendant au moins six mois. Ces résultats suggèrent qu'un allaitement prolongé diminue le risque atopique chez l'enfant à risque atopique faible, mais pas chez les enfants à risque atopique élevé. **[15]**

Dans une cohorte finlandaise d'enfants non à risque d'allergie, le suivi réalisé pendant 17 ans a montré qu'une durée d'allaitement d'au moins 6 mois était associée à une plus faible prévalence d'eczéma à l'âge de 1 et 3 ans, par rapport à l'absence d'allaitement ou une durée d'allaitement inférieur à 6 mois.

Schoetzau et al. indiquent une protection de l'allaitement exclusif pendant 4 mois associé à une diversification retardée par rapport aux formules à base de lait de vache sur l'apparition de la DA. **[50]**

Kull et al. montrent que les enfants allaités exclusivement plus de quatre mois présentaient moins de DA à l'âge de deux ans que ceux ayant été allaités exclusivement moins de quatre mois et que l'allaitement partiel ne protège pas de l'apparition de la DA. **[50]**

Dans une étude, l'allaitement maternel exclusif pendant au moins trois mois diminue le risque de DA chez les enfants à risque. Si celui-ci n'est pas exclusif, le risque d'apparition de DA n'est pas modifié. **[71]**

Dans l'étude de cohorte PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy), l'allaitement exclusif pendant au moins trois mois est protecteur du risque de développer une DA. **[8]**

Une méta-analyse des études prospectives réalisées entre 1966 et 2000 par Gdalevich et al, a été réalisée dont les critères d'inclusion étaient : suivi jusqu'à au moins un an, durée d'allaitement d'au moins 3 mois, un allaitement exclusif les trois premiers mois, des critères diagnostic stricts. Toutes ces études avaient été faites dans des pays industrialisés. **[51]**

La conclusion de cette méta-analyse est que l'allaitement maternel exclusif durant les trois premiers mois de la vie est associé à une incidence plus faible de DA chez les jeunes enfants ayant une histoire familiale d'atopie par comparaison avec une formule à base de lait de vache. Cet effet est plus faible dans la population générale et nul dans les familles n'ayant aucun antécédent familial d'atopie. L'allaitement partiel ne semble pas avoir cet effet protecteur. **[39 ; 50 ; 71]**

## ii. Hydrolysats de protéine

Les produits diététiques à allergénicité réduite sont obtenus à partir de diverses sources de protéines comme la caséine bovine, les protéines solubles bovines, le collagène bovin ou porcine, le soja ou un mélange de ces derniers, soumis à un processus d'hydrolyse, complété par un traitement par la chaleur et pour certains par une ultrafiltration. Plus l'hydrolyse ou

l'ultrafiltration sont poussées, plus l'allergénicité est faible. [50 ; 51] La classification de ces produits en fonction de l'hydrolyse ne fait pas encore l'unanimité. [51]

Pour les hydrolysats, les termes « poussée » et « extensif » s'opposent au terme « partiel ». Le terme « anallergique » est attribué aux hydrolysats extensifs, le terme « hypoallergénique » ou « HA » est attribué aux hydrolysats partiels. [51]

Les hydrolysats partiels ou faibles de protéines de lait de vache (PLV), (lait hypoallergénique ou lait HA) contiennent environ 20 % de peptides de poids moléculaire élevé. Leurs taux de protéines immuno-réactives est multiplié par 2 ou 3 logs par rapport aux hydrolysats extensifs. Ils induisent des réactions allergiques chez environ 50% des enfants allergiques aux PLV. Ils ne doivent donc pas être utilisés dans un traitement d'allergie au PLV. [50 ; 51] L'efficacité de certains laits HA a été reconnue dans la prévention de la survenue de manifestations allergiques chez des enfants considérés comme à risque allergique. Malheureusement, beaucoup de produits commercialisés en France mettant en avant dans leur allégation une hypoallergénicité, n'ont pas fait l'objet d'étude mais ces produits sont autorisés sur le marché français avec cette allégation. [51]

Les hydrolysats extensifs ou poussés de PLV ont une qualité nutritionnelle, combinée à une réactivité immunologique indiquant des taux de bêtalactoglobuline équivalents à ceux retrouvés dans le lait de la mère et donc une hypoallergénicité et une immunogénicité reconnue chez des enfants à risque. [50]

Dans l'étiquetage des formules infantiles, la législation européenne (directive 96/4/CE) considère que ces formules ont une allergénicité réduite si elles ont un contenu en protéines immuno-réactives inférieur à 1% des protéines totales, mais rien ne prouve que ce seuil permet d'assurer l'absence de réaction clinique allergique chez tous les enfants allergiques. [51]

On dispose de différents types d'hydrolysats de protéines, disponibles en pharmacie qui permettent les apports nutritionnels corrects, à condition que l'enfant en prenne plus de 500 mL par jour. Si l'apport est insuffisant, on supplémentera en calcium. [50]

Une méta-analyse de 15 études prospectives de prévention menées de 1985 à 1997 avec le même type de lait HA (Nidal HA®, Nan HA®, Beba HA®) a montré que :

- le lait HA testé entraîne une diminution de la fréquence des manifestations allergiques à des niveaux comparables à ceux obtenus avec l'allaitement maternel exclusif, sous réserve d'être utilisé exclusivement pendant au moins les trois premiers mois et idéalement pendant les six premiers mois de vie.
- l'analyse globale a montré qu'à six mois et un an, le risque de manifestations atopiques était réduit de 75% sous lait HA par rapport à une formule standard et qu'à 60 mois cette réduction restait de 65%. [51]

Une étude multicentrique contrôlée randomisée, sur 2252 enfants ayant des antécédents atopiques familiaux, a montré :

- Que l'utilisation d'un lait HA (Nidal HA®) diminuait de plus de 40% l'incidence de la DA à l'âge d'un an par comparaison à une formule conventionnelle. Cette réduction était surtout présente quand il n'y avait pas d'antécédents familiaux de DA. [51]

- La supériorité préventive d'un hydrolysat poussé de protéines (Nutramigen®) était observée puisque l'ensemble des manifestations allergiques diminuait quels que soient les antécédents dans la famille.
- Une autre formule (Peptijunior®) n'a eu aucun effet préventif.
- Avec le Nutramigen® et Nidal HA®, chez les enfants à risque atopique, il y a eu une diminution à trois ans de l'incidence de la DA. Aucune différence n'est observée avec le Peptijunior®. **[51]**

Une méta-analyse Cochrane réalisée en 2006 a retenu 9 études réalisées entre 1966 et 2006 utilisant un lait HA :

- Il n'y avait pas de différence de fréquence de manifestations allergiques ou d'allergie aux PLV lorsque le lait HA avait été utilisé pendant une période très brève pendant le séjour à la maternité.
- L'utilisation prolongée (au minimum trois mois et de préférence 6 mois) des laits HA étudiés chez des enfants à risque atopique réduisait significativement l'incidence des manifestations allergiques chez le nourrisson, mais pas après l'âge d'un an.
- Une seule étude a montré 64% de réduction du risque d'allergie aux PLV chez le nourrisson de moins de un an.

Les auteurs soulignent une grande hétérogénéité des études concernées. Ils concluent à l'absence de preuves justifiant l'utilisation de lait HA chez l'enfant n'ayant pas de risque atopique familiale. **[51]**

L'analyse de quatre études comparant l'utilisation d'un hydrolysat extensif à celle d'un lait standard, ne met pas en évidence un quelconque effet protecteur de l'hydrolysat extensif sur la survenue de manifestations allergiques y compris la DA. **[51]**

Une méta-analyse de quatre autres études comparant l'utilisation prolongée d'hydrolysat extensif à celle d'un hydrolysat partiel, conclue en l'absence de différence pour les manifestations allergiques, sauf pour la survenue d'AA au profit des hydrolysats extensifs. **[51]**

La sensibilisation aux PLV et l'eczéma semblent réduits avec l'utilisation d'hydrolysats poussés lorsqu'ils sont utilisés comme aliment ou comme complément de l'allaitement au sein, par comparaison aux formules de lait de vache et de soja. Les résultats sont comparables à l'allaitement seul.

La place des hydrolysats partiels dans la prévention de l'allergie chez l'enfant est moins bien définie. Dans une étude suédoise randomisée, l'utilisation d'un hydrolysat extensif a réduit plus efficacement l'incidence des symptômes de DA jusqu'à l'âge de trois mois par rapport à un hydrolysat partiel.

L'étude GINI en Allemagne est une étude randomisée prospective comparant des formules d'hydrolysats partiels, d'hydrolysats extensifs à base de caséine ou de lactosérum et de lait premier âge chez des enfants à risque atopique.

L'effet préventif d'un hydrolysat extensif de caséine sur la DA est supérieur à celui d'un hydrolysat partiel, lui-même supérieur à une formule à base de lait de vache (lait première âge). L'utilisation d'un hydrolysat à base de lactosérum ne modifiait pas l'incidence de la DA. **[50]**

Dans une revue générale, Hays et Wood analyse les résultats de 22 études prospectives portant sur 8000 enfants. Ils concluent à une efficacité certaine des hydrolysats poussés de protéines de lait de vache, à l'âge de 12-60 mois, en termes de réduction de la prévalence cumulé des maladies allergiques chez les enfants à risque atopique élevé, lorsque ces hydrolysats sont utilisés en complément ou en remplacement de l'allaitement maternel. **[15]**

L'effet bénéfique des hydrolysats semble encore particulièrement présent lorsqu'ils sont débutés avant 6 mois, alors que leurs utilisations comme aliment de sevrage à 6 mois ne semblent rien ajouter à un régime hypoallergénique incluant un allaitement au sein avant 6 mois. **[50]**

Osborn et Sinn ont fait une méta-analyse des données de la littérature parues entre 1966 et 2003. Ils concluent que chez les enfants à risque, l'utilisation d'un hydrolysat de protéines est préférable en terme de prévention d'allergie que l'utilisation de formule à base de lait de vache, mais n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'allaitement maternel. **[50]**

Une autre étude randomisée ne trouve pas de différence sur l'incidence de la DA de l'utilisation d'hydrolysats poussés ou partiels. **[50]**

L'utilisation d'hydrolysats de protéine est préférable (en termes de prévention de l'allergie) à une formule à base de lait de vache, mais n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'allaitement maternel. **[50]**

### iii. Substituts lactés à base d'acides aminés

Ils ne sont jamais utilisés dans la prévention primaire de l'allergie. Il y a dans les hydrolysats de protéines des traces de protéines de lait de vache, une réactivité à ceux-ci est donc possible. Les formules de substitut lacté à base d'acides aminés (Néocate ®) sont les seules tolérées chez les rares enfants qui sont allergiques à la fois aux protéines de lait de vache, aux hydrolysats et aux formules à base de soja. **[38 ; 51]**

### iv. Lait de soja

Les conditions et les limites d'utilisation de ces laits ont été revues par le Comité de nutrition de la Société Française de Pédiatrie. Les protéines de soja sont susceptibles d'entraîner des AA même si ce phénomène est moins présent que pour les protéines de lait de vache.

Les études prospectives ne permettent pas de conclure à un effet préventif du lait de soja sur la DA. Il semble donc impossible de recommander le lait de soja en prévention primaire de la DA. **[50 ; 51]**

### v. Diversification

Les effets préventifs d'une diversification après 4 mois sont controversés.

La modification de l'incidence de la DA par le fait de retarder la diversification alimentaire n'a pas été mis en évidence. **[64]**

L'âge de diversification, s'il survient après 4 mois, chez des enfants exclusivement allaités, ne semble pas avoir d'effet sur l'apparition de la DA. **[51]**

Une étude allemande n'a pas montré de bénéfice de l'introduction différée au-delà du 4<sup>e</sup> mois de l'alimentation solide, ni de l'éviction des aliments réputés les plus allergisants au-delà des six premiers mois. [38]

Dans une étude non randomisée prospective, suivant une large cohorte d'enfants issus de la population générale :

- L'introduction d'aliments solides avant l'âge de 4 mois augmentait significativement le risque de DA à 2 ans et 10 ans.
- Une relation linéaire a été retrouvée, entre le nombre d'aliments solides autres que le lait maternel, introduits précocement dans l'alimentation avant l'âge de 4 mois et la survenue ultérieure d'une DA, avec une multiplication par trois de l'eczéma à 10 ans d'âge chez les enfants qui recevaient 4 aliments solides ou plus, par comparaison à ceux qui ne recevaient pas d'aliments solides avant l'âge de 4 mois.
- La DA était moins fréquente de même que l'AA à un an, dans le groupe d'enfants évitant les solides pendant les six premiers mois de la vie mais il n'existait pas de différence de paramètre à l'âge de 5 ans. [39]

Dans des essais réalisés chez des enfants à risque atopique, le risque lié à la diversification précoce croit considérablement :

- Après une diversification à l'âge de trois mois, la DA apparaît chez 35% des enfants, contre 14% chez les enfants nourris exclusivement au sein jusqu'à six mois.
- La diversification avant l'âge de six mois chez des enfants à risque, nourris avec un hydrolysat extensif, augmente les manifestations allergiques. [51]

Chez des enfants à risque allergique, allaités de manière exclusive, l'association de l'éviction du lait de vache, de l'œuf, du poisson, des noix chez la mère avec l'introduction tardive de ces aliments après 12 mois, diminue significativement le risque de maladies allergiques la première année de vie. [51]

Une revue des études publiées entre 1966 et 2005 des enfants à risque ou sans risque particulier retrouvait une association forte entre la survenue d'une DA et une diversification avant 4 mois dans 5 études sur 9, et aucune association dans les autres études.

Une étude a confirmé que la diversification après l'âge de 4 mois diminuait le risque de DA dans la population générale, sans gain supplémentaire lorsqu'elle avait lieu après 6 mois. [51]

#### vi. Recommandations concernant l'alimentation du nourrisson

Malgré les résultats discordants des études concernant le sujet et certaines interrogations sur le rôle protecteur de l'allaitement sur la DA, la conférence de consensus sur la DA et toutes les grandes instances comme l'OMS et l'HAS en France depuis 2002 recommandent un allaitement maternel d'une durée d'au moins six mois supplémenté en vitamine D chez l'enfant né à terme à risque atopique mais aussi dans la population générale, et sans régime particulier pour la mère. Cela s'appuie surtout sur des données qui montrent un rôle préventif de l'allaitement sur l'apparition des maladies infectieuses, notamment intestinales et respiratoires et le rôle bénéfique nutritionnel sur le développement de l'enfant. [15 ; 51 ; 52 ; 71] Ces recommandations n'ont bien évidemment de valeur que si la femme accepte et supporte cet allaitement. [52]

Chez les enfants à risque atopique ne pouvant être allaités ou en cas d'allaitement mixte un certain nombre d'arguments plaident en faveur de l'utilisation prolongée au moins quatre mois de laits HA ou d'hydrolysats extensifs à conditions qu'ils aient fait leur preuve d'efficacité dans la prévention de l'allergie par des études contrôlées. Le goût amer et le coût nettement supérieur des hydrolysats extensifs font qu'ils ne sont pas utilisés en première intention dans la prévention des allergies. [15 ; 51]

La diversification alimentaire, en accord avec les recommandations de l'ANSM, ne doit pas commencer avant l'âge de 6 mois révolu. Cela fait partie des recommandations habituelles que ce soit pour les enfants à risque allergique ou non. [51 ; 85]

Selon un rapport récent de l'European Food Safety Authority, les aliments solides peuvent être introduits sans effet sur la santé de l'enfant en complément d'un allaitement maternel entre le 4<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> mois. [85]

Une revue générale effectuée par le Collège d'allergologie a abouti à recommander en plus d'une diversification après l'âge de six mois chez les enfants à risque de DA, une introduction plus tardive de certains aliments :

- Les protéines de lait de vache à 12 mois
- L'œuf à 24 mois
- L'arachide, les noix et le poisson à 3 ans.

En France, le guide du Programme national nutrition-santé (PNNS) conseille aussi de retarder à 6 mois chez les enfants à risque allergique, l'introduction des aliments autres que le lait maternel ou un lait hydrolysé et, pour certains aliments (œuf, kiwi, céleri, poisson et crustacés) après un an, voire trois ans pour les produits contenant de l'arachide et des fruits à coques.

Chez l'enfant à risque allergique, après la consommation exclusive de lait maternel ou de lait HA jusqu'à 6 mois, il existe une fenêtre d'introduction des autres aliments entre 6 mois et un an. Pour les aliments à fort pouvoir allergénique et sans intérêt nutritionnel particulier (kiwi, céleri, arachide, fruits à coque, crustacés), leur consommation doit être retardée après un an par précaution et dans l'état actuel des connaissances. Par contre, en ce qui concerne l'œuf et le poisson, aliments de consommations courantes et de grandes qualités nutritionnelles, il n'est pas démontré que retarder leur introduction après un an ait un effet bénéfique chez l'enfant à risque allergique. Leur introduction peut donc débuter après 6 mois. [51]

#### **4. Les probiotiques/ prébiotiques en prévention primaire**

##### **a. Argument contre le rôle préventif des probiotiques**

Une étude australienne de Taylor et al. s'est proposée d'administrer des *Lactobacillus acidophilus* versus placebo quotidiennement pendant les 6 premiers mois de la vie à des nourrissons à haut risque d'atopie en complément de leur alimentation lactée (lait maternel ou préparation pour nourrisson). Aucune réduction de l'incidence de la DA n'a été retrouvée dans le groupe traité par rapport au groupe recevant un placebo. Et une sensibilisation IgE dépendante authentifiée était même retrouvée chez les enfants traités par *L. acidophilus*. Cette étude réalisée dans des conditions rigoureuses ne permet pas d'affirmer le rôle des probiotiques dans la prévention de la DA. [51]

##### **b. Argument en faveur de leur rôle préventif**

Les premières essais d'intervention dans la prévention de l'apparition des manifestations allergiques IgE dépendantes par des probiotiques semblent confirmer l'hypothèse du rôle de

la microflore dans l'installation et le maintien d'un climat propre à protéger contre le développement des allergies. [2]

Certaines études ont montré un déséquilibre très précoce de la flore intestinale chez les enfants à risque atopique élevé, et qu'il y avait une correction de ce déséquilibre par l'administration de probiotiques dès les premiers jours de la vie, et cela pouvait diminuer le risque atopique ultérieur.

Une étude montre que la prise de probiotiques lactobacilles réduit de 50% l'incidence de la DA par rapport à un groupe qui n'a pas pris les probiotiques.

Selon une étude de Kalliomaki, à l'âge de quatre ans le nombre de manifestations cliniques de l'atopie reste deux fois moins important chez les enfants du groupe qui a bénéficié de l'administration de *L. Rhamnosus* que chez ceux du groupe témoin. [2]

Dans l'étude de Moro et al., l'adjonction de prébiotiques (GOS (galacto-oligosaccharides) /fructo-oligosaccharides) à un lait HA semble diminuer l'incidence cumulative de DA à 6 mois par rapport à un groupe d'enfants recevant le même lait non supplémenté. [51]

Une méta-analyse de sept études randomisées, montre une réduction du risque de DA chez les enfants de 2 à 7 ans dont la mère a consommé des probiotiques pendant la grossesse. Cependant, cet effet n'a été retrouvé que pour le *lactobacillus* et non pour les mélanges de différentes souches bactériennes probiotiques. [31]

Le risque de développer un eczéma à deux ans était plus élevé chez les enfants dont les mères avaient reçu le placebo par rapport au probiotique. [39]

Une étude mono-centrique, suggère qu'il y a un intérêt dans la prévention primaire de la DA chez le nourrisson à donner du *L. Rhamnosus* un mois avant l'accouchement chez la mère, et à 3 et 6 mois après l'accouchement à la mère allaitante et à l'enfant. [71]

L'administration de *L. Rhamnosus* aux mères pendant le troisième trimestre de grossesse et aux enfants pendant les six premiers mois de la vie diminue de moitié l'incidence de la DA. [2]

Dans une étude contrôlée, randomisée en double insu, des auteurs finlandais ont donné à des mères, dont un des proches de 1<sup>er</sup> degré ou le partenaire était allergique, un supplément de *lactobacillus GG* pendant deux à quatre semaines avant l'accouchement.

Ils ont poursuivi la supplémentation chez la mère allaitante ou chez le nouveau-né, pendant 6 mois, à la même dose. La fréquence de la DA intrinsèque et extrinsèque au cours des deux premières années a été diminuée de moitié dans le groupe ayant reçu le probiotique. Le risque de faire une DA à deux ans était de 15 % chez les enfants des femmes ayant reçu un probiotique contre 47% pour le placebo. Les femmes ayant reçu le probiotique avaient une concentration en TGF- $\beta$  significativement supérieure dans leur lait à celle qui n'avaient reçu qu'un placebo. Ce probiotique agirait par la production de TGF- $\beta$  dans le lait de femme. [51] Kukkonen et al. ont comparé un groupe de nourrissons dont les mères avaient reçu de deux à quatre semaines avant l'accouchement un mélange de quatre probiotiques, et eux-mêmes, dès la naissance et pendant 6 mois, le même mélange additionné de GOS administré une fois par jour, tandis que les autres nourrissons avaient reçu un placebo. A deux ans, il n'y avait pas de différence dans l'incidence cumulative de manifestation allergique mais l'incidence de l'eczéma était significativement diminuée dans le groupe traité. [51]

Dans une méta-analyse de 14 études d'essais contrôlés randomisés, le résultat cumulatif montre que l'utilisation de probiotiques réduit l'incidence de la DA. L'effet favorable a été similaire quel que soit le temps d'utilisation des probiotiques (pendant la grossesse ou au début de la vie) et quel que soit la personne recevant les probiotiques (enfant, mère ou les deux). Cependant, ces études étaient assez homogènes. [107]

### c. Recommandations concernant les probiotiques

La prise de probiotiques en prévention primaire de la DA n'est pas validée par la conférence de consensus de 2004 et reste très controversée. En l'absence de confirmation par d'autres études, il est prématuré de recommander l'administration de probiotiques à titre préventif chez la femme enceinte ou chez le nourrisson à risque atopique. De plus, les résultats dépendent fortement du type de probiotique et de la dose utilisée, et les études ne sont pas assez nombreuses pour conclure à un effet préventif des probiotiques. [71]

### 5. Les acides gras polyinsaturés à longue chaînes

Les résultats sont discordants et controversés quant au rôle des AGPI dans la prévention primaire de la DA. [31]

La prise d'AGPI-LC n-3 (huiles de poissons) pendant la grossesse modifie les capacités de réponse immunitaire du nouveau-né dans un sens qui pourrait être un facteur de prévention de l'allergie, au moins chez l'enfant à risque. [51]

Dans une étude récente, les enfants atteints de DA consommaient un lait plus riche en acides gras saturés et plus pauvre en acide gras n-3 que les enfants indemnes de DA. Contrairement à ce qui a été affirmé précédemment, Devereux et al. montre qu'un rapport oméga 6/ oméga 3 élevé, tel que celui des formules infantiles actuelle pourrait favoriser, chez des sujets à risque atopique, la prédominance de réponse Th2, et un apport élevé en AGPI-LC n-3 pourrait réduire la production de PGE<sub>2</sub>. [51]

L'administration à titre préventif, à l'âge de six mois, d'huile riche en acide docosahéxaénoïque diminuait la fréquence des manifestations allergiques à 18 mois et 4 ans. Cette voie de recherche est intéressante et incite à la réalisation d'autres études randomisées dès la naissance pour vérifier l'hypothèse de l'intérêt d'un apport plus élevé en n-3. [51]

### 6. Recommandations générales

Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie a émis des propositions qui résument toutes les mesures, validées en France, à prendre en prévention de la DA :

- Identification des familles à risque allergique par un interrogatoire des parents.
- Pour les enfants à risque atopique :
  - Au cours de la grossesse, il n'y a aucune justification à un régime d'exclusion, à l'exception de l'arachide.
  - L'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois est recommandé.
    - ✓ Au cours de l'allaitement, l'éviction systématique de l'arachide est recommandée. Les autres évictions alimentaires doivent être discutées au cas par cas en fonction de l'histoire familiale.
    - ✓ S'il est nécessaire de compléter l'allaitement maternel, une formule HA dont l'efficacité a été démontrée doit être utilisée.
  - A défaut d'allaitement maternel, il est conseillé d'utiliser une formule HA dont l'efficacité a été prouvée par des études contrôlées. (Idem pour les enfants dont le risque allergique n'est pas connu à la naissance jusqu'à connaissance des antécédents familiaux)
  - L'utilisation de formules extensivement hydrolysées n'est pas justifiée. Leur prescription peut être justifiée dans certains cas particuliers.

- Pour prévenir la survenue d'allergie, il n'est pas recommandé d'utiliser une préparation à base de lait de soja.
  - La diversification alimentaire ne doit pas commencer avant l'âge de six mois. Pour les aliments à fort pouvoir allergénique (kiwi, céleri, arachide, fruits à coques, crustacés.), l'introduction doit être retardée à un an. En revanche l'introduction de l'œuf et du poisson peut être envisagée de la période du 6<sup>e</sup> mois à un an.
  - En l'état actuel des connaissances, l'administration de probiotiques, de prébiotiques ou d'acide gras n-3 ne peut faire l'objet de recommandations pour prévenir l'allergie.
- Pour les enfants non à risque et non allaités de façon exclusive, il n'est pas justifié, dans l'état actuel des connaissances de conseiller l'utilisation d'un lait HA. **[51]**

## **B. Prévention secondaire**

La prévention secondaire se définit comme le recours à toutes les méthodes hormis les traitements curatifs permettant de prévenir l'exacerbation d'une DA (moins de poussées et maintien d'une période de rémission) et d'éviter la survenue d'autres manifestations allergiques (respiratoires, digestives). **[85]**

La prévention secondaire consiste en l'éviction des facteurs de risque de déclencher une DA en cas de maladie avérée. **[71]** Cependant, le patient doit avoir une vie la plus normale possible. Il n'est donc pas souhaitable d'imposer des mesures préventives trop contraignantes. **[3]** La partie la plus importante de la prévention secondaire passe par les conseils prodigués par les professionnels de santé, dont le pharmacien fait partie, à la famille ou au patient. Ils doivent savoir expliquer les gestes à éviter et à adopter. **[85]**

### **1. Mesures hygiéniques et vestimentaires**

Les conseils d'hygiène et vestimentaire ne reposent sur aucune donnée validée mais il est préférable de les appliquer. Ils font partie intégrante du traitement d'entretien au même titre que les émoullients. **[6]**

#### **a. L'hygiène de la peau**

Pour une meilleure prise en charge de la maladie, des mesures d'hygiène adaptées sont indispensables :

- Il est conseillé un nettoyage de la peau avant l'application des traitements topiques. **[3]** Les bases lavantes douces utilisables sont les syndets, les pains surgras sans savon, les gels moussants sans savon, les huiles de bains sans savon, de préférence sans ajout de parfum. (Exomega® ; Topyalise® ; Xeracalm A.D®, etc...). **[85]**
- Il faut limiter l'application de topique potentiellement à risque de dermatite de contact (conservateur, parfum, antiseptiques, antibiotiques locaux). **[3]**
- Il est conseillé aux patients d'éviter les lavages fréquents avec des produits agressifs pour la peau. **[28 ; 85]**
- Les bains courts quotidiens (jamais supérieur à 10 minutes) ou les douches doivent être préférés, avec une température tiède (32°C).
- Il n'y a pas de raison à l'heure actuelle de recommander des additifs à l'eau du bain (huile, etc...). Cependant celle-ci doit être de préférence peu calcaire. **[3 ; 71]**
- Il est possible d'ajouter de l'amidon de blé ou des extraits colloïdaux d'avoine aux propriétés apaisantes au bain (AVEENO® Colloïdal)

- Après la toilette, il faut sécher la peau en tamponnant sans frotter avec une serviette en coton douce de façon à éviter les frottements qui induiraient une irritation. [85]
- Voici un résumé des gestes à éviter ou à adopter pour l'hygiène des peaux atopiques que tous les pharmaciens doivent connaître.



Figure 23 Les gestes à adopter ou éviter pour soigner les peaux atopiques [85]

### b. Application d'émollients

Peu d'études ont confirmé que les émollients possèdent un rôle important dans la prévention de la poussée de DA. Une étude multicentrique internationale a démontré qu'une crème émolliente avait un impact direct sur l'amélioration de la qualité de vie, des scores de sévérité et de la DA elle-même chez 95 % des patient inclus. [85]

### c. L'habillement

Il faut éviter les textiles irritants (laine, synthétiques à grosses fibres) et préférer les textiles bien tolérés : le lin, le coton, la soie, les polyesters à fibres fines.

Il ne faut pas exposer les zones irritées, il faut plutôt choisir des vêtements à manches longues ainsi que des pantalons.

Il faut éviter de trop couvrir l'enfant la nuit et maintenir une température fraîche dans la chambre car la chaleur favorise le prurit et l'excoriation. [85]

Il faut penser à changer le pyjama ou les sous-vêtements de nuit tous les jours.

Aucune recommandation chez l'enfant n'est établie en ce qui concerne l'utilisation des lessives et assouplissants, en l'absence d'impact chez les adultes atopiques, sous réserve d'un bon rinçage. Le problème des assouplissants parfumés est à envisager sous l'angle du risque d'une dermatite de contact. **[3 ; 6]**

Le port de bijou fantaisie en chrome ou en nickel est proscrit chez les personnes atteintes de DA, plus susceptibles que d'autres de déclencher un eczéma de contact. **[85]**

## **2. Autres mesures environnementales**

### **a. Vaccination**

Il n'y a pas de preuves scientifiques du rôle déclenchant des vaccins dans la DA. Le calendrier vaccinal doit donc être le même que pour les enfants non atopiques. Il est préférable de retarder transitoirement la vaccination lors d'une forte poussée de DA. En cas d'allergie à l'œuf, il faut un avis spécialisé pour les vaccins contre la grippe et la fièvre jaune réalisés sur des milieux de culture sur œufs embryonnés. **[3]**

### **b. Contages herpétiques**

Il faut se méfier des contages herpétiques et prévenir l'entourage touché par l'herpès qu'il y a un risque plus important pour l'enfant atteint de DA. **[3]**

### **c. Tabagisme passif**

Il faut éviter le tabagisme passif néfaste pour l'enfant atteint de DA.

### **d. Activité sportive**

Le sport est à conseiller. **[3]** Si l'enfant pratique un sport, il faut prévoir des vêtements de rechange de façon à ne pas rester dans un environnement humide car les poussées peuvent être déclenchées par la sueur, en n'oubliant pas la douche et l'application d'émollient au retour. Un bain en piscine devra être suivi d'un rinçage prolongé permettant d'éliminer les traces de chlore, particulièrement irritantes pour une peau atopique et suivi de l'application d'un émollient. **[85]**

### **e. Période de pollinisation**

Au printemps et en été, pendant la période de pollinisation, il faut éviter les activités extérieures prolongées et fermer les fenêtres durant les jours secs et chauds, mais aérer le soir, tôt le matin ou les jours de pluie. Après une exposition à risque, tonte de pelouse ou activité extérieure en période de pollinisation, il est conseillé de laver l'enfant (cheveux compris) et les vêtements. **[85]**

### **f. La chambre de l'enfant**

Il faudra utiliser des draps en coton qui devront être lavés régulièrement. Les couettes, couvertures et rideaux devront être lavables. La moquette, les matelas en laine, les coussins et les couettes en plume sont à proscrire. La chambre doit être fraîche, claire, aérer et facile à nettoyer. La poussière et les poils d'animaux doivent être éliminés, ainsi que tous ceux qui accumulent des acariens (tapis, « doudous », etc.). S'il y a un « doudou », il doit être lavés régulièrement. **[85]**

#### g. Pour diminuer le prurit

Il faut couper les ongles courts des enfants afin de réduire les lésions de grattage et les risques de surinfection. Les enfants peuvent aussi mettre des gants pour éviter de se gratter. Pendant la phase de poussées, il peut être conseillé aux enfants d'appliquer des glaçons sur les démangeaisons pour diminuer le prurit. Les tubes d'émollients peuvent être stockés au frigidaire afin de soulager la démangeaison lors de l'application.

Les professionnels de santé peuvent apprendre à l'enfant à remplacer le grattage de la peau par le grattage de « son doudou ».

#### h. Animaux domestiques

Il est préférable de ne pas faire l'acquisition d'un animal de compagnie lorsque l'enfant est atteint de DA.

#### i. Eviction des aéro-allergènes

L'influence de l'éviction des pneumallergènes en prévention secondaire des poussées n'est pas claire, et ne montre pas d'amélioration probante de la maladie rendant les mesures de prévention superflues. [71]

Voici une brochure d'illustrations pour les enfants réalisée par les laboratoires Pierre Fabre sur les conseils et astuces réalisables par l'enfant afin d'améliorer la prise en charge de la DA.

**Dans la salle de bain**

Pour me laver, je prends une douche plutôt qu'un bain.  
J'utilise des produits adaptés à ma peau très sensible.



Pour bien appliquer la crème, je fais la coccinelle blanche : je mets des points de crème et j'étale partout !



**A la maison**

Même si ma peau me « gratte », je ne dois surtout pas y toucher. Je préfère « gratter » mon doudou.



Pour avoir moins envie de me « gratter », je porte des habits tout doux en coton.



Je garde toujours ma crème près de moi pour en mettre dès que ma peau me « gratte ».



**Pour les activités**

Je n'ai pas trop de doudous pour éviter la poussière.



Pour me changer les idées, je joue, je fais du sport.



Et surtout, il ne faut pas oublier de se couper les ongles pour ne pas se blesser.



Figure 24 Brochure d'illustration pour les enfants atteints de DA [108]

### **3. Mesures applicables à l'alimentation avant la diversification**

Ces mesures sont applicables dans le cas où la DA est déclenchée par l'alimentation du nourrisson. Il se présente deux cas, soit le nourrisson est allaité, soit il est alimenté avec une formule infantile.

#### **i. Alimentation avec une formule infantile**

Si l'enfant reçoit une formule infantile, il faut évoquer une allergie aux PLV et faire un diagnostic précis (prick-tests, patch-tests, dosage IgE spécifiques). Cependant, il faut se méfier des faux négatifs. Seule une amélioration avec un régime d'épreuve avec un hydrolysat poussé de protéines d'au moins 3 à 4 semaines, suivi d'une réintroduction de la formule précédemment utilisée (TPO) fera le diagnostic en cas de faux négatifs

Si l'enfant reçoit déjà un hydrolysat de PLV, la possibilité d'une AA aux hydrolysats peut être évoquée et un régime d'épreuve par une formule d'Aa doit être réalisé, suivi d'une provocation par l'hydrolysat précédemment utilisé. [50]

Les autres laits de chèvre, de brebis ou leur dérivé ou les formules à base de lait de soja sont à déconseiller chez le petit nourrisson dans la phase diagnostic du fait d'allergie croisée possible avec le lait de vache. Il n'existe pas de formule adaptée aux nourrissons pour le lait de chèvre ou de brebis. Ces différents laits peuvent avoir un intérêt lorsque l'enfant grandit en apportant des desserts lactés sous forme de yaourt ou fromage, si la tolérance au lait de vache n'est pas acquise après un an et s'il n'y a pas d'allergie croisée. Les formules à base de riz ou d'amande ne sont pas adaptées, d'un point de vue nutritionnel, à la croissance et leur risque allergique n'a pas encore été évalué. . [39]

#### **ii. Enfant allaité**

Si l'enfant est exclusivement allaité, le diagnostic d'une AA à l'un des aliments ingérés par la mère doit être évoqué et pris en charge. En effet, les allergènes alimentaires ingérés par la mère sont présents dans le lait de femme et l'AA est possible. Il est difficile pendant l'allaitement de la mère de mettre en cause l'aliment sensibilisant même si les PLV sont souvent incriminées. Supprimer l'aliment sensibilisant dans l'alimentation de la mère supprime les symptômes mais ne protège pas d'un risque de sensibilisations multiples. Selon Isolauri et al., l'allaitement maternel reste une mesure de prévention primaire de la DA, mais si l'eczéma apparaît lors de l'allaitement exclusif, une AA doit être recherchée et traitée par une régime d'exclusion chez la mère et parfois l'allaitement doit être arrêté, surtout si la croissance staturo-pondérale ralentit. [50]

Cependant, s'il ne pose pas de problème, l'allaitement maternel prolongé au moins 6 mois est privilégié en prévention secondaire de la DA. [62]

### **4. Mesures applicables à l'alimentation après la diversification**

Les nourrissons allergiques ne devraient pas diversifier trop rapidement leur nourriture. Une prévention sera faite en retardant la diversification à l'âge de six mois révolus et en retardant l'introduction des aliments les plus allergisants (lait de vache à 6 mois/ œuf, poisson, céleri à 12 mois/ arachide, fruit à coque, sésame à 4-5 ans). Mais les études manquent pour évaluer l'impact de ses mesures de prévention à long terme.

D'autres conseils alimentaires sont formulés pour les enfants atteints de DA :

- Les jus de fruit, les farines et céréales sont déconseillés avant l'âge de six mois.
- Eviter l'introduction d'aliments nouveaux au cours d'une gastro-entérite.
- Introduire un aliment nouveau à raison d'un aliment nouveau par semaine. (Pas sous forme de « jardinière de légumes » ou de « cocktail de fruits »). **[38]**
- Un régime d'exclusion alimentaire n'est nécessaire que dans le cas d'une allergie prouvée.
- Utiliser des légumes frais et cuits les premières fois : carottes, fonds d'artichaut, courgettes, feuilles de blette, blancs de poireau, haricots verts, salade de laitue.
- N'utiliser qu'un seul légume à la fois associé à la pomme de terre.
- Eviter les légumes riches en histamine : tomate, épinard, petit pois, citrouille, tous les choux, ainsi que les navets, poivron, céleri, salsifis, oignon, lentilles, pois cassés, pois chiches, haricots secs.
- Préférer les céréales et farines sans vanille, vanilline, et sans rouge de cochenille ou E102.
- Les fruits, desserts habituels de l'enfant sont proposés en compote dans un premier temps en choisissant des compotes sans mélange de fruits.

Les autres conseils alimentaires sont identiques aux enfants du même âge non allergiques. **[62]**

Le tableau ci-dessous résume les principales mesures actuellement recommandées.

Recommandations concernant l'alimentation pour la prévention secondaire des allergies alimentaires chez le nourrisson atteint de dermatite atopique

Paramètres	Commentaires
Allaitement maternel exclusif	Six mois
Régime pendant l'allaitement	Évictions chez la mère uniquement en cas de sensibilisation dépistée chez le nourrisson (aide d'une diététicienne pour éviter les carences nutritionnelles)
Formules au soja	À éviter les six premiers mois
Formules à hydrolyse extensive	Seules ou en complément de l'allaitement maternel
Diversification	Retardée à six mois révolus À adapter avec les résultats des tests allergologiques Lait de vache à 6 mois Œuf, poisson, céleri après 12 mois Arachide, fruits à coque et sésame à 4-5 ans Légumes, fruits, viandes cuits lors des premières introductions

**Tableau 15 Recommandations concernant l'alimentation pour la prévention secondaire des allergies alimentaires chez l'enfant atteint de DA. [62]**

## **5. Régime d'éviction alimentaire en prévention secondaire**

Très peu d'études sur le sujet et sur de très petits effectifs avec des résultats contradictoires ont été menées. **[47]**

Eviter l'exposition aux allergènes est une démarche logique pour traiter l'allergie dans le cas où l'allergène est identifié et l'éviction réalisable. Les études randomisées ont montré que les mesures d'éviction des allergènes étaient efficaces à la fois pour réduire la charge d'allergènes et pour améliorer le contrôle de la maladie en réduisant la consommation de topiques. **[66]**

L'intérêt curatif de l'alimentation du nourrisson dans la prise en charge de la DA implique la responsabilité de cette alimentation dans le déclenchement ou l'entretien de la DA. **[71 ; 50]** Le régime d'éviction ne doit pas être initié d'emblée sans la réalisation d'un test allergologique préalable, particulièrement pour les protéines de lait de vache chez le nourrisson. Une éviction totale stricte et prolongée des allergènes alimentaires adaptées au résultat du bilan allergologique améliore toujours l'état de l'enfant et peut même conduire à la

guérison de la DA. [6 ; 62 ; 77] Mais l'éviction alimentaire ne se révèle pas efficace sur la marche atopique. [51] Son efficacité ne peut être évaluée avant quatre semaines de régime bien conduit. En l'absence de l'amélioration de la DA dans ce délai d'un mois, le régime ne doit pas être poursuivi et l'enquête allergologique doit être reprise. [6]

Dans la prescription de ce régime, un allergopédiatre est nécessaire pour analyser le journal alimentaire et sa concordance avec les poussées éventuelles d'eczéma et le dosage des IgE totales et spécifiques alimentaires. [6] Ce régime doit correspondre au goût de l'enfant et respecter un équilibre nutritionnel afin d'éviter un risque de carence alimentaire. Sa tolérance doit être vérifiée après quelques semaines de régime. [39] Si l'aliment à exclure est un aliment fréquent de l'alimentation de l'enfant (blé, oeuf), il faudra vérifier la faisabilité et l'équilibre nutritionnel du régime prescrit. C'est pourquoi le patient peut aussi être aidé d'une diététicienne permettant un suivi diététique rigoureux, d'enseigner la lecture des étiquettes, de préciser les aliments sans risque et de proposer des remplacements d'aliments. Il convient d'éviter l'aliment « visible » mise en cause dans l'entretien de la DA mais aussi l'allergène rencontré dans les aliments préparés industriellement ou dans des contaminations possibles. Ainsi, on conseillera aux parents de lire la liste des ingrédients soigneusement avant tout achat. La directive 2003/89/CE du parlement européen oblige les industriels à mentionner la liste des allergènes les plus courants. [62]

Cependant, il est admis que les enfants qui présentent une DA aggravée par un ou des aliments seront susceptible d'être, au fil des années, tolérants à ces aliments. A l'inverse, la poursuite pendant des années du régime d'éviction drastique peut aboutir à l'aggravation des manifestations allergiques. L'AA, dans le cadre de la DA, ne nécessite pas une éviction prolongée alors qu'elle est recommandée dans le cadre d'urticaire, d'œdème de Quincke ou de choc anaphylactique. En effet, une éviction stricte d'un aliment sur de nombreux mois voire années pour l'amélioration de la DA peut s'avérer dangereuse et faire évoluer l'hypersensibilité retardée sous une forme immédiate beaucoup plus préoccupante. (Œdème de Quincke, choc anaphylactique, etc...). [64] De plus, pour certains, l'éviction des allergènes alimentaires chez des enfants atteints de DA et ayant une sensibilisation alimentaire, n'a eu aucun impact sur le profil évolutif de la DA. [38] Une des explications possibles serait que la DA est multifactorielle et le fait d'éviter un allergène n'améliore qu'une partie des lésions, celles liées à l'allergène évité. En effet les différentes topographies des lésions peuvent concerner des allergènes différents. [67]

Toutes les AA imposent une surveillance et une réévaluation régulière de l'allergie de l'enfant. L'évolution d'AA se fait dans la majorité des cas vers l'acquisition d'une tolérance de l'aliment plus ou moins rapidement selon l'aliment mis en cause dans l'AA. Environ le tiers des enfants souffrant de DA et d'AA perdent leur réactivité clinique en un à trois ans d'adhésion stricte au régime d'élimination.

Des tentatives de réintroduction des aliments exclus doivent être régulièrement envisagées et exclues par les résultats des tests cutanés et du dosage des IgE spécifiques. Une analyse montre que les taux d'IgE spécifiques contre les principaux allergènes alimentaires après un pic dans la première année de vie, tendent à diminuer progressivement dans la petite enfance même si les IgE totales persistent. [39]

Les réintroductions de l'aliment incriminé dans les poussées de DA en vue d'une acquisition de tolérance orale sont effectuées à l'hôpital même si la survenue d'une DA ne présente pas de risque vital pour l'enfant. Mais il existe des méthodes simples de réintroduction à domicile

le plus rapidement possible afin d'acquérir une tolérance. Par exemple, pour l'œuf, on fait la réintroduction en partant de l'œuf le plus dénaturé possible sous forme de poudre d'œuf (gâteaux industriels) puis sous la forme cuite, puis sous la forme d'œuf dur pour arriver à sa consommation sous forme « crue ». Chaque étape se faisant sur 3 à 6 mois. [65]

## **II. Prise en charge psychologique**

Les parents des enfants atteints de DA arrivent démunis, découragés, à la pharmacie, chez le médecin, le dermatologue, le pédiatre, face au caractère chronique et traumatisant de la maladie. Mal ou trop informés de manière contradictoire, ils abdiquent devant la fatalité. La recherche d'une explication précise sur la maladie hante les parents. De plus, le discours explicatif d'une maladie multifactorielle et complexe passe difficilement. Il faut donc rassurer le patient et sa famille et dédramatiser en apportant les solutions possibles, tout en précisant qu'il n'existe pas de rémission totale. Néanmoins, on pourra obtenir des périodes de rémissions de plus en plus longues et des périodes de poussées de plus en plus courtes grâce aux conseils adaptés et les prescriptions de traitements locaux.

La DA peut altérer la QDV de l'enfant et de la famille et peut modifier la personnalité ou induire des troubles psychologiques. Le retentissement est aussi présent dans les loisirs ou dans la vie scolaire. [71 ; 109] La DA signifie aussi avoir des lésions visibles et ceci est une épreuve difficile. En effet, être soumis au regard des autres compatissant, curieux, réprobateur (aspect sale de la peau), inquiet par la contagiosité, tout cela a des conséquences sur la personnalité de l'enfant, l'attitude de l'entourage familial, et l'évolution de la dermatose. Le retentissement sur l'estime de soi peut être majeur surtout lorsque l'enfant grandit. Le prurit entraîne aussi des insomnies et pénalise la qualité de sommeil de toute la famille. Il représente une souffrance importante et épuisante. [8]

Il convient donc de repérer les patients et les familles en souffrance pour leur proposer une prise en charge spécifique. [6]

L'étude française Elipanel® estime que [1] :

- 40 % des patients se plaignent d'une absence de répit dans leur maladie.
- 36 % se sentent stigmatisés par leur apparence.
- 33% ont des difficultés à se détendre.
- 24 % signale une perte de confiance en soi.
- 53 % de parents se plaignent d'une absence de contrôle sur la maladie.
- 13% signalent une tension dans la famille et ont peur pour l'avenir de leur enfant.

Les données sur la QDV des patients atteints de DA en France sont rares et n'utilisent pas d'échelles de QDV spécifiques et validées. Un questionnaire sur 413 parents d'enfants atteint de DA montrent que :

- ¾ des enfants atteints de DA se plaignent de troubles du sommeil.
- Un tiers se plaignaient du retentissement de leur DA sur leur jeux.
- La DA altère les rapports avec les autres enfants, la pratique d'un sport, les activités scolaires et les vacances. [7]

Une autre enquête menée en France rapporte que 48 % des patients se plaignant de DA considéraient cette pathologie comme un « problème majeur », contre moins de 39% pour les autres maladies dermatologiques. [7]

Une étude anglaise a évalué le retentissement de la DA de l'enfant sur la QDV de sa famille :

- 71% ressentait une « pression psychologique » liée à cette DA.
- 66% déclaraient que la vie familiale était anormale.
- 64% étaient fatigués du fait des insomnies de l'enfant.
- 63% des frères et sœurs avaient des troubles du sommeil.
- 23% des parents modifiaient leur destination de vacances du fait de la DA de l'enfant.

[7]

## **A. Adhésion aux traitements**

Une enquête nationale sur la DA des enfants vue par les mamans a regroupé 4000 mères d'enfants de 0 à 10 ans atteints de DA en décembre 2011. Cette enquête était basée sur un auto-questionnaire internet concernant l'âge du diagnostic, le nombre et la qualité des médecins consultés, la qualité des informations transmises par les professionnels de santé, les comportements des parents face aux soins des enfants.

En moyenne les mères ont vu deux médecins différents pour la DA de leur enfant. 25% ont vu plus de 3 médecins. 70% des mères estimaient avoir eu des explications suffisantes concernant la maladie de leur enfant. Le traitement local était réalisé par la mère dans 98% des cas. 95% étaient satisfaites par l'efficacité des DC mais 28% déclaraient ne pas appliquer de DC pendant une crise et 55% limitaient le volume d'applications, le nombre de cures et la durée du traitement. Enfin le niveau d'informations des mères était modeste : 53% répondaient mal à 5 questions vrai ou faux posées dans le questionnaire.

Plus de la moitié des femmes avaient cherché des informations ailleurs qu'auprès des professionnels de santé (28% sur internet). L'attente des mères était à 74% sur l'apprentissage des soins, à 70% la recherche de la cause de la maladie, à 67% sur l'évolution. Même si ce questionnaire a une limite déclarative, on peut conclure que le nombre de médecins consultés est important, il y a une limitation à l'usage des DC, le coût de la prise en charge est important, il y a un intérêt des mères pour les informations auprès de multiples sources. [110]

C'est pour cela que le pharmacien a un rôle à jouer dans la fourniture d'informations non erronées comparativement aux différentes sources auxquelles sont confrontées les mères toujours à la recherche d'une explication causal à la maladie de leur enfant. Ces informations permettent une meilleure compréhension de la pathologie, une adhésion optimale aux traitements, et de limiter le nomadisme médical et le recours aux médecines parallèles et la corticophobie.

### **1. Corticophobie**

Les DC ne sont pas toujours utilisés par les patients de la manière où ils ont été prescrits. La corticophobie est très fréquente dans le traitement de la DA. Elle concernerait un tiers des patients ou de leurs parents.

Cette appréhension est due à l'association à tort des effets indésirables des DC à ceux d'une corticothérapie orale et aux effets potentiels locaux et systémiques très rares induits par leur utilisation au long cours. Il s'agit surtout d'une méconnaissance du traitement et d'une peur irrationnelle mais surmontable. En effet, les DC sont souvent prescrits sans explication, sans démonstration.

L'appréhension des parents et parfois du médecin à utiliser des DC est un véritable frein à une bonne prise en charge. Les conséquences sont un obstacle majeur à l'adhésion au traitement et une mauvaise observance, c'est-à-dire d'une utilisation insuffisante voire nulle ou inappropriée. Les abandons thérapeutiques sont donc fréquents. [71 ; 72]

Le pharmacien doit lutter contre cette crainte des DC qui sont aujourd'hui le traitement de référence des poussées de DA. Il doit bien expliquer, rassurer et accompagner les parents en permanence et convaincre les parents qui ne veulent surtout pas de DC. **[8 ; 67]** Mais, les arguments scientifiques ne font pas toujours le poids face aux arguments émotifs et nécessitent parfois des explications prolongées et répétées. Lorsque le pharmacien reçoit une ordonnance de DC, il doit évaluer le ressenti et les connaissances des parents vis-à-vis du traitement. Il est capital de faire comprendre aux parents les effets bénéfiques qu'apporte le traitement par rapport aux effets secondaires observés, ainsi que les conséquences désastreuses d'une mauvaise adhésion. **[85]** Il faut expliquer aux parents que les DC sont efficaces et non dangereux quand ils sont utilisés judicieusement, sous surveillance médicale; qu'ils ne favorisent pas la chronicité de la maladie ni l'apparition de l'asthme, et n'ont habituellement pas de retentissement général. **[3]**

Ainsi, il faut évaluer le degré de méfiance des parents de manière à potentialiser l'observance du traitement. Le pharmacien peut poser comme question par exemple : « Que pensez-vous des corticoïdes ? » ; « Utilisez-vous souvent des corticoïdes locaux ? ».

Si le pharmacien ressent une réticence des parents aux traitements, des arguments en faveur de la prise de DC peuvent être avancés :

- L'inflammation de la peau lors de la poussée doit être traitée, sous peine de s'aggraver ou de s'infecter.
- Le traitement efficace d'une poussée de DA fait forcément appel en première intention à un DC.
- Les DC sont des médicaments connus depuis plus de 50 ans, dont les risques ont été évalués et restent limités.
- Les complications locales sont exceptionnelles, réversibles, et surviennent en cas de mésusage ou d'application en trop grosse quantité.
- Les DC sont différents des corticoïdes utilisés par voie orale ou par inhalation. Leur absorption à travers la peau est très faible aux quantités usuelles prescrites.
- Les conseils d'utilisation ne doivent pas limiter l'application des crèmes prescrites, au risque de mettre en cause l'effet bénéfique du traitement. **[85]**

Un score de corticophobie est actuellement en test dans plusieurs pays. (Topicop®). Il pourrait être très utile au pharmacien d'officine. [85]

: score de corticophobie : TOPICOP

### Questionnaire Eczéma et crèmes corticoïdes

Votre Médecin vous a prescrit ou s'apprête à vous prescrire, à vous ou à votre enfant, un traitement qui consiste à appliquer sur la peau une crème contenant des corticoïdes. Grâce à ce questionnaire nous souhaiterions connaître ce que vous ressentez à l'idée de suivre ce traitement.

Répondez à chaque question en entourant la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez.

Cochez une case par ligne

**Au cours de ce questionnaire nous utiliserons le terme CC pour désigner les Crèmes aux Corticoïdes, encore appelées dermocorticoïdes ou crèmes à la cortisone.**

#### **CROYANCES : 6 items**

1. les CC passent dans le sang  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord
2. les CC favorisent les infections  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord
3. les CC font grossir  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord
4. les CC abîment la peau  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord
5. les CC ont des effets sur ma santé future  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord
6. les CC favorisent l'asthme  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord

#### **COMPORTEMENT : 6 items**

7. Je n'en connais pas les effets secondaires mais j'ai peur des CC  
 pas du tout d'accord     pas vraiment d'accord     presque d'accord     tout à fait d'accord
8. J'ai peur d'utiliser une dose de crème trop importante  
 jamais     parfois     souvent     toujours
9. J'ai peur d'en mettre sur certaines zones où la peau est plus fine comme les paupières  
 très rarement, jamais     parfois     souvent     toujours
10. Je me traite le plus tard possible  
 jamais     parfois     souvent     toujours
11. Je me traite le moins longtemps possible  
 jamais     parfois     souvent     toujours
12. J'ai besoin d'être rassuré vis-à-vis du traitement par CC  
 jamais     parfois     souvent     toujours

Tableau 16 Score de corticophobie (Topicop®) [111]

## **2. L'adhésion aux traitements**

Les parents sont souvent mal informés par des informations contradictoires. Devant ce manque de connaissance, ils appliquent mal le traitement, ou ne l'appliquent pas du tout. Cette utilisation inadéquate est la cause majeure de la sensation d'impuissance ou de refus thérapeutique de certaines familles. [1] Ce problème d'observance rencontré lors de la DA, aboutit à un échec thérapeutique. [81]

C'est pourquoi, avant de débiter un traitement, le pharmacien doit s'assurer que les parents vont l'accepter. [85]

L'adhésion aux traitements dépend de plusieurs facteurs :

- Des facteurs liés aux patients.
- Des facteurs liés à la maladie : plus la QDV des patients est altérée, plus l'adhésion aux traitements sera basse.
- Des facteurs liés aux traitements : plus les traitements sont longs à appliquer, plus ils sont gras et chers, moins l'adhésion thérapeutique est importante. Cependant, l'observance a été fortement améliorée par l'arrivée de nouvelles formes galéniques (crème, pommade, lotion).
- Des facteurs liés à la relation soignant-patient. Elle sera d'autant plus forte si une véritable négociation est mise en place entre les professionnels de santé, l'enfant et la famille. [8]

### **3. Résistance aux traitements**

La prescription quantitative optimale de produits actifs à appliquer sur les lésions par unité de surface ou par unité de temps n'est pas établie. La résistance est donc difficilement chiffrable par rapport à une posologie quantitative. [1 ; 4] On considère qu'elle est rare et que les échecs thérapeutiques sont plus souvent liés à une mauvaise application des topiques plutôt qu'à une résistance à ces traitements.

### **4. Compréhension du traitement**

Il faut que les parents comprennent que :

- la DA est une affection chronique qui nécessite donc un traitement prolongé, dont l'objectif n'est pas l'amélioration, la « guérison » de la pathologie mais l'amélioration des symptômes.
- aucun traitement n'est définitivement curatif. [3]
- les soins locaux quotidiens sont indispensables pour soulager et restaurer la barrière cutanée. [1 ; 3]
- La sous-utilisation des émoullients, la peur des DC, les régimes d'éviction inadaptés sont des attitudes qui nuisent aux traitements efficaces et qui peuvent même mettre en danger l'état de santé de l'enfant. [71]

De plus, le pharmacien doit lutter contre de nombreuses idées reçues souvent responsables d'échec thérapeutique :

- La DA n'est pas de cause psychique.
- La DA n'est pas une maladie infectieuse.
- La DA n'est pas une AA.
- Le mode d'allaitement n'est pas responsable de la DA. [3]

### **5. Médecines parallèles**

Le pharmacien doit lutter contre le recours aux médecines parallèles non recommandées (acupuncture, herbes chinoises, guérisseurs, magnétiseurs etc...), trop souvent tentées par des parents désespérés. [3]

## 6. Nomadisme médical

La demande d'avis médicaux et les divergences interdisciplinaires (même au sein d'une même spécialité) quant à la prise en charge des enfants atteints de DA amènent les parents au nomadisme médical qui est contre-productif pour l'enfant, et à la recherche d'une solution thérapeutique définitive, contre lesquels il faut lutter. De plus, des approches médicales différentes ou différemment interprétées débouchent sur des aberrations dans la prise en charge : régimes drastiques non validés, surprotection de l'enfant, refus de traitements, examens répétés et inutiles, etc... Dans ce climat, l'aide psychologique et les programmes d'éducation pour la santé peuvent rendre de précieux services. [8]

### B. L'éducation thérapeutique

Les patients atteints de DA sont nombreux et ont un nombre important de compétences à acquérir. Les échecs thérapeutiques sont souvent liés à une mauvaise connaissance de la maladie et une mauvaise observance des traitements comme développé précédemment. De plus, le soignant ne peut guérir les patients atteints de DA, à l'inverse des médecines réparatrices, mais il peut les accompagner. [14] L'ET a donc une place majeure dans le traitement de la DA. [109]

La définition de l'ET par l'OMS en 1998 et reprise par la HAS dans les recommandations publiées en 2007 est celle-ci : « L'ET du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. L'ET du patient participe à l'amélioration de la santé du patient et à l'amélioration de sa qualité de vie et à celle de ses proches. » [14]

L'ET diffère de la simple information : « une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une ET du patient. » [112]

Des programmes d'ET font leur apparition en France et le pharmacien à pleinement son rôle à jouer dans cette nouvelle approche.

L'ET est en plein essor en France en raison de son caractère officiel donné par la loi Hôpital Santé Patient Territoires (HPST) de 2009. [109] Cette loi HPST introduit pour la première fois en France un cadre législatif pour le développement de l'ET.

Les critères de qualité définis par la HAS pour qu'une équipe démarre et poursuive les programmes d'ET sont :

- Etre centré sur le patient, élaboré avec le patient, en impliquant autant que possible les proches et en intégrant le programme à sa vie quotidienne.
- Etre issu d'une évaluation des besoins et de l'environnement du patient (diagnostic éducatif).
- Etre réalisé par des professionnels de santé formés à la démarche.
- Etre multi-professionnel, interdisciplinaire.
- Faire partie intégrante de la prise en charge de la maladie, être scientifiquement fondée (sur des recommandations professionnelles, de la littérature scientifique, des consensus), et enrichi par les retours d'expériences des patients et des proches
- Etre définie en termes d'activités et de contenu, être organisée dans le temps, réalisée par divers moyens éducatifs.
- Etre accessible à divers publics et s'adapter au profil éducatif et culturel de chaque patient.
- Faire l'objet d'une évaluation individuelle et du déroulement du programme. [112]

Une ET complémentaire aux traitements topiques doit être proposée aux patients et à leur entourage si :

- La DA est grave et définie comme un échec aux traitements adaptés bien conduits
- Il y a des surinfections graves
- Il y a une non-adhésion aux conseils consensuels.
- La prise en charge thérapeutique ne paraît pas adaptée **[1 ; 3]**

L'ET est donc une approche nouvelle qui a pour but :

- d'aider le patient à mieux vivre avec sa maladie et d'en éviter les complications.
- de renforcer l'alliance thérapeutique entre le soignant, le patient et son entourage pour permettre une meilleure prise en charge thérapeutique. **[39 ; 71]**
- l'acquisition par le patient et son entourage de connaissances suffisantes pour lui permettre de s'autonomiser et d'aider le patient à mieux comprendre et adhérer à la prise en charge de cette affection qui peut parfois l'accompagner jusqu'à l'âge adulte. C'est un processus d'accompagnement du sujet dans son apprentissage, s'effectuant parallèlement aux soins. **[6]**
- d'éduquer le patient et/ou ses parents sur la maladie et sa prise en charge.
- d'améliorer la prise en charge de la DA en développant les compétences du malade.
- de diminuer les échecs thérapeutiques liés à la difficulté des malades à acquérir et à utiliser des compétences dans leur vie quotidienne. **[113]**

L'ET :

- est associée au traitement curatif et aux mesures adjuvantes
- est thérapeutique car elle permet d'améliorer les lésions de DA, tout en diminuant au final l'utilisation de DC.
- a un effet bénéfique sur le plan psychologique tant au niveau des parents que des enfants. **[109]**
- positionne le patient comme acteur de la prise en charge de sa propre maladie.
- s'adresse d'abord aux formes modérées à sévères de DA.
- ne doit pas être réservée à des centres spécialisés mais s'intégrer aux pratiques professionnelles.
- peut se dérouler à la faveur consultations éducatives. **[71]**

Lors de l'ET :

- Le patient ou les parents doivent savoir utiliser des pains surgras et des émoullients régulièrement et appliquer des DC ou éventuellement du Tacrolimus en cas de poussées.
- Les parents doivent peser le pour et le contre face à des informations contradictoires à propos du traitement ou de l'exposition aux allergènes.
- Les parents et les enfants doivent faire face à la lassitude qui peut entraîner une négligence des soins.
- Les parents ne doivent pas surprotéger leur enfant ou se surinvestir dans la maladie.
- Les parents doivent apprendre à ne pas avoir peur des DC. Il est prouvé que l'utilisation adaptée des traitements permet au final l'utilisation de moins de DC pour un meilleur résultat thérapeutique.
- l'enfant peut aussi être aidé à s'approprier ses propres sensations, et de ne plus être obligé de passer par celle de ses parents et ainsi à apprendre à délimiter son espace corporel et psychique.

- les parents acceptent facilement de déléguer leurs prérogatives à des spécialistes de la peau, à qui ils peuvent faire confiance et avec qui ils ne se sentent pas en rivalité.
- l'interaction avec les patients est très enrichissante pour les acteurs impliqués dans ce travail et les patients et leur entourage en tire souvent un grand bénéfice. **[109]**

Des études ont montré que de tels soutiens sont utiles puisqu'une diminution du SCORAD est observée chez les enfants ayant participé à ces ET. **[109]**

Plusieurs études ont montré que l'ET augmente l'efficacité du traitement sur le prurit et le sommeil. L'éducation thérapeutique dans la DA de l'enfant semble bénéfique sur la compréhension de la maladie et sa prise en charge. **[38]**

Un programme d'éducation thérapeutique a été réalisé chez 152 enfants atteints de DA modérée à sévère et leurs familles de 2008 à 2011.

Le SCORAD s'est amélioré dans 100% des cas. Il y a eu une diminution du prurit et des troubles du sommeil donc une amélioration de la QDV des patients et de la famille. La prise en charge répondait aux attentes des familles dans 96% des cas. 98% des familles recommanderait cette éducation thérapeutique à une autre famille. Les points qui ont été les plus importants pour les parents ont été la gestion des soins et le partage d'expériences.

86 % ont modifié leur manière de traiter la maladie. Il y a eu des diminutions de conflit dans la famille, une diminution ou une disparition de réticence de l'utilisation des DC. Le programme d'ET s'est révélé être une approche complémentaire efficace correspondant à l'attente des familles. **[114]**

Dans une revue systémique incluant cinq études concernant les enfants participant à des interventions psychologiques et éducatives, l'absence d'essais rigoureusement planifiés ne fournit que des preuves limitées sur l'efficacité des interventions psychologiques et éducatives dans la prise en charge de la DA. Cela exige une évaluation plus poussée et comparative afin d'examiner le rapport coût/efficacité et leur adaptabilité à différents systèmes de santé. **[97]**

## **7. Les écoles de l'atopie**

Il existe des organismes qui permettent une amélioration de la prise en charge des patients atteints de DA notamment une amélioration de l'adhésion aux traitements. Ces organismes, que l'on voit apparaître de plus en plus, portent le nom d'école ou atelier de l'atopie. **[71]**

Quelques structures d'ET existe en France (une quinzaine) depuis 2000 mais elles sont très rares comparativement à celles pour l'asthme. Des liens forts existent entre elles grâce à la GET (Groupe d'éducation thérapeutique) de la Société Française de dermatologie. Le but du GET est que de telles structures se multiplient. Il est aussi important de développer l'éducation thérapeutique en pratique libérale. **[14 ;109]**

Ces organismes doivent répondre aux critères de qualités définis par la HAS. **[112]**

Les ateliers de l'atopie associent éducation thérapeutique et prise en charge psychologique.

L'école de l'atopie de Nantes a réalisé un site interactif (<http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2012/eczeenfant2012/EczEnfant/Une.html>) qui propose des principes, conseils et connaissances. Il contient un dictionnaire de l'eczéma afin de mettre une définition adaptée à la compréhension d'une personne profane sur des termes parfois incompréhensible par les parents. **[85]**

## 8. Déroulement de l'éducation thérapeutique

Selon le modèle de Gagnayre et d'Ivernois, l'ET repose sur une démarche structurée en quatre étapes : le diagnostic éducatif, le contrat négocié, la mise en œuvre, l'évaluation des acquis. [14]

L'ET utilise les compétences du patient évaluées lors du diagnostic éducatif pour choisir des objectifs pédagogiques et finalement permettre un transfert utile de compétences. [109]

Un grand nombre de soignants des structures éducatives pour la DA construisent leur programme selon ces étapes avec un degré d'organisation plus ou moins important. Voici un schéma résumant les quatre étapes de la démarche éducative selon Gagnayre et d'Ivernois. [14]

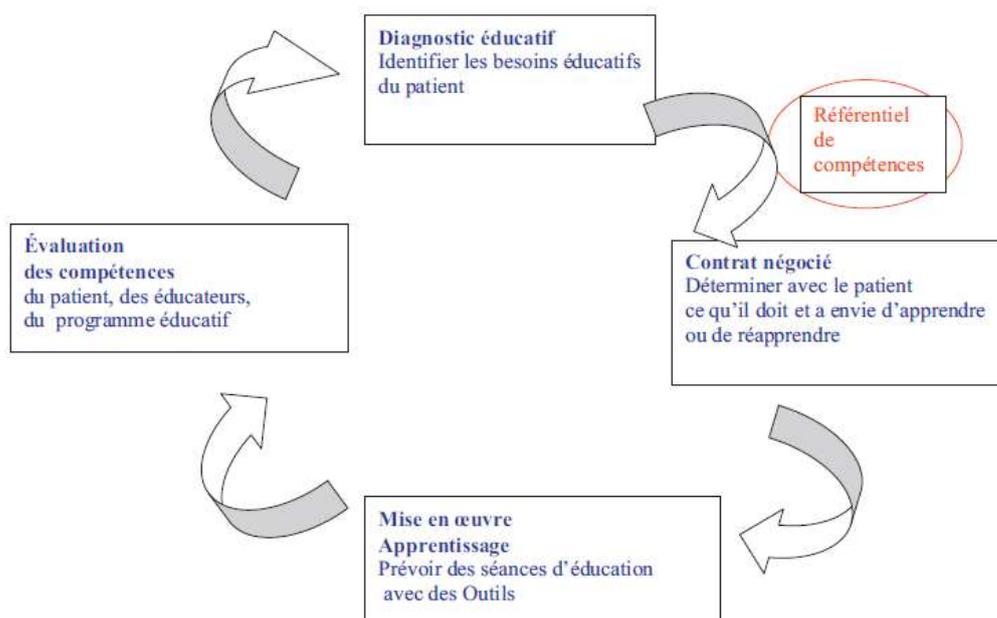


Figure 25 Démarche éducative selon Gagnayre et d'Ivernois [14]

Il faut que les équipes éducatives communiquent ensemble pour proposer des programmes d'ET adaptées aux patients. Le rôle de chaque professionnel de santé reste encore à préciser. Chez l'enfant, le programme sera adapté à l'âge et concernera les parents jusqu'à l'âge de deux à trois ans. [14]

### a. Le diagnostic éducatif

L'ET commence par un diagnostic éducatif. C'est la première étape incontournable et fondamentale de la démarche éducative qui consiste à évaluer le savoir et le savoir-faire du patient et/ou de ses parents et d'identifier ses besoins en termes de connaissances, de compétence et de croyance. Il est individuel et repose sur un entretien soignant-patient permettant de déterminer les besoins éducatifs du patient à partir de questions ouvertes sur ce qu'il a, sur ce qu'il fait, ce qu'il sait, qui il est et quel est son projet. [14 ; 109 ; 113]

Il doit précéder les séances éducatives car le contenu de celui-ci en dépend et peut se faire au cours d'une consultation longue ou au cours de plusieurs consultations de durée habituelle. Ce diagnostic est le plus souvent réalisé au sein même des structures éducatives

par l'équipe qui organisera ensuite les séances d'ET. De rares structures proposent aux médecins traitants de réaliser eux-mêmes ce diagnostic éducatif. [14 ; 109]

b. Le contrat négocié de soin

i. Le référentiel d'éducation du malade

Pour démarrer un programme d'ET sur la DA, le GET de la Société française de dermatologie a publié en 2004 un référentiel consensuel des compétences à acquérir pour la DA comportant des objectifs de sécurité et des objectifs d'apprentissage. Trente soignants (dermatologues, médecins spécialiste d'éducation thérapeutique, psychologue, infirmières) ayant une expérience dans l'ET au cours de la DA, ont participé à la rédaction de ce référentiel. Il s'adresse aux patients atteints de forme modérées à sévères de DA en situation d'échec thérapeutique mais aussi à leurs parents et est utilisable par tous les professionnels de santé qui prennent en charge le malade. Il constitue un support indispensable à l'élaboration, à la diffusion et à l'évaluation d'un programme d'ET dans la DA et permet d'harmoniser les pratiques au sein des différentes équipes d'ET. Ce référentiel constitue une « banque d'objectifs » au sein de laquelle on pourra piocher à la suite du diagnostic éducatif, pour construire les séances éducatives d'ET pour un patient ou un groupe de patient. [14 ; 109 ; 113]

Dans chaque tranche d'âge (avant 5 ans, de 6 à 10 ans, préadolescent/adultes, parents d'enfants de moins de 5 ans), les compétences attendues des malades ou des parents et les méthodes d'apprentissage adaptées ont été choisies et classées en trois champs différents :

- Les connaissances théoriques (savoir) sur la maladie, les traitements, les facteurs déclenchants ...
- Les savoir-faire : réalisation des soins par les malades ou leurs parents.
- Le « savoir être » : savoir expliquer la maladie et les soins aux proches, savoir quand et qui contacter.

Pour chaque compétence à acquérir, des moyens d'apprentissage, des outils pédagogiques ont été développés et proposés en fonction de l'âge du patient.

Puis un guide pour le diagnostic éducatif a été établi.

Il ne s'agit pas d'exiger pour chaque malade l'ensemble des compétences listées dans ce référentiel mais de mettre à disposition des soignants un référentiel complet permettant de choisir les compétences à travailler au terme d'un diagnostic éducatif. Ces compétences sont applicables au moyen d'une éducation qui permet une progression dans leur apprentissage et leur maîtrise. [113]

Voici trois tableaux regroupant les compétences souhaités pour chaque tranche d'âge selon le référentiel consensuel de compétence du GET. [113]

Champ de compétence	Compétences	Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils)
Connaissances (savoir)	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Nommer la maladie (eczéma atopique) et expliquer les notions suivantes avec vos propres mots :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>notion de maladie</li> <li>maladie fréquente</li> <li>maladie chronique</li> <li>poussées évolutives</li> <li>inflammation</li> <li>terrain atopique (génétique)</li> <li>altération de la barrière cutanée</li> <li>sécheresse cutanée</li> <li>non-contagiosité</li> <li>facteurs aggravants d'environnement (allergies, facteurs irritants, stress...)</li> </ul> </li> <li><b>Reconnaître sur la peau de votre enfant</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>La sécheresse cutanée</li> <li>Une lésion inflammatoire</li> <li>Une lésion d'urticaire</li> <li>Une lésion suintante</li> <li>Une lésion inhabituelle (herpès, infection bactérienne)</li> </ul> </li> <li><b>Expliquer les conseils de toilette, d'habillement, d'environnement</b></li> <li><b>Expliquer les différents traitements, le mode d'action et les effets secondaires de chaque traitement, ainsi que la stratégie thérapeutique (plan d'action),</b></li> <li><b>Exprimer sa crainte des traitements locaux (corticophobie, tacrolimus)</b></li> <li><b>Citer et identifier les conditions d'application des alternatives au grattage de son enfant</b></li> <li><b>Connaître les traitements oraux et leurs indications (anti H1, antalgiques)</b></li> <li><b>Connaître le principe et l'intérêt des différentes méthodes d'auto-évaluation.</b></li> </ol>	<p><i>Individuel</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Visuel dépliant-classeur</li> <li>Photographies sélectionnées</li> <li>Démonstration sur l'enfant</li> </ol> <p><i>Collectif</i></p> <p>Ateliers collectifs parents</p>
Savoir-faire	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>Adapter les traitements en fonction de l'état de la peau de son enfant</b> Choisir le traitement adéquat <b>et indiquer :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>à quel endroit sur le corps ?</li> <li>quelle quantité ?</li> <li>comment appliquer le traitement ?</li> <li>le moment du soin dans la journée ?</li> <li>qui fera le soin ?</li> <li>la durée du soin</li> </ul> </li> <li><b>Mettre en œuvre des alternatives au grattage</b> (exemples : massages, émoullients froids, antihistaminiques)</li> <li><b>Repérer les situations dangereuses (allergies alimentaires, herpès)</b></li> <li><b>Mettre en œuvre des conduites, des attitudes pour diminuer les troubles du sommeil</b></li> <li><b>Adapter l'environnement et le traitement aux conditions particulières</b> (piscine, mer, soleil, voiture, vacances...)</li> </ol>	<p><i>Individuel</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Démonstrations pratiques (tubes, quantités, massages...)</li> <li>Carnet de suivi avec Plan d'action personnalisé</li> </ol> <p><i>Collectif</i></p> <p>Ateliers collectifs parents : échanges d'expérience</p>
Savoir être	<ol style="list-style-type: none"> <li>Reconnaître les situations de l'enfant nécessitant l'appel à un médecin, consulter...</li> <li>Expliquer la maladie, les soins de l'enfant à la famille et à l'entourage (école, centre de loisirs...)</li> <li>Accepter une aide extérieure médicale, familiale ou paramédicale</li> <li>Exprimer ses difficultés avec l'enfant, dans le couple et avec la fratrie à un soignant</li> <li>Donner spontanément son opinion sur l'équipe soignante pour améliorer les soins</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Classeur patient avec plan d'action personnalisé écrit</li> <li>Mise en situation</li> </ol>

Tableau 17 Compétence pour les parents d'enfant de moins de 5 ans. [113]

Champ de compétence	Compétences (1)	Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils)
Connaissances (savoir)	<i>Être capable de :</i> 1. Dire comment s'appelle ma maladie 2. Expliquer que ce n'est pas contagieux 3. Reconnaître une peau rouge et une peau sèche 4. Reconnaître les traitements (petit tube-grand tube) et expliquer leur rôle 5. Repérer les moments difficiles dans la journée	1. Outil individuel « Cahier de la maison » (2) 2. Cahier des « moments de la journée » (3)
Savoir-faire	<i>Être capable de :</i> 1. Appliquer les émoullients avec l'aide des parents 2. Mettre en œuvre des alternatives au grattage	
Savoir être	<i>Être capable de :</i> 1. Expliquer la maladie à son entourage 2. Exprimer ses émotions et ses difficultés	

(1) Il est important d'adapter la formulation des compétences à l'âge de l'enfant et à son niveau d'acquisition du langage.  
(2, 3) Outils éducatifs réalisés avec l'aide des Laboratoires la Roche Posay.

**Tableau 18 Compétences pour les enfants de 3 à 5 ans. [113]**

Champs de compétences	Compétences (6-8 ans)	Compétences (8-10 ans)	Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils)
Connaissances (savoir)	<i>Être capable de :</i> <b>1. Expliquer ce qu'est l'eczéma atopique</b> • Expliquer comment ça vient • Expliquer ce qui aggrave • Expliquer la non-contagiosité • Expliquer la notion de barrière cutanée <b>2. Reconnaître sur la peau</b> • La sécheresse cutanée • L'eczéma <b>3. Reconnaître les différents traitements et expliquer leurs actions</b>	<i>Être capable de :</i> <b>1. Expliquer la durée de la maladie et les poussées</b> <b>2. Expliquer la notion de terrain génétique</b> <b>3. Expliquer les différentes causes de rougeur</b> <b>4. Reconnaître sur sa peau quelque chose d'inhabituel (herpès, infection bactérienne)</b>	<i>Individuel</i> 1. Visuel dépliant-classeur 2. Bande dessinée, CD rom 3. « Cahier de la maison » 4. Cahier des « moments de la journée » 5. Démonstration sur l'enfant 6. Jeux éducatifs  <i>Collectif</i> Ateliers enfants
Savoir-faire	<i>Être capable de :</i> <b>1. Appliquer les émoullients seul</b> <b>2. Répartir les rôles pour les soins entre moi et mes parents</b> <b>3. Se laver et se sécher seul</b> <b>4. Savoir que faire en cas de démangeaisons</b> <b>5. Adapter son traitement et protéger sa peau en fonction de la piscine, de la mer, du soleil, jeux, de sorties</b> <b>6. Utiliser un moyen pour savoir si je dors bien, si je me gratte beaucoup (méthode d'évaluation du prurit et du sommeil)</b>	<i>Être capable de :</i> <b>1. Débuter l'application des corticoïdes locaux ou du tacrolimus topique</b> <b>2. Savoir que faire en cas de réveil nocturne</b>	1. Démonstrations pratiques des soins 2. Jeux éducatifs 3. Plan d'action personnalisé écrit dans le classeur patient 4. Contrat
Savoir être	<i>Être capable de :</i> <b>1. Expliquer la maladie à ma famille, mes amis (école, centre de loisir, sport)</b> <b>2. Savoir demander de l'aide quand ma peau me gêne, quand je ne sais pas quoi faire</b> <b>3. Dire à mes parents ce que je veux faire dans mes soins</b> <b>4. Exprimer mes émotions à une grande personne</b> <b>5. Donner mon avis sur comment les médecins, les infirmières prennent soin de moi.</b>		Mises en situation

**Tableau 19 Compétences pour les enfants de 6 à 10 ans. [113]**

Voici un exemple de grille d'évaluation simplifiée du niveau d'acquisition des compétences des malades utilisable par tous les soignants. C'est à partir de cette grille que le soignant peut choisir les compétences et donc les objectifs pédagogiques à travailler en priorité. Sur la base de ce choix, tout le travail éducatif consistera à faire atteindre les objectifs pédagogiques aux patients et à l'aider à en faire des compétences dans sa vie de tous les jours. [113]

Compétence	Niveau d'acquisition
Nommer la maladie	Acquis non acquis o ..... 10
Expliquer l'eczéma	Acquis non acquis o ..... 10
Reconnaître les différentes lésions	Acquis non acquis o ..... 10
Connaître et savoir utiliser les émollients	Acquis non acquis o ..... 10
Connaître et savoir utiliser les <b>dermocorticoïdes</b>	Acquis non acquis o ..... 10
Exprimer ses craintes vis-à-vis des <b>dermocorticoïdes</b>	Acquis non acquis o ..... 10
Connaître et savoir utiliser le <b>tacrolimus</b>	Acquis non acquis o ..... 10
Adapter ses soins d'hygiène, son habillage	Acquis non acquis o ..... 10
Adapter son environnement	Acquis non acquis o ..... 10
Savoir gérer les démangeaisons	Acquis non acquis o ..... 10
Savoir gérer les troubles du sommeil	Acquis non acquis o ..... 10
Reconnaître les <b>situations à risque</b> : herpès, allergie...	Acquis non acquis o ..... 10
Savoir s'adapter à des <b>conditions particulières</b> : vacances, piscine...	Acquis non acquis o ..... 10
Savoir exprimer ses difficultés, ses émotions, appeler à l'aide	Acquis non acquis o ..... 10

**Tableau 20 Grille utilisable par le soignant pour choisir les compétences et les objectifs pédagogiques à travailler [113]**

#### *d Les objectifs pédagogiques négociés*

Pour faire acquérir des compétences parfois complexes à des malades, il est nécessaire de planifier une progression d'apprentissage. Ceci consiste à se mettre d'accord avec le patient sur ce qu'il souhaite apprendre ou réapprendre pendant le programme. [14]

C'est ainsi que l'on fait appel à des objectifs pédagogiques différents en fonction de l'âge du patient et fixant de manière plus réaliste les étapes d'acquisition de la compétence. Ces objectifs pédagogiques sont centrés sur le malade et sont rédigés de manière claire et compréhensible selon un modèle type : « être capable de... » ; « savoir expliquer... ». Ils sont susceptibles de motiver le patient car la connaissance des buts à atteindre peut le stimuler dans son apprentissage. De plus, ces objectifs sont mesurables à chaque séance et contribuent à l'évaluation de la démarche éducative. Lors du programme, le soignant choisit avec le malade un ou plusieurs objectifs pédagogiques à acquérir sous la forme d'un contrat de soin. [113]

## ii. La mise en œuvre

Cette étape consiste en un transfert de compétences qui fait appel à différents moyens pédagogiques. [113]

### a Les séances

A l'issu du diagnostic éducatif, les soignant-éducateurs de l'«école» auront identifié les besoins des patients et de leur parents et proposeront des séances.

Ce sont des séances d'éducation avec des outils pédagogiques adaptés. Leur contenu ne doit pas être figé mais adapté à la demande du patient ce qui nécessite une grande souplesse de la part des soignants mais permettant de rester « centré sur le patient ».

Souvent il faut aller plus loin dans le programme d'éducation à la faveur de consultation conjointe associant un dermatologue et un pédopsychiatre. Au cours de cette consultation, les parents et l'enfant se livrent par l'entretien mais aussi par la gestuelle, les dessins ou les jeux.

Ces consultations ont permis de voir le retentissement de la DA sur la relation parent-enfant en particulier en ce qui concerne l'autonomisation. Nous observons que la DA renforce la dépendance du côté du patient et du côté des parents. [14 ; 109]

### b Les outils pédagogiques

Les équipes éducatives doivent échanger sur leurs pratiques afin de mettre en commun les outils pédagogiques les plus utiles et proposer ainsi aux patients des sessions réellement adaptées, dans le respect des critères de qualité d'une démarche éducative structurée.

Les différents moyens pédagogiques peuvent être : mise en situation, démonstrations pratiques, ateliers collectifs.

Lors des séances, des images simples montrées aux enfants et des explications permettent d'expliquer la maladie et d'apprendre les gestes essentiels du quotidien. [14 ; 113]

## iii. L'évaluation des compétences

Ceci permet d'évaluer les compétences acquises par le patient. [14]

## iv. Les séances collectives

Le recours à des séances d'éducation collective peut être proposé dans certains cas.

C'est une autre forme d'ET représentée par des ateliers collectifs réunissant une demi-douzaine d'enfants, d'adolescents ou d'adultes par séance.

Les plus jeunes s'expriment en réalisant des marionnettes ou des posters à partir d'objets sans consigne particulière mais qui leur permet de projeter leurs affects. [109 ;113]

## **9. La fondation pour la dermatite atopique**

Cette fondation intervient dans la recherche pour la DA, la diffusion d'information et l'ET.

Elle participe au financement de travaux de recherches et d'études cliniques sur la DA et soutient toute action tant scientifique que médiatique visant à mieux faire connaître et informer sur la maladie, les traitements thérapeutiques et la vie quotidienne des patients. Elle conçoit et met en place des outils et des actions pédagogiques et crée, édite et diffuse des supports d'informations destinés aux praticiens, aux parents et aux enfants.

Son site internet contient des informations utiles aux patients et aux professionnels de santé.  
<http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-professionnels-de-sante/accueil>. **[115]**

## **10. Limites**

L'ET et les ateliers de l'atopie sont très chronophage et la principale limite est le manque de ressources humaines (en quantité et non en qualité) et la quasi absence de prise en charge de la sécurité sociale.

## **CONCLUSION**

La DA fait l'objet d'un grand nombre de données publiées mais celles-ci sont souvent contradictoires.

Le diagnostic pose peu de problème, mais les données sur les facteurs déclenchants, les facteurs aggravants, les démarches de prévention primaire et secondaire et sur la prise en charge ne font pas actuellement l'objet d'une harmonisation de tous les professionnels de santé.

De plus, à l'heure où les parents sont toujours à la recherche d'informations sur internet ou dans les médias (sous-information ou informations erronées contradictoires), le discours médical doit s'harmoniser au plus près de l'intérêt du patient, l'idéal restant l'approche pluridisciplinaire complémentaire et au final synergique afin d'éviter le nomadisme médical ou le recours à des médecines parallèles par ces parents qui ont tendance à baisser les bras face à la complexité de cette affection.

Pour ce faire, la communication entre les professionnels de santé du secteur libéral doit être importante et reste à renforcer : médecins traitants, dermatologues, pédiatres, infirmiers, psychologues, pharmaciens.

C'est pourquoi, la formation à la pédagogie et à l'éducation thérapeutique commence à être intégrée et doit avoir une place de plus en plus importante dans le cursus des études médicales et paramédicales.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- (1) Taïeb A. Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle. *Ann Dermatol Venereol.* 2005 Jan;132:35-43.
- (2) Vuitton DA, Dalphin JC. Hygiène et allergie : les micro-organismes des fermes sont-ils protecteurs? *Journal de Mycologie Médicale.* 2006 Déc;16:220-38.
- (3) Bonnetblanc JM. Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. *Ann Dermatol Venereol.* 2012 Oct;139:85-93.
- (4) Taïeb A. Poussées de dermatite atopique : définitions et causes. *Revue française d'allergologie.* 2008 Avr;48:192-5.
- (5) Wallach D, Coste J, Tilles G, Taïeb A. Télédiagnostic rétrospectif de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol.* 2006 Jun;133:615-6.
- (6) Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 2011 Avr;24:84-102.
- (7) Mahé E. Dermatite atopique : épidémiologie en France, définitions, histoire naturelle, association aux autres manifestations atopiques, scores de gravité, qualité de vie. *Ann Dermatol Venereol.* 2005 Jan;132:131-50.
- (8) Guerrero D. Eczéma sévère de l'enfant. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique.* 2006 Nov;46 Suppl 1:S3-5.
- (9) Bieber T. Atopic dermatitis. *N Eng J Med.* 2008;358:1483-94.
- (10) Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:209-13.
- (11) Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol.* 2011 Août;2(3):1-25.
- (12) Wüthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:464-70.
- (13) Williams H, Stewart A, Von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;121:947-954.
- (14) David V, Mollé-Le Vaillant I, Morillon S, Verstraete M, Le Pabic F. Approche éducative commune pour tous les patients allergiques. *Revue française d'allergologie.* 2011;51:164-169.
- (15) Ponvert C. Quoi de neuf en allergologie pédiatrique en 2005 ? Partie 1 : épidémiologie, diagnostic précoce et prévention (une revue de la littérature)

internationale d'octobre 2004 à octobre 2005). *Revue Française d'Allergologie*. 2006 Juin;46:421-35.

- (16) Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, Von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1301-8.
- (17) Annus T, Rickjarv MA, Rahu K, Björkstén B. Modest increase in seasonal allergic rhinitis and eczema over 8 years among estonian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:315-20.
- (18) Selnes A, Nystad W, Bolle R, Lund E. Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children: results from three cross-sectional studies. *Allergy*. 2005;60:894-9.
- (19) Saeki H, Lizuka H, Mori Y, et al. Community validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *J Dermatol Sci*. 2007;47:227-31.
- (20) Wong GW, Leung TF, Ma Y, Liu EK, Yung E, Lai CK. Symptoms of asthma and atopic disorders in preschool children: prevalence and risk factors. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:174-9.
- (21) Ergin S, Ozsahin A, Erdogan BS, Aktan S, Zencir M. Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren. *Turkey Pediatr Dermatol*. 2008;25:399-401.
- (22) Kobangué L, Piamalé G, Bureau JJ, Sépou A. Aspect épidémiologiques et cliniques atopique au Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Jan;134 Suppl 1:S98.
- (23) Yemaneberhan H, Flohr C, Lewis SA, et al. Prevalence and associated factors of atopic dermatitis symptoms in rural and urban Ethiopia. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:779-85.
- (24) De Prost Y. Dermatite atopique et théorie hygiéniste. 26e Congrès de l'Association des dermatologistes francophones. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134: Suppl 1:99-100.
- (25) Hagendorens MM, Bridts CH, Lauwers K, et al. Perinatal risk factors for sensitization, atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (the PIPO study). *Clin Exp Allergy* 2005;35:733-40.
- (26) Kubo A, Nagao K, Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012 Feb; 122:440-7.
- (27) Haftek M. Kératinisation épidermique. *EMC–Dermatologie*. 2010:1-12 [Article 98-010-A-10].

- (28) Simon M. La dermatite atopique est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique ? *Revue Française d'Allergologie*. 2013 Avr;53:125-8.
- (29) Prost-Squarcioni C. Couche cornée et sa formation. Bases morphologiques et biochimiques. *Ann Dermatol Venerol*. 2007 Mar;134:7-17.
- (30) Démarchez M. (page consultée le 15.06.14). L'épiderme et la différenciation des kératinocytes, [en ligne]. <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>.
- (31) Just J. Histoire naturel de la dermatite atopique : expériences des cohortes néonatales. *Revue française d'allergologie*. 2012 Avr;52:168-74.
- (32) Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, et al. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206:2937-46.
- (33) Nataf S. (page consultée le 23.07.14). Histologie, [en ligne]. [http://histoblog.viabloga.com/images/Struct\\_Mol\\_JS\\_2\\_t.800.jpg](http://histoblog.viabloga.com/images/Struct_Mol_JS_2_t.800.jpg).
- (34) Audigier A, Shisha A, Jullien D. Génétique des altérations de la barrière cutanée dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venerol*. 2008 Jan;135:34-7.
- (35) O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):S2-6.
- (36) Henry J, Toulza E, Hsu CY, et al. Update on the epidermal differentiation complex. *Front Biosci*. 2012;17:1517-32.
- (37) DeBeneditto A, Kubo A, Lisa A. Skin barrier disruption- A requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132:949-63.
- (38) Molkhov P. La dermatite atopique (DA) et l'allergie alimentaire (AA) en 2008. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2009;22:5-13.
- (39) Dupont C, De Boissieu D. Aliments et dermatite atopique. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2005;45:114-26.
- (40) Vabres P. Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique. *Ann Dermatol Venerol*. 2008 Déc;135 Suppl 7:346-8.
- (41) Kawakami T, Ando T, Kimura M, Wilson B, Kawakami Y. Mast cells in atopic dermatitis. *Current Opinion in Immunology*. 2009;21:666-78.
- (42) Bieber T. Actualités dans la dermatite atopique : nouvelle nomenclature, génétique et évolution naturelle. *Ann Dermatol Venerol*. 2005;132:653-6.
- (43) Nicolas JF, Nosbaum A, Berard F. Comprendre la dermatite atopique. *Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. 2012 Fév;213 :1-5.

- (44) Essakalli M, Atouf O, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Brick C. Toll -like récepteurs. *Pathologie Biologie*. 2009 Jul; 57:430-8.
- (45) Capron M. Les hypersensibilités. Cours d'immunologie enseignement coordonné du 19/02/2010.
- (46) Molkhov P. Place des patch-tests en allergie pédiatrique en 2009. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2009;22:107-11.
- (47) Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006;38:441-6.
- (48) Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012;132:751-62.
- (49) Dereure O. Filaggrine et génodermatoses : implications dans l'ichtyose vulgaire et dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Avr;134:416.
- (50) De Boissieu D. L'allaitement et les laits « de régime » ont-ils un intérêt préventif ou curatif dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005;32 Suppl 1:S104-111.
- (51) Chouraqui JP, Dupont C, Bocquet A, et al. Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie. *Archives de pédiatrie*. 2008;15:431-442.
- (52) De Prost Y. Allaitement maternel et dermatite atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012; 139:253-254.
- (53) Bach JF. L'hypothèse hygiéniste s'applique-t'elle à la dermatite atopique. *Revue Française d'Allergologie*. 2005 Jan;45:47-9.
- (54) Stratchan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
- (55) De Prost Y. Dermatite atopique et théorie hygiéniste. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Jan;134 Suppl 1:S99-100.
- (56) Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. Ecological correlation among prevalence of asthma symptoms, rhinocconjunctivitis and atopic eczema with notifications of tuberculosis and measles in the Brazilian population *Pediatr. Allergy Immunol*. 2005;16:582-6.
- (57) Remes ST, Koskela HO, Iivanainen K, Pekkanen J. Allergen-specific sensitization in asthma and allergic diseases in children: the study on farmers and non-farmers children *Clin. Exp Allergy*. 2005;35:160-6.
- (58) Schram D, Doekes G, Boeve M, et al. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner schoolchildren, and reference children: the PARSIFAL study. *Allergy*. 2005;60:611-8.

- (59) Floistrup H, Swartz J, Bergstrom A, Alm JS, Scheynius A, Van Hage M. The PARSIFAL Study Group. Allergic disease and sensitization in Steiner school children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:59-66.
- (60) Cole Johnson C, Ownby DR, Hensley Alford C, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1218-24.
- (61) Rancé F. Dermatite atopique et allergie alimentaire chez l'enfant. *Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2006 Avr;46:148-52.
- (62) Rancé F. Diététique de l'enfant atteint de dermatite atopique. *Archives de pédiatrie*. 2005;12:912-914.
- (63) Mathelier-Fusade P. Dermatite atopique et allergie alimentaire. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Déc;132:1-13.
- (64) Mailhol C, Giordano-Labadie F, Ammoury A, Lauwers-Cances V, Paul C, Rancé F. Dermatite atopique de l'enfant : quand penser à l'allergie alimentaire. *Revue Française d'Allergologie*. 2010 Nov;50 Suppl 2:14-20.
- (65) Mathelier-Fusade P. Dermatite atopique et allergie alimentaire à l'œuf : protocole de réintroduction en vue d'une acquisition de tolérance. 2005 Déc;132:1-13.
- (66) Host A, Andrae S, Charkin S, et al. Les tests d'allergie chez l'enfant: pourquoi, qui, quand, et comment tester? *Recommandations*. 2005;45:164-72.
- (67) Bourrain JL. Allergènes et dermatite atopique : les aéroallergènes. 2013;53:156-8.
- (68) Nicolie B. Place de l'allergie des pollens et dermatite atopique. 2008;48:67-9.
- (69) Annesi-Maesano I, Caillaud D, Lavaud F, et al. Expositions aux particules atmosphériques fines et développement des maladies allergiques de l'enfant. Résultats épidémiologiques issus de l'étude des six villes (ISSAC-2 France). *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2008;48:427-33.
- (70) Deschildre A, Rancé F. La marche atopique existe-t-elle? *Revue Française d'Allergologie*. 2009;49:244-6.
- (71) Stalder JF, Armingaud P, Aulanier S. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Conférence de consensus (texte long). 2005;1519-1533. Commandité par la Société Française de Dermatologie.
- (72) Léauté-Labrèze C. *Dermatologie pédiatrique*. EMC-AKOS (Traité de Médecine). 2006:1-13 [Article 2-0800].
- (73) Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol* [abstract]. 1980;44-7.
- (74) Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131:406-16.
- (75) Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD Index. Consensus report of the European task force on atopic dermatitis. *Dermatology*. 1993;186:23-31.

- (76) Stalder JF, Boisson S, Coutanceau C. Evaluation de la corrélation entre PO-SCORAD et échelle de qualité de vie. *Journal de Pédiatrie*. 2011 Déc;138:238.
- (77) Trébuchon F. De l'eczéma à l'asthme : histoire naturelle de l'allergie. *Revue Française d'Allergologie*. 2006 Nov;46 Suppl 1:S6-8.
- (78) Just J. De la dermatite atopique à l'asthme. *Revue Française d'Allergologie*. 2011;51:629-32.
- (79) Tennstedt D. Tests épicutanés: indications ou quand les réaliser ? *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136:579-83
- (80) Peyron JL. Prise en charge thérapeutique de l'eczéma atopique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie*. 2006;46:18-21.
- (81) Lebrun-Vignes B, Chosidow O. Les dermocorticoïdes. *EMC- Dermatologie*. 2011;1-12 [Article 98-900-A-10].
- (82) Lechat P. (page consultée le 12.05.14). Pharmacologie (Corticostéroïdes), [en ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>.
- (83) HAS. Avis Flixovate (25 novembre 2011). Commission de transparence. 2011 Nov.
- (84) Fluticasone dermique dès 3 mois. *Rev Prescrire*. 2012;341:177.
- (85) Launay F, Stalder JF, Derbré S. Prise en charge officinale de la dermatite atopique. *Actualités pharmaceutiques*. 2014;534 Suppl:S4-11.
- (86) Rossetti G, Laffitte E, Eigenmann PA, Lübke J, Hohl D, Hofer MF. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique. *Revue Médicale Suisse*. 2005 Fév;8.
- (87) Reynaert G, Rey AC, Graveriau C, Hesse S, Demoeux JP. Impétigo streptococcique apparu sur les sites d'application du tacrolimus chez une jeune atopique. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:261-3.
- (88) Taïeb A, Boralevi F. Nouveaux traitements de la dermatite atopique. *Archives de pédiatrie*. 2005;12:491-7.
- (89) HAS. Avis Protopic (20 novembre 2013). Commission de transparence. 2013 Nov.
- (90) Tacrolimus dermique : cancers (suite). *Revue Prescrire*. 2012 Mai;343:361.
- (91) EMEA. Rapport européen d'évaluation. *Protopic*. 2007 Sept.
- (92) Rossetti G, Laffitte E, Eigenmann PA, Lübke J, Hohl D, Hofer MF. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique. *Revue Médicale Suisse*. 2005 Fév;7.
- (93) Fery-Blanco, Pelletier F, Humbert P, Aubin F. Molluscum contagiosum profus au cours d'une dermatite atopique traitée par tacrolimus : intérêt du cidofovir. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:457-9.

- (94) Poelman T, Morren MA. Pimécrolimus et tacrolimus pour la dermatite atopique. *Minerva*. 2006 Oct;5:126-8.
- (95) Astellas Pharma. Recommandations importantes pour un bon usage de PROTOPIC (tacrolimus) (0,03% et 0,1%) pommade afin de minimiser les risques. Lettre aux professionnels de santé. 2012 Mai.
- (96) Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:614-8.
- (97) Novaka N, Thacib D, Hoffmann M. Immunothérapie sous-cutanée par extrait de pollen polymérisé et dépigmenté : une nouvelle approche thérapeutique pour les patients atteints de dermatite atopique. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155:252-256
- (98) Cadario G, Galluccio AG, Pezza M, et al. Efficacité de l'immunothérapie sublinguale chez les patients ayant une dermatite atopique et une sensibilisation aux acariens : une étude pilote prospective. *Allergy Clinical Immunology*. 2007 Oct;23(10):2503-6.
- (99) Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung D. New Era of Biological Therapeutics in Atopic Dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 Avr.
- (100) Giannetti A. Le centre d'hydrothérapie d'Avène-les-bains. Une étude contrôlée dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:12-5.
- (101) Taleb C, Myon E. Dermatite atopique : impact de l'hydrothérapie sur la qualité de vie. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:19-21.
- (102) Pigatto P. Efficacité de l'eau thermale d'Avène dans la dermatite atopique légère à modérée. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:16-8.
- (103) Levrat M, Pigeot CA, Setiey P, Tetau JM. *Homéo Guide*. Evreux. Hachette Edition; 1991.
- (104) Gu S, Yang AWH, Xue CCL et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *The Cochrane Library*. 2013;9:1-134.
- (105) Bamford JTM, Ray S, Musekiwa A, Van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema (Review). *The Cochrane Library* . 2013 Apr 30;4:1-92.
- (106) Giannetti A. Le centre d'hydrothérapie d'Avène-les-bains. Une étude contrôlée dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:12-5.
- (107) Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy and/or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012;23:402-14.

- (108) Avène. (page consultée le 24.08.14). Petites astuces contre la peau «qui gratte», [en ligne]. <http://www.eau-thermale-avene.fr/xeracalm-ad-conseils-astuces-2013#>.
- (109) Misery L, Dutray S, Squillante M, et al. Les ateliers de l'atopie. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2011;24:273-275.
- (110) Aubert H, Stalder JF, Paul C, Segard C, Nicolas JF. La dermatite atopique vue par les mamans : enquête nationale. Parcours de soin-comportement des familles face aux traitements. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2012 Déc;139:118-119.
- (111) Université de Nantes. (page consultée le 12.09.14) Education Thérapeutique, [en ligne]. [http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2013/maletteEDA/Evaluation\\_files/TOPICoPscocortico%20dff.pdf](http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2013/maletteEDA/Evaluation_files/TOPICoPscocortico%20dff.pdf).
- (112) HAS recommandations. Education thérapeutique du patient. Définition, finalités et organisations 2007.
- (113) Barbarot S, Gagnayre R, Bernier C, et al. Dermatite atopique : un référentiel d'éducation du malade. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2007;34:121-127.
- (114) Laseka A, Danigoa A, Beudina C, Castelainb MC, Modianoa P. Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique de la dermatite atopique chez 152 enfants. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2012 Déc;139:118.
- (115) La fondation pour la dermatite atopique. (page consultée le 12.09.14), [en ligne].<http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr>.



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ... MARTEL ... *dominique* .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 06 | 12 | 2014 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : *Cure*

Avis du conseiller de thèse:

Nom : ... *H.E.R.M.A.N.* .....

Prénom : ... *Emmanuel* .....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : *12/12/2014*

Signature: *[Signature]*

Avis du Président de Jury

Nom : ... *DURIEZ* .....

Prénom : ... *Pakouh* .....

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : *12/12/2014*

Signature: *[Signature]*

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

*[Signature]*  
L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom :** MARTEL  
**Prénom :** LAURINE

**Titre de la thèse :** Dermatite atopique du nourrisson et de l'enfant : Prise en charge et éducation thérapeutique

**Mots-clés :** dermatite atopique, immunologie, eczéma atopique, allergie, atopie, dermocorticoïdes, éducation thérapeutique, prévention.

---

**Résumé :** La dermatite atopique est la dermatose inflammatoire chronique la plus fréquente chez le nourrisson et l'enfant. La prévalence de cette pathologie augmente régulièrement depuis les années 50 surtout dans les pays développés, ce qui en fait un problème majeur de santé publique. Il s'agit d'une maladie multifactorielle évoluant par poussées récurrentes et faisant intervenir des facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux. Les traitements topiques curatifs sont très efficaces pour traiter les poussées inflammatoires d'eczéma mais les mesures préventives et l'éducation thérapeutique ont aussi une place importante dans la prise en charge de la dermatite atopique afin de restaurer une barrière cutanée altérée. La désertification médicale actuelle entraîne des difficultés d'accès aux soins dermatologiques et pédiatriques. Ainsi, le pharmacien d'officine est amené à rencontrer de plus en plus de parents arrivant à la pharmacie dépourvus et en attente de conseils vis-à-vis de cette pathologie complexe. Dans ce travail, nous développons le rôle primordial du pharmacien d'officine en terme de prise en charge thérapeutique et préventive afin d'améliorer la qualité de vie des nourrissons et jeunes enfants atteints de dermatite atopique ainsi que de leurs parents et de diminuer le phénomène de «corticophobie».

---

**Membres du jury :**

**Président :** **M. Patrick Duriez**  
Professeur de physiologie, Université de Lille 2

**Assesseur :** **M. Emmanuel Hermann**  
Maître de conférences en immunologie,  
Université de Lille 2

**Membre extérieur :** **M. Raphaël Coanon**  
Docteur en pharmacie  
Pharmacien titulaire d'officine à Arques