



HAL
open science

Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement

Camille Dubois

► **To cite this version:**

Camille Dubois. Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01639838

HAL Id: dumas-01639838

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01639838v1>

Submitted on 20 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

N°4

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par Camille DUBOIS

Née le 23 décembre 1989 à Paris XVI (75)

Le 24 octobre 2017 à Bordeaux

Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement

Directeur de thèse :

Mme Isabelle BAUDRIMONT

Jury :

Président : Mme Catherine CHEZE, Maître de Conférences

Membres :

Mme Isabelle BAUDRIMONT, Maître de Conférences

Mme Martine DEVILLE, Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

A Mme Catherine CHEZE

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de jury de cette thèse, veuillez trouver ici toute ma gratitude et ma considération.

A Mme Isabelle Baudrimont

Merci d'avoir accepté de diriger ce projet. Je vous remercie pour votre soutien et votre aide. Merci de m'avoir convaincu en juillet qu'elle pouvait être finie en septembre. Sans vous ce ne serait peut-être pas encore le cas.

A Mme Martine Deville

Merci de me faire l'honneur d'accepter d'être membre du jury de cette thèse. Et merci pour cette année passée à tes côtés qui fut très enrichissante pour moi.

A mes parents, qui ont toujours cru en moi et qui ont su me pousser et m'encourager.

A mes frères, Grégoire et Victor, pour leur soutien.

A mes grands-parents de Hyères et de Saulieu pour leur soutien.

A Olivier, Kattin et Clémentine. De la première année (en haut à droite de l'amphi 9) à aujourd'hui on ne s'est pas lâché. Merci pour les fous rires, les révisions, les soirées et tous ces moments qu'on a partagé. Merci d'être toujours là et merci pour votre soutien. A vous maintenant !

A Camille. Au départ je n'aurais pas cru en nous, les Camilles, et pourtant tu fais partie de ces belles rencontres qui comptent et qui restent. Merci pour tout.

Aux copains de l'ACEPB. Seb et Clément pour vos habits de lumières, à Oihana pour m'avoir fait aimer la corpo, à Fabio mon parrain, à Romain, Margaux et mamie Lambi, la famille, à Xabi, à Tétouye et à tous les autres. On aura bien rit.

A Mimi de Tours, ma coloc, merci pour cette belle rencontre.

Aux copains de Limoges. Je peux dire que vous êtes ma fac préférée, sans entrer dans les détails.

A Carli, merci d'être aussi bon public que moi.

A mes chounettes, mes coéquipières de cœur. Merci pour ces merveilleux moments passés à vos côtés.

Et un merci tout particulier à Sam, Soiz et Mel, mes BFF.

Et à Doudou, Dr spé. Schneider.

Aux amis du Horse-Ball. A mon panda. A la TK, Alix, Roro et Chacha, à Kiki, à Safya, à Camilla, à Wiwi et à Estelle. Merci pour les matchs, les victoires, les défaites, les médailles, les trajets, les longs trajets, les apéros, les barbecues, les week-ends, les mojitos, les apéros plages, tous ces moments qui en font bien plus qu'un sport.

A mon poney, ma soso, mon étoile.

SOMMAIRE

Remerciements	2
Introduction	8
Partie I. La dermatite atopique	10
A. Définitions	10
1. Définitions et histoire de la dermatite atopique.....	10
2. Prévalence et facteurs de risque.....	11
B. Physiopathologie de la dermatite atopique.....	14
1. Altération de la barrière cutanée et mutations génétiques	15
2. Dysfonctionnement immunitaire dans la dermatite atopique	18
a) La dermatite atopique : une maladie allergique ?.....	18
b) Influence de la génétique	20
c) Schémas physiopathologiques	21
3. Rôle de la flore cutanée	27
4. Dermatite atopique et environnement.....	28
a) Dermatite atopique et théorie hygiéniste.....	29
b) Dermatite atopique et allergènes alimentaires.....	30
c) Dermatite atopique, aéro-allergènes et polluants	30
d) Dermatite atopique, allergènes de contact et irritants.....	31
e) Dermatite atopique et stress.....	32
C. Aspect clinique, évolution et complications	33
1. Une clinique différente à chaque âge	33
a) Chez le nourrisson	33
b) Chez l'enfant.....	35
c) Chez l'adolescent et l'adulte	36
2. Différents types de dermatite atopique selon son évolution	37
a) Eczéma aigu	37
i. Aspect clinique de l'eczéma aigu	37
ii. Histopathologie de l'eczéma aigu.....	39
b) Eczéma chronique	40
c) Eczéma lichénifié.....	40
3. Evolution, gravité et complications.....	41

a)	Evolution de la dermatite atopique ou la « marche atopique ».....	41
i.	La marche atopique	41
ii.	Les facteurs de risque	41
b)	Evaluation de la gravité	42
c)	Complications	46
i.	Surinfections bactériennes	46
ii.	Surinfections virales.....	47
iii.	Surinfections dues aux levures	49
iv.	Autres complications	49
D.	Diagnostics.....	50
1.	Diagnostic de la dermatite atopique.....	50
2.	Diagnostic différentiel.....	53
Partie II.	Prise en charge de la dermatite atopique.....	55
A.	Traitements « classiques » = traitements locaux	56
1.	Première intention : corticothérapie : les dermocorticoïdes.....	56
a)	Structure et mécanisme d'action	57
b)	Stratégie thérapeutique : choix de la classe et de la galénique	65
c)	Effets indésirables et surveillance du traitement	72
2.	Deuxième intention : les immunomodulateurs	79
a)	Structure et mécanisme d'action	80
b)	Stratégie thérapeutique et galénique	82
c)	Précaution d'emploi et effets indésirables.....	84
d)	Autre immunosuppresseur topique : crème ELIDEL®.....	87
e)	Autres immunosuppresseurs systémiques.....	87
3.	Autres traitements généraux possibles	89
B.	Traitements chroniques = traitements préventifs.....	90
1.	Prévention primaire : gestion de l'environnement.....	90
a)	Prévention aéroallergénique.....	91
b)	Prévention diététique.....	93
2.	Prévention secondaire : soin de la peau	96
a)	Hygiène de la peau	96
b)	Les soins émollients : restauration et hydratation de la peau	100
C.	Traitements alternatifs	104
1.	Cure thermique	104

a)	Généralités sur les cures thermales	104
b)	Fonctionnement d'une cure thermique	110
2.	Photothérapie	112
a)	La photothérapie : définition.....	112
b)	Les différentes méthodes.....	114
c)	Effets indésirables et surveillance	116
d)	La photothérapie appliquée à la dermatite atopique	118
3.	Traitement de la dermatite atopique par la Phytothérapie.....	119
a)	Par voie orale.....	119
b)	Par topique	123
4.	Homéopathie	129
5.	Herbes chinoises	131
6.	Acupuncture	134
D.	Psychodermatologie et accompagnement du patient.....	134
1.	Prise en charge psychologique et gestion du stress	134
2.	Education thérapeutique et école de l'atopie	139
a)	Qu'est ce que c'est ?	139
b)	Démarche et programme éducatif.....	141
c)	L'exemple des écoles de l'atopie.....	145
d)	Application à l'officine.....	147
 Partie III. Les probiotiques et leur intérêt dans la prise en charge de la dermatite atopique		
148		
A.	Comprendre les probiotiques.....	148
1.	Histoire et Définitions	148
2.	Différenciation prébiotiques et probiotiques	151
3.	Classification des probiotiques et réglementation	153
4.	Mode d'action des probiotiques.....	155
5.	Innocuité et rares effets indésirables	159
B.	Intérêt des probiotiques dans la prise en charge de la dermatite atopique.....	163
1.	Intérêt dans la prévention primaire de la dermatite atopique.....	163
2.	Intérêt dans la prise en charge de la poussée.....	168
3.	Manipulation du microbiote cutané	170
C.	Quel probiotique à l'officine ?	174

Conclusion..... 176
Annexes 179
Bibliographie..... 185

INTRODUCTION

La dermatite atopique ou « eczéma atopique » est une maladie inflammatoire chronique commune de la peau, qui touche 15 à 20% des enfants en France, et qui est connue depuis la nuit des temps. Elle est fréquente chez les enfants, et même chez le nourrisson dès les premiers mois de la vie. Elle aura tendance à disparaître spontanément vers l'âge de 5 ans, pour ne jamais réapparaître. Elle peut malgré tout persister, ou bien se déclencher pour la première fois à l'adolescence voire même à l'âge adulte.

Son appellation de « dermatite atopique » est assez récente puisqu'elle fait appel à cette notion d'atopie qui date seulement du XXème siècle, et qui fait état d'un phénomène d'hypersensibilité, qui provoque chez ces patients une prédisposition génétique à un développement allergique (asthme, rhinite allergique, eczéma...).

Les mécanismes à l'origine de cette pathologie sont multiples. Les facteurs génétiques autant que les facteurs environnementaux favorisent son développement.

Une fois installée, la dermatite atopique se manifeste par des lésions inflammatoires dans les phases de poussées, entrecoupées de phases de rémissions, pendant lesquelles la peau présente une xérose importante.

Comme beaucoup de maladie chronique, les conséquences de cette affection en terme de morbidité et de qualité de vie du patient et de son entourage, sont souvent sévères.

L'objectif des traitements sera essentiellement préventif plutôt que curatif. Ils auront pour but de calmer l'inflammation au moment des poussées, mais surtout d'espacer les crises et de réduire leur intensité.

Dans ce travail, nous verrons dans un premier temps l'ensemble des caractéristiques qui définissent la dermatite atopique, de sa définition à son expression clinique en passant par sa physiopathologie.

Dans un second temps nous aborderons la multitude de traitements qui s'offrent aux praticiens et aux patients : les traitements classiques médicamenteux de la crise et les traitements de prévention via les topiques. Nous ferons un point sur les traitements alternatifs auxquels peut accéder le patient, tels que la phytothérapie, la photothérapie, les cures thermales... ainsi que les accompagnements parallèles qu'il peut trouver (Education thérapeutique, Ecole de l'atopie...).

Enfin, dans la dernière partie, nous traiterons des probiotiques, ce qu'ils sont et leur intérêt dans le traitement d'une maladie telle que la dermatite atopique.

Partie I. LA DERMATITE ATOPIQUE

A. DEFINITIONS

1. DEFINITIONS ET HISTOIRE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique est un mal connu depuis la nuit des temps, puisque déjà dans l'Antiquité des savants comme Hippocrate ou Galien ont décrit cette maladie de peau.

Cependant à cette époque, elle n'est pas prise au sérieux en tant que maladie mais comme témoignage de l'évacuation d'humeurs négatives, donc comme un signe plutôt positif.

Il faudra attendre 543 de notre ère pour qu'Aëtius d'Amida crée le terme « Eczéma » qu'il définit, selon la traduction d'Hebra au XIX^{ème} siècle, comme « des phlyctènes chaudes et douloureuses qui ne se transforment pas en ulcérations ».

Au fil des siècles, de nombreux auteurs et scientifiques se sont interrogés sur comment définir et nommer cette maladie.

Le terme « atopie », qui vient du grec, *a-* préfixe privatif et *topos*, endroit, place ; est utilisé pour la première fois en 1923 par Coca et Cooke pour décrire « un état d'hypersensibilité étrange de la peau et des muqueuses face à des facteurs environnementaux avec une prédisposition familiale ». Cela se traduit aujourd'hui, comme une prédisposition génétique à présenter des réactions excessives aux allergènes. Elle correspond en particulier au fait de posséder et de produire de manière plus importante des anticorps spécifiques appelés Immunoglobuline E (IgE). Elle s'exprime sous différentes formes : eczéma, rhinite conjonctive, asthme... Les personnes

atopiques vont alors développer une hypersensibilité à des allergènes qui ne provoquent aucune réaction chez des personnes non atopiques.

Le terme « dermatite » quant à lui est une contraction du terme « dermatose » qui englobe toutes les maladies de peau, et du suffixe « -ite » qui indique une inflammation. Il signifie donc simplement : « maladie de peau inflammatoire ».

La notion de « dermatite atopique » va être créée par Sulzberger et Wise en 1933. Il fait suite à une longue série de propositions telles que « neurodermatite disséminée » (Brocq et Jacquet en 1891), « eczématose » (Darier en 1909) ou encore « prurigo de Besnier » (1913).

Actuellement on dira « eczéma constitutionnel » ou « eczéma atopique », mais le plus souvent, et dans toutes les langues, c'est le terme de « dermatite atopique » qui prédomine.

La dermatite atopique se définit comme une dermatose chronique, prurigineuse et inflammatoire alternant périodes de poussées et périodes d'accalmies. (1, 2)

2. PREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE

La dermatite atopique est une maladie fréquente, mais il est difficile de connaître sa prévalence exacte.

L'étude de référence ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) est un programme international de recherche épidémiologique, établi en 1991, impliquant plus de 100 pays, dont la France, et près de 2 millions d'enfants. Cette étude et d'autres, ont estimé à 8-9% la prévalence de la dermatite atopique chez les enfants de 6-7 ans, et à 10% chez les enfants de 13-14 ans.

Dans les pays européens, les études par questionnaires aboutissent à des prévalences variant de 7 à 28%, et des études par examens médicaux de 6 à 16%.

La prévalence française rentre dans le schéma européen puisqu'elle est estimée à 12-15% par la Fondation de la Dermatite atopique. Elle atteint 20% des enfants de moins de 7 ans, et se situe autour de 18% chez les 7-16 ans. (3)

Chez l'adulte, la prévalence est estimée entre 1 et 3%.

Cependant l'étude ElipanelTM réalisée en 2002 en France (4), à partir d'un interrogatoire mené auprès de 4012 familles représentatives de la population française, va démontrer le contraire.

Les scores de prévalence obtenus, lisibles dans le tableau 1, dépendent des critères retenus : date de la première poussée, date de la dernière poussée, suivi effectué ou non par un médecin. Sur le graphique de la répartition de la prévalence en fonction de l'âge, on peut noter que 45% de la population atteinte de dermatite atopique en France a plus de 15 ans. Ce chiffre démontre que la proportion d'enfants de moins de 15 ans atteints d'eczéma atopique est quasi équivalente à celle des adultes. Cette conclusion va donc à l'encontre des estimations de la prévalence de l'adultes, de la plupart des ouvrages.

Tableau 1 : Prévalence de la dermatite atopique en France. Résultats exprimés en pourcentage de la population française (4)

Critères	Population totale	<15 ans	>15 ans
Type Williams sans restriction ⁽¹⁾	4,96		
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 5 ans	2,81	8,82	1,50
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 5 ans Suivi par médecin	2,11	7,24	0,99
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 12 mois	2,43	7,68	1,29
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 12 mois Suivi par médecin	1,87	6,39	0,89

⁽¹⁾Pas de critère en termes de date de la première poussée, de la dernière poussée ou de suivi médical

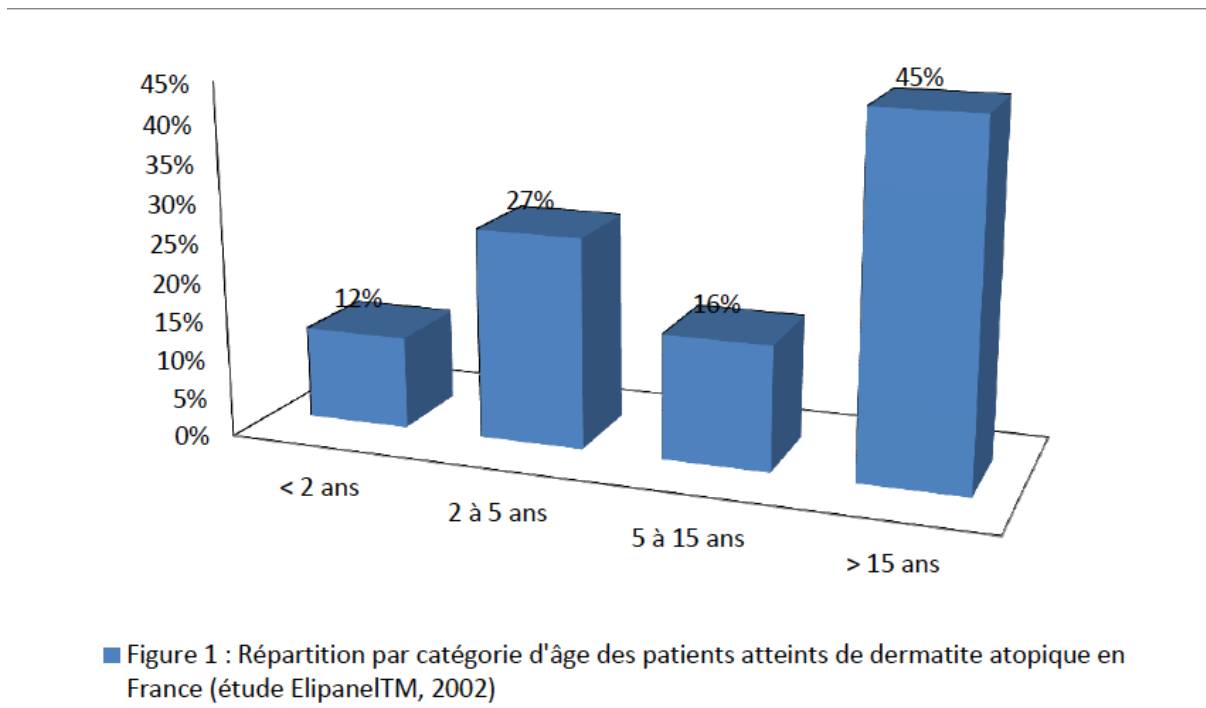


Figure 1 : Répartition par catégorie d'âge des patients atteints de dermatite atopique en France (4)

Tous les travaux menés ces dernières années, convergent pour estimer que la prévalence de la dermatite atopique a été multipliée par trois en trente ans, et notamment dans les pays industrialisés. Il semblerait cependant que les pays à forte prévalence soient en train de se stabiliser, ce qui correspondrait à une saturation de la population à risque.

Ces données peuvent être interprétées comme reflétant l'influence de l'environnement sur le génotype, d'autant que dans les pays d'Europe de l'Est, d'Afrique et de Chine, cette prévalence reste inférieure. Cette différence de prévalence est également observée au sein d'un même pays entre région rurale et région urbaine. En effet, les stimuli microbiens de l'immunité innée comme les lipopolysaccharides (LPS) présents dans les endotoxines abondantes en milieu rural, auraient un rôle globalement protecteur. L'urbanisation aurait un effet inverse. D'autres facteurs liés à un niveau socio-économique élevé semblent avoir un impact. Le mode d'habitat dit « occidental », mieux isolé et mal ventilé, ainsi que la présence accrue d'animaux domestiques sont favorables au développement des acariens. De nouvelles habitudes alimentaires, avec une introduction

précoce des trophallergènes, un excès d'hygiène (lavage excessif de la peau), l'exposition aux irritants comme le tabac, la pollution urbaine et industrielle, des grossesses plus tardives... sont autant de facteurs qui favorisent le développement de la dermatite atopique.

Au delà du facteur environnemental, un facteur génétique est indéniable. En effet depuis 2006 de nombreuses études ont démontré que des mutations génétiques impliquées dans la fonction de barrière cutané, sont à l'origine d'altérations dans la barrière cutanée et dans la genèse de la dermatite atopique. De plus, d'un point de vue épidémiologique, il a été prouvé, que 50 à 70 % des patients atteints de dermatite atopique ont un parent au premier degré atteint d'eczéma, de rhinite allergique ou d'asthme, en comparaison avec 20 à 35 % pour les sujets non atopiques. Dans leur descendance, les patients atteints de dermatite atopique ont 50 % de leurs enfants touchés par la dermatite atopique, et jusqu'à 80 % dans le cas de mariage entre deux patients atteints de dermatite atopique.

Selon le professeur T. Bieber (2), il semble que la dermatite intrinsèque ou dermatite non allergique, c'est à dire plus ou moins auto-induite par l'organisme du patient, et qui touche 20% des patients atteints de dermatite atopique, aurait davantage une prédominance féminine par rapport à la dermatite atopique extrinsèque ou dermatite allergique. En effet cette dermatite atopique non médiée par les IgE touche les femmes à hauteur de 80 à 100% selon les cohortes. (2,5,3)

On peut conclure qu'au vu des chiffres et de l'évolution de la prévalence de la dermatite atopique, celle-ci est en passe de devenir un problème émergent de santé publique.

B. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique est une inflammation chronique de la peau. Suite à de nombreuses études, on est aujourd'hui en mesure d'affirmer que les mécanismes à l'origine de la dermatite atopique

sont multiples. Les facteurs génétiques, autant que les facteurs environnementaux favorisent son développement. Ainsi sont impliqués les gènes qui contribuent à l'intégrité de la barrière cutanée, et les gènes de l'immunité innée et adaptative. Nous allons voir, ci-dessous, les différents mécanismes responsables de la dermatite atopique.

1. ALTERATION DE LA BARRIERE CUTANEE ET MUTATIONS GENETIQUES

Dans le cadre de la dermatite atopique, la fonction barrière de la peau est altérée par de multiples mécanismes où la génétique tient un rôle majeur.

Une des premières causes de l'altération de la barrière cutanée, est une atteinte constitutive de la filaggrine.

La filaggrine, dont le nom vient de la contraction *filament aggregation protein*, est une protéine clé du complexe de différenciation des cellules épidermiques permettant l'agrégation des filaments de kératine. Elle va d'abord être produite sous forme de profilaggrine, qui sera un constituant essentiel des granules de kératohyaline, puis elle va maturer en filaggrine associée à la kératine, pour enfin être dégradée sous forme d'urée, d'acide urocanique et autres facteurs naturels hydratants de la peau. (6)

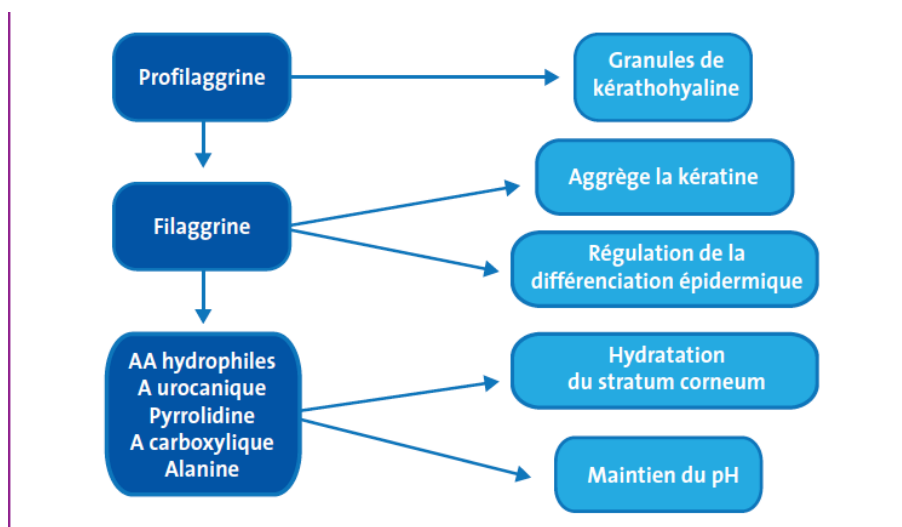


Figure 2 : Rôle de la filaggrine dans l'épiderme (6)

Il est maintenant bien établi que la présence d'une mutation sur le gène de la filaggrine expose les sujets à une ichtyose vulgaire, et favorise la survenue d'une dermatite atopique en augmentant le risque de 1,3. Le gène codant pour la filaggrine, appelé FLG, se trouve sur le chromosome 1q21, qui regroupe le plus grand locus de gène codant pour le complexe de différenciation épidermique. A l'heure actuelle plus d'une vingtaine de mutations de FLG ont été identifiées. Ces mutations homozygotes ou hétérozygotes peuvent entraîner une absence complète ou partielle de l'expression de la filaggrine. Parmi ces mutations, quatre mutations dites « nulles » (R501X, R2447X, 2282del4, S3247X), c'est à dire entraînant l'absence de la protéine, ont été répertoriées dans plusieurs populations, et sont associées à une dermatite atopique à début précoce, sévère ou persistante. De plus, il a été démontré qu'en présence d'un eczéma, ces mutations prédisposent à une sensibilisation allergique, à une rhinite ou à un asthme.

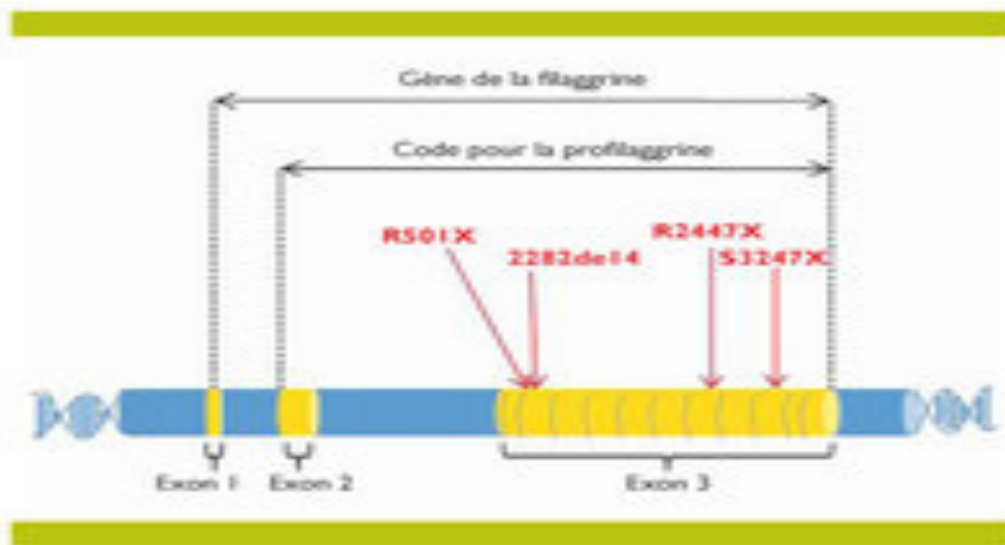


Figure 3 : Mutation du gène FLG (7)

L'absence de la filaggrine et de ses métabolites dans l'épiderme, va entraîner une diminution de la capacité des cornéocytes à retenir l'eau. Ce manque d'hydratation va se traduire par une xérose cutanée, qui peut être responsable de fissures dans la couche cornée, favorisant la pénétration d'agents pathogènes et de ce fait induisant une inflammation.

D'autre part, l'absence des métabolites de la filaggrine provoque une augmentation du pH cutané. Le milieu basique ainsi créé, favorise la colonisation par des micro-organismes pathogènes, et ralentit la réparation cutanée. De même ce nouvel environnement, est favorable à certaines enzymes comme les sérines protéases, qui vont cliver de manière incontrôlée les constituants de la barrière cutanée, conduisant à une rupture de l'homéostasie qui gouverne la desquamation physiologique. A cela peut s'associer une diminution de l'activité inhibitrice des inhibiteurs des protéases tel que LEKTI (Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor). L'absence de cette protéine, est également due à une mutation homozygote du gène SPINK5 (serine protease inhibitor Kazal type 5), responsable d'une ichtyose sévère associée à un trouble majeur de la desquamation, de la maladie de Netherton, et d'une dermatite atopique avec polysensibilisation. Mais cette mutation n'est pas toujours associée à un eczéma. (7,8,9)

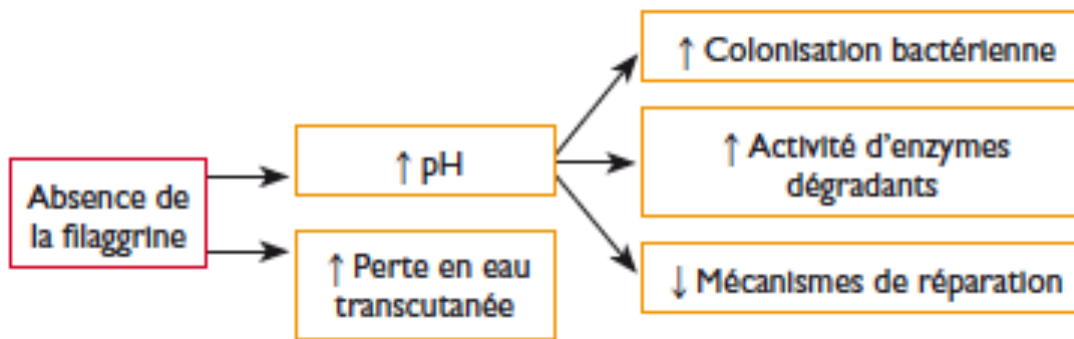


Figure 4 : Conséquences de l'absence de la filaggrine pour la barrière cutanée (7)

Cependant, selon une étude prospective réalisée en 2011 (10), même s'il est avéré que l'absence de filaggrine est liée au développement d'un eczéma, en association avec d'autres facteurs environnementaux et inflammatoires, elle ne permet pas de prédire la gravité des lésions. Cette étude a été réalisée sur 78 patients adultes atteints de dermatite atopique (DA) parmi lesquels 45% avaient une DA sévère, 38% une DA modérée et 17% une DA légère ; en comparaison à 78 témoins appariés en âge et en sexe. Les mutations connues de la filaggrine vont être recherchées dans ces deux populations. Les auteurs constatent alors que 14,1% des patients présentent une mutation contre 2,6% des témoins. Une augmentation de la perte insensible en eau, une

diminution de l'indice d'hydratation, une élévation du pH et une densité augmentée en staphylocoques sur les régions saines et lésées, sont retrouvées chez les patients par rapport au groupe témoin. Ces résultats ne sont en effet pas concluants sur l'existence d'une corrélation entre une mutation du gène de la filaggrine et la sévérité de la dermatite atopique, ni d'une altération de la barrière cutanée. En revanche, on peut en conclure que de la densité en staphylocoques présents à la surface cutanée, peut dépendre la sévérité de la maladie. (10)

L'altération de la barrière cutanée, peut aussi s'expliquer par d'autres phénomènes qui interviennent en parallèle.

Ainsi, une atteinte des jonctions serrées va aussi perturber la perméabilité épidermique. Des recherches ont mis en évidence une nette diminution des protéines claudin-1 et claudin-23, constituants des jonctions serrées, chez des patients ayant une DA. Cette anomalie, peut être due à un défaut d'expression de la protéine suite à une mutation génétique. Cependant cette mutation, peut être secondaire à un environnement inflammatoire par cytokine TH2 (T Helper 2). De même, l'altération de la matrice extracellulaire épidermique est liée à un défaut de production des céramides. Ce sont des sphingolipides qui jouent un rôle dans la fonction barrière de la peau, et dans la régulation de l'hydratation de l'épiderme. Leur faible taux va nuire à la perméabilité cutanée. (6)

2. DYSFONCTIONNEMENT IMMUNITAIRE DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

a) La dermatite atopique : une maladie allergique ?

La dermatite atopique est avant tout une maladie inflammatoire chronique associant une altération de la barrière cutanée à une inflammation cutanée. Elle va survenir sur un terrain atopique, qui rappelons le, est une prédisposition du système immunitaire à privilégier les réactions d'hypersensibilités médiées par les immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis d'antigènes

communs dans l'alimentation et dans l'environnement. Les lésions de la DA sont donc des lésions d'hypersensibilités retardées dues à l'activation des lymphocytes T dans la peau.

Selon un certain nombre d'observations, la DA connaîtrait une évolution naturelle en trois phases. La première, la phase initiale, est une dermatite non atopique dans la petite enfance, quand la sensibilisation n'a pas encore eu lieu. La deuxième phase est une phase de transition vers la vraie dermatite atopique. Sous l'influence de facteurs génétiques, une sensibilisation Ig E vis-à-vis de la nourriture et des allergènes de l'environnement se met en place chez 60 à 80% des patients. Enfin, à force de grattages, sans doute liés à la présence d'Ig E, les cellules épidermiques sont endommagées et vont libérer des auto-antigènes induisant la production d'auto-anticorps anti-IgE chez la majorité des patients atopiques.

Cette évolution rappelle que la DA existe sous plusieurs formes physiopathologiques, même si leurs aspects cliniques sont sensiblement identiques, et qui peuvent se succéder chez un même patient.

La *dermatite atopique extrinsèque* correspond à la « dermatite atopique allergique » nouvellement appelée « eczéma atopique » selon la nouvelle nomenclature internationale. C'est la forme la mieux connue sur le plan physiopathologique et clinique. Il s'agit d'une immunisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement avec production d'Ig E spécifiques et de lymphocytes T. L'implication des lymphocytes T dans ces lésions se traduit par des tests épicutanés, prick tests et/ou atopy patch tests, positifs. A cela s'ajoute l'augmentation des Ig E spécifiques sériques et l'existence d'une hyper-Ig E. Ces patients prick +, présentent souvent d'autres manifestations atopiques comme de l'asthme, des rhinites ou des conjonctivites. Ce phénomène représente un nombre restreint de patient, car il est aussi possible de trouver des prick + sans hyper-Ig E, ni Ig E spécifiques, ni manifestations atopiques associées. Dans ces cas, les dermatologues parlent de DA « dermatologiquement pures ».

La *dermatite atopique intrinsèque* quant à elle est une « dermatite atopique non allergique », que la nouvelle nomenclature suggère d'appeler « eczéma ». C'est une DA sans terrain atopique associé. Les patients n'ont pas d'asthme, ni de conjonctivites, ni de rhinites, et les prick tests ou atopy patch tests sont négatifs. C'est la forme la moins connue physiologiquement alors qu'elle représente la moitié des DA de l'adulte et de l'enfant. Plusieurs hypothèses pathogéniques peuvent être envisagées :

- Une DA par réaction d'hypersensibilité retardée à un allergène non détecté par les tests épicutanés. Dans ce cas c'est une DA extrinsèque non diagnostiquée.
- Une DA auto-immune par la présence d'auto-anticorps contre des antigènes épidermiques, et notamment les kératinocytes, avec de possible Lymphocytes T auto-réactifs.
- Une DA auto-inflammatoire où l'immunité innée seule est à l'origine des lésions d'eczéma, par une activation chronique de l'épiderme producteur de cytokines et chimiokines qui vont recruter des éosinophiles.

Il est important de faire la différence entre ces deux formes de DA, car si une immunothérapie spécifique est envisagée, il est inutile d'essayer une désensibilisation à certains allergènes si l'organisme ne présente aucune réponse immunitaire vis-à-vis d'eux. Cependant, même si ces deux types paraissent différents, dans la réalité, il est possible qu'un patient évolue au cours du temps et passe d'une DA extrinsèque à une DA intrinsèque par immunisation à l'encontre des constituants de l'épiderme après de longues années d'évolution de sa maladie inflammatoire. (11,12)

b) Influence de la génétique

Deux grands groupes de gènes sont impliqués dans la pathogénèse de la dermatite atopique. D'une part les gènes codants pour les éléments de structure de l'épiderme, et les gènes codants pour les éléments majeurs du système immunitaire.

Plusieurs gènes impliqués dans la DA codent pour les cytokines responsables de la régulation de la synthèse des Ig E. Ces cytokines sont produites par les cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) : IL-4 (Interleukine-4), IL-5, IL-13 qui augmentent la production d'IgE ; et par les cellules T auxiliaires de type 1 (Th1) : IL-12, INF γ (interféron γ) qui inhibent la production d'IgE et stimulent la production d'IgG. Ces deux types cellulaires ont des rôles différents et il est possible que dans des conditions normales, il existe un équilibre subtil entre les cellules Th2 et Th1.

En revanche, chez un patient atopique, il y a une forte prédominance des cellules Th2, qui provoque un réarrangement génomique des cellules B en maturation. Cela favorise le changement d'isotype IgM en IgE, une surproduction en IgE et l'apparition de maladie allergique respiratoire.

Ce déséquilibre entre les réponses immunes Th1 et Th2, peut s'expliquer selon deux hypothèses. La première, serait due au polymorphisme du gène codant pour IL-18, qui contribue au passage d'une « régulation croisée » de Th1 et Th2 vers une réponse médiée par Th1, et donc une régulation de l'inflammation. La deuxième, le polymorphisme des gènes codants pour les récepteurs de l'immunité innée, avec des mutations dans la région promotrice des chémokines attirants les lymphocytes RANTES (regulated on activation, normal t-cells expressed and secreted), et des mutations gain de fonction sur la sous-unité α du récepteur d'IL-4, entraînant une augmentation des IgE.

Tous ces phénomènes génétiques expliquent en partie l'hyper-IgE présente chez les patients atopiques, et vont se cumuler aux mutations des gènes codants pour la barrière épidermique. (9)

c) Schémas physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques de l'eczéma sont similaires à ceux de l'eczéma allergique de contact et nécessitent trois partenaires : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes T. La dermatite atopique est une réaction d'hypersensibilité retardée qui va se dérouler en trois phases :

- Une phase de sensibilisation, muette cliniquement et qui peut durer plusieurs mois voire plusieurs années

- Une phase d'expression de l'eczéma, inflammation cutanée qui survient à chaque fois que le patient est en contact avec l'allergène
- Une phase de résolution ou de régulation de l'inflammation.

Cependant, l'expérience et de nombreuses études montrent que d'autres facteurs non immunologiques (alimentation, physique, chimique, environnementaux, psychologique) entre en jeu dans le développement des lésions d'eczéma d'un sujet sensibilisé.

Phase de sensibilisation :

La sensibilisation a lieu pendant l'enfance, et ne survient que chez les patients prédisposés génétiquement. Elle peut se faire à partir de la pénétration cutanée d'antigènes mais aussi par voie digestive ou respiratoire. Chez un patient présentant une atopie, la barrière cutanée est affaiblie par une xérose et l'absence du film hydrolipidique, ce qui facilite la pénétration d'antigènes à travers la peau. Ainsi les haptènes, molécules de faible poids moléculaire qui diffusent facilement à travers l'épiderme, et les allergènes comme les pneumallergènes, le pollen, la poussière de maison, qui sont des protéines de plusieurs milliers de dalton, sont capable de traverser les couches superficielles de la peau pour être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes. La pénétration des antigènes est également favorisée par l'activité enzymatique de certains d'entre eux. Par exemple, la poussière de maison, *Dermatophagoides pteronyssinus* (DPc), présente des sérine-protéases dont les cibles sont les occludines, protéines transmembranaires des jonctions serrées assurant l'adhésion des cellules épithéliales.

Néanmoins, la pénétration de l'antigène n'est pas limitée au tissu cutané et peut se faire à travers toute interface milieu extérieur/épithélium de revêtement, en particulier au niveau des muqueuses respiratoires (pneumallergènes) et digestives (trophallergènes). L'allergène sera alors pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes de ces différents épithéliums. Ces différentes voies de pénétration à travers les muqueuses sont certainement très importantes dans le développement de la sensibilisation chez les nourrissons et les petits enfants puisque le système immunitaire muqueux est immature, et que la fonction barrière réalisée par les Ig A sécrétoire n'est pleinement active que vers l'âge de 10 ans. Or les premiers mois de la vie sont

cruciaux pour la mise en place correcte des mécanismes de tolérance vis-à-vis des allergènes de l'environnement.

Les allergènes qui pénètrent les couches superficielles de la peau sont pris en charge par les cellules de Langerhans (CL) de l'épiderme et par les cellules dendritiques dermiques. Les cellules dendritiques des épithéliums de revêtements des patients atopiques, ont la particularité de présenter à leur surface des récepteurs pour les Ig E facilitant la prise en charge des allergènes. De même au niveau des cellules de Langerhans cutanée, trois types de molécules sont capables de fixer les fragments Fc des Ig E. Parmi elles, le récepteur de forte affinité FcεRI, est celui doté des propriétés fonctionnelles les plus importantes.

Les allergènes vont être fixés par les Ig E et induisent les pontages des molécules d'Ig E les unes avec les autres. Cela va entraîner l'internalisation de l'allergène avec l'activation et la maturation des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), aboutissant à leur migration. L'activation des CPA va aboutir à la production de cytokines inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et TNF-α (tumor necrosis factor).

La prise en charge de l'allergène est suivie de sa dégradation en peptides dans le compartiment cellulaire destiné à la biosynthèse des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et II, permettant l'expression du complexe peptide/ CMH. Les cellules présentatrices d'antigènes vont migrer vers les ganglions lymphatiques drainant le site de pénétration de l'antigène, et vont présenter le complexe peptide/CMH aux Lymphocytes T CD4+ (cluster de différenciation 4) et CD8+ spécifiques, entraînant leur activation. Les LT CD4+ et CD8+ effecteurs et mémoires quittent alors les ganglions et rejoignent la circulation sanguine. Les CD8+ de type Tc2 synthétisent des cytokines IL-5 et IL-3. La sous-population LT CD4+ CD25+ douée d'activité régulatrice est également activée. Le tropisme cutané des LT est dû à l'expression de molécules CLA (cutaneous lymphocyte antigen) autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques, favorisant la migration de LT vers des structures cutanées.

En parallèle, les CPA vont présenter le complexe peptide/CMH aux lymphocytes B, qui différenciés en plasmocytes, vont synthétiser des Ig E spécifiques de l'allergène. Ces Ig E vont alors se fixer sur les cellules de Langerhans cutanées qui possèdent des récepteurs FcεRI de forte affinité pour le

Fc des Ig E. L'expression des récepteurs aux Ig E sur les cellules de Langerhans varie en fonction de l'environnement de la cellule et du taux d'Ig E circulant. Cette expression est faible en peau non lésionnelle, et augmente beaucoup en peau inflammatoire lors de DA ou autres dermatoses. Ces observations laissent suggérer que des cytokines de types Th2 (IL-4 et IL-13) produites par les infiltrats inflammatoires modulent l'expression des FcR aux Ig E. (11, 12 ;13)

Phase d'expression :

Une fois l'individu sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse, les contacts ultérieurs avec l'allergène en cause vont entraîner une réponse inflammatoire plus rapide et peuvent induire des lésions d'eczéma. La polarisation Th2 du mécanisme inflammatoire de la DA, vu précédemment, suit deux cascades réactionnelles qui évoluent en parallèle l'une de l'autre, et qui aboutiront à des effets similaires et complémentaires.

Une des cascades reprend le mécanisme de la phase de sensibilisation. L'allergène pénètre les couches superficielles de l'épiderme et va être pris en charge par les cellules de Langerhans de l'épiderme et les cellules dendritiques dermiques ayant des Ig E fixées à leurs récepteurs de surface suite à la période de sensibilisation. La fixation des allergènes par les Ig E induit le pontage des Ig E, entraînant l'internalisation de l'allergène, et l'activation puis la migration des cellules présentatrices d'antigènes. L'activation des cellules de Langerhans entraîne la production de cytokines inflammatoires comme IL-1, IL-6, IL-8 et TNF α . Après internalisation de l'allergène, se déroule l'apprêtement des allergènes qui aboutit à l'expression de peptides dans les niches présentatrices des molécules CMH. Les cellules de Langerhans vont migrer dans le derme où elles seront capables de présenter le complexe peptide/CMH aux LT spécifiques, qui une fois activés produiront des cytokines de type Th2 (IL-4 et IL-5). L'IL-4 est le facteur principal de commutation Ig G en Ig E, ce qui entretient la synthèse d'Ig E. Quant à l'IL-5, il est responsable de l'infiltration des lésions par les éosinophiles. (13, 11)

En parallèle de cette cascade, des produits microbiens ou viraux, des allergènes et certaines cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α ou l'IL-1 β , entraînent la production de TSLP (thymic

stromal lymphopoietin) par les kératinocytes, les mastocytes et les fibroblastes. Le TSLP est une cytokine qui transduit les signaux via des récepteurs présents sur les cellules dendritiques et les mastocytes. Les cellules dendritiques activées par le TSLP sécrètent deux types de molécules. D'un côté, les chémokines TARC (serum thymus and activation-regulated chemokine) et MDC (macrophage-derived chemokine), qui attirent les lymphocytes ; et d'un autre côté IL-8 et éotaxine-2 qui attirent les granulocytes. Les cellules dendritiques actives, vont aussi migrer vers les ganglions lymphatiques pour activer les LT CD4+, qui vont alors se transformer en L Th2. Grâce aux chémokines sécrétées, les cellules Th2 vont être guidées sur le lieu de l'inflammation, et sécréter IL-4, IL-5, IL-13 et TNF α . Ces cytokines vont entraîner la production d'Ig E et une augmentation du nombre d'éosinophiles, deux éléments caractéristiques de la réponse allergique. (9)

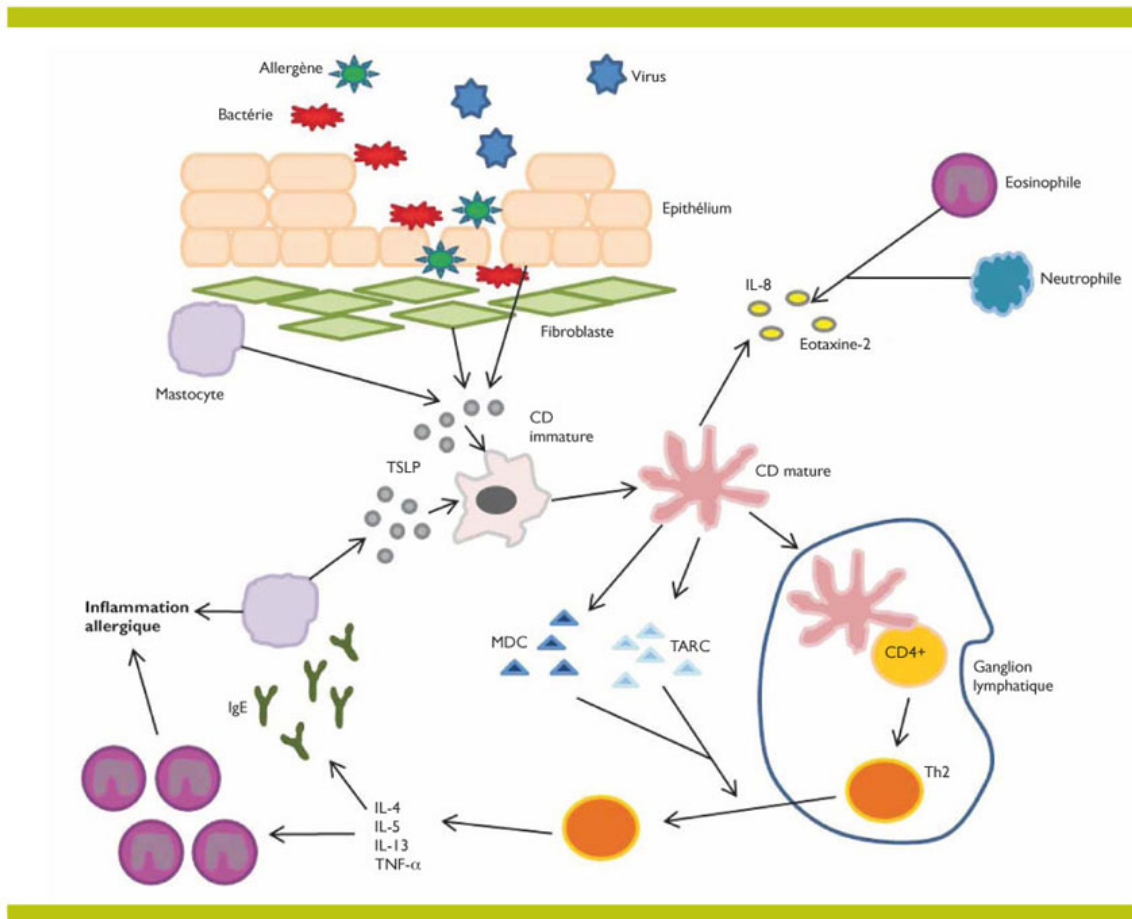


Figure 5 : Le rôle de TSLP dans l'inflammation (9)

Phase de régulation :

La dermatite atopique est une maladie biphasique. Elle évolue par poussées entrecoupées de phases de rémissions spontanées. Les mécanismes en cause dans la régulation de l'inflammation sont mal connus. Deux hypothèses sont proposées.

Selon la première hypothèse, il existe un équilibre entre LTh1 et LTh2. Des arguments expérimentaux, suggèrent que la résolution de l'eczéma passe par l'activation de Lymphocytes régulateurs de type 1 (LTh1) producteurs d'IFN γ , molécules inhibitrices des lymphocytes effecteurs de types 2 (LTh2). Des études cinétiques de la production de cytokines au cours de la réaction d'eczéma, montrent que 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT sont de types 2, mais que 48 heures après les LT sont de type 1 et produisent des cytokines régulatrices (IFN γ , IL-2), ou des cytokines des deux types 1 et 2, correspondant alors à des LT de type 0. (6,7)

La deuxième hypothèse suggère que la régulation vient d'une sous-population de LT à activité régulatrice ou suppressive. On trouve notamment les LT CD4+CD25+ et le LTh1 régulateur. Ils sont supprimeurs par contact direct avec les cellules effectrices ou par production de cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 et TGF β . Dans la dermatite atopique, le nombre de LT régulateurs circulants ne paraît pas diminué. En revanche, au niveau des lésions, il existe un déficit en LT CD4+CD25+ qui expliquerait la pérennité des lésions. Suivant les cytokines qui prédominent dans le milieu, les CD4+ peuvent se différencier soit en cellules Th1, soit en cellules Th2. (9,11,12)

La compréhension de ces mécanismes de régulation de l'inflammation cutanée, rend possible la mise au point de nouveaux traitements, non pas par blocage de la réponse inflammatoire, mais par stimulation des mécanismes de régulation naturel.

3. ROLE DE LA FLORE CUTANEE

On sait depuis longtemps que la peau, du fait de son contact permanent avec l'environnement, n'est pas un milieu stérile. Elle est colonisée en permanence par une flore résidente, faite de bactéries dites commensales tels que les staphylocoques blancs (*staphylococcus epidermidis*). En général, sauf cas exceptionnel de déficit immunitaire, ce microbiome ne cause pas d'infections et il existe une tolérance du système immunitaire de l'hôte vis-à-vis de cette flore résidente.

Ces bactéries ne sont pas de simples résidentes, elles ont un rôle actif et participent à la bonne santé de la peau. En effet, ces bactéries fabriquent des peptides antimicrobiens, véritables antibiotiques naturels, qui maintiennent les bactéries pathogènes, tel *S. aureus*, à distance. Les kératinocytes de la peau en font de même en produisant des peptides antimicrobiens tels que cathelicidine, dermcidine et defensines β humaines, suite à une stimulation de leurs toll like receptors. Mais sous l'effet de l'inflammation de la DA par IL-4, IL-10 et IL-13, l'expression de ces peptides antimicrobiens est diminuée. (9)

Aujourd'hui, les connaissances sur la flore cutanée, et son implication dans la DA, ont évolué grâce aux progrès de la microbiologie. A ce jour, on ne se contente plus d'isoler une ou deux espèces bactériennes sur la peau par culture traditionnelle, mais on examine tous les génomes bactériens. La culture du microbiome, repose désormais sur la biologie moléculaire basée sur l'amplification de l'ADN codant pour l'ARN de la sous-unité 16S du ribosome bactérien. Ces techniques ont permis de mettre en évidence une grande diversité de germes présents en surface de la peau, et dont la répartition sera différente selon la zone (sèche, humide, sébacée). Ces analyses du microbiome, ont montré qu'il existe une colonisation chronique par *staphylococcus aureus* chez 90% des patients atteints de DA sur peau lésionnelle ou non. (14)

On constate aussi une évolution de la flore selon les phases de la DA. Ainsi au moment des poussées, on observe une diminution de la diversité bactérienne, avec en parallèle, une augmentation de *S. aureus* et de *S. epidermidis*, et une diminution des autres espèces. L'augmentation similaire des deux espèces de staphylocoques est liée soit à un mécanisme compensatoire pour contrôler la prolifération de *S. aureus*, soit à une coprofilération pathogène. L'augmentation de *S. aureus* chez les patients souffrants de DA, est due à plusieurs facteurs :

- Une barrière épidermique qui n'est plus imperméable
- Des défauts de l'immunité innée entraînant une diminution des peptides antimicrobiens
- Le grattage qui augmente la synthèse d'adhésine dans la matrice extracellulaire, permettant la fixation de *S. aureus*.

De plus, *S. aureus* sécrète un taux élevé de céramidases qui aggravent les lésions de la barrière cutané. Les entérotoxines libérées par *S. aureus* augmentent l'inflammation en recrutant des cellules T productrices d'IgE, dont le taux est en corrélation avec la gravité de la DA. (9)

Une rediversification bactérienne est ensuite observée lorsque la poussée s'améliore. Cependant on ne peut pas affirmer que les variations de cette diversification selon les phases, soient l'élément déclencheur de l'inflammation.

Une nouvelle hypothèse a été abordée récemment dans le développement de la DA, sur le rôle du biofilm, vu précédemment. Il semblerait qu'il y ait un biofilm contenant *S. aureus* au niveau des infundibulums des glandes eccrines chez des patients atopiques, qui entrainerait une véritable occlusion sudorale responsable du prurit. Cela pourrait également être responsable d'une insensibilité relative aux antibiotiques, et d'une activation de l'immunité innée avec production de cytokines pro-inflammatoires, et notamment de TNF α et de médiateurs pruritogènes.

Malgré ces études, il n'est pas possible d'affirmer que les variations du microbiome soient à l'origine de la maladie. La flore cutanée fait partie des multiples facteurs intervenants dans les différentes phases de la DA, sans que l'on sache si elle est la cause ou la conséquence des autres facteurs. Il est néanmoins certain qu'elle entre en jeu dans le cercle vicieux auto-aggravé de cette maladie. (15,16)

4. DERMATITE ATOPIQUE ET ENVIRONNEMENT

Comme nous l'avons vu dans les paragraphes précédents (partie I – B 1 et 2), les mécanismes entrant en jeu dans la physiopathologie de la DA sont multiples. C'est l'association de tous ces facteurs, qui va entrainer et favoriser l'apparition d'une DA. Au delà de ces composantes

génétiques et physiologiques, l'environnement dans lequel évolue le patient va aussi avoir une influence sur la maladie.

On définit, ici, l'environnement par l'ensemble des conditions physiques, chimiques, biologiques, naturelles ou non, susceptibles d'agir sur un organisme vivant. On va pouvoir classer ces facteurs d'influence en deux catégories :

- Les facteurs naturels : alimentaires, respiratoires, infectieux...
- Les facteurs non naturels : vêtements, polluants atmosphériques, produits chimiques...

Sans oublier l'environnement socio-culturel, qui engendrera plus ou moins de stress chez le patient, facteur non négligeable du développement de DA.

Une fois cette définition admise, on ne peut que démontrer et admettre l'influence de l'environnement sur l'apparition, la fréquence et la sévérité de la pathologie.

a) Dermatite atopique et théorie hygiéniste

Une étude récente menée sur des chiens (labrador et golden retriever) (17) montre une augmentation du développement de la DA canine selon le mode de vie. D'un côté une vie dans un abri pendant les premières semaines de la vie, suivie d'une adoption avec lavage régulier, et d'un autre côté une vie en milieu rural en compagnie d'autres animaux de la ferme, avec des promenades en forêt. Il en ressort que les chiens vivant en milieu rural sont moins susceptibles de déclencher une DA. Donc si l'environnement semble avoir un impact sur la dermatite chez le chien, pourquoi n'en serait-il pas de même chez l'homme ?

Cette étude reflète la Théorie Hygiéniste qui explique l'augmentation de la DA dans les produits industrialisés. L'hygiénisme est un ensemble de théories politiques et sociales dont le but est de mettre en place des aménagements urbains et des procédures médicales, sanitaires et diététiques visant à assurer la santé publique. La mise en place de réseaux d'égouts, ou de la vaccination ou même de l'hygiène corporelle sont des exemples concrets de cet hygiénisme. De ce fait le système immunitaire des enfants, et notamment dans les pays industrialisés, est moins exposé aux antigènes microbiens de l'environnement, entraînant des réactions d'hypersensibilités de l'organisme au lieu d'une tolérance à ces antigènes. (17)

b) Dermatite atopique et allergènes alimentaires

Un tiers des enfants souffrant de DA présentent conjointement une allergie alimentaire dont les premières manifestations sont souvent dermatologiques. Un certain nombre d'études menées en double aveugle contre placebo (11), ont montré que les allergènes alimentaires provoquent une DA chez 35% des patients, et dans 75% des cas il s'agit d'allergies au lait de vache, au soja, au blé, aux œufs ou à l'arachide. Les symptômes associés sont une DA modérée à sévère et précoce. L'arachide a un intérêt didactique, car il a été montré qu'une mutation du gène de la filaggrine représente un facteur de risque significatif d'allergie à l'arachide. Cette interaction illustre très bien le lien qui lie DA et environnement.

Le lien entre DA et alimentation est également démontré par l'association entre DA et obésité (ici considéré comme une manifestation sociale). L'obésité chez l'enfant est associée à une augmentation de l'asthme et de l'atopie. Ces prédispositions sont démontrées lorsque l'obésité chez l'enfant est déclarée avant 2 ans et qu'elle dure jusqu'à 5 ans, voire même au delà de 5 ans. La DA associée à une obésité est souvent sévère, et une perte de poids est une approche importante dans le traitement et la prévention de la DA chez ces enfants. (17)

c) Dermatite atopique, aéro-allergènes et polluants

Les aéro-allergènes tels que le pollen, les acariens... jouent un rôle important chez les patients atteints de DA et le degré de sensibilisation semble corrélé avec la sévérité de la maladie. Dans les familles à haut risque, les animaux domestiques sont déconseillés, et notamment les chats par rapport aux chiens, dans les premières années de vie. Cependant, il a été démontré que le contact maternel avec des animaux (de la ferme et chat) à un effet protecteur vis-à-vis du développement de la DA chez l'enfant.

De plus il semble également exister une relation entre l'exposition aux polluants atmosphériques (ozone, monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre) et l'apparition de symptômes asthmatiques, de rhinites, et d'eczéma atopique. L'augmentation considérable de DA, au cours

des trente dernières années, dans les populations des pays développés, et surtout en milieu urbain, illustre bien ce phénomène.

Le tabagisme passif a également été reconnu comme une cause d'exacerbation de la DA. (17)

d) Dermatite atopique, allergènes de contact et irritants

Les allergènes de contact sont des allergènes environnementaux susceptibles d'aggraver la DA, c'est le cas par exemple des parfums, des conservateurs dont les parabens. Les métaux sont souvent en cause. Ainsi une allergie au nickel peut être impliquée lors d'une DA au niveau des mains, des pieds et du visage. De plus, il a récemment été démontré qu'une mutation du gène de la filaggrine, était un facteur favorisant l'allergie au nickel. Ceci serait dû au fait que la filaggrine chélaterait les ions nickel, empêchant leur absorption cutanée.

De même l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes, principal traitement de la DA, peut augmenter la production de chymotripsine au niveau de la couche cornée, et favoriser une altération de la fonction barrière de la peau. En outre les corticoïdes topiques peuvent également être responsables d'eczéma, notamment chez les patients atopiques.

Outre les allergènes de contact, la place des irritants environnementaux est également à discuter. L'utilisation de savons détergents exacerbe l'altération de la barrière épidermique du fait de l'élévation du pH de la couche cornée. Cette augmentation soutenue et prolongée du pH favorise l'activité des protéases, telle que la chymotripsine, responsable de l'hydrolyse prématurée des cellules de la couche cornée, et de la diminution de l'activité des enzymes responsables de la synthèse lipidique.

Par ailleurs, l'une des principales circonstances connues de déclenchement de poussées de DA est le port de vêtements en laine ou en nylon. Il est donc recommandé de porter des vêtements en coton et en soie.

Certaines activités de loisirs peuvent aussi entraîner des poussées. Ainsi un bain en piscine dans une eau fortement chlorée, dessèche la peau et favorise les poussées d'eczéma.

Même si les UV sont connus pour être résolutifs des crises d'eczéma, certaines DA sont photo-aggravées. Toujours en lien avec l'exposition solaire, il semblerait que le taux de vitamine D joue

un rôle dans la pathogenèse de diverses maladies allergiques, et soit notamment corrélé au niveau de sévérité de la DA. (17)

e) Dermatite atopique et stress

Le lien entre stress et eczéma est connu et fait partie des mœurs populaires.

Selon LAZZARUS (18), le stress est la conjugaison d'un événement stressant, d'un ajustement non adapté du sujet, d'une résonance avec une personnalité et d'une histoire personnelle entraînant une répercussion endocrinienne et immunitaire, avec une expression spécifique de la maladie chez le sujet.

Cet effet de facteur favorisant sur la maladie est bien démontré chez l'animal, notamment par les travaux de NICOLAS en 2005 sur les souris (18). Des souris sensibilisées à un allergène sont soumises à une situation de stress, elles sont placées dans un tube en plexiglass. Elles développent une eczéma 2 à 3 fois plus important et plus prolongé que les mêmes souris non stressées. Ce même stress diminue également l'immunotolérance, ainsi une souris sensibilisée mais pas suffisamment pour avoir de l'eczéma, va développer des lésions uniquement dans ces situations stressantes. D'un point de vue biologique, le stress augmente la migration des cellules dendritiques et des cellules présentatrices d'antigènes, entraînant ainsi une stimulation du système immunitaire.

Cet effet est également observé lors d'un stress psychologique chez l'homme, avec augmentation de la réaction d'hypersensibilité retardée par recrutement et migration des cellules dendritiques. Il existe d'autres certitudes biologiques quant aux répercussions du stress sur la peau, dont certaines sont spécifiques des peaux atopiques. On constate notamment chez les patients atopiques que le stress aigu modifie l'immunité avec augmentation de polynucléaires éosinophiles et des Ig E. De même, il provoque une altération de la barrière cutanée et de la cicatrisation. Dans cette situation, il est observé une diminution de la prolifération des kératinocytes, une différenciation altérée et une anomalie de la cohésion intercellulaire, ainsi qu'une moindre synthèse de cellules épidermiques.

Des études (19) ont permis de démontrer que le stress est un élément déclencheur et aggravant de la dermatite atopique. Ainsi un stress le jour J est prédictif d'une poussée d'eczéma le lendemain. Cependant c'est une notion perçue et ressentie par le patient, difficilement quantifiable. Il est en effet difficile de faire le lien entre une sensibilité au stress et un profil de personnalité spécifique.

Il en ressort que le lien entre stress et dermatite atopique est une réalité biologique et clinique, reconnue actuellement. Le stress est donc un facteur prédictif de la sévérité de la maladie au même titre que les facteurs génétiques et thérapeutiques, mais les déterminants psychologiques restent à identifier. (18, 19)

C. ASPECT CLINIQUE, EVOLUTION ET COMPLICATIONS

1. UNE CLINIQUE DIFFERENTE A CHAQUE AGE

a) Chez le nourrisson

La phase infantile de la DA commence généralement à l'âge de 3 mois, mais peut commencer dès les premiers jours de la vie.

Chez le nourrisson, les lésions débiteront par les convexités du visage, tout en respectant la zone médiane, et en particulier le pointe du nez. Par la suite, l'atteinte sera approximativement symétrique et pourra toucher les convexités des membres. Les lésions du tronc s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches, et l'atteinte des plis est encore rare à cet âge là. Le cuir chevelu, quant à lui, peut être touché et présenter une atteinte « séborrhéique » avec des lésions suintantes et des croutes.



Image 1 : Eczéma bébé au niveau d'une zone de pli (5)



Image 2 : Eczéma du visage chez des nourrissons (5)

L'aspect et l'étendue des lésions varient selon la période et la gravité de l'atteinte.

En phase aigue les plaies sont suintantes puis deviendront croûteuses, et souvent impétiginisées.

Au début, il peut exister des plaques orangées et squameuses. Dans certain cas les croûtes peuvent être brunes ou jaunes, sans qu'il y ait forcément une surinfection bactérienne. Les plaies sont souvent mal limitées, ce qui les distinguent des lésions de psoriasis, mais pas toujours.

En période d'accalmie, une xérose ou sécheresse cutanée est généralement présente. Elle se traduit par une rugosité au touché. C'est à partir de la deuxième année que cette sécheresse cutanée tend à devenir constante.

Le prurit, un des principaux symptômes de la DA, apparaît vers le 3^{ème} mois. Il va d'abord se manifester par des mouvements de frictions du dos, frottements des joues contre les draps et les vêtements, trémoussement des membres..., puis par un grattage manuel. Il est exacerbé la nuit ce qui entraîne une insomnie. Lorsque le nourrisson est déshabillé, on peut voir sur sa peau des stries érythémateuses ou sanglantes, ou des papules œdémateuses qui témoignent du grattage. (11,2)

b) Chez l'enfant

Au delà de 2 ans, les lésions cutanées d'eczéma sont localisées aux plis (cou, coudes, genoux, plis rétro et sous-auriculaires), ou sur des « zones bastions » comme les mains, les poignets, les mamelons, et les chevilles. Certaines poussées peuvent toucher l'intégralité du tégument.

L'aspect des lésions est également érythémato-suintant, mais il existe une lichénification, c'est à dire un épaissement des tissus, qui tend à prédominer du fait de la chronicité qui débute. Une xérose est fréquente et plus constante par rapport à la phase infantile.



Image 3 : Dermatite atopique chez l'enfant (5)

Une évolution saisonnière des poussées et de l'aspect des lésions est à noter. En effet il a été observé que des poussées sont plus fréquentes en automne et en hiver. Durant l'été les lésions eczémateuses sont hypochromes alors que le reste du tégument se pigmente.

Il est possible également de remarquer l'apparition d'un érythème prurigineux momentané dans certaines situations comme un bain chaud, ou un stress réversible en quelques minutes. Ceci peut également se produire après une prise alimentaire d'un aliment histamino-libérateur comme les fraises ou les tomates par exemple, sans que cela soit une réaction allergique à l'aliment. (11, 2)

c) Chez l'adolescent et l'adulte

Il est fréquent qu'au cours de l'enfance, survienne une diminution sensible des poussées. Les lésions peuvent même totalement et définitivement disparaître.

Il est tout de même possible que la maladie réapparaisse plus tard au moment de l'adolescence après une période de recrudescence, souvent à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress ; ou bien même encore plus tard à l'âge adulte.

Le début de l'affection est parfois situé durant cette période adolescente et un début tardif à l'âge adulte est possible et n'est pas exceptionnel. La maladie peut même apparaître après 60 ans.

A cet âge la DA change d'aspect, la peau est souvent atteinte de façon diffuse avec lichénification et hyperpigmentation. Les lésions touchent surtout les zones découvertes comme le dessus des mains et le visage, elle peut aussi atteindre certains plis (coudes, creux poplités), et peut se localiser sur une ou deux zones. L'évolution est souvent continue sans notion de poussées. Le prurit est intense et la xérose cutanée importante.

Parmi les aspects symptomatiques, les formes graves peuvent se manifester à l'extrême sous un aspect érythrodermique, ou sous forme de prurigo lichénifié avec prédominance sur les membres. (11, 2)



Image 4 : Eczéma des mains chez l'adulte (5)

2. DIFFERENTS TYPES DE DERMATITE ATOPIQUE SELON SON EVOLUTION

Comme on l'a vu dans les paragraphes précédents (partie I – C 1), la dermatite atopique est une maladie qui évolue au fil des âges, notamment en se chronicisant. De plus elle alterne entre périodes de poussées et de rémissions. Son aspect clinique dépend et évolue donc en fonction de ces différentes périodes.

a) Eczéma aigu

i. Aspect clinique de l'eczéma aigu

Dans l'eczéma aigu l'apparition est habituellement soudaine, et il est généralement prurigineux. Il se caractérise par des placards érythémateux, souvent infiltrés, œdémateux, aux bords mal délimités.

Au niveau de ces zones érythémateuses vont apparaître en nombre variable des vésicules claires de la taille d'une tête d'allumette, qui sont les lésions élémentaires et caractéristiques de l'eczéma. Ces vésicules sont soit nettement isolées les unes des autres, soit sur le point de confluer en de petites bulles, on parlera alors d'eczéma vésiculo-bulleux. Parfois, l'eczéma est bulleux, dans ces cas là il présente des bulles volumineuses translucides. Il peut s'accompagner

de temps à autres d'un œdème important, notamment au niveau de certaines régions comme aux paupières, aux chevilles, au scrotum, à la verge, aux paumes des mains et aux plantes des pieds. (11)



Image 5 : Eczéma vesiculo-bulleux (11)

Il est possible que les eczémats vésiculo-bulleux et vésiculeux évoluent vers l'assèchement progressif. Parfois les vésicules se rompent et laissent échapper une sérosité plus ou moins abondante, on parle alors d'eczéma suintant. Le liquide de suintement est transparent ou légèrement jaunâtre. Lorsqu'on nettoie soigneusement la surface des lésions, on s'aperçoit qu'elle est criblée de petites exulcérations arrondies ou punctiformes, qu'on appelle puits eczématisés de Devergie. C'est par ces puits que s'écoule de façon incessante la sérosité. Certaines fois les érosions confluent en de vastes nappes dénudées.

On peut entendre parler « d'eczéma subaigu », cette appellation un peu artificielle exprime l'évolution d'un eczéma aigu vers un assèchement progressif. Les placards érythémateux sont alors recouverts de petites croûtes et de squames.



Image 6 : Eczéma subaigu (11)

Cependant, il existe aussi des eczémas aigus discrets, simplement caractérisés par du prurit, de l'érythème et une légère infiltration papuleuse. Dans ces cas la vésiculation est très limitée.

ii. Histopathologie de l'eczéma aigu

D'un point de vue histologique, la lésion la plus constante est la spongiose, surtout localisée dans les couches inférieures de l'épiderme. Elle résulte d'un œdème intercellulaire ou exosérose, qui écarte les kératynocytes les uns des autres, et étire fortement les ponts intercellulaires. Une accumulation plus importante de liquide va aboutir à la formation de vésicules, qui sont des vésicules spongiotiques, qui peuvent fusionner les unes avec les autres et donner des bulles spongiotiques. C'est dans ces vésicules spongiotiques que vont s'accumuler les cellules inflammatoires qui auront migré comme notamment les lymphocytes et plus accessoirement les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Lors de la perforation de ces vésicules apparaissent des puits eczématiqu de Devergie, qui peuvent être vus comme une perforation de l'épiderme. Au niveau des papilles dermiques, lorsqu'elles sont mises à nues, il existe de véritables puits intra-épidermiques par lesquels s'écoulent la sérosité issue du derme papillaire.

Le derme superficiel est le siège d'un œdème important. Les capillaires lymphatiques sont souvent dilatés, et il existe un important infiltrat inflammatoire tout autour. Ce sont ces cellules de l'infiltrat qui vont migrer vers les espaces péri-vasculaires de l'épiderme et entraîner l'inflammation. (11)

b) Eczéma chronique

L'eczéma chronique est un eczéma sec. Il est formé de placards érythématosquameux, mal délimités et prurigineux.

Les squames sont parfois très fines, furfuracées, poussiéreuses. Dans d'autres cas, la desquamation est plus intense, les squames sont plus épaisses et de plus grandes tailles.

Les plaques d'eczéma sont parcourues de stries de grattage.

A ce stade, l'épiderme se craquelle et desquame de manière continue.

D'un point de vue histologique, les caractères histopathologiques s'atténuent. La spongiose et la vésiculation sont réduites. La couche cornée de l'épiderme est épaissie, parakératosique, avec par endroits des croûtelles qui correspondent à d'anciennes vésicules.

Dans le derme, l'infiltrat et l'œdème sont plus discrets. (11)

c) Eczéma lichénifié

L'eczéma lichénifié est un eczéma de longue durée. Le prurit subsiste indéfiniment, ce qui fait que la peau est soumise à un grattage incessant.

Il est caractérisé par des placards bien circonscrits, de couleur rose, rouge foncé ou même légèrement violacé. Le tégument est épaissi, infiltré, sillonné de stries blanchâtres.

Sur ces placards lichénifiés, apparaissent parfois des vésicules groupées qui correspondent à des phases évolutives, plus aiguës de l'eczéma. (11)

3. EVOLUTION, GRAVITE ET COMPLICATIONS

a) Evolution de la dermatite atopique ou la « marche atopique »

i. La marche atopique

La dermatite atopique est donc fréquente dans l'enfance, et s'améliore de façon spontanée. Dans 90% des cas les poussées tendent à s'espacer vers 5-6 ans. Mais pour certains, ayant des antécédents de bronchites asthmatiformes, c'est souvent le moment ou risque d'apparaître des crises d'asthme, ce qui confirme l'existence d'un terrain atopique chez l'enfant.

Dans 10% des cas, vers l'âge de 5 ans environ, la dermatite atopique peut se poursuivre et être permanente. Elle peut même se réveiller à l'adolescence voire à l'âge adulte. C'est ce qu'on appelle la « marche atopique ». (5)

ii. Les facteurs de risque

Il est donc légitime en présence d'un eczéma atopique, de tenter de savoir quelle va être son évolution. Si l'on doit craindre une évolution prolongée ou au contraire espérer une rémission rapide.

Les éléments cliniques de mauvais pronostic sont :

- Les antécédents familiaux de dermatite atopique ou de terrain allergique (asthme, rhinite allergique...). Ainsi par exemple, un nourrisson atteint de DA avec un parent au premier degré atteint d'asthme, de DA ou de rhinite, a 40% de risque de développer un asthme.
- Le début tardif de l'eczéma après 2 ans, car ces formes d'eczémas sont plus « tenaces »
- La gravité pendant l'enfance
- Association précoce avec de l'asthme
- Une atteinte des mains
- Une xérose persistante à l'âge adulte

- L'existence de signe biologique d'atopie c'est à dire des tests intradermiques positifs et/ou des IgE spécifiques élevées vis à vis des principaux atopènes.

Au vu de ces facteurs, on estime qu'une dermatite atopique qui débute avant 1 an, a 50% de chance de disparaître à partir de 5 ans. La proportion de résistance après la puberté est de 10 à 15%. Les formes débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte ont un pronostic réservé.

Il existe aussi des marqueurs biologiques qui influent sur l'évolution et la gravité de la DA.

Principalement le taux d'IgE sériques qui est proportionnel à la gravité de la DA. Mais il y a également divers marqueurs solubles, qui correspondent à des protéines relarguées dans la circulation sanguine par les cellules impliquées dans l'inflammation cutanée : cytokines, leucotriènes, protéines des granules polynucléaires et des mastocytes. Bien que les liens entre ces marqueurs et la DA soient avérés, aucune de ces mesures n'a actuellement sa place en routine. (11, 5)

b) Evaluation de la gravité

Il est difficile d'évaluer la gravité d'une DA car plusieurs paramètres entre en jeu. Tout d'abord, il est important de tenir compte de certaines associations avec d'autres pathologies comme un déficit immunitaire ou une atteinte respiratoire, qui peuvent augmenter sa gravité.

Une DA grave peut aussi être une DA entraînant un fort retentissement sur la qualité de vie du patient et de sa famille.

Il est courant de juger la gravité de la DA à son étendue. Son évaluation clinique est la plupart du temps fondée sur la surface atteinte. Elle est aussi mesurée en fonction du nombre de tubes de dermocorticoïdes consommés d'une consultation à l'autre.

De façon à mesurer le plus fidèlement possible la gravité de la DA, des scores cliniques ont été élaborés. Le SCORAD, SCORing of Atopic Dermatitis, est le plus connu et le plus utilisé. Il a été créé en 1990 par un groupe d'expert l'European Task Force, à l'initiative des professeurs Satlder

et Taieb. Il se compose de données cliniques et anamnestiques, et il est rempli par le médecin lors de l'examen du patient.

Il est divisé en trois notions :

A : l'étendue de la zone atteinte, c'est à dire le pourcentage de surface corporelle atteinte

B : l'intensité de l'atteinte, évaluée d'une part par la sécheresse de la peau non touchée par l'eczéma, et d'autre part par les signes de l'inflammation des zones atteintes : érythèmes, œdèmes, suintements associés ou non à des croûtes, les excoriations dus au grattage, la lichenification. Chaque signe est coté entre 0 et 3.

C : le retentissement causé par l'eczéma, le prurit et la perte de sommeil, pendant les trois derniers jours. Chacun des deux éléments est évalué de 0 à 10.

Pour obtenir le score global, on effectue le calcul : **$A/5 + 7B/2 + C$**

Selon les résultats, on distingue trois degré de sévérité :

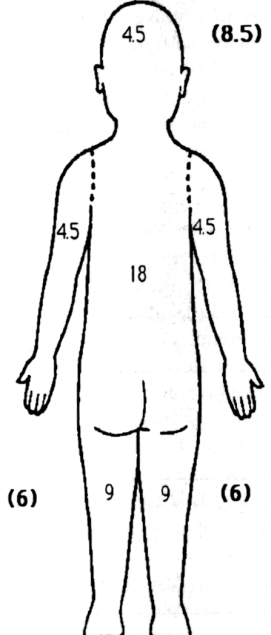
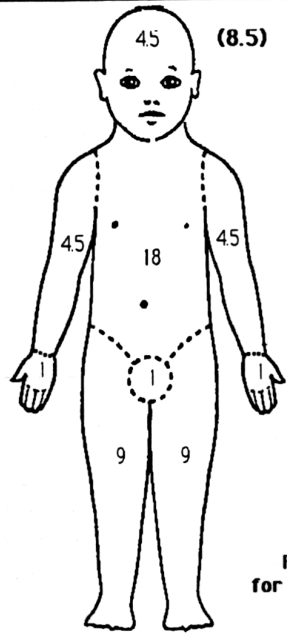
- SCORAD ≤ 15 : DA minime : peu de poussées inflammatoires
- SCORAD entre 16 et 40 : DA modérée : inflammation et prurit intense
- SCORAD > 40 : DA sévère : étendue, inflammatoire avec poussées fréquentes

**SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
ON ATOPIC DERMATITIS**

INSTITUTION _____
PHYSICIAN _____

Last Name _____ First Name _____
Date of Birth: [][]/[][]/[][][] DD/MM/YY
Date of Visit [][]/[][]/[][][]

Topical Steroid used:
Potency (brand name) _____
Amount / Month [] (6)
Number of flares / Month []



Figures in parenthesis
for children under two years

A: EXTENT Please indicate the area involved []

B: INTENSITY []

**C: SUBJECTIVE SYMPTOMS
PRURITUS+SLEEP LOSS**
[]

CRITERIA	INTENSITY
Erythema	[]
Edema/Papulation	[]
Oozing/crust	[]
Excoriation	[]
Lichenification	[]
Dryness *	[]

MEANS OF CALCULATION
INTENSITY ITEMS
(average representative area)
0= absence
1= mild
2= moderate
3= severe
*** Dryness is evaluated
on uninvolved areas**

SCORAD A/5+7B/2+C
[]

**Visual analog scale
(average for the last
3 days or nights)**
PRURITUS (0to10) [] 10
SLEEP LOSS (0to10) [] 10

TREATMENT: _____

REMARKS: _____

Figure 6 : Fiche SCORAD (22)

En 1989, Rajka et Langeland (14) ont créé la Règle des 9 qui se rapproche du système d'évaluation SCORAD, puisqu'il prend en compte les trois critères fondamentaux :

- Le pourcentage d'atteinte corporel ($\leq 18\%$, entre 18 et 54%, $>54\%$)
- L'anamnèse : existe-t-il ou non plus de trois mois de rémission dans l'année ?
- L'appréciation de l'intensité, ramenée à l'estimation du prurit.

Il existe d'autres systèmes d'évaluations moins utilisés comme l'EASI, Eczema Area and Severity Index, qui permet une autoévaluation de la part du patient. (2, 5, 19)

Le POSCORAD, Patient Oriented SCORAD, est un nouvel outil d'éducation thérapeutique que peuvent utiliser les patients pour s'autoévaluer en utilisant le même mode d'évaluation que le médecin. Cet outil existe sous forme d'application disponible sur ordinateurs, tablettes et smartphones.

Le patient va évaluer lui même son eczéma sur les trois derniers jours de manière pédagogique à l'aide d'un petit questionnaire, de photos comparatives, de schémas... Il est basé sur quatre critères :

- L'extension de l'eczéma, en hachurant les zones atteintes sur un schéma
- La sévérité de la sécheresse cutanée des zones saines, comparativement à des photos ou dessins
- L'intensité des symptômes : érythèmes, œdèmes, suintements, excoriations, lichenification, comparativement à des photos ou dessins également
- L'intensité des problèmes liés à l'eczéma : prurit, sommeil grâce à une échelle visuelle analogique.

Le patient obtiendra son score directement sur le site poscorad.com. Ces différents résultats successifs obtenus par le patient lui même, vont lui permettre de mieux comprendre sa maladie et son évolution, et de mieux communiquer avec le médecin ou le pharmacien à ce sujet. (Cf annexe 5) (5,20)

Le DLQI, Dermatology Life Quality Index, est un score régulièrement utilisé par les dermatologues pour évaluer le retentissement de la DA sur la qualité de vie du patient sur les sept derniers jours. Ce test est composé de dix questions auxquelles le patient peut répondre par « énormément », « beaucoup », « un peu », « pas du tout » ou « non concerné(e) ». Chaque réponse est ensuite cotée pour obtenir un score : le DLQI.

Les questions sont par exemple :

- « Au cours des sept derniers jours, votre peau a-t-elle démangée, fait souffrir ou brûlée ? »
- « Au cours des sept derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ? »
- « Au cours des sept derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint, amis proches ou familles ? »

Tous ces outils d'évaluation de la gravité de la DA ont pour but une meilleure prise en charge de la maladie. Il ne faut cependant pas oublier que les résultats seront variables d'un moment à l'autre au cours d'une même poussée, ou d'un jour à l'autre (exacerbation du prurit au cours d'un bain, ou d'un stress momentané par exemple), selon le jour de l'examen.

c) Complications

Les principales complications qui se manifestent dans la dermatite atopique sont la surinfection des zones touchées. Les surinfections cutanées bactériennes et virales sont les plus communes.

i. Surinfections bactériennes

L'atteinte de la couche cornée de la peau lors de DA, favorise la pénétration d'agents infectieux. L'infection qui en résulte est ensuite disséminée par le grattage.

Le staphylocoque doré est fréquemment incriminé, d'autant que, même si on ne sait pas encore si sa colonisation de la peau atopique précède ou suit l'apparition d'eczéma, il est avéré que sa

présence a un retentissement sur l'entretien de la réaction inflammatoire. De plus il a été montré que la production de peptides antimicrobiens actifs par la peau lésée, était diminuée.

Le diagnostic d'impétiginisation est suspecté en cas d'apparition de lésions vésiculobulleuses, de pustules ou de croûtes épaisses. Un traitement local par application d'un antibiotique topique ou per os en cas d'infection profuse et/ou de fièvre, sera prescrit. De même des protections particulières avec le reste de la famille, voire une éviction scolaire pendant quelques jours pourra être envisagée pour éviter tout risque de contagion.

Des complications bactériennes sous cutanée, (ostéomyélites des phalanges distales, bursites olécrâniennes et prétibiales), ont été décrites à titre exceptionnel. (11, 2)

ii. Surinfections virales

Dans le cas d'une infection virale, c'est généralement le virus de l'herpès qui est en cause (HSV1 et HSV2). Dans ce cas là, on verra une modification rapide des lésions avec apparition de grosses vésicules, de pustules souvent douloureuses, avec une prédominance sur le visage, les pieds et les mains, en association avec de la fièvre.

Il faudra mettre en place un traitement antiviral en urgence pour éviter une évolution vers une pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg ou *eczema herpeticum*, dont le tableau est impressionnant.

Le traitement par corticoïdes sera évidemment suspendu pour éviter une inflammation de l'infection, et il faudra éviter tout risque de contact direct pour prévenir la contamination.



Image7 : Eczéma herpétiforme (4)

Le virus du groupe zona-varicelle quant à lui, n'entraîne pas de gravité particulière, contrairement aux idées reçues.

Les lésions de *molluscum contagiosum* sont dues à des *poxvirus*. Ce sont des lésions secondaires qui affectent surtout les enfants. L'infection se transmet par contact interhumain ou par auto-inoculation. La dissémination va être favorisée par grattage ainsi que par les traitements entraînant une irritation cutanée.

Les lésions sont papuleuses, ombiliquées, blanchâtres et s'entourent d'un halo inflammatoire qui disparaît progressivement. Elles ressemblent à de petites verrues cutanées de la taille d'un grain de riz ou d'une lentille. Chaque lésion a une évolution spontanée vers la guérison en quelques semaines. Pour une destruction plus rapide, on peut effectuer un curetage ou une cryo-application, mais ces gestes sont douloureux. (11, 2)

iii. Surinfections dues aux levures

Une des complications les plus courantes due aux levures, est la perlèche isolée, surtout fréquente en hiver. Mais elle se règle en quelques jours par traitement local.

Il existe une autre forme d'inflammation due à la présence de levures, le *Head and Neck Atopic Dermatitis*, touchant les adultes et responsable d'un tableau clinique d'eczéma localisé sur le visage et le cou. La levure en cause est *Malassezia furfur*, c'est une levure saprophyte siégeant au niveau des follicules pileux. Sa concentration est plus élevée en cas de forme localisé de DA. Chez ces patients, on retrouve une sensibilisation à des levures (prick test positif et IgE spécifiques), dont il n'est pas exclu que leur rôle soit surtout irritant et potentialisateur d'une eczématisation. Cependant leur éradication ne modifie pas l'évolution de la DA. (2)

iv. Autres complications

Outre les surinfections bactériennes et virales, d'autres types de complications peuvent apparaître.

Il existe de possible retards de croissance dont les causes peuvent être variées : perturbations métaboliques, difficultés psychologiques, douleurs physiques pour s'alimenter. Mais elle est très rarement imputée à une mauvaise utilisation des corticoïdes. Ces retards de croissance se corrigent souvent de façon spectaculaire quand la DA est traitée efficacement.

Les patients peuvent aussi présenter des complications ophtalmologiques tels que la kératoconjunctivite, la plus fréquente, le kératocône, la cataracte et le détachement rétinien.

Les patients atopiques en poussée ne sont guères susceptibles de développer un eczéma de contact. En revanche, entre les poussées une sensibilisation est possible, et lors d'un nouveau contact, le délai d'apparition d'eczéma est court puisqu'il est d'environ 48 heures. Il est donc

essentiel d'adopter une attitude préventive lors de l'application d'antiseptiques, du port de bijoux fantaisies contenant du nickel, l'utilisation de topiques parfumés qui peuvent favoriser le développement d'un eczéma de contact chez les populations atopiques. (11, 2)

D. DIAGNOSTICS

1. DIAGNOSTIC DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Généralement le diagnostic de la dermatite atopique est aisé du fait de sa clinique caractéristique. Cependant, la richesse des terminologies qui existe pour la définir montre les interrogations qui existent encore autour de sa physiopathologie et l'absence de critères diagnostics absolus.

Depuis 1980 deux grilles de critères diagnostics ont été élaborées.

Les critères de Hanifin et Rajka (2) permettent de retenir le diagnostic de la DA lorsque l'on retrouve l'association de 3 critères majeurs, parmi une liste proposée, avec 3 critères mineurs.

Tableau 2 : Critères Hanifin et Rajka, 1996 (2)

Critères majeurs	Critères mineurs	
<ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Topographie et aspect suggestifs⁽¹⁾ • Evolution chronique ou à rechute chronique • Antécédents personnels ou familiaux d'atopie*⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • Xérose* • Ichtyose / Hyperlinéarité des paumes / Kératose pilaire • Positivité des prick-tests⁽³⁾ • Elévation des IgE sériques • Début précoce • Tendance aux infections cutanées /déficit de l'immunité cellulaire • Eczéma des mamelons • Chéilite* • Conjonctivite récidivante • Pli sous-orbitaire de Dennie-Morgan • Kératocône* 	<ul style="list-style-type: none"> • Cataracte antérieure sous-capsulaire • Pigmentation orbitaire • Pâleur/érythème du visage • Pityriasis alba* • Plis cervicaux antérieurs • Prurit* à la sueur • Intolérance à la laine et aux solvants des lipides • Accentuation périfolliculaire • Intolérance alimentaire • Déclenchement par des facteurs émotionnels ou de l'environnement • Dermographisme blanc/blanchiment retardé

La grille de critère de l'UKWP (United Kingdom Working Party) (2), développée en 1994 est plus simple d'utilisation. Le diagnostic est retenu devant la présence d'un prurit associé à 3 des 5 items. C'est cette liste de critères qui a été retenue par la conférence de consensus française sur la DA. (2, 21)

Tableau 3 : Critères de diagnostic United Kingdom Working Party, 1994 (4)

Critère obligatoire	Au moins 3 des critères ci-dessous
Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte	<ul style="list-style-type: none"> ● Antécédents personnels de dermatite de plis de flexion et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans. ● Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédent de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans). ● Antécédent de peau sèche généralisée au cours de la dernière année. ● Eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans. ● Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez l'enfant de plus de 4 ans uniquement).

Une étude PubMed a été réalisée entre janvier et septembre 2002 (24), basée sur la recherche du terme « atopie dermatitis » dans des articles scientifiques rédigés en anglais et en français. Sur 323 textes trouvés, seul 92 textes ont été sélectionnés. Le but de cette étude était de connaître les critères diagnostics utilisés dans la littérature médicale. Il en est ressorti que les critères de Hanifin et Rajka étaient choisis dans 44% des articles, et 12% pour les critères UKWP. Des définitions personnelles étaient utilisées dans 21% des articles, et 23% des auteurs n'avaient pas de définitions précises.

Tableau 4 : Résultats de l'étude PubMed sur les critères diagnostic de la dermatite atopique utilisée dans la littérature scientifique (24)

	Articles Dermatologiques	Articles Immunologiques	Autres	Total
Pas de définition	15	1	6	22
Définition personnelle	8	8	4	20
U.K.W.P	9	0	2	11
H et R	26	10	6	42

H et R : critères de Hanifin et Rajka, U.K.W.P. : United Kingdom Working Party. Le total est de 95 car 3 articles ont utilisé 2 types de critères simultanément.

Cette étude montre bien la variabilité des définitions de la dermatite atopique et la variabilité des méthodes de diagnostic en fonction des praticiens, au vu de l'absence de critères diagnostics unanimes. (24)

Le terme AEDS (Atopic Eczema / Dermatitis Syndrome) a récemment été proposé et conduit à distinguer différentes sous-populations et à exclure certains malades du diagnostic. Selon Johansson et Al (13) il existerait trois catégories de malades. La première catégorie est appelée « AEDS associé aux IgE », dans laquelle les patients présentent un taux d'IgE totales élevées. La seconde catégorie, nommée « AEDS associé aux cellules T », est constituée de patients avec un taux d'IgE total normal mais des épidermo-tests positifs. La dernière catégorie correspond au groupe chez lequel le taux d'IgE total est normal et les épidermo-tests négatifs. Mais cette proposition AEDS est réfutée par de nombreux auteurs qui sont partagés sur l'utilisation des critères biologiques, qui devraient rester secondaire ; bien qu'en 1988, Bos (13) propose l'utilisation des IgE spécifiques comme gold standard, a rajouté à la grille de critère de Hanifin et Rajka. (2, 24)

Ces nombreuses discussions, montrent que même si les grilles de critères diagnostics donnent une bonne probabilité de diagnostic de la DA, dans la pratique, le diagnostic reste intuitif, basé sur une définition personnelle du praticien et la mesure du taux d'IgE sériques.

2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel évolue également en fonction de l'âge des patients.

Chez le nourrisson, la notion de chronicité et d'évolution à rechute n'est pas toujours simple à observer. Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont la gale et l'acropustulose infantile, l'histiocytose langerhansienne, la dermatite séborrhéique du nourrisson et le psoriasis. Lors de la découverte d'une dermatose de type « eczématiforme », le médecin effectue un examen physique complet (inspection des muqueuses, palpation ganglionnaires et abdominales, auscultation pulmonaire). Une biopsie sera effectuée en cas de doute, en particulier pour éliminer une histiocytose langerhansienne souvent diagnostiquée avec retard (lésions proches de celles de la gale). De plus, il existe un grand nombre de syndromes génétiques pouvant être associés à une DA (ichtyose vulgaire, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Netherton – à évoquer devant toute DA sévère avec retard de croissance et polyallergies du nourrisson –, etc...), qui impliquent des examens complémentaires immunologiques dans certains cas.

Chez l'enfant de plus de deux ans, le diagnostic différentiel est plus restreint grâce à la notion de chronicité avec évolution à rechutes qui est souvent mieux établie. Pendant cette période précédant l'adolescence, on aura parfois difficulté à distinguer la DA d'inflammations cutanées localisées comme une dermatite péri-orale, une dermatite plantaire juvénile ou une dyshidrose. La biopsie ou des tests allergologiques de contact seront parfois envisagés par le médecin pour éliminer la possibilité d'un psoriasis (qui peut être consécutif ou concomitant chez plus de 16 % des patients) ou d'un eczéma de contact (même si, chez certains patients porteurs de DA, il existe

une hypersensibilité à certaines haptènes provoquant un eczéma de contact en plus de l'hypersensibilité retardée à des allergènes spécifiques).

A l'âge adulte, le principal diagnostic différentiel est un lymphome cutané T, confirmé par une biopsie, qui est responsable d'un aspect eczématiforme, ou d'une simple érythrodermie et d'un prurit.

Le diagnostic différentiel présent à tous les âges reste le psoriasis dont les lésions, normalement bien limitées et squameuses contrairement à celles généralement observées chez un porteur de DA, peuvent être parfois atypiques et difficilement identifiables (2, 11, 23)

Partie II. PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique est donc une maladie inflammatoire, multifactorielle et évolutive. Sa prise en charge dépendra de la phase à laquelle on intervient. L'intérêt du traitement est de réduire le prurit et l'inflammation, d'améliorer la qualité de la peau, de contrôler l'environnement et l'alimentation, et d'apporter un soutien psychologique au patient et à son entourage.

L'Atopic Dermatitis Organizer (ADO) va proposer une stratégie possible en fonction de la sévérité des lésions (aigüe ou chronique, précoce ou progressive). Cette directive propose une trame de la prise en charge de la dermatite atopique, et va permettre une communication simplifiée en l'absence de « thérapie routinière ».

Le cadre de base de la directive ADO consiste en trois étapes.

L'étape une, est une étape de gestion, des soins de la peau, de l'environnement, de l'alimentation et du soutien psychologique, afin d'améliorer l'état général et d'éviter le recours aux corticoïdes.

Dans la deuxième étape on va traiter l'inflammation et le prurit par une thérapie à base de topique, c'est à dire l'utilisation de corticoïdes locaux. On peut aussi associer des antihistaminiques contre les démangeaisons, et des antibiotiques pour contrôler l'infection. A partir de 2 ans, on peut envisager l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine.

On passe à la troisième étape, si les étapes une et deux sont des échecs. A ce niveau, en première intention on administrera des corticoïdes par voie systémique, et on aura recours aux immunosuppresseurs en deuxième intention. (24)

Tableau 5 : Les trois lignes directrices de l'ADO (24)

Step	Medication for skin inflammation		Medications for itching and complication	Basic management
	Corticosteroid (CS)	Other Anti-inflammatory treatment & Investigational therapy		
Step 1	None	None	None	Skin care Dietary management Indoor environmental control Psychological support
Step 2	Topical CS	Topical calcineurin inhibitor	Anti-histamine Antibiotics	
Step 3	Systemic CS	Cyclosporin A, interferon gamma injection, azathioprine, phototherapy, investigational therapy (IVIg, omalizumab, allergen desensitization, herb medicine)	Topical keratolytic agent	

La dermatite atopique est une maladie chronique et évolutive, il en va de même pour son traitement. Cela demandera une véritable relation de confiance médecin/patient, et une totale adhésion du patient à la stratégie thérapeutique mise en place.

Ceci est une trame générale de la prise en charge de la dermatite atopique, que nous allons voir plus en détails dans les paragraphes suivant.

A. TRAITEMENTS « CLASSIQUES » = TRAITEMENTS LOCAUX

1. PREMIERE INTENTION : CORTICOTHERAPIE : LES DERMOCORTICOÏDES

Il y a 50 ans, Sulzberger (26) a rapporté l'efficacité de l'hydrocortisone en application locale sur des pathologies cutanées inflammatoires et prolifératives. S'en est suivie une révolution de la prise en charge en dermatologie, et une utilisation incontrôlée des dermocorticoïdes due à l'absence de schéma thérapeutique précis. Cette utilisation excessive a été à l'origine de complications locales et générales et de l'apparition d'effets indésirables, responsables

aujourd'hui de leur mauvaise réputation, voir même d'un « corticophobie » autant de la part des patients que des prescripteurs.

Cependant, le respect des règles de prescription et l'explication claire des précautions d'emploi au patient, permettent dans la majorité des cas d'éviter l'apparition d'effets secondaires. (25,26)

a) Structure et mécanisme d'action

Les dermocorticoïdes sont utilisés depuis 1952, et leur efficacité augmente en même temps que leur lipophilie. En 1964, les tests de vasoconstriction de Mackenzie a permis une classification de leur activité en fonction du blanchiment cutané, reflet de leur force et de leur efficacité clinique. Cependant, en 1983, une différence d'activité selon le véhicule utilisé, prouve l'intérêt des essais thérapeutiques pour évaluer l'efficacité des dermocorticoïdes.

A partir de 1980, de nouvelles générations de corticoïdes sont apparues, avec pour but une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables ; comme le furoate de mométasone en 1993 et le propionate de fluticasone en 1995. (25)

Les glucocorticoïdes dérivent du cholestérol, dont la production est stimulée par l'ACTH (hormone adrénocorticotrophine) libérée par le lobe antérieur de l'hypophyse.

Le cortisol ou hydrocortisone, est un glucocorticoïde endogène synthétisé par la corticosurrénale à partir du cholestérol après plusieurs transformations enzymatiques induites par l'ACTH.

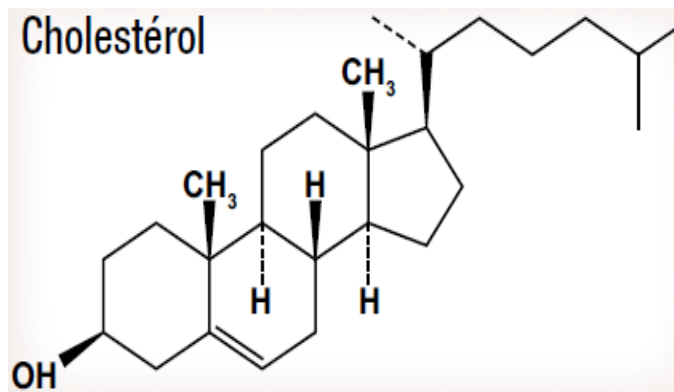


Figure 7. : Structure du cholestérol (4)

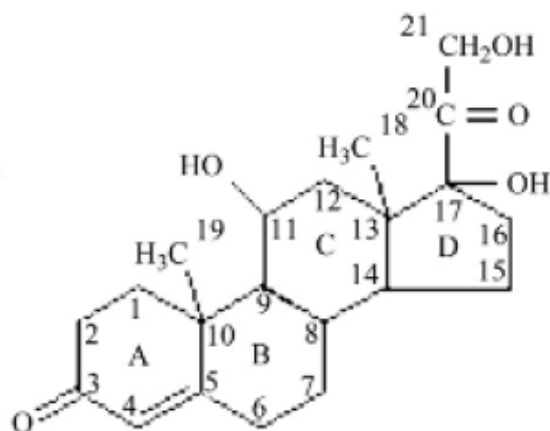
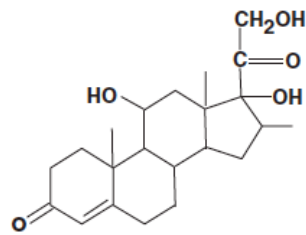


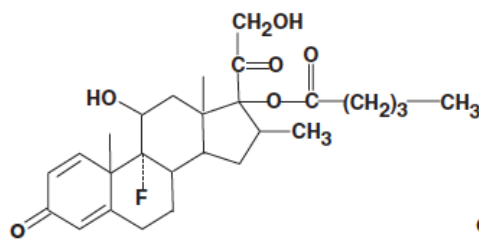
Figure 8 : Structure du cortisol
(insaturation en 4-5 ; cétone en 3 et 20 ;
OH en 21) (4)

A partir de l'hydrocortisone, de nouvelles molécules ont été synthétisées afin d'améliorer la biodisponibilité cutanée, d'augmenter l'activité pharmacodynamique et diminuer les propriétés minéralocorticoïdes, dues au groupement OH en position 21, pour limiter les effets indésirables. En fonction du type de substitutions et de leurs positions sur le modèle de base du cortisol les propriétés obtenues sont différentes : (26, 27, 28)

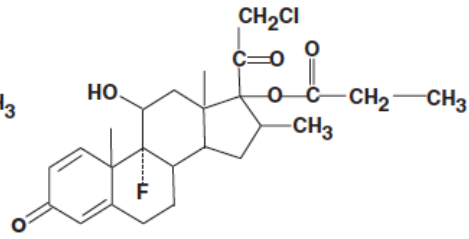
- Introduction d'une double liaison en δ^3 , augmente l'efficacité
- Fluoruration ou chloration en C6 et/ou en C9 augmente l'activité anti-inflammatoire mais aussi l'activité minéralocorticoïde (rétention hydrosodée)
- Les substitutions en OH ou en CH₃, en C16, C17 ou C21 multiplie par 4 ou 5 l'action anti-inflammatoire, alors que la rétention hydrosodée devient minime et l'effet freinateur hypophysaire accru
- D'autres modification rendent les molécules de synthèse plus lipophiles, facilitant leur utilisation comme topique.



Hydrocortisone



17-valérate de bêtaméthasone



17-propionate de clobétasol

Figure 9 : Exemples de molécules de synthèse à partir de l'hydrocortisone (26)

valérate de bêtaméthasone = Betnéval

propionate de clobétasol = Dermoval

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes est complexe et imparfaitement connu.

Après avoir traversé la membrane cellulaire par diffusion simple, le corticoïde va se fixer sur le récepteur cytosolique spécifique, qui appartient à la superfamille des récepteurs stéroïdiens.

Ces récepteurs ont en commun la même séquence d'acides aminés, et comprennent trois domaines fonctionnels majeurs qui sont de N-terminal en C-terminal :

- Domaine d'activation du gène (ou de régulation transcriptionnelle) autrement appelé domaine immunogénique pour ses propriétés antigéniques.
- Domaine de liaison à l'ADN sur des « Glucocorticoïde-Responsive-Elements » (GRE)
- Le domaine de liaison au ligand, c'est à dire au glucocorticoïde

Ces récepteurs sont ubiquitaires, même si leur densité varie selon la cellule et la quantité de ligand. Il est sous forme inactivé dans le cytoplasme par liaison à un complexe protéique comportant deux sous-unités, la « heat-shock protein » (HSP 90) et la protéine P59. La fixation du ligand, c'est à dire du glucocorticoïde, va entrainer la dissociation du complexe protéique, et permettre la migration du récepteur activé dans le noyau, étape qu'on appelle la translocation nucléaire. (27)

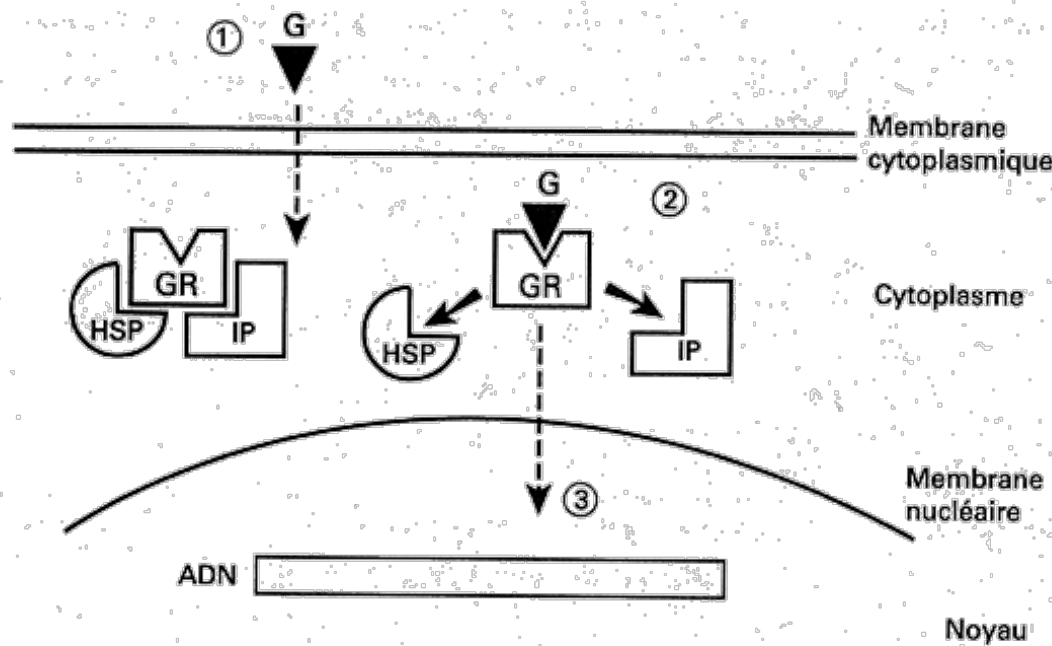


Figure 10 : Activation du récepteur aux glucocorticoïdes (14)

Il va tout d'abord y avoir une action directe sur la transcription, grâce au dimère hormone-récepteur qui va agir sur l'ADN au niveau de sites accepteurs appelés Glucocorticoïdes-Responsive-Elements (GRE), et exercer ainsi une régulation de la transcription.

Soit avec une augmentation de la production de protéines anti-inflammatoires, comme les interleukines IL-10.

Soit par inhibition de transcription de certains gènes par régulation négative directe de la transcription via un site de liaison négatif (nGRE). (14,27)

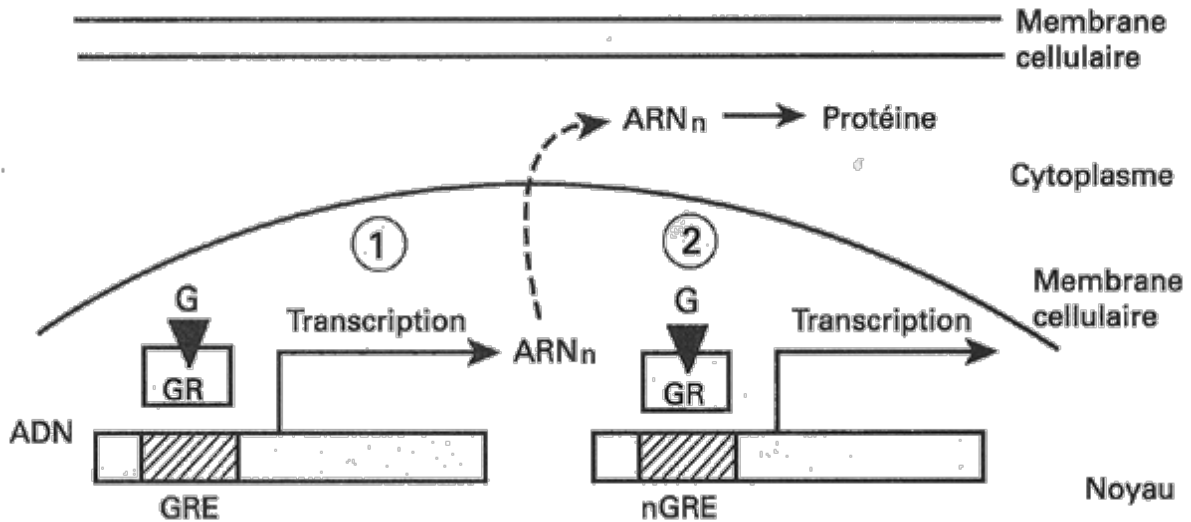


Figure 11 : Action transcriptionnelle directe = effet positif ou négatif (14)

D'autre part, on aura une action transcriptionnelle indirecte par action sur les facteurs de transcriptions. Les corticoïdes contrôlent l'expression de plusieurs gènes de l'inflammation, comme ceux de nombreuses cytokines. Cette action ne va pas se faire par liaison directe au GRE, mais par l'intermédiaire de facteurs de transcriptions tels que AP-1 (activator protein 1) et NF- κ B (nuclear factor - κ B), qui sont des protéines de régulation transcriptionnelle. L'interaction entre le complexe hormone-récepteur et ces facteurs de transcription, est le mécanisme principal responsable de l'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur des glucocorticoïdes. Le NF- κ B est sous forme inactive dans le cytoplasme par liaison à la protéine I κ B. Le relargage de cette dernière, permet le transfert de NF- κ B dans le noyau et son activation. AP-1 quant à lui est constitué des sous-unité Fos et Jun.

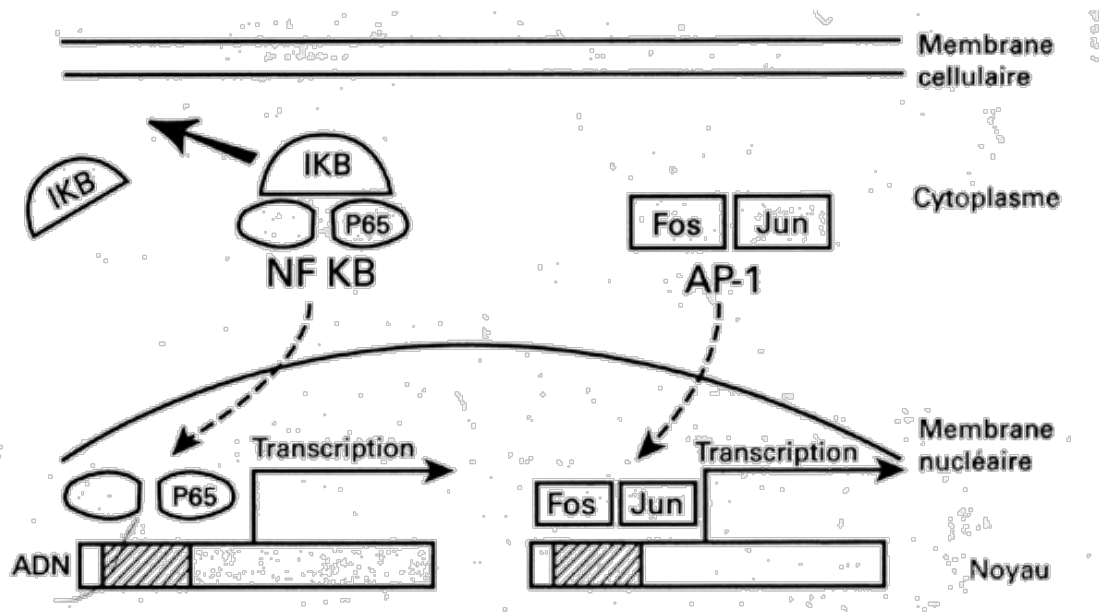


Figure 12 : Transcription indirecte par les facteurs de transcription (14)

Le complexe glucocorticoïde-récepteur va intervenir en situation intranucléaire, en interagissant avec la sous-unité P65 de NF-κB et la sous-unité Jun de AP-1. Il inhibe ainsi l'action transcriptionnelle de ces deux facteurs de transcriptions. Il va aussi être responsable de l'augmentation de la synthèse de IκB, favorisant l'inactivation de NF-κB. (14, 27, 29)

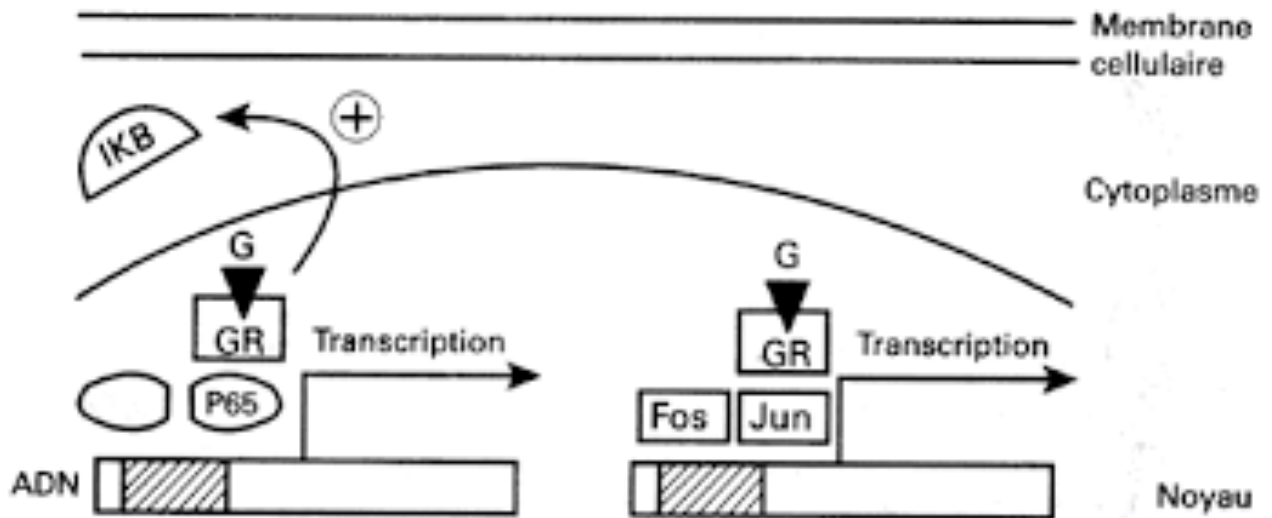


Figure 13 : Modulation de la transcription par action sur les facteurs de transcription (14)

L'activité des corticoïdes repose sur trois types d'actions pharmacologiques qui vont agir à différents échelons, tant moléculaires que cellulaires (cf tableau 6).

Une activité anti-inflammatoire par inhibition de la transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-3, TNF α , IL-6, IL-8, IFN γ ) ou par stimulation de la synthèse de la lipocortine dont l'activité anti-phospholipase A2 diminue la synthèse d'acide arachidonique et donc inhibe la synthèse des eicosanoïdes pro-inflammatoire (prostaglandines, leucotriènes). En plus de tous ces mécanismes, les dermocorticoïdes ont une propriété vasoconstrictrice qui participe à cet effet anti-inflammatoire, par réduction de l'érythème et de l'œdème. C'est cette vasoconstriction qui va permettre de les classer selon leur intensité de réponse.

Une activité antimitotique par inhibition de la synthèse de nombreuses cellules de la peau. Cette action antiproliférative s'exerce notamment au niveau des cellules de Langerhans et des mastocytes, bloquant la pénétration de l'allergène dans l'épiderme pendant la phase d'expression de la dermatite atopique. Cette action antimitotique explique également les effets secondaires, du fait du manque de sélectivité de l'action des corticoïdes.

Et enfin une activité immunosuppressive sur la peau par réduction des propriétés de migrations de cellules de Langerhans, et une diminution de la phagocytose des polynucléaires. Ainsi qu'une baisse de la prolifération et de l'activité des lymphocytes T.

Cette activité est aussi responsable du risque infectieux associé à une utilisation prolongée des corticoïdes.

Une autre activité pharmacodynamique est à connaître en clinique, la tachyphylaxie. Elle se traduit par l'apparition d'une tolérance et d'une résistance clinique au traitement par glucocorticoïdes après application prolongée et ininterrompue. Elle va dépendre de la puissance du corticoïde et de sa concentration. (26, 30)

Tableau 6 : Action pharmacologique des corticoïdes à différents échelons (26)

Niveau d'action	Action
Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la transcription des cytokines pro-inflammatoire (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-15, IL-16, TNFα, interféron γ, CSF, M-CSF, GM-CSF) - Stimulation de l'expression de TGF-β, cytokine immunosuppressive inhibant la production de cytokine pro-inflammatoires
Médiateurs inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse de lipocortine-1 possédant une activité anti-phospholipase A2, diminuant la synthèse d'acide arachidonique et par conséquent inhibant la synthèse des eicosanoïdes (leucotriène, prostaglandine, PAF) - Inhibition directe de la transcription de la cyclooxygénase 2 et de la phospholipase A2
Molécule d'adhésion	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition des molécules d'adhésion ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule-1) et ELAM-1 (Endothelial leukocyte adhesion molecule-1)
Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la différenciation de la myélopoïèse, de l'expression des antigènes HLA de classe II induite par IFN-γ, de la production de cytokines, de prostaglandines et de leucotriènes - Inhibition du chimiotactisme et de la phagocytose - Diminution de l'activité tumoricide, bactéricide et fongicide des macrophages activés.
Polynucléaires neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de l'adhésion des neutrophiles aux cellules endothéliales, freinant l'afflux des neutrophiles sur les lieux de l'inflammation
Polynucléaires éosinophiles, basophile et mastocytes	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition libération Ig-E dépendante d'histamine et leucotriène CA par les basophiles et de la dégranulation des mastocytes
Lymphocyte T	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibition de la lyse cellulaire T par apoptose - Inhibition l'activation des LT par diminution de la production d'IL-2 et inhibition de l'action d'IL-2 - Diminution de la synthèse des cytokines sécrétés par les LT activés
Cellules endothéliales	<ul style="list-style-type: none"> - Diminution de la perméabilité vasculaire, et de l'activation des cellules endothéliales - Inhibition de l'expression des antigènes HLA de classe II et des molécules d'adhésion

	(ELAM-1 et ICAM-1) qui jouent un rôle fondamental dans l'afflux des leucocytes - Diminution de la sécrétion de la fraction C3 et du facteur B du complément et de la formation Il-1, des métabolites de l'acide arachidonique et de la COX-2
Fibroblastes	- Diminution de la prolifération et de la production des protéines du collagène

b) Stratégie thérapeutique : choix de la classe et de la galénique

En raison de la grande diversité de forme galénique proposé pour une molécule, il existe en France une centaine de spécialités contenant des dermocorticoïdes. Il était donc nécessaire de trouver un moyen de les classer pour faciliter leur emploi.

La classification va être basée sur la puissance de l'activité de la molécule. Elle va donc prendre en compte les caractéristiques chimiques et pharmacologiques, mais aussi la nature et la concentration du véhicule. Elle repose d'une part sur les tests de vasoconstriction de McKenzie mis au point en 1960 (30) pour comparer sur la peau humaine l'effet vasoconstricteur des différents corticoïdes entre eux. L'intensité de la vasoconstriction est mesurée par le blanchiment obtenu après application cutané chez des sujets sains sous occlusion. D'autre part elle repose sur les résultats des essais cliniques.

Elle comporte quatre niveau d'activité anti-inflammatoire, aussi appelé niveau de puissance :

- Activité très forte
- Activité forte
- Activité modérée
- Activité faible

Selon l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) française, la classification va du niveau 1 : très forte au niveau 4 : faible. Cependant la classification internationale va en sens inverse (niveau 1 : faible et niveau 4 : très forte).

Cette classification, a été créée à titre indicatif, mais a tout de même son importance dans la pratique quotidienne, car elle permet de choisir la molécule et la forme la plus appropriée en terme de rapport bénéfices/risques. (30, 26)

Tableau 7 : Classification des dermocorticoïdes (26)

Activité Niveau	Dénomination commune Internationale	Nom de Spécialité	Formes galéniques	Concentration %
Très forte I	Clobétasol propionate	Dermoveal®	Crème, gel capillaire	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0,10
		Betneval® Lotion	Emulsion	
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm®	Crème	0,10
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile, Crème lipophile	0,127
	Difluprednate	Epitopic® 0,05 %	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Crème, crème épaisse, emulsion fluide, lotion, pommade	0,10
	Nérisone®	Crème, pommade	0,10	
	Nérisone® Gras	Pommade anhydre		
Modérée III	Alclométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm® Relais	Crème	0,05
	Difluprednate	Epitopic® 0,02 %	Crème	0,02
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désonide	Tridésoneit®	Crème	0,05
	Fluocortolone base+caproate	Ultralan®	Pommade	0,50
Faible IV	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Dermapraid® Démangeaison	Crème Solution	0,50
	Hydrocortisone	Mitocortyl® démangeaisons	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	0,50

Stratégie thérapeutique

Lors du choix de la stratégie thérapeutique qui devra être mise en place, et donc du choix du niveau d'activité du dermocorticoïde, le médecin devra prendre en compte plusieurs critères.

- Le type d'affection. Les dermocorticoïdes d'activité très forte seront utilisés sur des dermatoses particulières comme des plaques résistantes de psoriasis ou des atteintes palmo-plantaire. (cf tableau 8)

Tableau 8 : Pathologies sensibles au dermocorticoïdes en fonction de leur classe (26)

Activité très forte (niveau I)	Activité forte et modérée (niveaux II et III)	Activité faible (niveau IV)
Produits réservés à des indications spécialisées, sous surveillance clinique adaptée : – psoriasis (localisation palmo-plantaire) – lichénification, névrodermite – lichen – cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes – pemphigoïde bulleuse – sclérodémie en plaques – myxoedème pré tibial – pelade – mastocytose	– eczéma de contact – dermatite atopique – dyshidrose – eczéma nummulaire – psoriasis (localisé, cuir chevelu, visage, des plis (inversé) – dermite de stase – lichen plan – lichen scléreux génital – prurigo non parasitaire – piqûre d’insectes – érythème solaire – lupus discoïde – granulome annulaire – sarcoïdose – dermatite séborrhéique	– traitement d’entretien/relais des dermocorticoïdes plus puissants – dermatite séborrhéique – eczéma (paupières)

- L'état de la peau. Si la surface cutanée est altérée le passage transépidermique du corticoïde sera d'autant plus importante. Il faudra faire attention au choix de la forme galénique. Les pommades et les émulsions eau dans huile seront adaptées aux lésions sèches voire très sèches du fait de leur pénétration importante favorisée par la présence de corps gras créant un phénomène d'occlusion. En revanche elles sont contre indiquées sur les lésions suintantes et au niveau des zones de plis à cause de la macération. A ces endroits là, seront préférées les crèmes et les émulsions huile dans eau. Il existe aussi des lotions, solutions hydroalcooliques, utilisées pour le cuir chevelu car irritantes.
- De la surface et du siège de la lésion. La surface corporelle a de l'importance surtout chez les enfants, car le rapport surface corporelle/poids influe sur les effets indésirables qui peuvent apparaître. De la localisation de la lésion dépendra l'épaisseur de la peau. Elle est plus fine au niveau des paupières, des plis et du scrotum, à contrario elle est plus épaisse à la paume des mains et à la plante des pieds. Selon l'épaisseur, la pénétration sera plus

ou moins importante, et le choix de la classe du corticoïde ne sera pas le même. Ainsi pour le visage les médecins utiliseront plutôt des classes faibles.

- De l'âge. Autant chez le nouveau-né que chez l'enfant ou l'adulte, il n'y a pas de réel différence d'absorption. Par contre chez le nouveau-né prématuré, la pénétration est plus importante, de même chez le sujet âgé. (26, 31)

Après avoir pris en considération l'ensemble de ces paramètres, le médecin pourra proposer au patient une stratégie thérapeutique comportant une phase d'attaque et une phase d'entretien. Pendant longtemps la posologie et la durée du traitement étaient aléatoire, mais depuis quelques années, les experts dermatologues sont arrivés à un consensus comprenant deux phases (cf tableau) (32)

Tableau 9 : Stratégie thérapeutique des dermocorticoïdes (32)

Stratégie thérapeutique	But	Posologie	Durée	Clinique de rémission
Phase d'attaque	Rémission clinique rapide	-Dc 1 fois/jour tous les jours -Pas de quantité maximale recommandée	Jusqu'à rémission complète (1 à 2 semaines) puis arrêt brutal	Absence d'érythèmes, de prurit, de granulation, meilleure qualité de sommeil
Phase d'entretien	Maintien de la rémission	Dc dès les premières lésions tous les jours	Jusqu'à rémission complète	
	Allongement d'une durée de rémission trop courte	Traitement pro-actif	Jusqu'à des temps de rémission plus longs	

Une première phase, d'attaque, qui a pour but une rémission rapide. On traite ici la phase aigüe de la dermatite atopique.

La posologie est d'une application par jour sur une courte durée, d'une à deux semaines.

Une seule application quotidienne est suffisante, grâce à l'effet réservoir existant chez les dermocorticoïdes. Ces derniers ont la capacité de s'accumuler dans la couche cornée, pour être ensuite relargués progressivement dans les couches plus profondes de l'épiderme et du derme. Cependant certains écrits parlent de deux applications quotidiennes pour obtenir des résultats plus rapides, ou en cas d'atteintes graves avec une altération importante de la barrière cutanée, mais toujours sur une très courte durée de 3 à 5 jours. (2, 26, 30, 31)

Etant donné que le taux maximum de pénétration est atteint 2 heures après l'application, que la vasoconstriction est maximum 6 heures après, et que les taux endogènes de corticoïdes sont bas, l'application le soir est idéale. De plus le traitement restera en place plus longtemps à cette heure là de la journée.

Dans la mesure du possible, il est préférable d'appliquer le traitement sur une peau encore humide, hydratée et avec une légère élévation de la température corporelle, c'est à dire de préférence après la douche ou le bain. (2, 26, 30, 31)

En cas de dermatite atopique sévère ou résistante au traitement local, on peut proposer au patient d'appliquer le corticoïde sous bandage humide. Cette technique s'appelle le wet-wrapping. Cette application sous occlusion permet d'augmenter la pénétration et l'efficacité du dermocorticoïde. Mais il peut aussi favoriser le miliaire et les surinfections. Une étude a été menée entre janvier 2012 et décembre 2013 (33) sur dix-sept enfants âgés de 2 à 17 ans. Chaque nuit ils ont utilisé la méthode du wet-wrapping avec une dilution de 25 à 50% de fluticasone propionate crème 0,05% dans un émollient, jusqu'à rémission, suivi par un traitement d'entretien de 2 à 3 applications par semaine. L'évolution de la maladie est mesurée par le SCORAD à J0, 1 mois et 3 mois. Le SCORAD moyen initial est de 48,9. Après un mois de traitement la diminution moyenne du SCORAD est de 61,4%, et cette efficacité est maintenue après 3 mois (54,8% par rapport au SCORAD de départ). Un seul patient a fait cas d'effet indésirable (folliculites). Les patients de l'étude sont globalement satisfaits de cette méthode. Ces résultats suggèrent que cette technique peut être une alternative faisable pour le traitement des dermatites atopiques sévères, ou pour un traitement d'entretien pro-actif. (33)

Si le schéma thérapeutique est bien respecté pendant cette phase, et que les conseils d'application, le soir après la douche ou le bain et éventuellement la technique du wet-wrapping, sont suivis, les résultats doivent apparaître rapidement. Le prurit doit disparaître en un à deux jours, et une nette amélioration de la qualité de la peau est visible en une semaine, voire moins. L'arrêt du dermocorticoïde sera rapidement progressif voire brutal car on est sur une phase d'attaque de seulement quelques jours de traitement. Cependant, si le traitement dure plus longtemps, voire devient chronique, l'arrêt devra se faire progressivement en espaçant les applications. De même une alternance avec un dermocorticoïde de classe plus faible et/ou un émollient peut être envisagé. Mais l'intérêt d'une décroissance de la posologie jusqu'à l'arrêt reste très discuté. (2, 26, 30, 31)

La phase d'entretien quant à elle va permettre de maintenir la rémission, ou du moins d'allonger la durée entre deux crises. Les experts parlent de plus en plus de traitement d'entretien ou de traitement pro-actif.

Exemple du propionate de fluticasone (flixovate), à raison de deux applications par semaine sur deux jours consécutifs permet d'augmenter le délai moyen de survenue de la première rechute de 10 à 15 semaines. L'étude sur 16 semaines et 1 an, révèle une bonne tolérance locale et de rares effets systémiques. Si ce type de traitement semble avoir un rapport bénéfice/risque favorable, il ne va être proposé qu'en cas de formes sévères avec au moins cinq poussées par an. Ce type de traitement d'entretien existe aussi à partir des traitements à base d'inhibiteurs de la calcineurine.

Lors de sa prescription le médecin devra bien indiquer quelle forme galénique il souhaite selon l'aspect de la lésion. Le niveau d'activité du dermocorticoïde. Généralement en première intention, on partira sur des corticoïdes d'activité faible à modérée, puis en deuxième intention des corticoïdes d'activités forte à très forte. Mais il est possible d'utiliser une classe forte d'emblée si l'atteinte est importante ou lichenifiée. Le choix du niveau d'activité dépendra aussi de la localisation des lésions comme nous l'avons vu précédemment. Il est important qu'il précise

les zones à traiter et le nombre de tubes nécessaires, car cela dépend de la phase dans laquelle on se trouve.

De manière usuelle la posologie est de $4\text{mg}/\text{cm}^2$, ce qui revient environ à 30g/semaine pour un dermocorticoïde de classe II ou III pour un adulte, soit l'équivalent d'un tube. Il est important d'évaluer le nombre de tubes après un mois de traitement, car cela permet de quantifier l'évolution de la dermatite atopique. Du fait de l'amélioration cutanée, la zone à traiter diminue progressivement et le nombre de tubes également.

Il existe une autre unité de mesure, plus souvent utilisée chez l'enfant. Il s'agit de l'unité « phalangette ». Elle correspond à la quantité de produit sortie d'un tube dont l'orifice mesure 5mm de diamètre, déposée sur la dernière phalange de l'index d'un adulte. Cela équivaut à 0,5g et permet de traiter une surface équivalente à 2 mains. Ainsi par exemple, pour un enfant de 6 mois atteint sur le corps entier et le visage, il faudra 8,5 unités phalangette soit 4,25g. On revient à une dose totale de 30g/semaine. (2, 26, 30)

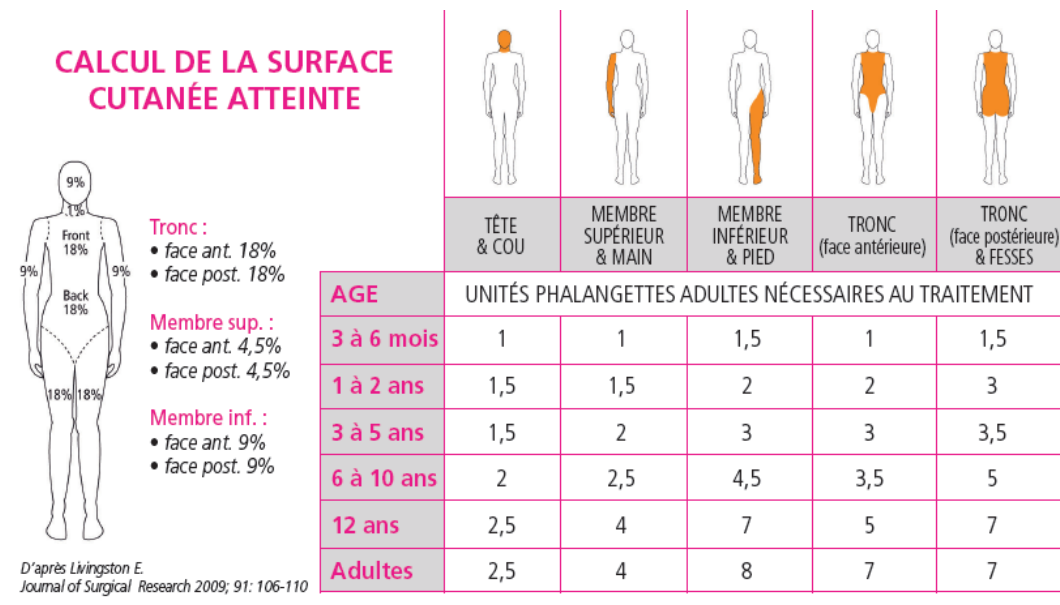
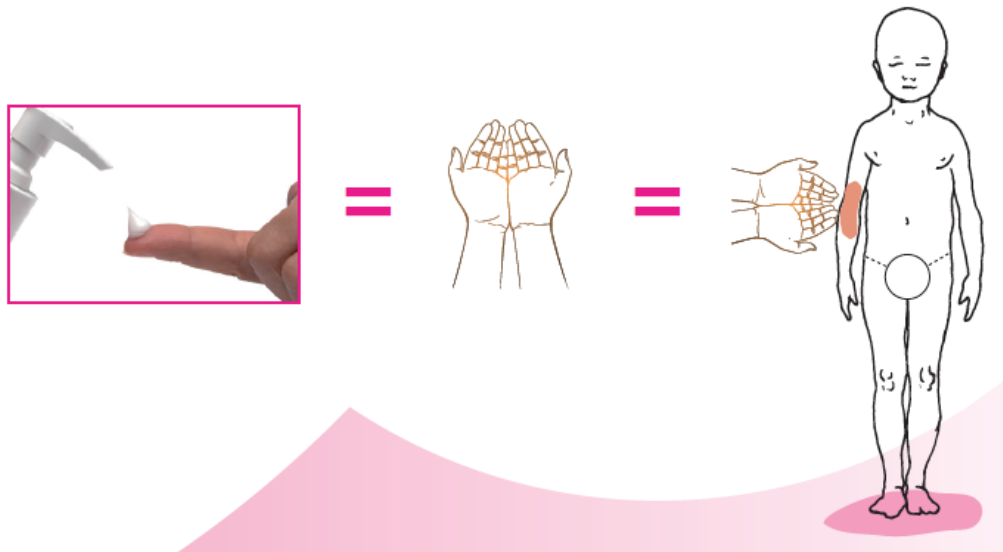


Figure 13 : Unité de mesure « phalangette » (5)

c) Effets indésirables et surveillance du traitement

Les effets indésirables apparaîtront d'autant plus rapidement et seront d'autant plus marqués que le corticoïde utilisé est puissant, surtout en cas d'utilisation prolongée et/ou sous occlusion. Lorsqu'ils sont utilisés sur de courtes périodes et sans occlusion, les dermocorticoïdes ne présentent pas d'effets secondaires importants.

Effets secondaires locaux

L'effet secondaire local le plus souvent observé est l'atrophie cutanée au site d'application. Chez des sujets sains recevant une application quotidienne de dermocorticoïdes de classe forte à très forte, on note un amincissement de l'épiderme, mesuré par échographie entre la première et la troisième semaine. Il est réversible dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement. Une atrophie dermique irréversible est possible après une utilisation très longue de dermocorticoïdes puissant, mais ne se voit que dans de rares cas. (26, 30,34)

La rosacée cortisonée est une complication locale grave de l'utilisation à long terme de corticoïdes sur le visage. Il s'agit d'un érythème avec sensation de cuisson cutanée. L'arrêt du traitement est impératif, même s'il s'accompagne au début d'une aggravation des symptômes avant un retour à la normale. (31, 34)

Malgré leur effet pro-infectieux, de part leur activité immunosuppressive, les dermocorticoïdes permettent de réduire rapidement la colonisation staphylococcique en restaurant la barrière cutanée. Cependant, s'il devait y avoir une surinfection bactérienne, complication locale grave de la dermatite atopique, une antibiothérapie devra être envisagée. Il sera préféré un traitement antibiotique par voie orale plutôt que par voie locale, ou même l'utilisation d'un topique associant anti-infectieux et dermocorticoïdes. Ce type d'association ou toute autre (avec du calcipotriol ou de l'acide salicylique) ne sont pas justifiées et risque de provoquer des sensibilisations. Un traitement anti-infectieux par voie générale permet aussi de ne pas retarder l'initiation de la corticothérapie. (26)

Tableau 10 : Les effets secondaires locaux des dermocorticoïdes (26)

Atrophie cutanée

- épidermique (réversible) : épiderme en « papier à cigarette », fragilité au moindre traumatisme, pseudo-cicatrices spontanées, retard de cicatrisation
- dermique : purpura ecchymotique, télangiectasies, vergetures (définitives+++ car rupture du derme, précoces chez les adolescents, en particulier au niveau des ceintures)
- hypodermique : surtout en cas d'injections peu profondes

Dermites du visage

- acné cortico-induite
- aggravation d'une rosacée
- entretien d'une dermite péri-orale

Infections cutanées bactériennes, mycosiques, virales

- modification d'une dermatose infectieuse primitive
- effet de masque par action anti-inflammatoire (dermatophytie, gale...)
- aggravation d'une infection (herpès)
- infection secondaire sur dermatose suintante (rare)

Effets oculaires (effets exceptionnels, traitement chronique des paupières)

- glaucome
- cataracte

Dans les dermatoses d'étiologie non contrôlée

- phénomène de rebond à l'arrêt (à éviter par une décroissance progressive)
- dépendance au traitement

Autres (le plus souvent réversible à l'arrêt)

- hypopigmentation (peau pigmentées +++)
- hypertrichose
- granulome glutéal (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson)
- sensibilisation (additifs ou corticoïde lui-même)

Effets secondaires systémiques

Les effets indésirables systémiques apparaissent du fait de la diffusion d'une partie des dermocorticoïdes à travers les différentes couches de la peau, jusque dans la circulation systémique. Ils dépendent donc des facteurs influençant la pénétration cutanée.

Ces effets systémiques sont surtout à redouter chez les enfants en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus important.

Ces manifestations seront au maximum les mêmes que ceux d'une corticothérapie générale : syndrome de Cushing, retard de croissance chez les enfants, décompensation de diabète, hypertension artérielle, ostéoporose, freinage de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ...

Le passage systémique d'un corticoïde peut être indirectement mesuré par son retentissement sur l'axe corticosurrénalien, par dosage de la cortisolémie à 8h en début et en fin de traitement.

En effet le cortisol plasmatique pourrait être abaissé même lors d'une corticothérapie brève. Il y a eu de nombreuses publications sur ce type d'évaluation, dont les résultats varient en fonction des conditions expérimentales, montrant soit une diminution soit une absence de variation de la cortisolémie. Dans une étude réalisée sur 26 enfants (34), il semble bien exister une forte corrélation entre l'efficacité thérapeutique et le retentissement sur l'axe corticosurrénalien. (26, 30, 34)

Cependant ces effets indésirables systémiques ne se manifestent cliniquement que rarement, après une application prolongée, souvent abusive, de dermocorticoïdes puissants sur de grandes surfaces, sur des épidermes lésés ou sous occlusion. Ils sont généralement réversibles. En effet si une corticothérapie locale d'activité forte et prolongée est susceptible d'entraîner un retard de croissance, il semble que cela soit temporaire et réversible, sans incidence sur la taille à l'âge adulte.

Allergie de contact

Même s'il paraît paradoxal l'eczéma de contact aux dermocorticoïdes n'est pas exceptionnel.

On observe généralement une sensibilisation chez des patients atteints par une dermatite atopique chronique traitée séquentiellement par divers dermocorticoïdes. L'altération de la barrière cutanée et les modifications immunologiques présentent dans ce type d'affection sont certainement responsable de ce phénomène de sensibilisation. 1 à 5% des patients testés en routine, présentent un test positif à un ou plusieurs dermocorticoïdes.

En raison des propriétés anti-inflammatoires des corticoïdes, la clinique de l'allergie de contact aux dermocorticoïdes est atypique, et doit être suspectée en cas de mauvaise réponse ou de résistance au traitement, devant un eczéma de contact œdémateux ou purpurique, parfois en fausses cocardes ou d'aspect annulaire et centrifuge.

Cette sensibilisation peut être due aux excipients, aux produits associés ou directement au stéroïde lui même.

Il faut faire un bilan allergologique pour déterminer à quelle classe chimique le patient est sensible.

Les dermocorticoïdes sont actuellement classés en cinq groupes (A, B, C, D1, D2), en fonction de leur structure chimique et de leur potentiel immunogène. Les spécialités des groupes A, B et D2 sont plus souvent responsables de sensibilisation que celles des groupes C et D1. Il peut y avoir des réactions croisées au sein d'un même groupe, mais on peut aussi attendre des réactions croisées ou des sensibilisations concomitantes entre des substances de deux groupes différents, principalement entre les groupes A et D2.

Tableau 11 : Groupes des dermocorticoïdes utilisés en France en termes d'allergie (30)

Tableau 10.

Groupes des dermocorticoïdes utilisés en France en termes d'allergie [70].

		Risque de réactions croisées intergroupes	Marqueurs utilisés pour les tests épicutanés
<i>Groupe A</i>	Hydrocortisone	Groupe D2	Pivalate de tixocortol
<i>Groupe B</i>	Amcinonide Désonide Fluocinolone acétonide		Budésonide
<i>Groupe C</i>	Diflucortolone valérate Alclométasone Fluocortolone		Sensibilisation rare
<i>Groupe D1</i>	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate Bétaméthasone valérate Fluticasone		Sensibilisation rare
<i>Groupe D2</i>	Hydrocortisone acéponate Hydrocortisone butyrate Difluprednate	Groupe A	17-butyrate d'hydrocortisone Budésonide

En cas de suspicion d'allergie de contact à un ou plusieurs dermocorticoïdes, les tests épicutanés permettent de confirmer le diagnostic et d'identifier les substances impliquées. Les molécules habituellement utilisées dans ces tests sont :

- Pivalate de tixocortol 0,1% dans de la vaseline (groupe A)
- Budésonide 0,01% dans de la vaseline (groupe B et D2 selon l'isomère)
- 17-butyrate d'hydrocortisone 0,1% ou 1% dans de la vaseline ou de l'éthanol (groupe D2)

Les spécialités ou préparations utilisées par le patient devront aussi être testées.

La réalisation et la lecture des tests devront être effectuées par des équipes expérimentées du fait de propriétés pharmacologiques des dermocorticoïdes. La lecture doit avoir lieu à 48h et à 72h ou 96h, et également tardivement au 6^{ème} ou au 7^{ème} jour en raison du risque de faux négatifs. En effet l'analyse des résultats peut être gênée par l'effet vasoconstricteur initial des dermocorticoïdes favorisant un faux négatif par blanchiment, ou par la vasodilatation secondaire favorisant un faux positif.

Une fois que l'on a déterminé à quelle classe de dermocorticoïdes le patient est allergique, cela entraîne une contre-indication totale de toute prescription ultérieure de corticoïdes topiques ou systémiques dans cette classe. (26, 30)

Surveillance du traitement

La surveillance d'une corticothérapie doit être guidée par le risque d'apparition d'effets secondaires locaux ou systémiques.

La quantification du nombre de tubes sur une période donnée, est un moyen simple d'évaluer soit une surconsommation, soit une sous-consommation de dermocorticoïdes.

Chez les enfants le suivi systématique de la courbe de croissance permet d'éviter un éventuel retard de croissance.

Dans de rare cas d'utilisation massive de dermocorticoïdes d'activité forte à très forte, la surveillance se rapproche d'une corticothérapie générale : tension artérielle, poids, glycémie, ionogramme, NFS...

En cas d'inefficacité du traitement par corticoïde topique, outre la remise en question du diagnostic et de la thérapeutique envisagée, l'observance du traitement doit être évaluée avant de parler de corticorésistance. Ces mésusages peuvent s'expliquer par une corticophobie des patients ou des parents. Cela montre l'importance d'expliquer la physiopathologie de la dermatite atopique, la manière d'utiliser les dermocorticoïdes et les conseils associés pour une meilleure utilisation et éviter l'apparition de ces effets indésirables.

Pour limiter ces manifestations secondaires, il faut dans la mesure du possible utiliser des dermocorticoïdes de classe la plus faible possible en fonction de l'aspect des lésions, et bien sûr ne traiter que la peau lésée et éviter la zone saine périphérique.

En dehors de la surveillance pendant le traitement, le problème principal est l'arrêt des dermocorticoïdes. Il semble préférable de diminuer la zone à traiter en fonction de l'amélioration cutanée, plutôt que de passer sur un traitement alterné (un jour sur deux ou sur trois) qui a plus de risque d'un effet rebond et d'une augmentation des quantités de dermocorticoïdes à utiliser.

Il serait souhaitable d'associer, soit le même jour soit de manière alternée, des immunosuppresseurs topiques, afin de réduire l'utilisation des corticoïdes, mais cela ne fait pas partie de leur AMM. (24, 30)

2. DEUXIEME INTENTION : LES IMMUNOMODULATEURS

Comme nous l'avons vu précédemment (partie I – B.2), la dermatite atopique est une dermatose inflammatoire récidivante associée à un dysfonctionnement immunitaire. Les immunomodulateurs topiques non stéroïdiens sont des inhibiteurs de la calcineurine et vont jouer sur cette composante immunitaire, car leur action est centrée sur le lymphocyte T.

Ces immunosuppresseurs font partie d'une nouvelle génération dont le chef de file est la ciclosporine utilisée à la base par voie orale dans le traitement préventif du rejet de greffe d'organes lors de transplantation, puis dans le cadre de certaine maladie inflammatoire comme la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la dermatite atopique.

Par la suite des formes topiques à usage local vont être développées tel que le pimécrolimus et le tacrolimus que l'on va davantage développer pour présenter cette nouvelle classe de médicaments.

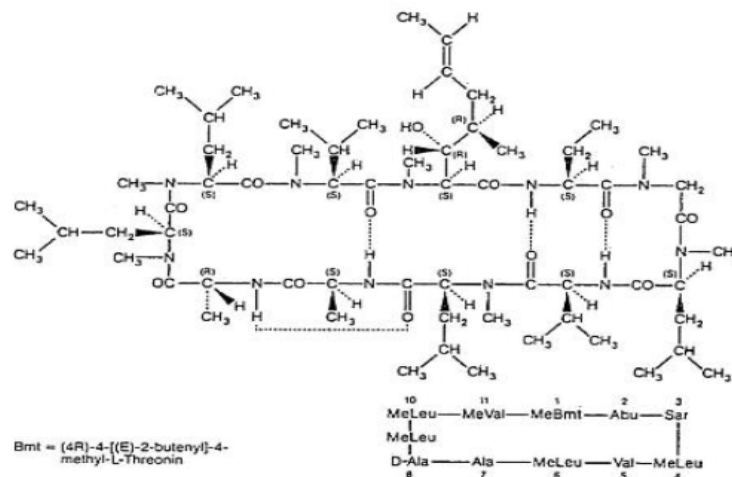


Figure 15 : Structure de la ciclosporine (4)

a) Structure et mécanisme d'action

Le Tacrolimus ou FK506 fait parti de cette nouvelle famille d'immunosuppresseur macrolide, issue de la famille des antibiotiques « macrolides », caractérisés par leur structure cyclique.

Le tacrolimus est un nouveau macrolide, introduit au début des année 1990, qui a été isolé à partir de la souche de *Streptomyces tsukubaensis* par la firme japonaise Fujisawa. Son nom vient d'ailleurs du *T* de la montagne Tsukuba où le champignon a été découvert, *-acrol* pour macrolide et *-imus* pour l'immunosuppression.

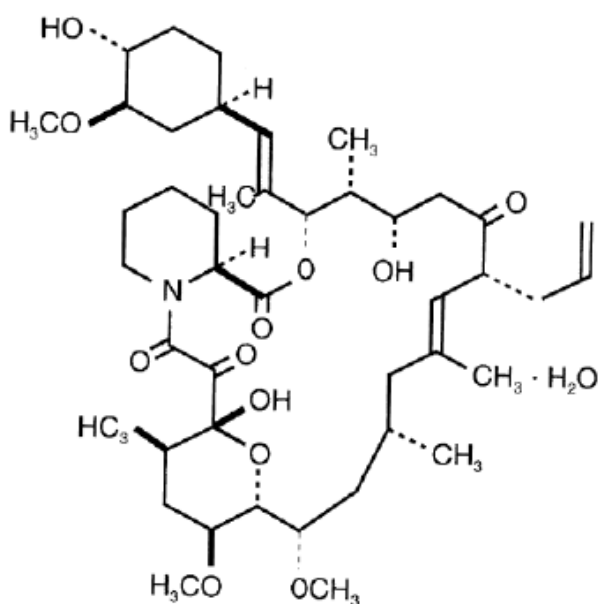


Figure 16 : Structure du tacrolimus (4)

Comme l'indique sa classe, le tacrolimus va agir sur la lignée immunitaire et notamment en bloquant la voie des lymphocytes T. Comme tout anti-calcineurique, il va inhiber le premier signal empêchant la translocation du facteur NFAT (nuclear factor activated T-cells).

C'est une molécule lipophile qui va traverser la membrane cellulaire pour se fixer sur les immunophilines intracellulaires, ici la protéine liante FKBP-12 (FK506 binding protein). Le complexe ainsi formé va aller se fixer sur le complexe calcineurine/calmoduline/calcium. Cet ensemble va inhiber l'activité phosphatasique de la calcineurine et ainsi inhiber la translocation

du facteur de transcription NFAT, et des autres facteurs AP-1 et NF- κ B, qui dépendent eux aussi en partie de la calcineurine. Cela entraîne une diminution de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires notamment de l'interleukine IL-2, mais aussi IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IFN- γ , TNF α , GM-CSF. En revanche la synthèse des cytokines régulatrices telles que IL-10 et TGF β (transforming growth factor beta) n'est pas diminuée. C'est donc l'action concomitante de la diminution d'IL-2 et le maintien de la synthèse de TGF β qui est un puissant inhibiteur de la prolifération lymphocytaire induite par IL-2, qui explique l'activité immunosuppressive de cette classe de médicament.

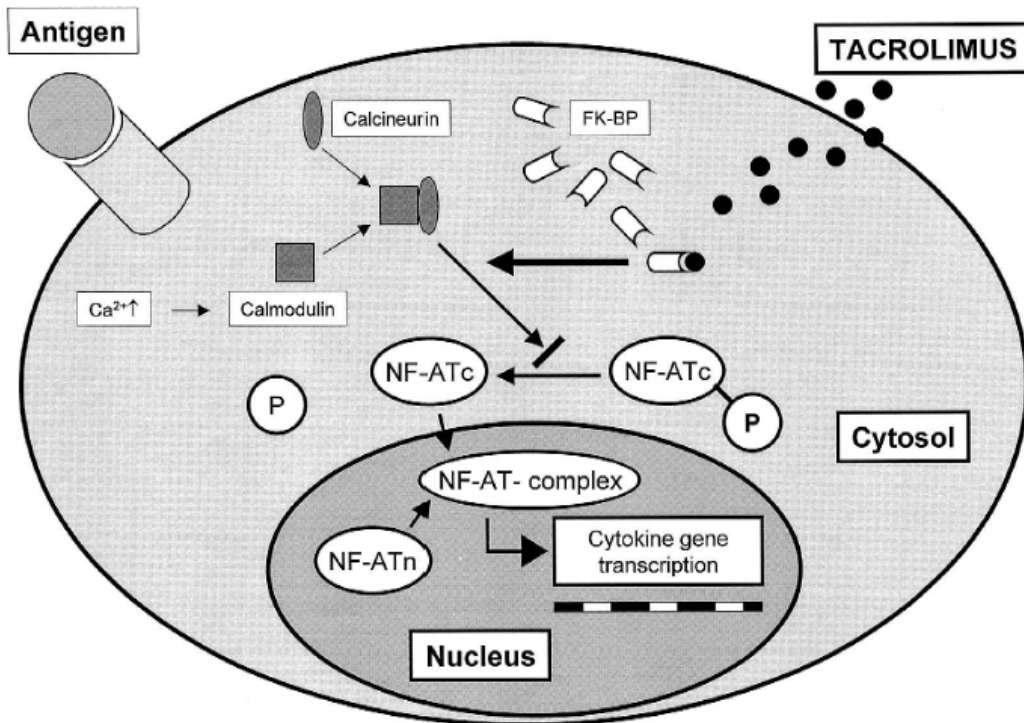


Figure 17 : Mécanisme d'action du tacrolimus (54)

En plus de bloquer la stimulation des lymphocytes T, le tacrolimus exerce d'autres effets sur des médiateurs de l'inflammation (mastocytes, basophiles, éosinophiles) et réduit l'expression du récepteur Fc ϵ RI des cellules présentatrices d'antigènes aux IgE. (29, 35, 36, 37)

b) Stratégie thérapeutique et galénique

Le tacrolimus est commercialisé sous forme de pommade, le PROTOPIC®.

Le principe actif se trouve en monophasé huile dans huile, étant presque insoluble dans l'eau et dans l'hexane. Cette monophasé comprend du carbonate de propylène (solvant) et les excipients classiques d'une pommade (vaseline blanche, paraffine liquide et solide, cire d'abeille blanche). La pommade contient ni parfum ni conservateur, potentiellement allergisants. (4)

La pommade est très grasse, l'application d'une petite quantité est généralement suffisante.

Elle existe sous deux dosages, un à 0,1% réservé à l'adulte à partir de 16 ans, et un à 0,03% qui peut être utilisé chez l'enfant mais seulement après 2 ans.

Le PROTOPIC® est indiqué dans la dermatite atopique modérée à sévère en seconde intention, en cas de mauvaise réponse ou d'intolérance aux traitements conventionnels. Il a obtenu l'AMM pour cette indication en 2002.

C'est un médicament d'exception, dont la prescription se fait sur des ordonnances d'exception à quatre volets, et est réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

Dans la phase d'attaque, il va être appliqué deux fois par jour jusqu'à amélioration nette de l'état cutané, puis une application quotidienne pour une durée au moins égale. Le traitement est poursuivi jusqu'à disparition des lésions, qui arrive généralement assez rapidement comme le prouve de nombreuses études réalisées à ce sujet. Nous allons prendre l'exemple de celle de Boguiewicz et al. menée en 1998 (29), sur 180 patients âgés de 7 à 16 ans et présentant une dermatite atopique modérée à sévère avec une atteinte de 5 à 30% de la surface corporelle. L'étude se fait contre placebo, à raison de deux applications par jour des différentes concentrations de tacrolimus, sur une période de trois semaines. Les résultats montrent une disparition de 60 à 70% des signes et symptômes dès le 8^{ème} jour de traitement pour les patients sous anti-calcineuriques, contre 38% pour les patients sous excipients.

Cependant, si aucune amélioration n'est constatée au bout de 2 à 6 semaines, le traitement doit être stoppé. (29, 34, 36, 38)

Plusieurs études ont été réalisées pour comparer l'activité des anti-calceineuriques et celle des dermocorticoïdes. Celle de Reitamo et al. menée en 2002 (34), est une étude comparative, randomisée en double aveugle, opposant le tacrolimus (0,3% et 0,01%) et l'acétate d'hydrocortisone 1%. Elle concerne 560 enfants de 2 à 15 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère touchant 5 à 60% de la surface corporelle. La posologie est de deux applications par jour pendant trois semaines, et un suivi après traitement de deux semaines. Les résultats montrent que le tacrolimus a une efficacité supérieure à celle du dermocorticoïde, avec une amélioration cutanée moyenne de 55% pour l'immunosuppresseur et de 36% pour le corticoïde. De plus l'amélioration cutanée va être croissante dans le temps alors que pour l'hydrocortisone un plateau est atteint à partir de la première semaine. (34)

En plus d'une meilleure efficacité clinique, ces inhibiteurs topiques de la calcineurine ont l'avantage de ne pas provoquer d'atrophie cutanée contrairement aux dermocorticoïdes, ce qui permet une utilisation sur des localisations particulières comme le visage et les zones de plis. Ils présentent comme autre avantage, l'absence d'effet rebond à l'arrêt du traitement, par opposition aux corticoïdes.

Même s'il est recommandé de ne pas utiliser les immunomodulateurs sur le long court, de nouvelles stratégies, qui reposent sur une approche préventive de l'eczéma, se développent. On parle de traitement proactif. Le PROTOPIC® obtient l'AMM pour cette indication en 2010.

Ce traitement d'entretien préventif repose d'abord sur un traitement d'attaque anti-inflammatoire jusqu'à quasi élimination des lésions, comme vu précédemment. S'en suit une application intermittente à faible dose de tacrolimus, habituellement deux fois par semaine, sur les zones précédemment traitées. Le but est de prévenir les poussées et l'exacerbation de lésions. Deux grandes études cliniques, multicentriques randomisées à double insu, ont été réalisées sur 12 mois sur deux groupes de patients, un groupe de 257 adultes et un de 125 enfants. Les patients ont été assignés aléatoirement à une application bihebdomadaire par tacrolimus ou par excipient. Il en ressort une réduction du nombre d'exacerbation, une diminution du nombre de jours de traitement (12,4 jours pour 31,5), et d'une augmentation de l'intervalle entre deux rechutes (142 vs 15 jours).

Tous les essais de traitements prophylactiques au moyen d'inhibiteurs topiques de la calcineurine ont montré que les réactions indésirables observées étaient comparables à celles observées lors du traitement d'attaque.

Ce traitement proactif montre en plus un intérêt économique. En effet des études réalisées en Allemagne sur le coût total de la maladie, fait état d'économies significatives grâce à un traitement préventif par rapport à un traitement curatif. (39)

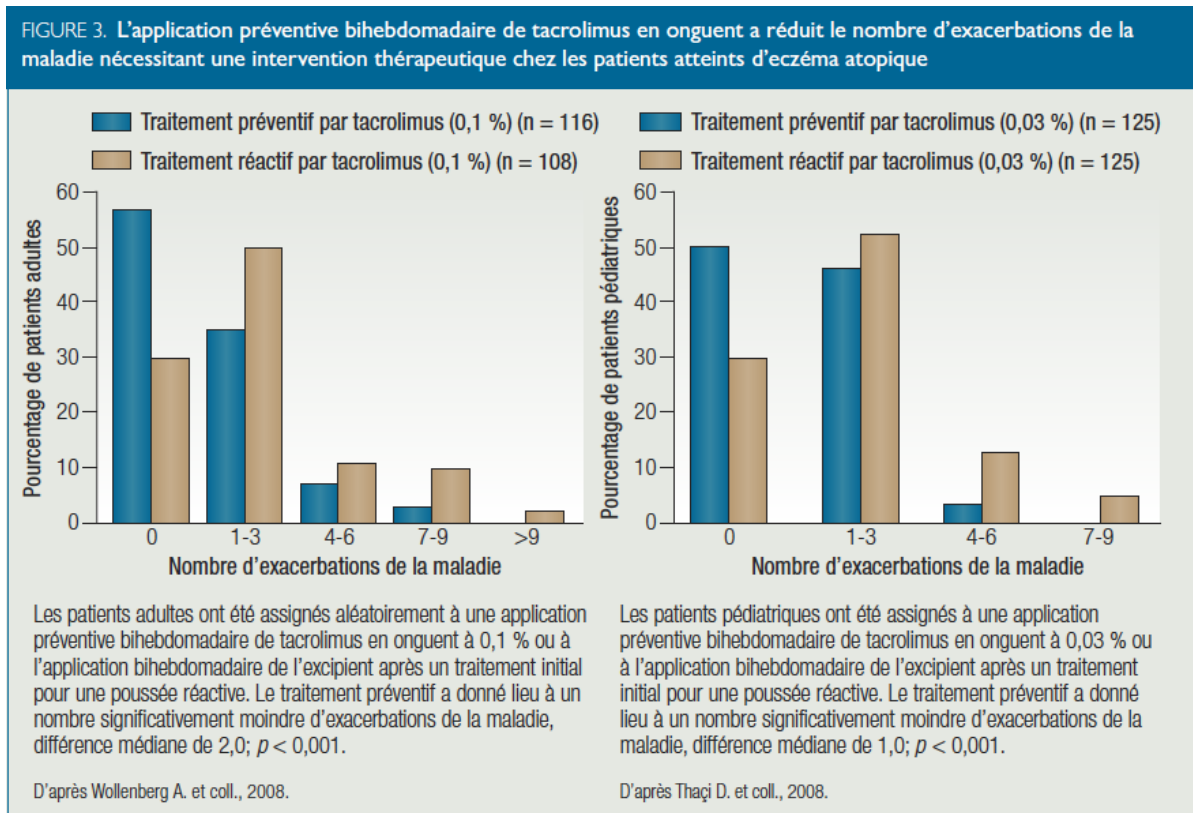


Figure 18 : Résultats d'une action préventive par tacrolimus par réduction du nombre d'exacerbation de la maladie nécessitant une intervention thérapeutique (39)

c) Précaution d'emploi et effets indésirables

Les effets indésirables principaux sont les réactions d'intolérances locales et les infections cutanées.

L'intolérance locale se caractérise par une sensation de brûlure ou de picotement et une exacerbation du prurit dans les premières heures lors des premières applications. Ces effets disparaissent généralement spontanément après quelques jours de traitement, ou en y associant une prescription de 1g d'aspirine. Cet effet secondaire serait lié à la libération de substance P par les terminaisons nerveuses. Même si elle n'est que temporaire, cette intolérance est une cause d'interruption de traitement assez fréquente. (29, 35, 36)

L'incidence des infections cutanées au niveau du site d'application du topique varie de 5 à 20%. Une étude menée par Soter et al. (29) chez des patients traités par tacrolimus et d'autres traités par véhicule, a détecté un nombre plus important de folliculites (6,2% versus 0,5%), d'herpès (4,3% vs 1,9%), et de molluscum contagiosum (2,6% vs 0,8%). L'eczéma herpétique est la complication la plus redoutable compte tenu des séquelles qu'elle provoque. Pour prévenir une telle complication il faut interrompre le traitement, dès l'apparition de premiers signes suspects. (29)

En raison de son action immunosuppressive, il existe un risque théorique d'induction de tumeurs cutanées. Cependant une interrogation subsiste car nous manquons de recul pour évaluer ces risques.

L'effet de l'application de topiques sur la photocarcinogenèse est évalué chez l'animal, mais chez l'homme elle présente une trop longue latence pour être totalement étudiée. En effet, chez des modèles de souris chauve (*hairless*) irradiés par UV, le délai de développement de tumeurs cutanées est plus court en cas d'utilisation de tacrolimus. D'autre part, les néoplasies cutanées sont une complication connue des immunosuppressions systémiques, notamment lors de greffes d'organes. Au jour d'aujourd'hui, aucun cas de cancers cutanés n'a été rapporté chez l'homme suite à un traitement par topique anti-calcineurique, mais il apparaît important d'éviter une photothérapie durant la période de traitement sous tacrolimus. (29, 36, 35)

Précautions d'emploi

Comme nous venons juste de le voir, il faut éviter toute exposition au soleil, pour prévenir les risques de photocarcinogenèse à cause du pouvoir immunosuppresseur de ce traitement.

De même, il va être contre-indiqué chez des patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ou qui sont sous traitement immunosuppresseur systémique.

En cas de vaccination, elle devra être réalisée soit avant de débiter le traitement, soit deux semaines après la dernière application, pour éviter le risque d'échec du vaccin.

Ce topique ne doit pas être utilisé durant la grossesse ou pendant l'allaitement, notamment à cause de l'absence d'études.

S'il y a une infection cutanée, elle devra être traitée avant l'instauration du traitement. De même si une infection est suspectée pendant la période d'application du topique, le traitement sera suspendu le temps de soigner l'infection, quelle soit bactérienne ou virale.

Il faudra faire attention au risque de résorption selon l'état cutanée. L'absorption systémique dépend de l'état de la barrière cutanée et des facteurs d'environnement tel que l'occlusion. La capacité de pénétration augmente d'un facteur 10 sur peau lésée, mais devant un traitement efficace, l'absorption cutanée doit diminuer progressivement. Il faudra cependant être vigilant lors d'état érythrodermique vu l'étendu des lésions, ainsi que lors d'altération constitutionnelle de la barrière cutanée (syndrome de Netherton), compte tenu, dans ces cas, de défauts persistants de celle-ci.

Il n'est pas souhaitable d'associer un émoullient, qui diminuerait la concentration en tacrolimus, et donc son efficacité.

Le traitement ne doit pas être appliqué en cas d'allergie connue à un excipient.

L'intérêt du PROTOPIC® est qu'il peut être utilisé sur toutes les parties du corps y compris le visage, le cou et les zones de plis, à l'exception des muqueuses. Ainsi, alors qu'officiellement il n'est indiqué qu'en deuxième intention, après les dermocorticoïdes, le tacrolimus va être en première ligne pour le traitement des formes « tête et cou » de l'adolescent et de l'adulte, pour lesquelles l'utilisation de corticoïdes est plus délicate. (29, 34, 36, 35)

d) Autre immunosuppresseur topique : crème ELIDEL®

Son principe actif est le pimécrolimus, c'est un dérivé synthétique de l'ascomycine isolée dans les années 1969 à partir d'un produit de fermentation de *Streptomyces hygroscopicus var. ascomycetus*. Elle fait aussi partie de la famille des « macrolides immunosuppresseurs ». Ces effets indésirables sont équivalents à ceux du PROTOPIC®.

Cette crème est commercialisée dans de nombreux pays, et en particuliers aux Etats-Unis. De nombreuses études ont montré son efficacité tant chez l'adulte que chez l'enfant, ainsi que pour la prévention des rechutes et des poussées évolutives. Malgré tout, cette spécialité n'est pas disponible en France. (36, 38)

e) Autres immunosuppresseurs systémiques

Dans les formes sévères de dermatite atopique, lorsque les traitements classiques se sont avérés insuffisants, le recours aux immunosuppresseurs par voie systémique peut être une solution. Ceux-ci sont à prescrire avec prudence du fait de leurs effets secondaires à court terme, moyen terme (néphropathies, HTA, infections...) et long terme (lymphome).

- La ciclosporine

La ciclosporine per os a obtenu une AMM pour la dermatite atopique sévère en cas d'échec des thérapeutiques classiques. Du fait du grand risque d'effets indésirables, le médecin devra procéder à un bilan clinique et sanguin avant l'instauration du traitement, puis à un suivi régulier par prise de sang une fois par mois.

Les doses habituelles sont comprises entre 2 et 5 mg/Kg/jour, pour un traitement allant de quelques mois à deux ans.

L'efficacité varie suivant les patients, mais généralement on note une amélioration importante chez 60 à 80% des patients à partir de 3 à 4 mois de traitement, avec un effet positif ressenti dès le premier mois. Cependant l'effet semble juste suspensif, car après l'arrêt du traitement, on voit une réapparition des lésions après quelques mois, comme le montre l'étude de Berth Jones et al. (29) réalisée sur 100 patients atteints de dermatite atopique. La majorité des patients ont récidivé après l'arrêt de traitement (en moyenne 48 semaines), mais l'intensité des rechutes est toujours inférieure au niveau de base avant le traitement. (2, 29, 40)

- Le méthotrexate

Le méthotrexate est un autre immunosuppresseur qui peut être utilisé dans la dermatite atopique mais hors AMM.

Shaffrali et al. (13) ont rapporté 4 cas d'utilisations de méthotrexate à la dose de 2,5 à 10 mg/semaine chez des adultes de plus de 67 ans. L'efficacité et la tolérance ont été très bonnes, mais cette thérapeutique nécessite une surveillance biologique stricte. (2, 29)

- Le mycophénolate mofétil (MMF)

Le MMF va aussi être utilisé hors AMM dans le cadre de la dermatite atopique. Il va agir en inhibant la synthèse des purines, nucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN et de l'ARN utiles à la multiplication des lymphocytes T et B.

Deux études pilotes (13) ont évalué l'efficacité de cette molécule, chacune portant sur 10 patients adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère.

Dans la première étude, la posologie initiale est de 1g par jour la première semaine puis 2g les 11 semaines suivantes. Une amélioration est notée dès la 4^{ème} semaine, et au bout de 12 semaines l'amélioration du score lésionnel est de 68%. Dans la deuxième étude, la posologie initiale est d'emblée de 2g pendant 4 semaines, puis de 1g pendant 4 semaines supplémentaires. L'évolution a été évaluée à 4, 8 et 20 semaines. Une rémission est observée chez 7 patients sur 10, avec une efficacité chiffrée à 75%.

Dans les deux études, peu d'effets indésirables ont été relevés. (2, 29)

- L'azathioprine

L'azathioprine est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques, agissant principalement sur les lymphocytes T. Dans la dermatite atopique, elle est utilisée hors AMM, en cas de résistance aux autres thérapeutiques.

Sa dose cible est de 1 à 3 mg/Kg/jour, et peut être prédéfinie par l'évaluation de l'activité de la thiopurine méthyltransférase, enzyme métabolisant l'azathioprine.

Comme tout immunosuppresseur cette molécule demande une surveillance stricte, centrée sur la myélotoxicité, l'hépatotoxicité et les troubles gastro-intestinaux. Sur le long terme elle favorise l'apparition de cancers cutanés.

Son efficacité est jugée au bout d'un à deux mois, et un traitement sur un à deux ans permet souvent une amélioration importante des formes graves et de revenir à des stratégies de prise en charge plus simple. Malgré tout il semble que cette forme soit sous utilisée dans les formes graves. (11, 41, 42)

3. AUTRES TRAITEMENTS GENERAUX POSSIBLES

Pendant un temps les antihistaminiques H1 étaient utilisés pour limiter les démangeaisons, mais leur prescription n'est pourtant pas systématique dans la dermatite atopique. Leur efficacité n'est prouvée ni en période de poussée ni en prévention. Nous ne développerons donc pas cette catégorie de médicaments, de moins en moins utilisée dans la dermatite atopique.

De nombreuses pistes pour le développement de nouveaux traitements des maladies allergiques sont en cours d'études, et il est probable que les patients atteints de dermatite atopique pourront en profiter. Sont à l'études diverses molécules pour bloquer les différentes étapes cellulaires et moléculaires du système inflammatoire impliquées dans cette pathologie, comme les inhibiteurs de la phosphodiesterase, les anti-IgE, les inhibiteurs des cytokines...

Nous ne développerons pas non plus cette partie, puisque ces traitements ne sont encore qu'en développement.

B. TRAITEMENTS CHRONIQUES = TRAITEMENTS PREVENTIFS

Les traitements médicamenteux vu dans la partie ci-dessus (Partie II – A) vont être utilisés au moment des poussées, sauf dans la cadre du traitement proactif. Avant même d'en arriver là, lorsque les premiers signes d'un eczéma deviennent visibles, ou en période de rémission entre deux crises, d'autres stratégies non médicamenteuses vont être mises en place.

En général il s'agira de mesures de prévention. Une prévention primaire concernant l'environnement du patient, et une prévention secondaire visant à améliorer la qualité de la barrière cutanée.

1. PREVENTION PRIMAIRE : GESTION DE L'ENVIRONNEMENT

La maîtrise des allergènes présents dans l'environnement du patient (pneumallergènes, allergènes alimentaires, allergènes de contact) est importante mais doit être raisonnée. Car par exemple, même s'il est vrai qu'il faut éviter les animaux de compagnie, les écarter de la vie du patient peut avoir un effet délétère, en étant à l'origine d'un stress provoquant une ou plusieurs poussées de dermatite atopique.

Afin d'éviter l'exposition aux allergènes les plus communs, un système de prévention probabiliste va être mis en place. En effet l'exploration allergologique ne se conçoit qu'en cas de résistance avérée à un traitement classique pour la dermatite atopique, ou en cas d'identification de facteurs déclenchants manifestes.

En parallèle de la marche atopique, caractérisée par les différentes expressions de la dermatite atopique selon les âges, se fera l'évolution de la sensibilisation allergénique. Ainsi avant l'âge de 1 an, ce sont les allergènes alimentaires qui prédominent. Dans les années qui suivent, apparaissent progressivement la sensibilisation aux pneumallergènes.

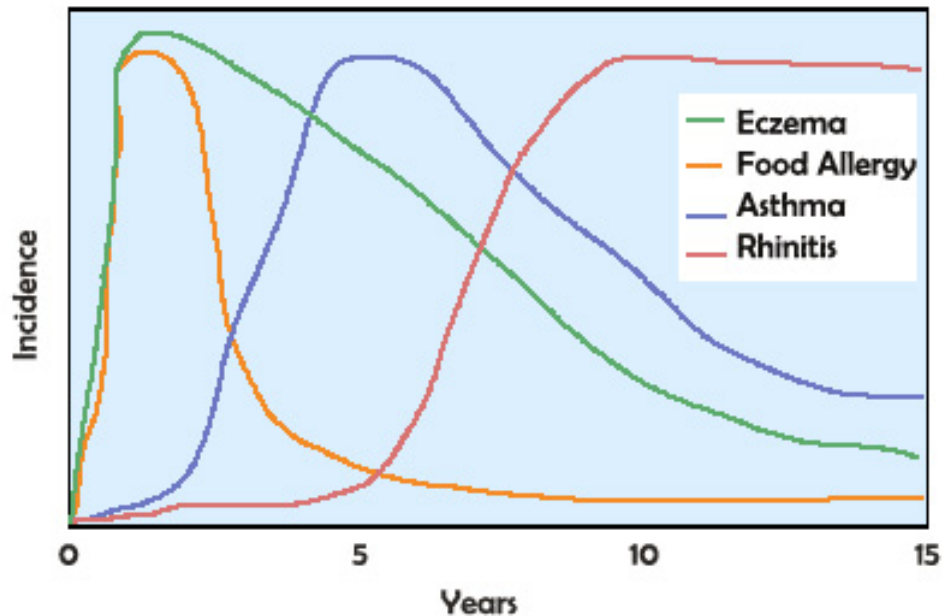


Figure 19 : Parallèle entre la dermatite atopique et les autres manifestations allergiques (5)

a) Prévention aéroallergénique

La prévention aéroallergénique concerne le contrôle de l'environnement, mais sans aller dans l'excès d'un environnement complètement anallergène. Le but est de diminuer le plus possible la charge allergénique par des mesures simples. Cela demandera de passer en revue un grand nombre de situations de la vie quotidienne.

Au niveau de l'environnement intérieur, cela doit concerner tout les lieux de vie du patient, dans la mesure du possible : l'habitat, la crèche et les établissements scolaires pour les enfants, le lieu de travail chez l'adulte, les lieux de loisirs, de sport ou de vacances. Par exemple dans le cadre de

l'habitation, il faudra éviter le plus possible de vivre à proximité de champs céréaliers, dans une nature luxuriante ou proche d'élevages d'animaux.

Il faudra assurer une bonne aération de ces lieux. En effet les maisons modernes manquent de ventilation, pour des raisons d'économie d'énergie, ce qui entraîne une atmosphère confinée avec accumulation de polluants et d'allergènes. D'où, la nécessité d'ouvrir les fenêtres ou d'installer une ventilation mécanique contrôlée (VMC). De même, l'aération permet de lutter contre l'humidité et d'éviter la stagnation d'eau au niveau des joints et des huisseries, favorisant l'apparition de moisissures et le développement des acariens.

Toujours avec le même objectif, il pourra être envisager d'utiliser des housses d'oreillers et de matelas en polyuréthane, dont l'action est anti-acariens. Le but étant de diminuer le taux d'acariens sous le seuil des 2µg/g de poussière.

Le tabagisme passif est préjudiciable au patient atopique, à cause de la fumée qui est un irritant qui peut relancer et entretenir les démangeaisons, et parce qu'il favorise l'expression des maladies atopiques comme l'asthme.

De la même manière, la présence d'animaux domestiques est fortement déconseillée. Ce sont de grands pourvoyeurs d'allergènes, notamment à cause des phéromones qu'ils dégagent et qui restent en suspend dans l'atmosphère. Ce sont de puissants allergènes, ainsi, sans même toucher à l'animal, ils peuvent déclencher ou maintenir les symptômes. Cela vaut aussi pour tout contact (câlin parental ou amoureux...) avec le propriétaire d'un animal.

Pour ce qui est de l'habillement, il vaudra mieux choisir le « tout coton », et notamment pour les vêtements en contact direct avec la peau. Sont à proscrire les vêtements en soie, qui est allergisante, en laine et en acrylique, qui sont irritantes, et les fibres synthétiques qui favorisent la transpiration qui elle même favorise les démangeaisons.

Il existe encore un grand nombre de recommandations qui peuvent être données aux patients, qui sont résumées dans le tableau ci-dessous. Il faut cependant, que ces mesures introduites ne soient pas trop contraignantes, afin que le patient puisse mener une vie la plus normale possible. De plus, il ne faut pas oublier, comme cela a été vu dans la partie I, que l'excès d'hygiène est aussi en partie responsable du développement de ces maladies atopiques selon la théorie hygiéniste. Ces mesures devront donc également être raisonnées, pour ne pas basculer dans cet excès. (17, 11, 36, 43)

Tableau 12 : Conseils préventif de la dermatite atopique (11)

<p><i>Habillement</i> : éviter les textiles irritants (laine, synthétiques à grosses fibres) en contact direct avec la peau; préférer coton et lin. Habiller ample et pas trop chaudement pour éviter la transpiration. De nouvelles fibres textiles non irritantes (soie) et antiinfectieuses (textiles argentés) sont proposées..</p>	<p><i>Trophallergènes</i> – prévention pour enfant à risque : allaitement maternel prolongé (6 mois si possible) et pas de diversification précoce, en particulier pour œuf, arachide, poisson, fruits exotiques jusqu'à un an. Éviter en particulier les produits alimentaires pouvant introduire précocement de l'arachide (indication «graisses végétales») – régime libre en général, sauf indication contraire du fait d'une enquête allergologique spécialisée</p>
<p><i>Éviter l'exposition au tabac</i></p> <p><i>Maintenir une température fraîche dans la chambre à coucher. Ne pas trop couvrir la nuit</i></p>	<p><i>Aéroallergènes d'intérieur</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acariens : mesures de routine - contrôler l'humidité par une ventilation efficace de l'habitation. Bien aérer même en hiver - éviter les tapis et moquettes dans les chambres - dépoussiérer régulièrement à l'éponge humide - passer l'aspirateur (avec filtre adéquat) une fois par semaine sur le sol et les meubles tapissiers - éviter les peluches dans le berceau ou le lit, sauf modèles antiacariens lavables - lavage des draps à température > 55° tous les dix jours - Acariens : sujets à haut risque et mesures maximales - housses de matelas et d'oreiller en <i>GoreTex</i> ou équivalent - traitement acaricide à intervalles réguliers selon produit; efficace surtout sur tapis et moquettes - Animaux à fourrure : sujet actuellement en débat ; éviter néanmoins leur introduction à titre préventif. À titre curatif, être ferme sur les mesures d'éviction
<p><i>Exercice physique, sports</i> : pas de restriction en général. Si la transpiration déclenche des poussées, adaptation progressive des efforts. Douche et émollients après la piscine en particulier (irritation des désinfectants chlorés)</p>	<p><i>Pollens</i> : fermer les fenêtres en période pollinique maximale les jours secs et chauds et éviter les activités extérieures. Aérer la nuit et le matin tôt ou par temps pluvieux. Éviter les situations à risque (tonte de pelouse). Douche après exposition. Filtre à pollen dans la voiture. Animaux et vêtements peuvent vectoriser les pollens</p>
<p><i>Soleil</i> : pas de restriction spécifique. Exposition progressive avec maintien des soins habituels et crème solaire selon le phototype. Encourager les vacances d'été à la plage ou en altitude</p>	
<p>Augmenter les applications d'<i>émollients</i> par temps froid et sec</p>	
<p><i>Se méfier des surinfections herpétiques</i> : avertir de consulter rapidement en cas de poussée aiguë d'aspect inhabituel</p>	
<p><i>Vacciner normalement en peau non atteinte</i>, y compris chez les sujets allergiques à l'œuf (cf. texte)</p>	

b) Prévention diététique

La prévention diététique fait partie de la prévention primaire, qui revient à la gestion de l'environnement et plus largement à l'organisation du mode de vie du patient. Nous avons vu précédemment que le développement de l'immunité ou de la sensibilisation allergique se faisait via la peau mais aussi via les muqueuses digestives. C'est ce qui justifie qu'une intervention préventive puisse être mise en place dès que les premiers signes de réaction atopique

apparaissent. Il sera alors important de mener un bilan allergologique, pour déterminer quels aliments sont incriminés.

Ce bilan se fera en deux parties. D'abord une enquête sous forme d'analyse détaillée du régime alimentaire. Le patient, ou ses parents, devra tenir un « journal de bord » dans lequel il indique l'heure de la prise alimentaire, la nature de l'aliment, la quantité prise et les possibles manifestations qui sont apparues par la suite. Ensuite, on réalisera des tests épicutanés. A terme sera décidé le régime d'éviction à suivre. Evidemment, ce bilan ne sera pas le même et ne suivra pas la même procédure selon l'âge et la période de la vie du patient. (29)

Ainsi chez le nouveau-né, on a pu voir grâce au graphique ci-dessus (figure 19), que les premières manifestations atopiques étaient alimentaires. Cela peut être dû à l'immaturation digestive, à un terrain génétique type atopique, ou un possible retard d'acquisition de tolérance.

Le lait est le premier et unique aliment du nourrisson, qu'il soit sous allaitement maternel ou sous lait industriel. En cas de forte prédisposition, il peut développer un eczéma dans les premiers jours de sa vie. A cet âge là, on pourra réaliser un bilan allergologique sous forme de tests épicutanés. Cela permettra de confirmer l'allergie au lait, surtout aux protéines de lait de vache, et de détecter d'autres allergies potentiels. La réaction allergique étant au départ digestive chez le nourrisson, les tests cutanés peuvent être négatifs. L'éviction du lait est le seul véritable moyen de confirmer l'allergie et le déclenchement de l'eczéma.

A cet âge le régime d'éviction consistera en la substitution du lait maternel ou du lait industriel, par un lait sous forme d'hydrolysat de caséine ou de lactosérum de lait (NUTRAMIGEN®, PEPTI JUNIOR®). Il s'agit de protéines transformées en tout petits peptides, ce qui réduit ou annule leur charge allergénique. On peut aussi donner des hydrolysats de soja ou de collagène de porc. Si l'enfant est sous allaitement maternel, il peut être envisageable que ce soit la mère qui suive le régime d'éviction.

Dans cette situation, une diversification progressive alimentaire est recommandée, entre 4 mois et 1 an, avec une introduction plus tardive de certains aliments à risque. Mais ces mesures restent discutées. Une étude récente (36) ayant interrogée les mères de 642 enfants suivi de la naissance à l'âge de 5 ans, ne prouve pas d'effet protecteur par rapport au risque d'eczéma, suite à une

diversification tardive. Cependant ces mesures préventives permettent une moindre sévérité des maladies atopiques et une évolution des allergies alimentaires rapidement favorables. (4, 36)

Si la dermatite atopique arrive après la diversification, c'est à dire à partir de 4 à 6 mois selon les recommandations actuelles, l'enquête sera plus compliquée du fait de l'introduction de nouveaux aliments. Seront dans un premier temps retirés tous les aliments à risque : lait, œufs, arachide, blé. S'en suivra un bilan approfondit avec un interrogatoire et la réalisation d'exams cliniques attentifs. Les tests cutanés sont un outil efficace et utile dans cette situation. Suite à ce bilan un régime d'éviction sera mis en place. Les résultats bénéfiques de ce régime vaudront « d'étalon d'or » pour le diagnostic et le succès de la thérapeutique.

A l'âge adulte, le raisonnement est similaire. Le régime d'éviction mis en place est la conclusion du bilan allergologique. Il tiendra compte des particularités alimentaires du patient. Afin de le respecter au mieux, il faudra bien déchiffrer la composition des produits industriels indiquée sur leurs emballages, du fait du risque de la consommation masquée de certains aliments allergènes. De même il faudra éviter toutes mentions « peut contenir des traces de... » (4, 36)

En cas de phase inflammatoire de la dermatite atopique, il vaudra mieux limiter les apports exogènes en acide arachidonique, acide gras essentiel que l'on retrouve dans les graisses animales (beurres, fromages...) et dans le jaune d'œuf. En revanche, une supplémentation par voie orale en acide gras essentiel oméga-3 et oméga-6, permet de maintenir une bonne trophicité cutanée. C'est ce que propose le laboratoire LERO. Ça gamme LERO DERM® est un complément alimentaire qui vise à améliorer la santé et la qualité de la peau. Sa formule contient notamment des acides gras oméga-6, le linoléique, sous forme d'huile d'onagre, et des oméga-3, EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosahexaénoïque), sous forme d'huiles de poissons sauvages, qui vont participer à la constitution des membranes cellulaires dont celles des cellules cutanées. La formule renferme aussi d'autres vitamines (C, B3, B8 et E) qui auront aussi un rôle dans le maintien des fonctions, de l'hydratation et des qualités de la peau. Il existe d'autre

marques de compléments alimentaires sur le marché avec la même indication, comme PERLE DE PEAU® d'ARKOPHARMA®, à base d'huile de bourrache, d'onagre et de vitamine E. (44)

Certains écrits montrent que la sensibilisation se fait pendant la gestation. Un protocole préventif peut être mis en place pendant la grossesse, selon lequel la mère devra faire attention à son alimentation. Cependant ces mesures préventives restent très débattues. Elles n'auraient aucune incidence sur la survenue des manifestations atopiques, mais auraient une influence sur la sévérité et l'évolution de la maladie.

2. PREVENTION SECONDAIRE : SOIN DE LA PEAU

La prévention secondaire va elle aussi intervenir soit avant la mise en place de tout traitement médicamenteux, soit pendant les phases de rémission entre deux crises. Elle aura pour but de reconstruire et de renforcer la barrière cutanée, car on a vu que son altération était en grande partie responsable de la pathologie. Pour cela, il faudra tout d'abord que le patient ait une hygiène adaptée, avec l'utilisation de produits nettoyants n'agressant pas sa peau, puis qu'il utilise des soins hydratants pour améliorer la qualité de la barrière cutanée.

a) Hygiène de la peau

L'hygiène des peaux atopiques doit être spécifique. Elle va avoir pour but de limiter la surinfection bactérienne, tout en évitant d'agresser la peau du malade et dans la mesure du possible de l'hydrater, de rééquilibrer son microbiome et recréer son film protecteur.

Ainsi chez les enfants, les bains devront être court et peu chaud. La température de l'eau ne doit pas dépasser les 35°C jusqu'à 3 mois et 32°C après 3 mois. En effet l'eau chaude a un effet vasodilatateur superficiel qui va aggraver l'inflammation cutanée, et les plaques érythémateuses seront encore plus rouge après le bain. Par ailleurs l'eau chaude a une action détergente et

dégraissante qui va aggraver la sécheresse cutanée. Il ne faut surtout pas, qu'après la toilette les lésions soient plus enflammées et aggravées qu'avant. Dès que possible il faudra passer aux douches plus adaptées à la pathologie.

Il est possible, à cause de la dureté de l'eau, de rajouter des colloïdaux d'avoine, ou de l'amidon de blé ou de maïs dans le bain pour l'adoucir.

De même le pH de l'eau peut avoir une influence sur celui de la peau. La peau a un pH à 5,5 qui lui permet de maintenir son homéostasie, et de lutter contre les infections bactériennes grâce à ce manteau acide. Une étude menée par Seidenari et al. (29) a évalué le pH cutané, l'hydratation de la peau et la perte insensible en eau (PEI), entre des sujets sains et des sujets atopiques, en comparant chez ces mêmes sujets les zones atteintes et les zones saines. Il en a conclu que les valeurs du pH et de la PEI sont augmentées sur les zones lésées par rapport aux zones saines. Cela signifie qu'au niveau des lésions eczémateuses la peau est basique et l'hydratation est faible. Si par la suite, on émerge la peau lésée dans une solution tamponnée et à pH neutre, cela retarde la régénération de la peau, car la neutralisation de la couche cornée et le blocage du processus d'acidification de la peau perturbent la perméabilité membranaire et la cohésion des cellules du *stratum corneum*. C'est pourquoi, l'utilisation de savons pour l'hygiène corporelle des patients atopiques est hautement déconseillée, car ils contiennent des tensioactifs anioniques et ils sont alcalins. En présence d'eau ils vont s'hydrolyser et le sel va alors libérer une partie de la base neutralisante, conduisant à des pH proches de 10. Cette neutralisation va encore fragiliser et retarder la régénération de la barrière cutanée, puisqu'elle favorise la dégradation des jonctions intercellulaires.

Pour leur toilette les patients devront donc utiliser des produits spécifiques et adaptés, sans savon, sans parfum, sans colorants et sans conservateurs de préférence, non desséchants et surgraisants. Il existe plusieurs formes, les syndets solides ou liquides, les huiles de douches, ou les gels et crèmes de douche sans savon.

Les syndets sont des savons sans savon, dans lesquels les sels d'acides gras ont été remplacés par des tensioactifs synthétiques. D'ailleurs le nom de syndet vient de la contraction *Synthetic Detergents*. C'est un nettoyant doux au pH acide, proche de celui de la peau. Il est donc mieux

supporté que les savons classiques. L'ensemble des tensioactifs associés améliorent leurs qualités. Ce sont de bons détergents du fait de leur insensibilité à la dureté de l'eau, qui leur permet aussi de conserver leur pouvoir moussant. Ils ont aussi un pouvoir antibactérien supérieur à celui des savons. En plus de cela, ils ne vont pas altérer le film hydrolipidique, puisque celui-ci se reforme en une heure après le nettoyage, au lieu de quatre à cinq heures pour un savon normal. (29, 36, 45, 46, 47)

On peut citer par exemple le soin lavant LIPIKAR SYNDET® de chez LA ROCHE POSAY®, dont la formule renferme du beurre de karité pour le côté hydratant et nourrissant, du mannose et de *l'aqua posae filiformis* pour la reconstruction de la barrière cutanée et du niacinamide pour l'effet anti-inflammatoire, toujours associée à de l'eau thermale La Roche Posay. (48)

On retrouve aussi les soins lavant de la gamme ATODERM® de chez BIODERMA® (gel douche, crème de douche et gel moussant), TIXERA NUTRITION® de chez AVENE®, la gamme EXOMEGA® de chez ADERMA®, et bien d'autre, la liste n'étant pas exhaustive.

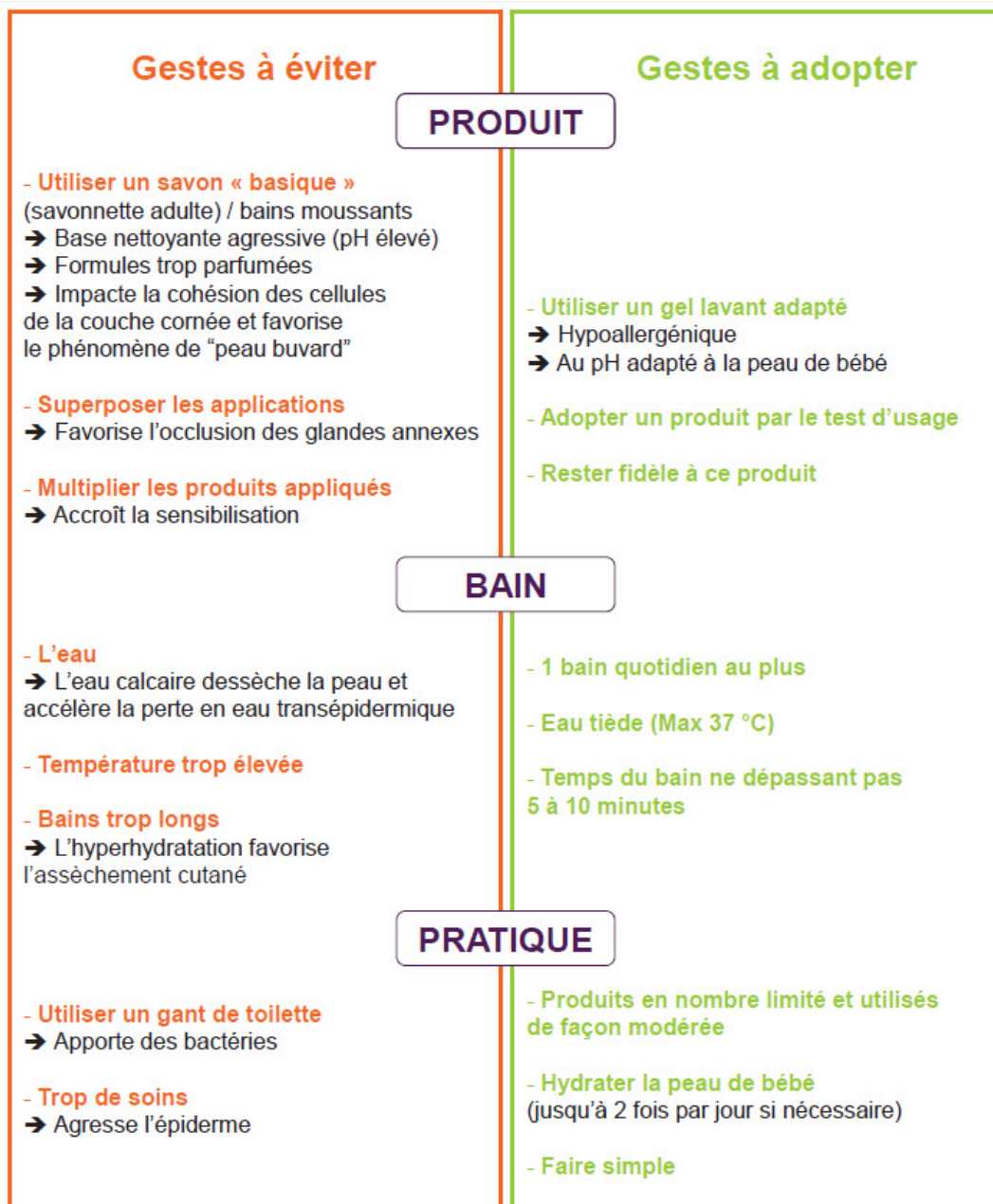
L'huile de douche est composée d'huiles végétales, de nombreux tensioactifs (anioniques, amphotères et non ioniques) qui vont lui conférer ses propriétés détergentes, mouillantes et moussantes et qui vont améliorer leurs tolérances les uns et les autres vis-à-vis de la peau, et de beaucoup d'eau thermale ou non. L'avantage de cette huile, c'est qu'en plus d'être lavante, elle va être adoucissante, hydratante et relipidante en laissant une pellicule protectrice à la surface de la peau.

On peut prendre comme exemple l'huile lavante XERACALM AD® d'AVENE®, elle a été formulée pour être au pH physiologique, et présenter une haute tolérance. Elle peut être utilisée pendant les phases de poussée. Sa formule contient de *l'l-modulia*®, qui va diminuer les sensations de démangeaisons, les rougeurs et les œdèmes, de l'eau thermale Avène qui a des propriétés apaisantes et anti-irritantes et du Cer-oméga qui nourrit et restaure la barrière épidermique. (49, 50)

Le laboratoire EUCERIN® a développé l'huile de douche pH5® qui renferme entre autre des huiles végétales riches en omégas comme l'huile de soja et l'huile de ricin, du Licochalcone A qui va apaiser et diminuer les rougeurs, mais surtout le tampon citrate pH5 qui va permettre de

rétablir et maintenir le pH naturel de la peau et ainsi favoriser l'activation des enzymes protectrices qui régulent la croissance bactérienne et assurent la desquamation, limitant donc l'irritation. Aujourd'hui quasiment chaque laboratoire de dermocosmétique a développé son huile de douche pour l'hygiène des peaux atopiques. (51)

Tableau 13 : Gestes à adopter et à éviter pour les soins des peaux atopique (51)



b) Les soins émoullients : restauration et hydratation de la peau

La dermatite atopique est associée à une xérose et à une altération de la barrière cutanée. Les dermocorticoïdes ou les autres traitements à base d'immunomodulateurs vont avoir une action seulement sur l'inflammation. Par la suite, il faudra mettre en place une stratégie qui prendra le relais pour restaurer et hydrater la peau. C'est le rôle des soins émoullients. Ils interviennent donc en effet pendant les phases de rémission, mais ils peuvent aussi être indiqués en première intention dès le début d'une xérose qui peut annoncer un eczéma.

Les bienfaits des émoullients sur la sécheresse cutanée de la dermatite atopique sont largement constatés, mais les études scientifiques prouvant leur efficacité sont peu nombreuses. Un essai randomisé mené par Hanifin et al. (52) sur 80 patients, montre que le groupe de patients traités par hydrocortisone et émoullient présente une amélioration significative de son eczéma par rapport au groupe de patients recevant seulement de l'hydrocortisone. Même si cette étude est satisfaisante, elle a été menée à court terme, comme la plupart des études sur les émoullients, et manque de critères d'efficacité. Ils devraient être plus larges en prenant en compte le prurit, le SCORAD, le nombre de poussées, la qualité de vie, l'épargne en corticoïdes..., pour une meilleure évaluation. Une étude ouverte assez récente, réalisée en 2002 par Chamlin et al. (52) offre des résultats encourageants. Chez 24 enfants testés, ayant une dermatite atopique sévère, on observe une diminution parallèle de la perte insensible en eau et du SCORAD après application d'un émoullient riche en céramides, en complément de leurs traitements habituels. (52)

Même si les émoullients vont aider et participer à l'hydratation de la peau, ce ne sont pas pour autant des crèmes hydratantes au sens propre du terme, même si aujourd'hui on tend à les utiliser comme synonymes. D'un point de vue étymologique, le mot émoullient vient du latin *emolliens* participe présent d'*emollire*, qui signifie amollir, rendre mou, alors qu'hydratant est un adjectif qui signifie « qui fixe l'eau ». Une fois cette distinction faite, on peut considérer que les émoullients exercent trois types d'activités selon leur classe :

- Une action hydratante en apportant à la couche cornée des substances hydrophiles capables de capter de l'eau et de la retenir. Il s'agit de la classe des humectants.

- Une action filmogène, pour limiter la perte en eau transépidermique. Grâce soit à des agents filmogènes hydrophiles qui vont réguler les pertes insensibles en eau en formant un réseau hydraté en surface, soit grâce à des agents hydrophobes qui auront un effet occlusif en diminuant cette perte en eau. Il s'agit de la classe des occlusifs.
- Une action de restauration de la couche cornée en pénétrant dans le *stratum corneum* et en s'incorporant dans le ciment intercornéocytaire. Il s'agit de la classe des émoullients.
(29, 52, 53)

Tableau 14 : Composants communs des émoullients par classe (52)

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

Les agents humectant sont des corps hydrophiles capables de capter l'eau grâce à leur pouvoir hygroscopique, et de rester saturés en eau au contact de la couche cornée.

Le glycérol est un humectant fréquemment utilisé car il est capable de retenir 25% d'eau dans les atmosphères à humidité relativement élevée, dû notamment à des groupements hydroxydes avides en eau. Il va pénétrer la couche cornée et diminuer les pertes en eau ainsi que raviver le

processus de desquamation naturelle. Il est intégré dans des préparations dermocosmétiques à des concentrations de 2 à 10% comme dans par exemple EXOMEGA Crème®, TOPYALISE Lait®, ICTYANE Crème®, XERIAL 3®.

L'urée pour sa part est dépourvue de pouvoir hygroscopique. Mais elle a la capacité de diffuser dans les couches supérieures de l'épiderme, et à de faible concentration, 5 à 10%, elle favorise la rétention de l'eau au niveau de la couche cornée en modifiant la structure des protéines. Elle a par ailleurs une action kératolytique qui apparaît à des concentrations plus élevées (>10%). Elle est régulièrement associée à l'acide lactique, qui augmente la capacité d'eau fixée avec en plus une rémanence de son action, et modifie la structure des protéines rendant la kératine plus élastique. L'urée est régulièrement indiquée dans la sécheresse cutanée, et on la retrouve dans de nombreuses spécialités cosmétiques : XERODERM®, TOPICREM émulsion ultra-hydratante®, XERIAL 10 émulsion corporelle®, EUCERIN émollient 3%, 7% ou 10% d'urée®, AKERAT®. (29, 46)

Les agents occlusifs aussi appelés agents filmogènes ou produits anti-déshydratants, sont des corps hydrophobes qui s'opposent physiquement à l'évaporation transépidermique. Ils vont former un film hydrophobe à la surface de la peau, et recréer temporairement une fonction barrière de la peau lésée jusqu'à son rétablissement. Les différents corps gras utilisés vont avoir un pouvoir occlusif variable. La vaseline est assez performante mais est peu utilisée en cosmétique car elle a un effet excessivement occlusif. En effet c'est le risque avec ce genre de produits qui peuvent être mal supportés par les patients car ils bloquent l'évaporation de la sueur. On retrouve aussi la lanoline qui est moins utilisée du fait du risque important d'allergie de contact, et de son coût élevé ; ainsi que des huiles minérales comme l'huile de paraffine indiquées dans les formes sévères de sécheresse cutanée. On retrouve ces agents dans un certain nombre de produits : DEXERYL®, TOLERIANE RICHE®, TOPICREME®, CETAPHIL®, ATODERM PP®...

Parmi ces agents occlusifs, on trouve aussi des polymères hydrophiles qui ont aussi un pouvoir humectant. Ce sont des macromolécules de haut poids moléculaire qui ne sont pas capables de traverser la barrière cutanée. L'acide hyaluronique en fait partie. Il va être utilisé pour ralentir la vitesse d'évaporation de l'eau de la peau en formant un réseau hydraté à sa surface. (29, 46)

Les émoullients à proprement parler, lubrifient la peau et remplissent les espaces intercornéocytaires, sans véritable action filmogène. Nous y retrouvons des substances tels que les céramides, le cholestérol, les esters de cholestérol, les phospholipides et les acides gras essentiels, qui présentent tous un fragment moléculaire hydrophobe et un autre hydrophile, qui leur confèrent des propriétés d'interface particulièrement intéressantes. Ils vont donc plutôt avoir une action relipidante. (29, 46)

Les produits utilisés sont généralement une association d'eau, de produits occlusifs, d'humectant et de tensioactifs. Ils vont exister sous plusieurs formes galéniques (lotion, crème pommades, lait...) dont le choix dépendra du patient, de la xérose, de la demande cosmétique et de la tolérance. Il est évident que les produits sans parfums, ni conservateurs sont à privilégier. Les émulsions huile dans eau ou eau dans huile présentent de meilleures qualités cosmétiques par leurs pouvoirs d'étalements et les sensations qu'elles procurent. Généralement les crèmes et les lotions sont plus acceptées que les pommades, mais il ne faut pas oublier que celles-ci, ainsi que les baumes, sont certes plus grasses, car elles doivent avoir un taux de phase grasse plus important, mais qu'elles sont aussi plus riches et donc plus intéressantes en cas de sécheresse intense.

Il n'y a pas de véritable consensus quant à la fréquence d'application des émoullients. Cela peut aller d'une application quotidienne à « aussi souvent que nécessaire ». Les professionnels s'accordent en général sur une application par jour, voire deux en cas de xérose intense notamment chez le nourrisson et le jeune enfant. Pour ce qui est des quantités à utiliser, on serait en moyenne sur du 150 à 200g/semaine chez l'enfant et 500g/semaine chez l'adulte, mais là encore les recommandations ne sont pas unanimes.

Il est conseillé d'utiliser les émoullients après la toilette sur peau humide. Néanmoins l'hydratation de la peau atopique est la même que le topique soit appliqué après le bain ou sur peau sèche.

Il est recommandé de ne pas les appliquer en période de crise car cela pourrait exacerber l'inflammation de la lésion avec sensations de brûlures et de prurits. Il faut donc les réserver pour les phases de rémission sur peau saine, en relais du traitement médicamenteux.

Tous ces tâtonnements quant à la posologie de ces soins émoullients sont dus au manque significatif d'études sur leur application et leur efficacité, mais malgré tout on peut affirmer aujourd'hui qu'ils semblent indispensables à la prise en charge de la dermatite atopique dans sa globalité. (52, 53, 54)

C. TRAITEMENTS ALTERNATIFS

Les traitements alternatifs utilisés dans la dermatite atopique, ne font pas partie de la médecine allopathique, et vont être indiqués soit à la place des traitements médicamenteux traditionnels, éventuellement en cas d'échec ou de résultats insuffisants, soit en complément.

Le but reste malgré tout le même, soulager le patient face à sa pathologie et améliorer sa qualité de vie.

1. CURE THERMALE

a) Généralités sur les cures thermales

Les propriétés bienfaitrices des eaux minéralisées des stations thermales sont connues de façon empirique depuis l'Antiquité.

En France on recense 700 sources d'eaux thermales reconnues par l'Académie de Médecine. Parmi elles, 105 établissements thermaux sont en activités, et seulement 9 stations sont indiquées pour la prise en charge de la dermatite atopique. En effet en fonction du pH et de la composition en minéraux et en oligoéléments de chaque eau, leurs indications ne seront pas exactement les mêmes. (5, 56, 55)

Rappelons les propriétés des principales eaux : (22)

- Uriage (Isère) : est une eau isotonique riche en oligoéléments (cuivre, zinc, manganèse, sélénium...) et en sels minéraux (magnésium, potassium, fer...)
- La Roche-Posay (Vienne) : est une eau peu minéralisée et riche en sélénium, dotée d'un effet anti-radicalaire et anti-inflammatoire
- Avène (Hérault) : est une eau faiblement minéralisée, et riche en silicates et en oligoéléments
- Saint Gervais (Haute-Savoie) : est une eau riche en sulfate de sodium, en strontium, en bore et en manganèse.



- 1 – Etablissement thermal d'Avène-les-Bains
- 2- Société thermale de la Bourboule
- 3 – Etablissement thermal de Fumades-les-Bains
- 4 – Etablissement thermal de Molig-les-Bains
- 5 – Etablissement thermal de Neyrac-les-Bains
- 6 - Etablissement thermal de Roche-for-su-Mer
- 7 – Etablissement thermal de la Roche-Posay
- 8 – Etablissement thermal de Saint Gervais
- 9 – Etablissement thermal d'Uriage-les-Bains

Image 8 : Les stations thermales française en dermatologie (5)

Les propriétés thérapeutiques de ces eaux reposent donc essentiellement sur leur composition. Plusieurs mécanismes sont évoqués : apport d'oligoéléments, diminution de l'effet stimulant des cellules de Langerhans sur les lymphocytes, propriétés anti-oxydantes, diminution de la dégranulation des polynucléaires basophiles cutanés et baisse de la colonisation bactérienne par *Staphylococcus aureus*.

Si on prend l'exemple de l'Eau Thermale d'Avène, c'est une eau faiblement minéralisée à profil bicarbonaté calcique et magnésien, dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau ci-contre.

Tableau 15 : Caractéristiques de l'Eau Thermale d'Avène (57)

Température constante :	21,3°C / 70,3°F
Neutralité : pH	7,5
Sans odeur, sans goût et sans couleur Un voyage souterrain de plus de 40 années	
Faible minéralité globale	
Résidu sec à 180°C	266 mg/L
Riche en silicates : SiO ₂	10,6 mg/L
Concentration constante en minéraux et oligo-éléments Pas de traitement physique de l'eau Pas de traitement chimique de l'eau	
Anions	mg/L
HCO ₃ ⁻ (Bicarbonates)	271,5
SO ₄ ²⁻ (Sulfates)	24,9
Cl ⁻ (Chlorures)	5,5
NO ₃ (Nitrates)	1,3
F ⁻ (Fluorures)	0,06
PO ₄ ³⁻ (Phosphates)	< 0,1
NO ₂ ⁻ (Nitrites)	0,03
Cations	mg/L
Ca ²⁺ (Calcium)	51,3
Mg ²⁺ (Magnésium)	26,7
Na ⁺ (Sodium)	4,8
K ⁺ (Potassium)	0,5

Oligo-éléments	µg/L
Al (Aluminium)	< 3
Li (Lithium)	< 100
Sr (Strontium)	< 100
Zn (Zinc)	< 5

Elle possède comme propriétés d'être :

- Anti-inflammatoire
- Apaisante et anti-irritante
- Anti-radicalaire
- Hydratante

Les laboratoires PIERRE FABRE ont réalisé un certain nombre de recherches pharmaco-cliniques, pour essayer de prouver les effets de cette eau.

Ainsi l'Eau Thermale d'Avène (ETA) a une action sur l'immunité, lui conférant un pouvoir anti-inflammatoire. Une expérience réalisée sur des cellules mononuclées chez des sujets sains et des sujets atopiques va dans ce sens. Les résultats montrent chez le sujet sain que l'ETA potentialise la prolifération des lymphocytes par des agents mitogènes, augmentant la sécrétion IL-2, et en diminuant la sécrétion d'IL-4. De même chez les patients atopiques, on observe sous ETA une stimulation de la sécrétion d'IFN γ et une inhibition de la sécrétion d'IL-4. Traduisant donc un effet anti-Th2 de l'ETA. Cette activité immunitaire est complétée par une activité mécanique de l'ETA, qui entraîne une diminution des œdèmes et une réduction de la vasodilatation des vaisseaux cutanés. Cette action va être mesurée lors d'une étude réalisée sur un modèle de peau humaine stimulée par un neuromédiateur, puissant vasodilatateur, provoquant une inflammation, qui sera traitée par patchs d'ETA.

L'ETA présente aussi une action anti-irritante, illustrée par une étude monocentrique réalisée sur 20 volontaires sains sur lesquels on a appliqué de la capsaïcine, principe actif responsable du caractère « piquant » des piments du genre *Capsicum*, pendant 20 minutes sous patchs occlusifs au niveau des avant bras. On a évalué la sensation de brûlure ainsi que la température cutanée et l'influx microcirculatoire chez ces patients en présence ou non d'ETA. Il en ressort que sous

ETA, la sensation de brûlure est significativement diminuée, ainsi que la température cutanée, passant de 32°C à 28°C en 6 minutes.

L'ETA a une activité anti-radicalaire qui lui confère un rôle protecteur contre les altérations dues au stress-oxydatif. Les altérations oxydatives induites par les UVA ont été étudiées sur les principales cibles cellulaires tel que l'ADN et les protéines. Des kératinocytes humains en culture ont été prétraités avec des concentrations croissantes d'ETA puis irradiés aux UVA (365 nm, 3 J/cm²). L'étude de l'ADN cellulaire a été réalisée par le test des comètes qui permet de détecter et de quantifier les cassures des brins induites par les UV. Ce test montre que l'ETA a réduit de façon significative les lésions oxydatives génomiques. (cf image 9) D'autre part, les dommages oxydatifs générés au niveau des protéines ont été révélés par Western Blot en utilisant des anticorps anti-dinitriohénylhydrazine qui agissent avec les groupements carbonyles formés lors du stress oxydatif. Comme le montre la photo du test (image 9), l'ETA a pu moduler le taux de protéines oxydées.

De plus l'ETA diminuerait la colonisation de *Staphylococcus aureus*. Cette activité est prouvée par une évaluation au premier jour et au 18^{ème} jour de la cure, évaluant le SCORAD, qui est réduit d'un facteur 2, les marqueurs cytokiniques (IL-8, IL-18, IL1-RA) eux aussi diminués d'un facteur 0,5, et le taux de gène codant pour la protéine A, toxine produite par le Staphylocoque, est également diminué. (57)

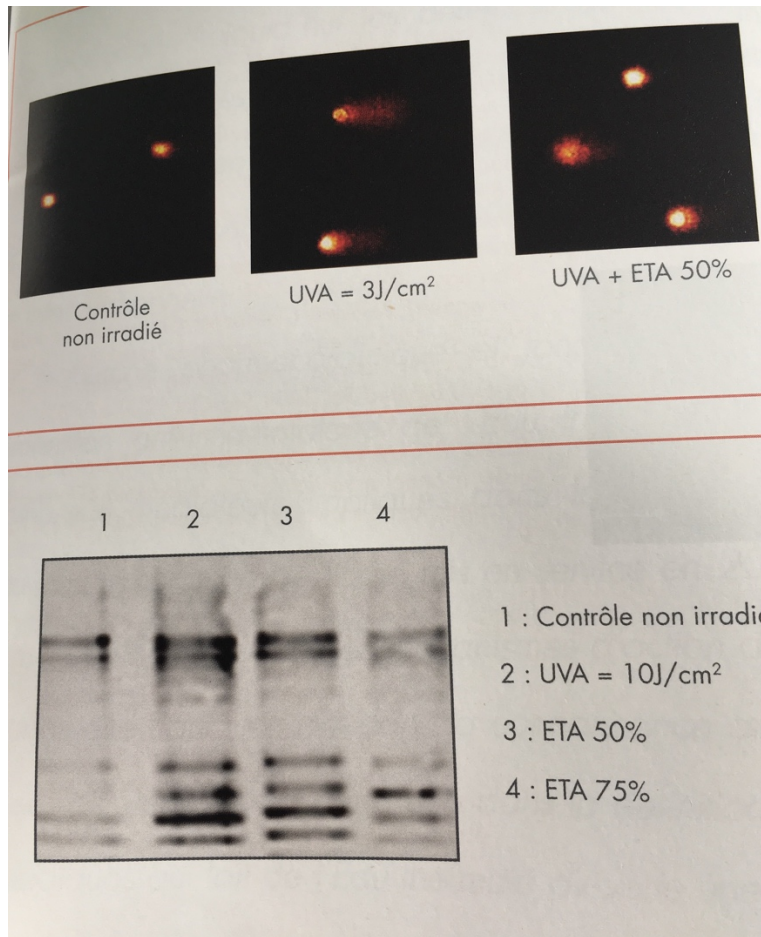


Image 9 : Résultats des test comète et Western Bolt sur l'Eau Thermale d'Avène (57)

Malgré l'existence d'un certain nombre d'expérimentations pour attester de l'efficacité des eaux thermales, il y a encore un manque important d'études expliquant leurs mécanismes thérapeutiques.

Du fait de ces qualités thérapeutiques reconnues par l'Académie de Médecine et ce depuis le XVII^{ème} siècle, ces cures sont prises en charge par la Sécurité Sociale à partir 1974, selon une grille de soins normalisée et adaptée à chaque pathologie. La Sécurité Sociale a ainsi défini 12 grands domaines thérapeutiques : (55, 56)

- Rhumatologie
- Dermatologie
- Affection des muqueuses bucco-linguale

- Voies digestives et maladies métaboliques
- Phlébologie
- Gynécologie
- Neurologie
- Trouble du développement de l'enfant
- Maladie cardio-artérielle
- Thérapeutiques des affections psychosomatiques

On compte en moyenne 500 000 curistes par an.

b) Fonctionnement d'une cure thermique

Dans le cadre de la dermatite atopique, le but d'une cure thermique est de diminuer l'intensité de la maladie, de réduire la dépendance médicamenteuse et améliorer significativement la qualité de vie du patient.

Une cure devra durer trois semaines.

Les maladies de peaux sont abordées à la fois par voie externe, par application d'eau thermique directement sur la peau par différentes techniques, et par voie interne par la cure de boisson.

A l'arrivée du patient à la station thermique, la première étape est une consultation avec l'un des médecins du centre pour déterminer quels soins thermaux seront adaptés à sa pathologie. Les soins sont quotidiens et nécessitent en moyenne deux heures pour effectuer l'intégralité du programme prescrit, incluant les temps de repos entre chaque soin.

On différencie les pratiques thermales en deux groupes : les soins de bases et les soins complémentaires.

Les soins de base sont dispensés à l'ensemble des curistes, sauf en cas de contre-indication exceptionnelle. Tout d'abord un bain d'une durée de 20 minutes en moyenne, à une température de 32°C. Ce soin qualifié de « fondamental » est la base du traitement de part ses multiples effets :

émollient, anti-inflammatoire et sédatif. Par exemple à Avène, ce bain est réalisé en eau courante grâce au débit important de la source thermale, assurant une pureté bactériologique et l'élimination immédiate des squames, croûtes et germes. Ensuite une douche ordinaire de l'ensemble du corps va compléter l'élimination de tout ce qui a été décollé par le bain. Et enfin, la pulvérisation du corps entier, véritable brouillard d'eau thermale, est le soin final antiprurigineux et sédatif. Pour les tout-petits enfants, il s'avère souvent préférable de remplacer la douche et la pulvérisation par un deuxième bain.

La cure de boisson est systématiquement associée aux soins externes. Il est conseillé de consommer quotidiennement 1,5 L d'eau thermale pour un adulte.

Les soins complémentaires sont prescrits en fonction du type d'atteinte cutanée, de la sévérité et de la localisation.

Les douches filiformes sont dispensées par les médecins de la station, et permettent un traitement ciblé des lésions en fonction de la pression de l'eau, la taille des jets et la distance entre l'opérateur et le patient. Les fortes pressions sont utilisées pour les états secs et hyperkératosique comme le psoriasis, l'eczéma sec et lichenifié. On utilisera les faibles pressions ou les jets brisés sur les épidermes plus fragiles comme le stade croûteux de la dermatite atopique par exemple.

Les compresses imbibées d'eau thermale sont destinées aux zones les plus inflammatoires. On les laisse en place une trentaine de minutes, en les réhumidifiant plusieurs fois.

Les massages sous eau thermale effectués par un kinésithérapeute. Ces douches à faible pression dite « douche molle » visent à assouplir le tégument, notamment en phase cicatricielle.

La pulvérisation faciale, sur les avant-bras et les mains, et la douche capillaire, permettent des soins ciblés.

Les enveloppements sont utiles dans la prise en charge des peaux très sèches, surtout en début de cure. Deux ou trois séances seront effectuées pendant le séjour. Cette technique consiste à appliquer sur la peau une kératolytique ou un émollient en couche épaisse sous occlusion pendant 30 à 45 minutes. L'enveloppement peut concerner tout le corps ou seulement une partie localisée.

L'hydrohéliothérapie est une exposition contrôlée au soleil après brumisation de la peau par eau thermale. Le niveau d'ensoleillement reçu est mesuré par dosimètres installés dans le solarium de l'établissement thermale. Ce protocole est certes intéressant mais reste toutefois marginal.

Entre les différents soins, il est important d'aménager des temps de repos et de détente, qui font partie intégrante de la cure. Dans la plupart des établissements des espaces de relaxation et de convivialité sont aménagés pour les curistes.

Les soins ne prenant que deux heures, ils laissent beaucoup de temps libre aux patients. Une partie de ce temps va être mise à profit par l'organisation d'ateliers par le centre thermal. Les patients pourront assister à des ateliers pédagogiques sous forme de conférences animées par les médecins de la station, qui dispenseront des informations sur les pathologies dermatologiques quant à leurs causes, leurs conséquences, leurs mécanismes et leurs traitements, et de prodiguer toutes sortes de conseils pouvant faciliter la gestion de leur maladie. Ces séances se faisant en groupe, elles permettent aussi un échange entre les curistes atteints des mêmes pathologies, permettant de dédramatiser la maladie. Des ateliers pratiques vont aussi être mis en place, par exemple sur le bon usage des émollients, de thérapies comportementales en alternative au grattage, de relaxation ou de maquillage des zones touchées participant à la resocialisation des individus concernés par des dermatoses « affichantes ». (22, 5, 56, 57)

2. PHOTOTHERAPIE

a) La photothérapie : définition

Etymologiquement, la photothérapie est « le traitement par la lumière ».

Son développement vient de la simple constatation de l'amélioration clinique des lésions cutanées de la plupart des patients durant l'été, à l'occasion d'exposition à la lumière du soleil. Une étude menée en 2009 (4) a confirmé que 74,4% des patients atteints de dermatite atopique légère à modérée, voyaient une amélioration complète de leurs symptômes durant l'été, contre 9,3% seulement qui n'avaient pas d'amélioration de la sévérité de leur eczéma. Suite à ces

constats, des protocoles de photothérapies ont vu le jour, d'abord de façon empirique, jusqu'en 1903 où sa place a été consacrée par l'attribution du prix Nobel de physiologie ou médecine à Niels Ryberg Finsen pour le traitement d'un lupus vulgaire par une lampe à arc de carbone.

La lumière est constituée de photons élémentaires qui se caractérisent par leur longueur d'onde. La lumière visible s'étend de 400 nm à 800 nm, et en dehors de cet intervalle on retrouve la lumière infrarouge, de longueurs d'ondes supérieures à 800 nm, et la lumière ultraviolette pour des longueurs d'ondes inférieures à 400 nm. Ce sont ces derniers rayons qui nous intéressent pour la photothérapie, car même s'ils sont invisibles, ils ne sont pas dénués d'effets biologiques. En revanche les rayons infrarouges sont plutôt négatifs du fait de leur effet thermique.

Les rayons ultraviolets se divisent en plusieurs catégories :

- Les UVA entre 320 et 400 nm, les plus proches du visible
- Les UVB entre 290 et 320 nm
- Les UVC inférieurs à 290 nm, sont les plus énergétiques et les plus destructeurs. Ils sont absents à la surface de la Terre car ils sont filtrés en haute atmosphère.

Le mécanisme d'action de la photothérapie relève des effets biologiques des rayons UV sur la peau : antiprolifératif, apoptotique, inducteur enzymatique, pigmentogène et immunomodulateur avec en particulier une action sur les IL23 et une altération des cellules de Langerhans.

La photothérapie UVB à large spectre est la première méthode utilisée, grâce à des lampes à vapeur de mercure, associées ou non aux goudrons, pour traiter le psoriasis, selon les travaux de Goeckerman en 1925 et Ingram en 1953 (58).

En 1974 les publications de Parrish et Fitzpatrick (58), proposent des résultats spectaculaires pour une nouvelle technique associant le psoralène par prise orale et une exposition aux UVA. C'est la naissance de la méthode PUVA, acronyme de psoralène et UVA.

A partir de 1988, les travaux de Parrish (54) montrent que l'efficacité des UVB dans le traitement du psoriasis était maximale pour des longueurs d'ondes autour de 311 nm, et conduisent au développement d'une nouvelle photothérapie UVB dite à bande étroite.

Au début des années 1990 (54), des équipes allemandes montrent l'efficacité sur la dermatite atopique de l'émission d'UVA de très haute énergie, émettant dans des UVA longs dit UVA1, à 340 – 400 nm, sans association de psoralène, faisant naître une nouvelle photothérapie. (29, 36, 89)

b) Les différentes méthodes

PUVAthérapie

La PUVAthérapie est la première méthode de photothérapie standardisée. Elle fait appel à un mécanisme indirect. Elle consiste à introduire dans le derme superficiel et l'épiderme une substance photosensibilisante qui se transforme ensuite sous l'effet des ultraviolets en dérivé actif qui provoque à son tour divers effets sur les cellules voisines. L'agent photosensibilisant utilisé est le psoralène, généralement le 8 méthoxy-psoralène (8 MOP) ou MELADININE, isomère issu de la famille des furocoumarines. Deux types de réactions de photosensibilisations résultent de l'activation photonique du psoralène qui se transforme alors en peroxyde, des photoadditions et des réactions photodynamiques induites simultanément dans les cellules cutanées, responsables de l'effet biologique, par action sur les fibres de collagène et élastiques, la paroi des vaisseaux, les membranes et noyaux des cellules.

Plusieurs protocoles s'appliquent en fonction du mode d'administration du psoralène. L'administration du psoralène peut se faire par voie orale à la dose de 0,6 mg/Kg et dans ce cas là, l'exposition aux UVA se fait deux heures après la prise. Lors de séances suivantes le dosage sera adapté en fonction des résultats ou d'une réaction phototoxique trop intense. Le 8 MOP peut aussi provoquer des troubles gastro-intestinaux, et notamment des nausées, qui peuvent être calmées par la prise concomitante d'aliments ou d'antiémétiques. En cas d'intolérance grave, l'application sous forme de topique ou la balnéoPUVA peuvent être envisagées.

L'application locale de psoralène sous forme de topique se fait au pinceau sur les lésions localisées et l'irradiation suivra 30 à 60 minutes après. Le risque très important de réactions phototoxiques avec brûlures et pigmentation résiduelle, ont conduit à abandonner cette méthode.

La balnéoPUVA consiste en l'immersion d'un segment ou du corps entier dans une solution aqueuse de psoralène à une température de 35 à 37°C, pendant 15 minutes. Après le bain, séchage par tamponnement de la peau, puis irradiation immédiate, sauf pour les mains ou les pieds où il faut attendre 20 à 30 minutes avant l'exposition aux rayons, la diffusion étant ralentie du fait de l'épaisseur de la couche cornée au niveau de ces zones. L'avantage de cette méthode est qu'on se libère des problèmes d'absorption du psoralène, par contre, elle est contraignante d'un point de vue logistique et demande beaucoup de disponibilité au patient. Elle est donc utilisée dans de rares cas, et uniquement dans certains centres hospitaliers qui possèdent l'équipement.

Pour la PUVA la dose d'attaque des rayons va dépendre du phototype selon la classification de Fitzpatrick, qui se divise en 6 groupes dépendants de la sensibilité de chaque phénotype au vieillissement héliodermique. En revanche pour la balnéoPUVA, la dose d'attaque sera 10 à 20% plus faible que celle de la PUVA orale, et sera augmentée à partir de la quatrième séance.

Le rythme des séances le plus courant est un traitement alterné trois fois par semaine, avec un jour de repos entre chaque séance, et augmentation des doses à la première et à la troisième séance de la semaine. (36, 58)

Photothérapie UVB

Le traitement consiste ici à l'exposition directe de la peau aux rayonnements, sans ajout de photosensibilisant.

La photothérapie UVB à spectre large (UVBLS) a été une des premières photothérapies utilisées. Elle est aujourd'hui quasiment remplacée par la photothérapie UVB à spectre étroit (UVBSE) qui à l'avantage d'exclure les longueurs d'ondes les plus érythématogènes. Cette technique utilise une lumière centrée sur la longueur d'onde de 310 nm, censée optimiser les effets biologiques recherchés et diminuer le risque de brûlures de type érythème solaire.

Ce type de photothérapie UVBSE est souvent désignée par la source utilisée : Tubes Philips TLO1. La dose initiale est généralement déterminée en fonction du phototype, et l'augmentation des doses est faite suivant une table préétablie définie, mais ces dosages varient selon l'indication.

Les protocoles d'augmentation rapide, provoquent de nombreux accidents phototoxiques, nécessitant des ajustements constants. (36, 58)

Photothérapie UVAB

Il s'agit d'une irradiation directe et simultanée d'UVBSE et d'UVA. Cette association a pour but de se rapprocher le plus possible de la lumière solaire, indépendamment de la lumière visible et des infrarouges. Deux études (29), Midelfart et al. en 1985 et Jeckler et al. en 1990, témoignent de l'efficacité de cette combinaison, qui paraît supérieure à l'utilisation des UVB seuls.

Photothérapie UVA1

Ce traitement utilise les UVA de spectre long, allant de 340 à 400nm, en irradiation directe sur la peau, sans association avec un photosensibilisant.

Cette photothérapie est utilisée soit sous forme de lampe unitaire pour des traitements localisés, soit en irradiation corporelle avec le dispositif de « Krutman ». Il existe trois protocoles selon le dosage, à dose faible (10 J/cm^2), à dose moyenne (50 J/cm^2) et à dose forte (130 J/cm^2), à raison de trois à cinq séances par semaine. (36, 58)

c) Effets indésirables et surveillance

Les effets secondaires dus à la photothérapie se divisent en deux catégories, les effets à court termes qui sont visibles quasi immédiatement et ceux plus tardifs dus à l'accumulation des séances.

Les effets indésirables précoces sont assez rares, 0,6% dans le cas d'une photothérapie UVBSE et 1,3% pour la méthode PUVA ou balnéoPUVA.

L'exposition aux rayons provoque rapidement une sécheresse cutanée et du prurit. Ces symptômes s'améliorent sous traitement par émollient. Les patients peuvent aussi présenter des conjonctivites et des kératoconjonctivites, qui sont évitées par le port de lunettes pendant les séances.

Les réactions phototoxiques sont le principal effet secondaire immédiat de toutes photothérapies, sauf pour les UVA1 qui n'induisent pas d'érythème significatif. Un léger érythème est gage d'efficacité et doit être toléré. Les réactions intenses allant jusqu'à la brûlure sont dues à un surdosage en UV ou en psoralène, à une mauvaise appréciation du phénotype, à une augmentation trop rapide des doses ou à la prise concomitante de médicaments photosensibilisants.

C'est évidemment ce risque de brûlure qui va servir de facteur limitant quant au choix de la dose initiale et de la progression.

Les effets secondaires tardifs vont avoir essentiellement un retentissement sur la peau, dus à la répétition des séances de photothérapie.

La peau peut mettre en place une réaction de défense et de protection face à ces expositions répétées, en développant une hyperplasie épidermique, un épaissement de la couche cornée et une stimulation mélanocytaire assez marquée.

On peut voir apparaître chez ces patients un vieillissement cutané précoce, plus marqué sous PUVA. L'apparition avérée de signes d'héliodermie, impose un arrêt définitif du traitement.

Les patients peuvent aussi présenter une modification pigmentaire, avec notamment l'apparition de lentigines disséminées, c'est à dire des petites taches de couleur roux clair, qui est assez fréquente, sur les zones naturellement exposées ou non. Leur apparition est liée à un nombre élevé de séances, à un âge avancé au début de la photothérapie, au sexe masculin et à une peau de phototype clair. Il est prudent d'interrompre les séances quand les lentigines se multiplient.

Si le patient présente une hypopigmentation, cela peut être dû à un surdosage.

Le risque de cancers cutanés induits est présent avec ce type de traitement, et est au centre des préoccupations. Aujourd'hui, il n'a été clairement évalué que dans le psoriasis avec la PUVA. Ce risque a été démontré dans le cadre de la PUVA, et reste potentiel dans la photothérapie UVBSE. Il paraît raisonnable d'appliquer à ces deux méthodes le même nombre maximum de séances, soit 250 séances, et de rester à cette limite en prenant en compte et en additionnant le nombre de séances de chacune des méthodes quand elles ont été alternativement utilisées chez le même patient. De plus pour limiter ce risque et protéger le « capital photothérapique » des patients, il

a été proposé une sélection stricte des patients en fonction du risque personnel de cancers cutanés (phototype I/II, sujet avec de nombreux nævus ou avec au moins cinq nævus atypiques). A cause de ce risque carcinogène, cette technique ne sera pas utilisée chez l'enfant avant l'adolescence.

Du fait de l'existence de ces effets indésirables, avant tout traitement, le patient doit être informé sur les contraintes, les risques à court et à long terme des photothérapies, ainsi que les moyens pour les éviter, afin de donner son consentement éclairé.

Le patient devra réaliser un bilan pré-thérapeutique, dans lequel l'interrogatoire est fondamental pour détecter toute contre-indication qui s'opposerait au traitement. Il doit déterminer les doses lumineuses déjà accumulées, les traitements médicamenteux pris ultérieurement, les produits manipulés dans le cadre du travail ou du loisir, pour éviter tout risque de photosensibilisation. Un examen clinique sera également réalisé pour évaluer le phototype, le degré d'héliodermie, l'aspect des nævus ou découvrir d'éventuelles lésions suspectes. Cet examen doit être régulièrement répété, surtout chez les sujets ayant subi de nombreuses séances. Ainsi chez les patients ayant reçu plus de 150 séances il est indispensable de surveiller leur tégument une fois par an et de les sensibiliser au dépistage de cancers cutanés, et ce même une fois que le traitement par photothérapie est achevé. (29, 36, 58)

d) La photothérapie appliquée à la dermatite atopique

La dermatite atopique est la deuxième grande indication de la photothérapie après le psoriasis. Elle permet de contrôler les poussées rebelles, mais elle est cependant seulement suspensive, car les rechutes sont malheureusement souvent rapides à l'arrêt du traitement. Sa place dans la stratégie thérapeutique se situe dans les formes étendues, mal contrôlées par les topiques ou entraînant une surconsommation de corticoïdes. Elle sera donc indiquée après échec des autres thérapies classiques.

Parmi les différentes photothérapies, le choix premier des photothérapeutes se porte sur les UVBSE associés ou non aux UVA. Les soignants choisiront plutôt les UVA1 pour le traitement des

poussées aiguës, et les UVBSE pour les formes chroniques. La photothérapie PUVA peut être envisagée en second choix en cas d'échec ou en alternative aux autres techniques. (29, 36, 58)

3. TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE PAR LA PHYTOTHERAPIE

Dans la plupart des pathologies chroniques, les patients sont amenés à un moment ou à un autre à l'utilisation de médecines plus naturelles, à base de plantes. Comme pour les autres traitements, il existe deux voies d'utilisation de la phytothérapie : la voie orale sous forme de compléments alimentaires et de phytomédicaments, et la voie locale par l'usage de topiques contenant des plantes.

a) Par voie orale

Par voie orale, il existe deux types de spécialités en officine : les phytomédicaments et les compléments alimentaires.

Pour pouvoir être utilisé par les laboratoires, une plante ou partie de plante doit être inscrite à la pharmacopée française ou européenne, mais pour cela il faut d'abord que sa monographie soit acceptée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Une fois la monographie validée, le laboratoire pourra développer le phytomédicament à partir de cette plante et faire une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), dont le dossier est moins lourd du fait de l'existence de traitement équivalent en Europe.

Il existe de nombreux compléments alimentaires dont les doses en plantes sont plus faibles par rapport aux doses efficaces inscrites dans la monographie EMA de ces mêmes plantes.

Les plantes utilisées par voie orale sont généralement des plantes riches en Acides Gras Polyinsaturés à chaînes longues, qui sont nécessaires à la physiologie de la peau, mais qui ne sont pas synthétisés par l'organisme. Les deux groupes les plus importants sont les oméga-6 tel que

l'acide linoléique, apporté par les huiles végétales, et les oméga-3 dont l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahéxaénoïque (DHA).

L'organisme convertit l'acide linoléique en acide γ -linoléique grâce à la $\Delta 6$ -désaturase, puis en acide dihomo- γ -linoléique, et enfin en acide arachidonique. L'acide arachidonique est le substrat sur lequel vont agir les enzymes cyclo-oxygénase et lipoxygénase pour former les eicosanoïdes parmi lesquels les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes, ayant entre autre une activité anti-inflammatoire. Il semblerait que chez les patients atteints de dermatite atopique, il y ait une activité enzymatique moindre de la $\Delta 6$ -désaturase, entraînant un excès d'acide linoléique, et donc une diminution de la synthèse d'eicosanoïdes. Le blocage de cette voie métabolique aboutirait à une diminution de leur action anti-inflammatoire. (4, 22, 59)

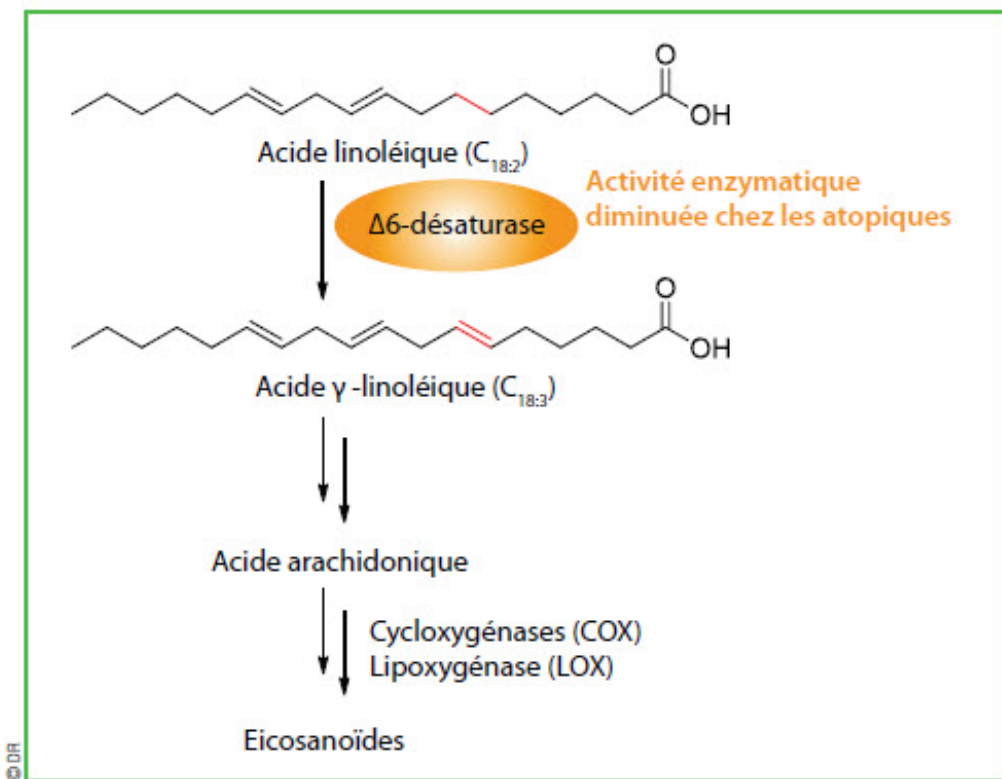


Figure 1. Schéma simplifié de la synthèse des éicosanoïdes dans l'organisme à partir de l'acide linoléique via l'acide γ -linoléique.

Figure 20 : Schéma simplifié de la synthèse des éicosanoïdes dans l'organisme à partir de l'acide linoléique (59)

Les huiles végétales sont riches en acide linoléique, et les sources les plus intéressantes en acide γ -linoléique sont les graines d'onagre bisannuelle, les graines de bourrache et les pépins de cassis.

L'huile extraite de la graine d'onagre (*oenothera bennis L.*), par pression à froid, contient jusqu'à 25% d'acide gras polyinsaturés dont 65 à 75% d'acide linoléique. De même pour la graine de bourrache (*borago officinalis L.*), dont l'huile extraite renferme 13 à 33% d'acide gras polyinsaturé, allant de 30 à 35% d'acide linoléique et de 18 à 25% d'acide γ -linoléique. Ces deux huiles, comme toutes les huiles insaturées ont une mauvaise conservation, et se présentent sous forme de gélules ou de capsules avec plus ou moins de conservateurs. On peut y retrouver associé de la vitamine E qui est un antioxydant, qui va piéger les radicaux libres, et ainsi protéger les acides gras essentiels. (59, 60, 61)

En 2006, une étude intéressante a produit une méta-analyse de 26 essais clinique contrôlés (71), randomisés, en double aveugle (RCT) ayant inclu un total 1207 patients. Ces essais ont été sélectionnés car ils ont été réalisés dans des conditions très similaires, c'est à dire sur une durée de 3 à 16 semaines et utilisant la spécialité EFAMOL EPO (*evening primrose oil*) délivrant une dose quotidienne équivalente à 500 mg d'huile d'onagre, soit entre 80 et 640 mg d'acide γ -linoléique. Cette méta-analyse a conclu à un effet significativement bénéfique sur le prurit, les démangeaisons et la sécheresse cutanée, avec secondairement une action positive sur l'œdème et l'érythème. Ces résultats sont visibles entre 4 et 8 semaines, même si la réponse au traitement est dépendante de chaque patient.

De nombreuses autres études ont évalué les effets de l'huile de bourrache, et au vu de résultats significativement intéressants, sa monographie a été validée par l'EMA en décembre 2012 dans l'indication des peaux atopiques sèches et excoriées. Elle est en effet indiquée pour le soulagement symptomatique des démangeaisons des peaux sèches aiguës ou chroniques, à raison de 2g par prise, soit 4 à 6g par jour, sans dépasser une durée de traitement de 8 semaines. Elle peut provoquer des troubles intestinaux, nausées hyperthermie, hypersensibilité et maux de

tête, et est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans et la femme enceinte et allaitante. (59, 62)

En 2003, une étude RCT (64) a été menée sur un groupe britannique de 140 patients adultes et enfants de plus de 2 ans, séparés en deux groupes, l'un recevant entre 920 et 460 mg d'acide γ -linoléinique issu de l'huile de bourrache, et l'autre un placebo. L'efficacité a été évaluée en mesurant la sévérité de l'atteinte, les symptômes, la réduction de la consommation en dermocorticoïdes et l'évolution globale. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été recensée. On considère ainsi, sans preuve du contraire, que l'huile de bourrache même à des quantités élevées, ne permet pas d'avoir une véritable amélioration de la dermatite atopique lorsqu'elle est prise par voie orale. En effet l'huile de bourrache ne possède pas de monographie auprès de l'EMA. (60, 64)

Il en est de même pour le pépin de cassis.

Aujourd'hui en France, il n'existe pas de phytomédicaments à base de ces trois plantes, même si l'huile d'onagre possède une monographie reconnue par l'EMA.

De nouvelles études et méta-analyses sont prévues dans les années futures pour revoir l'intérêt de la supplémentation en acides gras essentiels dans la dermatite atopique.

On retrouve tout de même ces plantes dans de nombreux compléments alimentaires vendus dans l'Union Européenne. Par exemple en France sont disponibles :

- Les Arkogélules à base d'onagre ou de bourrache chez Arkopharma®
- Elusane Onagre® ou Elusane bourrache® chez Naturactive®
- Omégabiane Onagre ou Bourrache chez Pilèje®
- Perle de Peau® associant les deux plantes, onagre et bourrache, du laboratoire Arkopharma®

Cette liste n'est évidemment pas exhaustive.

Généralement, les laboratoires recommandent une posologie de 1 à 2 capsules par jour. Selon les monographies et les études réalisées, la prise devrait être à hauteur de 1 à 4 capsules par jour pour un enfant et de 12 capsules/jour pour un adulte, pour avoir une amélioration notable de la

qualité de la peau. Il n'est donc pas possible d'observer de véritables résultats aux doses commercialisées. (4, 59, 62, 63)

b) Par topique

Parmi les 14 plantes sélectionnées par l'EMA pour usage dans les troubles cutanés et blessures superficielles, seulement 6 ont l'indication pour inflammations mineures et/ou sécheresse cutanée. Le tableau suivant récapitule les noms vernaculaires et latin, ainsi que la partie utilisée et les métabolites secondaires pouvant intervenir dans la dermatite atopique, avec l'indication qui nous intéresse ici. (59, 64)

Tableau 16 : Présentation des 6 plantes reconnues dans l'EMA utilisable dans la dermatite atopique (61)

Nom vernaculaire	Nom latin	Partie de plante	Métabolites secondaires possiblement impliqués	Indications
Avoine	<i>Avena sativa</i> L.	Fruit	Polyphénols Flavonoïdes	Inflammations mineures de la peau et aide au soins des blessures mineurs
Onagre	<i>Oenothera biennis</i> L.	Huile des graines issues des akènes	Acide gras essentiel (acide γ -linoléique)	Soulagement symptomatique des démangeaisons dans les maladies aiguës ou chroniques de la peau sèche
Hamamélis	<i>Hamamélis virginiana</i> L.	Ecorces de tige et feuilles	Tanins	Inflammations mineures et sécheresse de la peau
Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Sommité fleuri	Tanins	Inflammations mineures de la peau et aide au soins des blessures mineurs
Soucis des jardins	<i>Calendula officinalis</i> L.	Fleur et capitules florale	Triterpènes	Inflammations mineures de la peau et aide aux soins des blessures mineures

Sauge	<i>Salvia officinalis L.</i>	Feuilles	Triterpènes	Inflammations mineures de la peau et aide aux soins des blessures mineures
Fenugrec	<i>Trigonella foenum graceum L.</i>	Graines	Triterpènes	Inflammations mineures de la peau et aide aux soins des blessures mineures

Cas particulier de l'avoine

Les propriétés de l'avoine dans les maladies de peau, sont connues depuis 400 ans avant J-C. Beaucoup plus tard, à partir de 1920-1930, on recommande son utilisation sous forme de lotion, de bain émollient ou de cataplasme. Mais c'est en 2008 que sa monographie est reconnue par l'EMA, pour usage traditionnel pour inflammations mineures de la peau et aide aux soins de blessures cutanées mineures. (61)

La drogue issue de l'avoine est contenue dans la graine de son fruit. Elle contient essentiellement des polyphénols, dont l'avéanthramides, qui a des propriétés anti-oxydante, anti-irritante et anti-inflammatoire.

Cette plante va être utilisée soit sous forme de farine colloïdale, par exemple dans un bain avec pour proportion 30 à 60 g de farine pour 150 à 200 L d'eau, soit en crème émolliente avec une concentration allant jusqu'à 20 à 30 %.

Le risque de réaction de sensibilisation, est le principal effet indésirable de l'avoine qui nécessite certaines précautions pour la manipulation des produits qui en contiennent notamment chez les personnes à risque. (65)

L'avoine est au cœur de la gamme ADERMA® des laboratoires Pierre Fabre, qui a sélectionné la variété d'avoine Rhealba pour ses propriétés biologiques, morphologiques et agronomiques. Cette variété va être cultivée de manière raisonnée, et pour garantir son innocuité, les extraits vont être développés selon les mêmes critères de qualité que les molécules thérapeutiques.

Quatre extraits de l'avoine Rhealba sont utilisés dans la gamme ADERMA® :

- Extraits colloïdaux et fraction lipidique, qui présentent un intérêt dans la protection cutanée, la cicatrisation et le traitement des irritations de la peau
- L'extrait polyphénolique qui a une activité anti-inflammatoire et immunorégulatrice
- Les oligomères de protéines et de sucre qui ont une action protectrice par rapport à l'inflammation neurogène

Dans la gamme émolliente d'ADERMA® (Exomega®), c'est l'extrait polyphénolique aqueux qui va être utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Le problème majeur de l'utilisation de l'avoine sous forme d'émollient, c'est le risque potentiel d'effets indésirables et notamment de réactions d'hypersensibilités. Une étude menée en 2007 par le CHU de Bordeaux (59) auprès de 302 enfants porteurs de dermatite atopique, montre d'une part que les sensibilisations des ces enfants utilisant des émollissants à base d'avoine étaient plus importantes que celles attendues. D'autre part, le pourcentage élevé (32%) d'Atopy Patch Tests positifs chez les patients utilisateurs de crèmes à base d'avoine, contre un pourcentage nul chez les patients utilisant d'autres types de crèmes émollissantes.

Pour palier à ce risque de sensibilisation, les laboratoires Pierre Fabre ont cherché des solutions à ce problème potentiel. Tout d'abord, pour éliminer tout risque de pré-sensibilisation alimentaire, ils ont choisi de travailler sur des parties de plantes non consommées, c'est à dire la tige et les feuilles. De ce fait, les extraits présents dans la gamme ADERMA ne répondent plus à la monographie validée par l'EMA. Ces parties aériennes de la plante sont riches en saponosides stéroïdiques bidesmosidiques et en flavonoïdes, connus pour avoir des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. L'effet anti-inflammatoire des flavonoïdes issu de l'avoine Rhealba, est dû à la structure du dérivé tricine qui est semblable à celle de la quercétine, flavone connue pour ses qualités anti-inflammatoires. Ensuite il était primordial de préparer un extrait de plantule d'avoine Rhealba sans protéines détectables afin d'éviter les risques de sensibilisation lors de son application sur la peau. Pour ce faire, les chercheurs des laboratoires Pierre Fabre utilisent un procédé d'extraction organique, qui donne un filtrat sans protéines, comme le montre une étude réalisée en 2001 (65), selon laquelle l'absence de protéines a été prouvée par électrophorèse et Western Blot.

Pour assurer la sécurité du patient, la gamme de produits Exomega® de chez ADERMA® a été soumise à un programme d'évaluation de tolérance. Il s'agit d'applications répétées sur des peaux saines, irritées et des peaux atopiques de crème Exomega® émolliente, et sous pansements occlusifs. Aucune réactions d'irritations ou d'allergies n'ont été induites.

Ainsi la gamme ADERMA® présente les qualités thérapeutiques et la sécurité nécessaire à son utilisation par les patients atteints de dermatite atopique. (59, 65, 66, 67)

Les plantes riches en acide gras essentiels

Il s'agit principalement de l'onagre et de la bourrache, qu'on a vu dans la voie orale, mais qui peuvent également être utilisées en topique.

L'huile d'onagre, riche en ω -6 a fait l'objet d'études contradictoires quant à son utilisation par voie locale, mais en 2008, une révision de Stonemetz (68) présente l'onagre et ses ω -6 dont l'acide γ -linoléique, comme un des principaux agents naturellement émollient à posséder par voie topique des effets prophylactiques et traitant dans la dermatite atopique. De manière schématique, il est possible que les acides gras essentiels ω -6 jouent un rôle de « ciment » dans la peau poreuse du patient atopique. Cependant son utilisation sous forme de topique n'est pas reconnue par la monographie de l'EMA. Malgré tout, l'huile d'onagre est présente dans la gamme Exomega® d'ADERMA®.

De son côté, l'huile de bourrache se retrouve dans des crèmes émollientes ou des gels huileux lavant, tel que dans la gamme Topialyse® de chez SVR®, pour son action calmante. Elle va être utilisée dans la prévention de la sécheresse cutanée, mais ne possède pas non plus de monographie auprès de l'EMA pour cet usage.

Ces deux plantes restent sous utilisées en France, au vue des nombreuses propriétés qu'elles présentent. (59, 65, 68, 69)

Les plantes à tanins

Il existe deux groupes de tanins différents, qui vont être distingués selon leur structure et leur origine biogénétique. D'une part les tanins hydrolysables qui sont des oligo- ou polyesters de

sucres et d'un nombre variable de molécules d'acide-phénols. D'autre part les tanins condensés ou proanthocyanidol qui sont des polymères flavaniques.

Les propriétés des tanins viennent de leur affinité pour les molécules protéiques. Par voie externe, ils vont permettre une imperméabilisation des couches les plus externes de la peau, favorisant la cicatrisation cutanée, limitant les agressions extérieures et en limitant la perte de fluides, puisque les peaux atopiques ont des pertes importantes en eau. (60)

Les tanins sont également des inhibiteurs enzymatiques, puisqu'ils bloquent la 5-lipoxygénase, responsable en partie de la conversion d'acide arachidonique en eicosanoïde. Même s'ils ne bloquent pas la cycloxygénase, la synthèse de leucotriènes, de thromboxanes et de prostanoides est réduite, et par voie de conséquence l'inflammation cutanée également. (60)

L'hamamélis et le millepertuis font partie de ces plantes à tanins indiquées dans la dermatite atopique, et ont reçues la validation de leur monographie par l'EMA en 2009, pour usage traditionnel dans le traitement des inflammations mineures de la peau. (61)

Les drogues dans le millepertuis sont au niveau de la sommité fleurie, et renferment des flavonoïdes et des tanins condensés dont l'activité va être anti-inflammatoire, et des dérivés phloroglucinols, notamment l'hyperforine. Cette dernière est un dérivé prénylé du phloroglucinol, qui possède une activité bactéricide et anti-inflammatoire par inhibition enzymatique empêchant la synthèse de prostaglandine E2.

Pour l'hamamélis la drogue est renfermée dans les feuilles et dans l'écorce des tiges, et est composée de 3 à 10 % de tanins, majoritairement condensés et faiblement hydrolysables. Elle va avoir une activité bactériostatique, anti-oxydante et anti-inflammatoire grâce à l'hamamelitanin qui va inhiber la 5-lipoxygénase.

Ces deux plantes sont utilisées sous formes de teinture diluée ou non, d'extrait liquide ou de distillat. Elles sont contre-indiquées chez les enfants, pas avant 6 ans pour l'hamamélis et pas avant 12 ans pour le millepertuis.

Elles ont peu d'effets indésirables. L'hamamélis présente un risque de dermatite allergique, quelques cas ont été rapportés. Pour le millepertuis, il faut faire attention à l'exposition au soleil, ne pas l'utiliser plus d'une semaine et faire attention aux multiples risques d'interactions médicamenteuses qui existent avec cette plante.

Les plantes à tanins comportent un intérêt certain dans l'amélioration locale des symptômes de la dermatite atopique, notamment grâce à leur composante anti-inflammatoire. Il existe déjà des phytomédicaments commercialisés dans l'Union Européenne, mais qui ne sont pas disponibles en France. (60, 61)

Les plantes à triterpènes

Les triterpènes et les stéroïdes sont des métabolites secondaires, mais qui présentent une grande importance en matière de possibilité thérapeutique, du fait de la multitude de propriétés qui leur sont conférées :

- Cytostatique
- Antivirale
- Insecticide
- Anti-inflammatoire
- Molluscicides
- Analgésique

Parmi ces plantes on retrouve, le souci des jardins, la sauge et le fenugrec, dont les drogues contiennent essentiellement des flavonoïdes et des triterpènes. Ces drogues sont issues de la fleur ou du capitule floral pour le calendula, des feuilles pour la sauge et de la graine pour le fenugrec.

Ce sont leurs propriétés anti-inflammatoires qui les rendent intéressantes pour la dermatite atopique, et elles ont respectivement reçu leur monographie en 2008, 2009 et 2011 par l'EMA, pour usage traditionnel pour les inflammations mineures de la peau et les soins aux blessures mineures.

Le calendula possède aussi la propriété d'être cicatrisante. Il peut avoir l'appellation de phytomédicament si la teneur en drogue de la pommade est de 4 à 20 %. Il est contre indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans, et chez la femme enceinte et allaitante dû à l'absence d'études. Il ne présente pas d'effet indésirable, même s'il existe quelques cas d'hypersensibilités qui ont été recensés.

Il y a de nombreuses pommades à base de calendula (Homéoplasmine®, crème et pommade au calendula de chez Boiron® et Weleda ®...), mais aucun phytomédicament n'est traditionnellement indiqué dans la dermatite atopique. (60, 61, 70)

4. HOMEOPATHIE

Comme autre thérapeutique naturelle, le patient peut se tourner vers l'homéopathie. L'avantage principal de ce type de traitement, est qu'il est dépourvu de risques et ne présente pas d'effets indésirables, ce qui le rend d'autant plus attrayant aux yeux des patients.

L'homéopathie est apparue en 1795, grâce aux travaux du médecin allemand Samuel Hahnemann. Elle repose sur deux principes fondamentaux. Le principe de similitude selon lequel « tout individu malade peut être guéri par de petites doses dynamisées de la substance qui provoque à doses fortes chez l'individu sain des symptômes semblables à ceux présentés par le malade ». Plus simplement, la souche provoquant la pathologie est aussi capable de la guérir à de plus faibles dosages. Le second principe, qui est le principe d'infinitésimalité, va compléter le premier. En effet après des expériences menées sur lui même et ses proches, Hahnemann s'est rendu compte qu'il fallait utiliser des doses très faibles pour obtenir un résultat thérapeutique, c'est l'origine des dilutions successives ou déconcentrations successives.

D'autre part un autre principe peut s'ajouter, celui de globalité, car chaque prescription homéopathique est personnalisée et prend en compte le malade dans son ensemble. Lors de la mise en place d'un traitement par un médecin homéopathe, celui-ci va choisir un traitement de

fond selon le terrain afin que l'organisme retrouve son potentiel de défense. Pour cela, il va prendre en compte la constitution du malade, la diathèse c'est à dire la manière de réagir face à la maladie, le tempérament du malade, les facteurs d'apparitions de la pathologie, les facteurs d'aggravations ou d'améliorations, l'aspect des lésions et leur localisation. (71, 72)

Il est donc préférable d'orienter les patients vers un homéopathe pour une prise en charge globale de la dermatite atopique, malgré tout, le pharmacien peut lui conseiller certaines souches homéopathiques pour soulager ses symptômes.

Ce traitement symptomatique sera de huit jours en moyenne, à raison de 5 granules 3 à 4 fois par jour, généralement aux dilutions de 7 ou 9 CH.

Le choix de la souche dépendra de l'aspect des lésions et du stade de la dermatite atopique. Dans tous les cas, on peut conseiller *saponaria composée* pour drainer la peau et éliminer les toxines.

Dans le cas de lésions erythémateuses, où l'inflammation domine, on pourra donner soit *Belladonna* lorsque les plaques seront rouges, douloureuses et chaudes, soit *Apis Melifica* si celles si sont œdémateuses, plutôt rouge rosée, accompagnées de prurit amélioré par le froid.

Si l'aspect vésiculeux domine, on prendra *rhus toxicodendron* dans le cas de vésicules à liquide transparent entourées de zones inflammées avec démangeaisons intenses calmées par le chaud, ou *cantharis* pour des vésicules plus grandes entourées de peau saine.

Si les lésions sont suintantes avec notamment un liquide épais et jaunâtre, on conseillera le *graphites*.

En cas d'apparition d'éruption croûteuse avec des ulcérations purulentes et des croûtes blanchâtres à brunâtres, le *mezerum* est indiqué.

Lors de la phase sèche et squameuse de la dermatite atopique, le patient peut prendre *Arsenicum album* pour une desquamation avec de petites squames, ou *arsenicum iodatum* si les plaques sont plus larges. (59, 71, 72)

L'homéopathie n'est donc pas dénuée d'intérêt dans le traitement de la dermatite atopique, notamment comme traitement adjuvant quant à la symptomatique. Il faut tout de même que les professionnels de santé restent vigilents et rappellent l'importance du traitement allopathique,

face à des patients qui cherchent à minimiser les risques des traitements, quitte à toujours ressentir prurit et douleurs.

En effet aucunes données scientifiques validées ne permettent d'évaluer cette pratique et de la considérer comme réellement efficace dans le traitement de la dermatite atopique. Une étude allemande menée en 2012 sur 60 patients, montre qu'il n'y a aucune différence significative entre le groupe prenant de l'homéopathie et celui sous placebo. (52, 71, 72)

5. HERBES CHINOISES

Les bases théoriques de la médecine traditionnelle chinoise remontent à près de 4000 ans. Elle a pour but de rétablir l'équilibre de l'organisme en régularisant les énergies dans telle fonction ou à tel endroit du corps. Elle est divisée en quatre branches, les manipulations externes, l'exercice interne, l'exercice externe et la pharmacopée. C'est cette dernière qui va nous intéresser pour le traitement de la dermatite atopique. Contrairement à son homologue française, la pharmacopée chinoise est très variée puisqu'elle englobe le règne animal, végétal et minéral. Elle n'est pas utilisable en France car elle ne respecte pas le principe d'identification, et le principe d'essai, qui vise à tester les plantes avant de les mettre sur le marché français.

Ces mélanges d'herbes chinoises ne peuvent pas être délivrés en France car les plantes utilisées en médecine chinoise ne sont pas inscrites à la Pharmacopée Française, et les mélanges contiennent plus de 10 plantes qui est la limite autorisée en France.

Elles sont prises sous forme de décoction. Les herbes sont réduites en poudre, puis infusées dans l'eau bouillante.

Ces herbes chinoises n'étant pas délivrables en France, les patients peuvent aller sur internet pour les trouver, au risque de ne pas avoir l'assurance de consommer ce qu'ils ont commandé. (64, 73, 4)

Dans les années 1990 Sheehan (76) a conduit deux études RCT sur les plantes médicinales chinoises afin de démontrer leur efficacité sur la dermatite atopique, chez l'adulte et chez

l'enfant. Pour cela il a mis au point un mélange de 10 plantes communément utilisées en médecines chinoises contre l'eczéma, avec l'aide d'un herboriste chinois à Londres. Les sachets de mélange actif, le Zémaphyte (Phytopharma, UK) comprenait donc 10 plantes :

- *Ledebourilla sesloides* (racine)
- *Potentilla chinensis* (herbe)
- *Clematis armandii* (tige)
- *Rehmannia glutinose* (racine)
- *Paoenia lactiflora* (racine)
- *Lophaterum gracile* (herbe)
- *Dictamnus dasycarpus* (écorce de la tige)
- *Tribulus terrestris* (fruit)
- *Glycyrrhiza uralensis* (racine)
- *Schizonepeta tenuifolia* (épi)

Parmi cette dizaine de plantes, seulement deux, *Poenia lactiflora* et *Glycyrrhiza uralensis*, font partie de la liste A de la Pharmacopée Française.

Le mode d'action de ce mélange est mal connu, mais il semble avoir une action anti-inflammatoire et immunosuppressive.

L'étude du Zémaphyte se fait contre placebo, avec une posologie de 2 à 4 sachets en une prise par jour pendant 8 semaines, suivi de 4 semaines de sevrage avec passage à 2 fois par semaine. Les facteurs d'évaluation sont la réduction de l'érythème et l'altération de la surface cutanée. Il en ressort que les résultats sont bénéfiques pour les patients sous Zémaphyte par rapport à ceux sous placebo, comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 17. : Présentation des essais cliniques randomisés et contrôlés (selon la technique du cross-over) des plantes médicinales chinoises sur l'eczéma (4)

Premier auteur	Echantillon	Interventions sur échantillon	Données observées	Résultats
Sheehan (1992) (133)	37 enfants porteurs de DA non exsudative	2,3 ou 4 Sachets du mélange actif ou placebo après décoction à prendre une fois par jour pendant 8 semaines puis 4 semaines de sevrage	Score clinique s'intéressant à deux items : l'érythème et altérations de la surface cutanée ⁽¹⁾	Le pourcentage moyen de réduction de l'érythème et des altérations de la surface cutanée était significativement plus grand dans la période de prise du mélange actif (51 %/6 % et 63,1 %/6,2 % respectivement)
Sheehan (1992) (134)	31 adultes porteurs de DA réfractaire non exsudative			Le pourcentage de changement d'état des données entre la fin de la période de prise du placebo et celle du mélange actif était de 46 % pour l'érythème et 49 % pour les dommages causés à la surface cutanée

⁽¹⁾ altérations de la surface cutanée : œdème, vésicules, lichénification.

Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de ces études, car elles présentent de nombreux biais.

De plus, même si le nombre d'effets indésirables est faible, les quelques cas qui sont apparus sont graves, avec 3 cas d'hépatites dont une mortelle, un cas de cardiomyopathie dilatée sévère et un cas d'atteinte rénale. Il y a un manque important de données disponibles sur la tolérance des ces herbes, qui nous oblige à la plus grande prudence. (74, 75, 76, 77)

Plusieurs études ont en effet fait la démonstration de leur efficacité, mais il est difficile d'énoncer un « usage bien établi » de ces herbes chinoises à cause des problèmes de sécurité et de qualité, étant donné qu'on ne connaît pas leur composition précise, et du risque d'effets indésirables graves.

6. ACUPUNCTURE

L'acupuncture fait partie de ces médecines alternatives que les patients recherchent car présentant moins de risque selon eux.

Cependant aucune donnée dans la littérature ne prouve son efficacité. Il n'existe que des exposés de cas sans méthodologie acceptable.

De plus la technique d'acupuncture la plus commune utilise des aiguilles filiformes non applicable chez l'enfant à cause d'une mauvaise acceptabilité (douleurs, effets indésirables ...)

Il est aussi important de signaler, que contrairement à ce que pense la plupart des patients qui la considère comme une pratique sans risque, de nombreux écrits médicaux rapportent des observations d'effets indésirables parfois graves (infections, pneumothorax, tamponnade...)

En l'absence de preuve de l'intérêt de cette pratique dans le traitement de la dermatite atopique, il est difficile d'envisager de la recommander à nos patients.

C'est pour cela que nous ne développeront pas davantage cette partie, de même que toutes autres méthodes alternatives tel que le magnétisme par exemple. (4, 52)

D. PSYCHODERMATOLOGIE ET ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT

1. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE ET GESTION DU STRESS

La psychodermatologie traite de la relation entre la dermatologie et la psychiatrie. Elle propose une approche psychosomatique spécifique aux affections de la peau, puisque 30 à 40% des patients atteints de maladies dermatologiques seraient en souffrance psychologique, car ces

maladies peuvent être « affichantes » pour le malade d'un point de vue social. Elle va aborder les troubles dermatologiques provoqués ou aggravés par des troubles psychiques, ou inversement, des symptômes psychiques provoqués par des troubles cutanés. (78, 79)

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle, comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes (Partie I), dont le stress est l'un des facteurs.

Le stress est défini comme étant à la fois, les agressions elles-mêmes quelles qu'en soient leur nature, et la réponse de l'organisme à ces agressions. Dans le cadre de l'eczéma atopique, c'est généralement le stress émotionnel (anxiété, conflits, difficultés personnelles, professionnelles ou familiales) qui est en cause, et responsable soit du déclenchement de nouvelles poussées, soit de l'aggravation de celles-ci, soit même de l'apparition de la maladie. Ce facteur stress peut être plus ou moins important selon la personnalité du patient. Il existe donc un cercle vicieux entre les signes cliniques de la dermatite atopique et le stress psychologique.

D'un point de vue mécanique, le stress entraîne une dégranulation des mastocytes, induisant une libération d'histamine qui après activation du CRH (corticotropin-releasing hormone) va entraîner une vasodilatation et du prurit. Il augmenterait aussi les réactions d'hypersensibilités aux haptènes de contact par altération de la barrière cutanée. (78, 79)

La dermatite atopique rentre parfaitement dans le cadre de la psychodermatologie puisqu'elle est à la fois influencée par les troubles psychiques, et responsable de ces troubles, comme le montre l'étude de Save-Pédebos et al. (81) réalisée en 2013. Cette étude mesure l'aléxithymie, c'est à dire l'incapacité ou la difficulté du patient à verbaliser ses émotions, et à les distinguer de ses sensations corporelles. Elle est menée chez 25 sujets de 20 à 60 ans, hommes et femmes. L'échelle de mesure utilisée est l'échelle TAS 20 (échelle d'aléxithymie de Toronto) qui révèle un résultat assez élevé avec une prévalence de 44% (élevée si > 56%). Cela montre bien que les sujets présentant une dermatite atopique sont plus fréquemment atteints d'aléxithymie, ce qui participe au maintien de l'eczéma et aux décharges somatiques lors de tensions émotionnelles. (81)

Au vue des ces études et de l'impact de ces maladies de peaux sur la vie sociale et la santé psychologique du patient, il paraît intéressant d'associer aux traitements médicamenteux classiques une prise en charge psychologique.

Pour évaluer la nécessité d'une psychothérapie ou d'une prise en charge éducative, le médecin devra avoir une approche psychosomatique prenant en compte la dimension personnelle et environnementale du patient. Il pourra aussi s'aider d'un questionnaire à 6 questions qui orientera sa décision :

- Sommes-nous dans une situation où il existe une affection psychiatrique ou psychopathologique nécessitant une orientation spécialisée rapide ?
- Le patient est-il conscient de sa souffrance psychologique ?
- Le patient est-il prêt à s'engager dans un travail psychique ?
- Quelles sont les ressources du patient ?
- Quels praticiens peuvent répondre à cette démarche et lui permettre de mobiliser ses ressources ?
- Comment annoncer, préparer et accompagner le patient dans cette démarche ?

S'en suivra l'orientation du patient vers un psychologue ou psychiatre si besoin est.

Il existe plusieurs formes de thérapies qui peuvent être proposées au patient pour l'accompagner:

- Psychothérapie de soutien
- Les groupes de paroles et de soutiens qui peuvent permettre au patient de faire face à l'impact psychosocial de sa maladie
- Les thérapies cognitivo-comportementales axées sur l'image et l'estime de soi
- L'hypnose
- La relaxation et la gestion du stress
- L'éducation thérapeutique que nous développerons plus loin

Il y a aussi la possibilité de la mise en place d'un traitement médicamenteux à base d'antidépresseur, généralement des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, et/ou d'anxiolytique, comme les benzodiazépines, dans le cas de dépression ou d'anxiété importante

liées à la maladie, qui entraînent un risque de non adhérence et de mauvaise observation du traitement par le patient. (78, 82)

Le pharmacien et son équipe peuvent aussi jouer un rôle non négligeable en apportant des conseils au malade pour gérer son stress.

Il peut lui proposer un traitement à base d'oligothérapie, avec notamment le magnésium comme oligoélément principal, de par son rôle de stabilisateur des membranes neuromusculaires.

Au niveau de la phytothérapie certaines plantes sont aussi connues pour diminuer le stress et l'anxiété comme :

- L'aubépine qui va calmer les palpitations et la sensation de boule dans la gorge
- La mélisse et la passiflore pour leurs propriétés sédatives et relaxantes
- La valériane qui est aussi sédative avec en plus une activité antispasmodique notamment pour les maux de ventre liés au stress
- Le rhodiola qui a des propriétés adaptogènes et relaxantes

Ces plantes peuvent être consommées individuellement ou sous forme d'association : Euphytose®, Tranquital®, Cardiacalm®, Spasmine®...

Les souches homéopathiques peuvent aussi être utilisées dans la gestion du stress et de l'anxiété, et seront choisis selon différents critères comme les sensations ressenties, les causes ou les conséquences. Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous, et la posologie est de 3 granules au moment de la crise puis tous les heures, et seront espacées dès l'amélioration des symptômes.

Tableau 18 : Souches homéopathiques utilisées dans la gestions su stress et de l'anxiété (78)

Selon la cause	Souches à utiliser	Dilutions appropriées
Anxiété d'anticipation (appréhension d'un évènement)	<i>Argentum nitricum</i>	9 CH
Angoisse suite à une frayeur	<i>Aconitum napellus</i>	9 CH
Anxiété suite à un chagrin ou une contrariété	<i>Ignatia amara</i>	9 CH
Selon les modalités	Souches à utiliser	Dilutions appropriées
Aggravation dans les moments de solitude	<i>Arsenicum album</i>	9 CH
Aggravation pendant la nuit	<i>Arsenicum album</i>	9 CH
Aggravation en cas de cauchemars	<i>Stramonium</i>	9 CH
Aggravation à la tombée de la nuit	<i>Phosphorus</i>	9 CH
Amélioration en mangeant	<i>Anacardium orientale</i>	9 CH
Amélioration par la compagnie	<i>Phosphorus</i>	9 CH
Selon les sensations	Souches à utiliser	Dilutions appropriées
Sensation de boule à la gorge	<i>Ignatia amara</i>	9 CH
Sensation de mort imminente	<i>Aconitum napellus</i>	9CH
Sensation de gêne au niveau de l'estomac	<i>Kalium carbonicum</i>	9 CH
Selon les conséquences	Souches à utiliser	Dilutions appropriées
Palpitations	<i>Aconitum napellus</i>	9 CH
Tics	<i>Agaricus</i>	9 CH
Vertiges, déséquilibre, claustrophobie	<i>Argentum nitricum</i>	9 CH
Agitation incessante	<i>Arsenicum album</i>	9 CH
Tremblement	<i>Gelsemium</i>	9 CH
Bégaiement	<i>Stramonium</i>	9 CH
Sueurs froides	<i>Veratrum album</i>	9 CH

Elles existent aussi sous forme de complexes : Sédatif PC®, Zénalia®, Biomag®...

Les huiles essentielles peuvent aussi être indiquées dans cette situation, et utilisées de différentes façons :

- En diffusion atmosphérique : essence de mandarinier + H.E. Listée citronnée + H.E. Lavandin super pendant 15 minutes, ¼ d'heure avant le coucher
- Par voie cutanée : essence de mandarinier + H.E. de Marjolaine à coquille + H.E. Camomille noble + H.v. Noyaux d'abricot. Application de quelques gouttes du mélange au niveau de la face interne des poignets pour inhalation, au niveau du plexus solaire, ou en massage paravertébrale
- Par voie orale sur un comprimé neutre : H.E. Marjolaine à coquille + H.E. Lavandin super + H.E. Mandarinier + H.E. Lemongrass + H.E. Verveine citronnée, à raison de 1 comprimé 2 à 3 fois par jour avant le repas si besoin.

Les synergies citées ci-dessus ne sont que des exemples non exhaustifs, il en existe d'autres puisque comme pour l'homéopathie, les huiles essentielles prennent en considérations un grand nombre de facteurs inhérents au patient et à la situation qu'il vit. (83, 84, 85, 86)

2. EDUCATION THERAPEUTIQUE ET ECOLE DE L'ATOPIE

a) Qu'est ce que c'est ?

L'Education Thérapeutique se définit selon l'OMS comme « un processus intégré aux soins qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients en les aidants à s'autonomiser, à acquérir et à conserver des compétences afin de les aider à vivre de manière optimale leur maladie ».

Elle a démontré son efficacité dans les maladies chroniques tels que le diabète, l'asthme, les maladies cardiovasculaires, en améliorant la morbidité, la qualité de vie des patients et le coût de la prise en charge.

La dermatite atopique est donc une affection dermatologique chronique et affichante puisque les lésions sont visibles et peuvent avoir un retentissement important sur l'estime de soi. De plus elle présente de nombreux échecs thérapeutiques dont les principales raisons sont la faible observance et la mauvaise assimilation des informations fournies par les professionnels de santé rencontrés par le patient et/ou ses parents. Plusieurs causes à cette mauvaise observance peuvent être évoqué :

- L'épuisement de la motivation des parents ou des patients eux-mêmes face à la chronicité des poussées
- La complexité du traitement
- La corticophobie des patients et des soignants
- Les effets secondaires de certains traitements
- Les échecs thérapeutiques et le coût des traitements
- L'insuffisance d'informations ou au contraire la surinformation basée sur des données contradictoires

Par ailleurs les régimes d'éviction et le recours aux médecines parallèles sont des attitudes qui nuisent souvent à l'efficacité des traitements, lorsque trop d'importance leur est accordée.

L'éducation thérapeutique va avoir pour but d'éduquer le patient et/ou ses parents sur la maladie et sa prise en charge. Au départ elle était réalisée de manière informelle au sein du service immuno-allergologie de l'hôpital, mais il s'agissait simplement d'informations délivrées au malade. Par la suite elle va être formalisée par la création de programme éducatif, comme ça a été le cas au sein du CHU de Lyon avec l'apparition, et la validation par l'ARS en janvier 2011, du programme TPA CAP, programme thérapeutique d'accompagnement dans les affections chroniques et allergique de la peau, qui va organiser l'accompagnement du patient tout au long de son parcours de soin par une équipe soignante pluridisciplinaire. (87, 88)

En 2004, le Groupe d'Education Thérapeutique (GET) de la Société Française de Dermatologie à rédiger un référentiel commun d'éducation thérapeutique, afin de définir les compétences attendues pour chaque malade en fonction de l'âge. On distingue donc quatre tranches d'âges :

les enfants de moins de 5 ans, les enfants de 6 à 10 ans, les parents des enfants de moins de 5 ans et le dernier groupe englobant les préadolescents, les adolescents et les adultes.

Ce référentiel est centré sur les compétences que les malades devraient acquérir et utiliser pour gérer au mieux leur maladie et leur traitement. Elles sont regroupées dans les tableaux ci-dessous en fonction de chaque groupe d'âge. Il ne s'agit pas d'exiger pour chaque malade l'ensemble des compétences listées dans ce travail, mais de mettre à disposition des soignants un référentiel permettant de choisir les points à travailler. Ce document permet également d'harmoniser les pratiques au sein des différentes équipes d'éducation thérapeutique. (cf annexes 1 à 4) (87, 88, 89)

b) Démarche et programme éducatif

Le programme éducatif va être mené par une équipe pluridisciplinaire comprenant des dermatologues, des médecins spécialistes de l'éducation thérapeutique, des infirmières et des psychologues. Toute l'équipe soignante doit avoir suivi une formation pédagogique au sein de l'IPCCEM (Institut pour le développement de l'éducation thérapeutique), organisme autorisé à former les professionnels de santé à l'éducation thérapeutique.

Cette démarche est structurée en quatre phases :

- Le diagnostic éducatif
- Choix des objectifs pédagogiques
- Transfert de compétences et connaissances
- Evaluation de l'acquisition des compétences

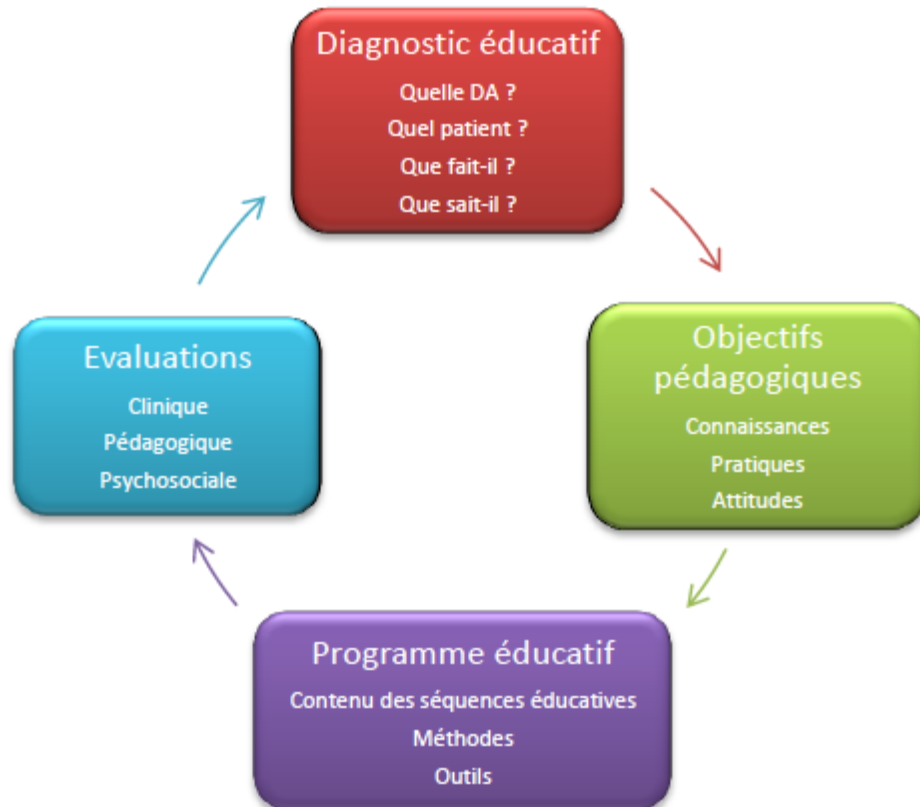


Figure 21 : Mises-en œuvre d'une démarche éducative (87)

La première étape est donc le diagnostic éducatif qui va permettre d'évaluer les besoins du malade en terme de connaissances, de compétences et de croyances. Elle est basée sur un entretien initial individuel d'1h15, réalisé par un médecin et dans l'idéal un binôme médecin-infirmier. Le soignant va tenter par le dialogue avec le patient et/ou ses parents, et à l'aide de supports (guide de questions, SCORAD...), d'évaluer la gravité de la maladie et son impact sur la vie au quotidien, d'évoquer les difficultés, les points forts et faibles du patient, et de faire un état des lieux de ses connaissances et compétences.

Une fois le diagnostic éducatif établi, il va falloir déterminer les objectifs éducatifs à réaliser. Pour ce faire, un contrat de soin (ou éducatif), peut être mis en place entre le soignant et le patient. Il va permettre de planifier une progression d'apprentissage par l'intermédiaire d'objectifs à la portée de chaque tranche d'âge. Ce contrat permet au patient d'acquérir des connaissances et

des compétences sur un ou plusieurs points précis, étape par étape, pour devenir autonome. Par exemple, accepter de mettre sa crème tout seul pour un grand enfant, accepter d'appliquer quotidiennement la ou les crèmes prescrites sur une durée déterminée pour un adolescent... Il existe un cahier éducatif de suivi, contenant des informations pratiques et des feuillets personnels liés aux réponses du patient, qui va aider ce dernier à se rappeler les objectifs pédagogiques fixés pendant l'entretien.

La troisième étape consiste en le transfert des compétences qui fait appel à différents moyens pédagogiques : mises en situation, démonstrations pratiques, ateliers collectifs...

Enfin la dernière étape consiste à l'évaluation des progrès lors des rendez-vous les mois suivants. Lors de ces entretiens ultérieurs, l'équipe soignante va s'attacher à mesurer l'évolution de la sévérité de la maladie (SCORAD, PO-SCORAD ...), l'adhésion du patient, l'amélioration de la qualité de vie. Il existe des grilles d'évaluation, comme celle ci-dessous, pour aider à l'évaluation des objectifs. Evidemment, le contenu du contrat peut évoluer en fonction des résultats obtenus aux différents entretiens.

Tableau 19 : Exemple de grille simplifiée d'évaluation des compétences de malades. (89)

Compétence	Niveau d'acquisition
Nommer la maladie	Acquis non acquis 0 _____ 10
Expliquer l'eczéma	Acquis non acquis 0 _____ 10
Reconnaître les différentes lésions	Acquis non acquis 0 _____ 10
Connaître et savoir utiliser les émoullients	Acquis non acquis 0 _____ 10
Connaître et savoir utiliser les dermocorticoïdes	Acquis non acquis 0 _____ 10
Exprimer ses craintes vis-à-vis des dermocorticoïdes	Acquis non acquis 0 _____ 10
Connaître et savoir utiliser le tacrolimus	Acquis non acquis 0 _____ 10
Adapter ses soins d'hygiène , son habillement	Acquis non acquis 0 _____ 10
Adapter son environnement	Acquis non acquis 0 _____ 10
Savoir gérer les démangeaisons	Acquis non acquis 0 _____ 10
Savoir gérer les troubles du sommeil	Acquis non acquis 0 _____ 10
Reconnaître les situations à risque : herpès, allergie...	Acquis non acquis 0 _____ 10
Savoir s'adapter à des conditions particulières : vacances, piscine...	Acquis non acquis 0 _____ 10
Savoir exprimer ses difficultés, ses émotions, appeler à l'aide	Acquis non acquis 0 _____ 10

L'éducation thérapeutique n'est donc pas juste de simples conseils ou informations, c'est un véritable partage de qualités et de compétences entre le malade et l'équipe soignante, et qui prend en compte le patient dans sa globalité, puisqu'elle est basée sur l'écoute du vécu et des impressions du malade. (87, 89)

c) L'exemple des écoles de l'atopie

Les écoles de l'atopie sont l'exemple même de la mise en place de l'éducation thérapeutique pour la dermatite atopique. Elles vont être avant tout un lieu d'écoute et d'échanges autant pour les parents que pour les enfants.

Elles doivent avant toutes choses répondre à quelques impératifs :

- Une population ciblée. En théorie tous les patients atopiques sont concernés, mais en pratique, il y a une forte prévalence de formes bénignes, ce qui entraîne une sélection des patients. Seuls les patients en échec thérapeutiques, ou avec un score de gravité élevé, ou en souffrance importante dont la qualité de vie est perturbée, sont concernés.
- Une qualification éducative de l'équipe avec des compétences partagées. Tous les soignants impliqués doivent avoir suivi une formation pédagogie spécifique à l'éducation thérapeutique, autorisée par l'ARS.
- L'utilisation d'un référentiel de bonnes pratiques disponible auprès du GET de la Société française de Dermatologie
- Le développement de norme d'évaluation : scores cliniques, index de qualité de vie, échelle de douleur, modèle de sommeil, évaluation du prurit qui sont à la disposition des praticiens auprès du GET.

Par la suite elles vont reprendre les étapes de l'éducation thérapeutique, avec un entretien initial avec le patient, permettant d'établir le diagnostic éducatif et le contrat de soin définissant les objectifs pédagogiques à atteindre. (87, 90, 91)

Le transfert des compétences va se faire par l'intermédiaire d'ateliers à thèmes. Ils sont réalisés par petits groupes définis selon les âges, animés par un couple d'experts pendant 2 heures. Ils se déroulent comme un échange interactif à partir d'une mise en situation initiale ciblée sur le thème abordé. Des outils pédagogiques peuvent aussi être employés pour aider le patient dans la compréhension des mécanismes de la maladie mais aussi dans l'acquisition des compétences

pour gérer la maladie. En fonction de l'âge du patient on utilise des outils différents : visuels de la peau, questionnaires illustrés, jeux questions/réponses, coloriage... (91)

On va prendre l'exemple d'atelier mené au sein de l'école de l'atopie du CHU de l'Hôtel de Dieu de Nantes, avec un groupe de préadolescent de 9 à 12 ans.

La première séance a lieu en janvier 2006 et l'équipe soignante comprend une dermatologue, une infirmière, une psychologue, une plasticienne et un ingénieur santé. La première séance va permettre de mettre en place un climat de confiance entre les soignants et les enfants. Pour cela, il va leur être demandé de réaliser une mue de serpent individuellement, et un serpent collectivement. Le choix de la peau de serpent a été faite par analogie avec la peau eczémateuse. Cette première activité a permis de mettre les enfants à l'aise. Vient ensuite le temps de parole et d'échange grâce au jeu du « bâton magique ». Un cercle est matérialisé au sol par une corde, et tous les enfants et soignants sont assis à l'intérieur de ce cercle. Ainsi, tout ce qui est dit dans le cercle ne doit pas en sortir. Chaque enfant peut s'il le souhaite s'exprimer sereinement et en toute confiance sur les sujets qui le touchent intimement, à partir du moment où il détient le « bâton magique ». L'évocation de leur maladie est facilitée : « on se moque de moi à l'école », « je n'aime pas mettre mon traitement » ... A la fin de la séance l'équipe encadrante va réaliser un bilan et déterminer les axes qui seront à travailler dans les séances ultérieures.

Ainsi lors de la deuxième séance qui a eu lieu en février 2006, l'objectif était de savoir expliquer sa maladie à son entourage et à l'école, et arrêter de se gratter.

Pour apprendre aux enfants à s'expliquer sur leur maladie, un atelier théâtre a été mis en place. A l'aide de marionnettes ils vont être mis en situation de manière indirecte, et tenter de trouver une réponse aux agressions et aux questions auxquelles ils peuvent être confrontés. Comme par exemple que répondre quand on se moque de leur peau, l'équipe soignante propose comme type de réponse « *que ce n'est pas une maladie grave, qu'elle n'est pas contagieuse et que ça peut arriver à tout le monde* ».

Il est aussi important lors de ces ateliers de vérifier que les enfants savent appliquer leur traitement, afin qu'ils deviennent autonomes, car ils sont le point central de la thérapie.

Cela passe par une question toute simple : « *Montrez-moi comment vous mettez votre traitement à la maison ?* » S'en suit les ateliers pommadages avec tests des crèmes et pommades que peuvent utiliser les enfants.

Ces écoles de l'atopie sont généralement dans les hôpitaux où on trouve les cas sévères de dermatite atopique. Mais il est important de développer un nouveau réseau de soignants incluant les praticiens libéraux et les soignants du privé. Ainsi, certain laboratoire cosmétique, tel que La Roche Posay ont mis en place sur leur site internet une page spécifique à l'éducation thérapeutique des patients atopique : « Familles Lipikar », qui proposent des informations sur la pathologie, des forums, des témoignages sous forme de vidéos... Tout cela dans un but d'accompagnement du patient. (91)

d) Application à l'officine

A l'officine un entretien d'éducation thérapeutique peut également être réalisé. Il doit s'agir d'une démarche répondant à un programme éducatif tel qu'il est présent dans les écoles de l'atopie. Il peut être réalisé sous forme de plusieurs consultations sur un temps limité et ciblé sur les trois axes principaux : sévérité et répercussion de la maladie sur la qualité de vie, vécu thérapeutique antérieur et problème d'observance. L'idéal serait que ce type d'entretien s'intègre dans le réseau réunissant école de l'atopie, dermatologues libéraux, pharmaciens et infirmiers.

L'organisation de ces réseaux de soins relève des dynamiques institutionnelles propres à chaque région, et le développement de l'éducation thérapeutique passe par la contractualisation de partenariat.

C'est une démarche qui est tout à fait possible et intéressante à développer au sein des officines, notamment grâce à la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) de 2009 qui renforce le rôle des pharmaciens en leur confiant de nouvelles missions. (87)

Partie III. LES PROBIOTIQUES ET LEUR INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

A. COMPRENDRE LES PROBIOTIQUES

1. HISTOIRE ET DEFINITIONS

L'utilisation des bactéries à des fins curatives a débuté au début du XXème siècle grâce aux travaux de deux scientifiques.

Le premier, Elie Metchnikoff est un scientifique russe, professeur à l'Institut Pasteur de Paris et lauréat du Nobel, qui a émis comme postulat que les bactéries lactiques offrent un bénéfice pour la santé, conduisant à une plus grande longévité. Il estime que « l'auto-intoxication intestinale » et le vieillissement qui en résulte peut-être éviter en modifiant la flore microbienne intestinale, par exemple par substitution de *Clostridium* par des microbes utiles. Il va ainsi développer un régime alimentaire à base de lait fermenté par des bactéries qu'il appela « *bacille bulgare* ».

Le second, Henri Tissier, un pédiatre français, a réussi en 1899 à isoler une bifidocatéerie chez un enfant nourrit au sein, et a remarqué que ces bactéries bifides étaient présentes en plus grande quantité dans les selles des enfants ne souffrant pas de diarrhées. Il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Il eut alors l'idée de remplacer les bactéries protéolytiques responsables des diarrhées par cette bactérie pour rétablir l'équilibre de la flore intestinale. (92, 93, 94)

En 1917, avant la découverte de la pénicilline par le Professeur Fleming, le professeur allemand Alfred Nissle a réussi à isoler une souche d'*Escherichia coli* chez un soldat qui n'a pas développé d'entérocolite lors de l'épidémie de shigellose. C'est une des rares preuves et exemples de probiotique qui n'est pas une bactérie lactique. (93)

Le terme « probiotique » issu du grec « *pros* » et « *bios* » qui signifie « pour la vie », fut utilisé pour la première fois en 1965 par Lilly et Stiwell, et il désigne par opposition aux antibiotiques, « les substances produites par les micro-organismes et qui favoriseraient la croissance d'autres micro-organismes ». En 1974, Parker modifie cette définition pour y inclure les micro-organismes et les métabolites microbiens produits. Selon lui les probiotiques sont « des organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore ». En 1989, Roy Fuller souligne l'importance du caractère vivant des probiotiques et de son « effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal ». Cette nouvelle définition montre la nature microbienne des probiotiques. Cela aboutit à une définition plus large adoptée en 2001 par l'OMS qui considère le probiotique comme « un micro-organisme vivant qui lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, a un effet positif sur la santé qui va au-delà des effets nutritionnels conventionnels ». (94, 93, 92)

Cette définition regroupe entre autre les propriétés que doit posséder un probiotique pour être défini comme tel : (92, 95)

- Etre vivant
- Etre non toxique, c'est à dire sécurisé pour l'usage prévu
- Avoir un effet clinique bénéfique démontré par des études sur l'homme
- Conditionné à un dosage approprié jusqu'à péremption
- Ne pas être sensible aux antibiotiques
- Ne pas être dégradé par la digestion

La définition fait aussi état d'une notion de dose, car le probiotique doit être en quantité suffisante pour apporter un effet bénéfique sur la santé. Il est important de souligner que les doses vont varier selon les souches. Beaucoup de produits vendus sans ordonnance proposent un dosage aux alentours de 1 à 10 billions UFC/doses (UFC : unité formant colonie). Mais pour certaines souches l'efficacité sera effective à des dosages plus élevés ou plus faibles. Par exemple *Bifidobacterium infantis* s'est révélé efficace pour soulager les symptômes du syndrome de l'intestin irritable pour des doses à 100 millions UFC/jour, alors que dans certaines études le produit testé contenant cette souche propose un dosage à 300-450 billion UFC trois fois par jour.

Il est difficile d'établir un dosage général pour tous les probiotiques, car il faut s'appuyer sur des études sur l'humain ayant prouvé leur bénéfice.

Cependant, selon un avis de l'Afsa (Autorité Européenne de sécurité des aliments) en février 2005, il faudrait un apport moyen de 10^9 à 10^{11} UFC/jour pour que la souche puisse survivre lors du passage dans l'estomac, et se développer dans l'intestin. (94)

Les probiotiques pourront être ingérés dans différents produits : médicaments, aliments, compléments alimentaire.

Les probiotiques sont donc des microbes vivants, et on distingue quatre groupes de micro-organismes :

- Les *Lactobacillus*
- Les *Bifidobacterium*
- Les levures qui proviennent de la souche *Saccharomyces cerevisiae*
- Et d'autres souches telles que *E. coli* ou *Bacillus*

Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les plus communément utilisées comme probiotique.

Tableau 20 : Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (93)

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuterii</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. addlescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

Il existe donc un grand nombre de souches de probiotiques différentes, dont chacune présente des effets différents. Il est donc important de choisir le bon type de probiotique et la bonne dose, en fonction des symptômes qui doivent être soulager. (94, 93)

2. DIFFERENCIATION PREBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES

Comme on vient de le voir les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui ont un effet positif sur la santé par action au niveau de l'intestin.

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non digestibles, constituées essentiellement de polysaccharides, qui nourrissent un groupe sélectif de micro-organismes vivants dans l'intestin. Ils vont ainsi stimuler la croissance des bactéries à effet positifs, comme les probiotiques.

A la différence des probiotiques, la plupart sont utilisés comme ingrédients alimentaires dans la fabrication de biscuits, de céréales, de chocolat, de pâte à tartiner...

Les prébiotiques les plus communs sont :

- L'oligofructose
- Inuline
- Galacto-oligosaccharide
- Lactulose

On va donc les retrouver dans l'alimentation, ainsi par exemple l'oligofructose se trouve naturellement dans le blé, le miel, les oignons, les bananes, l'ail et les poireaux.

Les symbiotiques sont des produits qui contiennent à la fois des prébiotiques et des probiotiques. Ces derniers sont en symbiose lorsqu'il existe une combinaison appropriée entre eux.

C'est leur « entente », que l'on peut résumer selon le schéma ci-dessous, qui va apporter un effet positif sur la santé. (94, 96)

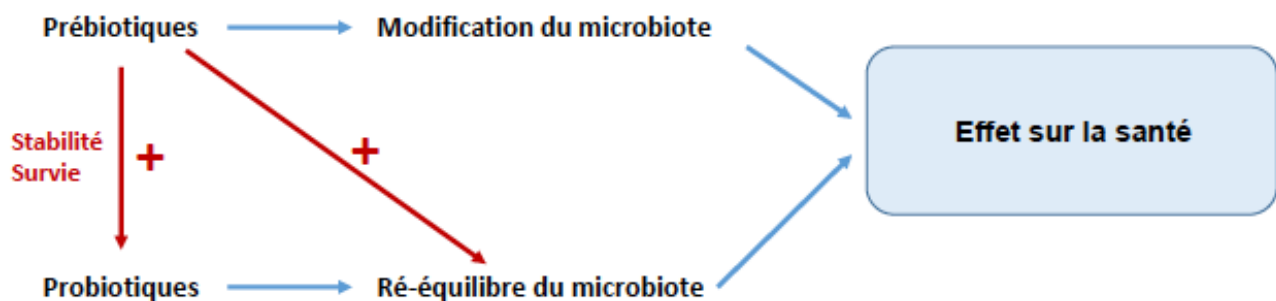


Figure22 : Symbiose entre pré- et probiotique (96)

3. CLASSIFICATION DES PROBIOTIQUES ET REGLEMENTATION

Pour rappel, la classification est l'arrangement des organismes en groupes taxonomiques (taxons) sur la base des similitudes ou des rapports. La nomenclature est l'attribution de noms aux taxons selon certaines règles. Et l'identification consiste à déterminer quel nouvel isolat appartient à un des taxons déjà établit et nommé.

Les probiotiques sont nommés selon le Code international de Nomenclature. Ils vont donc être identifié par son genre, son espèce et par des caractères alphanumériques.

Exemple : *Lactobacillus casei* DN-114001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Cependant il n'y a pas de réglementation marketing pour les noms commerciaux.

L'étiquetage des probiotiques est obligatoire. Sur l'étiquette, doit apparaître la liste de l'ensemble des micro-organismes bactériens contenus, et ils doivent être clairement identifiés, d'où l'intérêt d'une nomenclature reconnue et acceptée par la communauté scientifique. Doit également être indiqué la concentration viable de chaque probiotique jusqu'à la fin de la durée de conservation. (92, 94)

Les observations de Tissier et Metchnikoff étaient si attrayante, qu'une exploitation commerciale a rapidement suivi leurs travaux, mais les résultats n'étaient pas toujours positifs et les observations anecdotiques. Le concept des probiotiques a donc été considéré comme scientifiquement non démontré, et ils ont suscité peu d'intérêt pendant des décennies.

Mais ces vingt dernières années les recherches sur les probiotiques ont fait des progrès considérables notamment en ce qui concerne la sélection et la caractérisation des cultures, et dans la justification des allégations santé liées leur consommation.

D'un point de vue réglementaire, l'EMA n'a pas de protocole adapté pour évaluer les dossiers concernant les probiotiques. De ce fait et malgré la multiplication d'études et de preuves ; le cadre réglementaire est trop flou pour un dépôt d'AMM par les industriels. Les probiotiques vont donc être soumis à une réglementation gouvernementale, qui sera différente d'un pays à l'autre.

Généralement ils sont inclus dans le cadre réglementaire des aliments et compléments alimentaires, à cause de leur mode de prise par voie orale.

En 2012, l'Afsa n'a approuvé aucune allégation santé pour des aliments et compléments alimentaires contenant des probiotiques.

Une allégation santé est « une déclaration qui caractérise le rapport de toute substance avec une maladie ou un état de santé, et qui devrait être fondé sur une connaissance bien établie et généralement acceptée de la preuve dans la littérature scientifique et/ou des recommandations formulées par des services de santé publique nationaux et internationaux » (exemple : « protège contre le cancer »). Cela implique une interdiction de mentionner des allégations santé auprès des consommateurs. L'utilisation du mot « probiotique » est interdite du fait de sa définition comportant la notion « d'effet bénéfique pour la santé ».

Les probiotiques rentrent davantage dans le cadre d'allégation relative à la structure ou au fonctionnement. Il s'agit « d'une déclaration de soutien nutritionnel qui décrit le rôle d'un nutriment ou d'un ingrédient alimentaire pour affecter la structure ou le fonctionnement du corps humain, ou qui caractérise le mécanisme documenté par lequel un nutriment ou un ingrédient alimentaire agissent pour maintenir cette structure ou ce fonctionnement » (exemple : « soutien le système immunitaire »). Ces allégations montrent bien la distinction qu'il existe avec un médicament, qui lui va être efficace dans le traitement ou l'atténuation d'une maladie. (92, 97)

En 2001-2002, une consultation d'experts, sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), s'est concentrée sur les propriétés, le fonctionnement, les effets bénéfiques, la sécurité sanitaire et le caractère nutritionnel des probiotiques. L'accumulation de preuves scientifiques, a permis de valider la définition actuelle des probiotiques, et de d'admettre que certaines conclusions peuvent être généralisées pour des « catégories » de probiotiques, au delà des effets spécifiques souvent limités à une souche particulière. De plus, selon ce rapport, il est possible d'émettre des allégations santé concernant les effets bénéfiques de certains probiotiques dès lors que les données scientifiques sur le mécanisme et l'efficacité sont disponibles.

L'Institut de Recherche Pharmabiotique (IRP) tente actuellement de faire valider de nombreuses études cliniques sur un panel de souches bien étudiées. L'objectif est de développer un dossier probiotique pour faciliter le dépôt d'AMM et encourager les industriels à développer des probiotiques médicaments. Dans le cas d'un produit développé dans un but de traitement médical, le laboratoire pourra déposer un dossier de demande d'AMM, sous réserve d'avoir montré leur efficacité et leur sécurité, car la plupart des probiotiques médicinaux répondent à la définition européenne du médicament.

Les probiotiques souffrent d'une réglementation trop stricte dans le domaine des allégations santé. Du fait de leur intérêt grandissant, ils méritent un meilleur statut juridique, que d'être cantonné au cadre réglementaire des compléments alimentaires, qui les limite à une utilisation préventive. (92, 97)

4. MODE D'ACTION DES PROBIOTIQUES

Avant de comprendre le mécanisme d'action des probiotiques, il faut d'abord comprendre l'écosystème bactérien qui régit la flore intestinale. Cette dernière, aussi appelée « flore résidente » renferme cent mille milliards de bactéries, soit environ 400 espèces de micro-organismes différentes, et se concentre essentiellement au niveau de l'intestin et plus particulièrement dans le colon. Chaque individu héberge sa propre composition bactérienne qui est déterminée par le génotype de l'hôte et la colonisation initiale à la naissance. En effet chez le nourrisson, le tube digestif est stérile et est colonisé dès les premières 48 heures. A partir de 2 ans la flore intestinale sera semblable à celle adulte. Chez l'adulte en bonne santé, la composition bactérienne est stable au cours du temps. L'équilibre de cette flore se caractérise par la notion de flore dominante active et de flore sous-dominante non-active. La flore dominante est constituée par les bactéries dont le nombre est le plus important, c'est à dire à partir de 10^6 /g de contenu intestinal. En dessous de ce seuil, les bactéries appartiennent à la flore sous-dominante.

Elles n'ont aucun effet bon ou mauvais car leur taux est trop faible. Il suffirait que l'équilibre soit rompu pour voir ces bactéries dangereuses apparaître en flore dominante, ce qui serait délétère pour la santé du patient. On retrouve trois groupes de bactéries dans l'intestin humain :

- Les Bactéroidetes
- Les Firmicutes
- Les Actinobactéries en quantité moindre

Les effets des probiotiques résultent essentiellement de leur interaction avec d'une part le contenu digestif, c'est à dire les nutriments, et d'autres part avec les composants de cette flore commensale. Ils vont ainsi avoir un rôle préventif mais aussi curatif dans les pathologies digestives et parfois aussi extra-digestives. Ce sont essentiellement les Lactobacilles et les bifidobactéries, bactéries Gram +, qui sont responsables des effets bénéfiques sur la santé. Leur action ne repose pas sur un mécanisme unique mais sur une multitude de méthodes, qui vont viser essentiellement à renforcer les fonctions de la flore intestinale.

Ils vont aider à restaurer la microflore intestinale en renforçant l'effet barrière de celle-ci. Cette fonction permet la protection contre l'implantation et la multiplication de germes pathogènes. Ils s'opposent à l'implantation des micro-organismes pathogènes par un phénomène de compétition au niveau des récepteurs d'adhérence à la muqueuse intestinale.

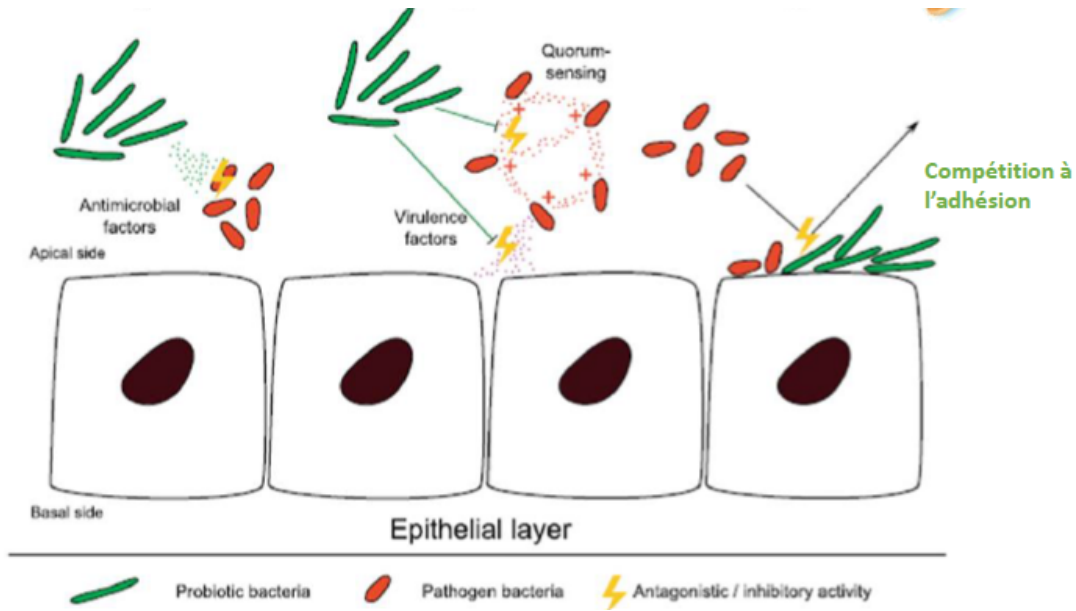


Figure 23 : Activité anti-microbienne directe des probiotiques = « effet barrière » (96)

De plus ils exercent une action antimicrobienne directe par la production de substances antimicrobiennes telles que les bactériocines et les défensines. Et par une action indirecte, par la création d'un environnement défavorable à l'implantation des pathogènes en modifiant le pH intestinal. Les probiotiques conduisent à la formation d'acide gras à chaînes courtes qui acidifient le milieu intestinal.

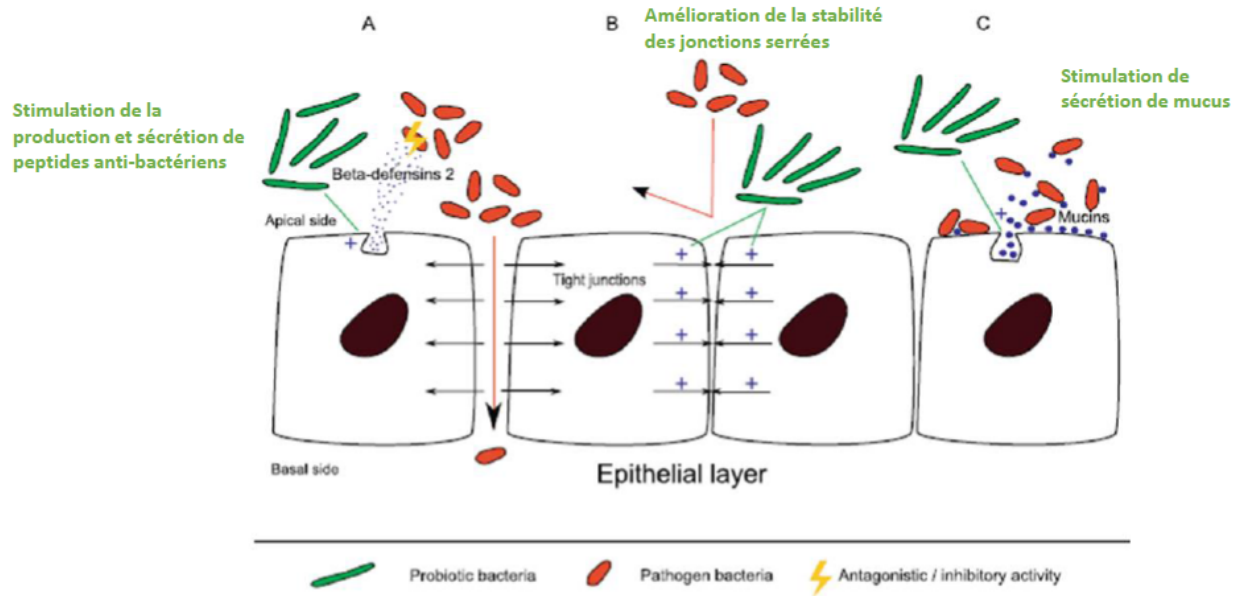


Figure 24 : Stimulation de la fonction barrière par les probiotiques (96)

Les probiotiques vont également optimiser les fonctions immunitaires. Avant toute chose il faut savoir que 60% des cellules immunitaires sont présentes dans la muqueuse intestinale. L'épithélium de l'intestin est spécialisé dans l'absorption et l'échantillonnage d'antigènes, de plus il renferme les centres lymphoïdes germinaux qui induisent la réponse immunitaire adaptée. Ainsi la flore intestinale va moduler la réponse aux IgA sécrétoires vis-à-vis des pathogènes, en augmentant localement les lymphocytes B sécréteurs d'IgA. Elle va aussi induire les mécanismes de tolérance immune aux protéines alimentaires et aux bactéries intestinales. Au niveau périphérique, la flore va stimuler la phagocytose protectrice.

Les probiotiques sont capables de moduler la réponse immunitaire intestinale et systémique. Au niveau du tissu lymphoïde de la muqueuse intestinale va se créer une interaction avec les cellules immunitaires y résidant et y circulant. Il va en résulter une stimulation de l'immunité innée par une augmentation du nombre de monocytes, de macrophages et cytokines pro- ou anti-inflammatoires. Ils vont également agir sur les lymphocytes B et T, ce qui va moduler la sécrétion d'IgA. Certaines études in vitro ont montré que les probiotiques peuvent susciter une diminution de la production des IgE, ce qui pourrait expliquer leur rôle dans la prévention des allergies.

Quand on considère leur mécanisme d'action, il faut prendre en compte le paradoxe des probiotiques, selon lequel ils vont stimuler l'immunité chez l'individu sain, mais avoir une réponse opposée chez le sujet atteint. C'est ce paradoxe qui fait leur intérêt dans la modulation du système immunitaire, et notamment dans la prise en charge de la dermatite atopique.

Ils vont aussi exercer un rôle trophique sur la muqueuse intestinale, c'est à dire qu'ils stimulent la motricité colique, la synthèse d'acide gras à chaînes courtes à effet trophique ainsi que la production de mucus. Et ils neutralisent un certain nombre de substances toxiques ou carcinogènes. (92, 93, 95)

Tableau 21 : Résumé des mécanismes d'action des probiotiques (95)

- Apport enzymatique (lactase).
- Interaction avec des bactéries pathogènes : cross-talk, effet de barrière, acidification du contenu luminal (production d'acides gras à chaîne courte), compétition pour les nutriments et les sites de fixation, production de bactériocines et défensines, production de monoxyde d'azote.
- Interaction avec les cellules immunitaires résidant ou circulant dans l'épithélium et le chorion du tube digestif : monocytes-macrophages (nombre et production de cytokines pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires), lymphocytes T, lymphocytes B (production d'IgA sécrétoires), cellules NK, polynucléaires neutrophiles, induction de PPAR- γ .
- Effets trophiques sur le tube digestif : motricité colique, production d'acides gras à chaîne courte, production de mucus.
- Effets anti-prolifératifs sur la muqueuse colique : acidification du milieu, effets trophiques des acides gras à chaîne courte, inhibition d'enzymes transformant les acides biliaires autres composés luminaux en carcinogènes.

5. INNOCUITE ET RARES EFFETS INDESIRABLES

Les micro-organismes utilisés comme probiotiques sont déjà naturellement présents dans l'intestin sans provoquer de troubles chez leur porteur. Cela constitue une preuve essentielle de leur innocuité. Malgré tout pour des raisons de sécurité, il est préférable de mettre en place une

série de principes généraux et de critères pratiques pour évaluer et tester les probiotiques potentiels.

Il existe en Europe une liste de présomption d'innocuité, la liste QPS, *Qualified presumption of safety*, qui inventorie les espèces pouvant être utilisées dans la production d'aliments, et donc considérées comme « sans danger ». Le but de cette liste est d'harmoniser l'évaluation des risques.

Elle se base sur les critères suivant :

- Définition du groupe taxonomique
- Corpus des connaissances disponibles
- Bilan d'éventuels problèmes de sécurité connus, pathogénicité de l'espèce

Actuellement, il n'existe pas de règles spécifiques des tests d'évaluation à effectuer, mais plusieurs documents émettent des suggestions basées sur des exemples scientifiques. Ainsi la commission d'experts rassemblés par la FAO et l'OMS ont proposé comme tests :

- Estimation des profils de résistances aux antibiotiques
- Evaluation de certaines activités métaboliques
- Détermination des effets indésirables
- Surveillance épidémiologique des événements indésirables chez les consommateurs
- Test de la production de toxines si la souche fait partie des espèces productrices de toxines
- Détermination de l'activité hémolytique si la souche appartient à une espèce potentiellement hémolytique

Si le probiotique a répondu à tous les critères et qu'il y a donc présomption d'innocuité, il obtiendra le statut QPS. Cependant les micro-organismes qui ne peuvent répondre à cette évaluation sécurité, et notamment les souches qui n'ont jamais été utilisées dans l'alimentation avant 1997, seront soumises à une évaluation complète par l'Afsa. (97)

Cependant, même si les probiotiques présentent une bonne sécurité d'emploi, ils présentent quand même quelques effets indésirables et contre-indications.

Trois types d'effets indésirables potentiels peuvent être recensés : infections, activités métaboliques délétères et immunomodulation excessive.

D'après les informations disponibles, les lactobacilles et les bifidobactéries sont utilisées depuis longtemps comme probiotiques, sans risques établis pour l'homme de virulence ni d'aucunes propriétés de pathogénicité. En effet les probiotiques n'étant pas sélectionnés parmi les micro-organismes pathogènes, le risque d'infections est relativement bas.

De rares cas d'infections locales ou systémiques incluant des bactériémies ou des endocardites, dues aux lactobacilles et aux bifidobactéries ont tout de même été rapportées.

Pratiquement toutes ces manifestations ont été observées chez des patients présentant des facteurs prédisposant, comme des anomalies valvulaires dans le cas des endocardites et la présence de cathéter lors des bactériémies.

Malgré tout on reconnaît que certains membres des bactéries lactiques, tels que les entérocoques, peuvent posséder des caractères de virulence. Pour cela, il est recommandé que *Enterococcus* ne soit pas mentionné comme probiotique destiné à la consommation humaine.

Les données concernant les risques des probiotiques restent encore insuffisantes. (93, 92)

D'un point de vue métaboliques, les probiotiques peuvent avoir des actions délétères. Certains d'entre eux entraînent une transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires au niveau de l'intestin grêle, d'autres dégradent le mucus présent au niveau intestinal. Une consommation excessive de probiotiques peut également entraîner des troubles digestifs telles que des diarrhées, ou encore des lésions intestinales.

Il semblerait que l'obésité fasse aussi parti des effets indésirables potentiel des probiotiques, et notamment de certaines espèces *lactobacillus*.

A l'heure actuelle, un seul cas d'effet secondaire immunologique a été observé. Il s'agit d'une hépatite auto-immune aggravée par une surconsommation de yaourt. La modulation potentielle des maladies auto-immunes nécessite des travaux plus approfondis. (93, 92, 98)

D'autres effets indésirables peuvent aussi survenir, tel que les transferts de gènes entre micro-organismes. Ce risque de transfert de gènes est à prendre en compte dans le cadre des résistances aux antibiotiques. Par exemple de nombreuses espèces de *Lactobacillus* sont résistantes à la vancomycine ce qui peut poser un véritable problème même s'il est rare.

En effet comme avec la plupart des bactéries, a été noté une certaine résistance des bactéries lactiques et donc de certains probiotiques, aux médicaments. Il n'est en effet pas envisageable d'administrer des bactéries qui contiennent des gènes transmissibles résistants aux médicaments. Il est nécessaire de mettre en place une bioanalyse normalisée pour déterminer le profil d'insensibilité ou de résistance aux antibiotiques des lactobacilles et des bifidobactéries, avant de permettre leur délivrance. (93, 92)

Comme autre effet secondaire, il y a le risque de translocation qui peut survenir suite à l'ingestion de probiotiques. Elle correspond à la migration des micro-organismes présents au niveau gastro-intestinal vers le compartiment sanguin, le foie ou encore les ganglions mésentériques. Les effets néfastes dus aux translocations sont cependant rares et dépendent de facteurs favorisants, comme une muqueuse intestinale altérée ou des modifications immunitaires.

Même s'ils paraissent inoffensifs, il faut prendre quelques précautions concernant l'utilisation des probiotiques. Il existe des contre-indications qui nécessitent un avis médical, notamment pour leur utilisation chez l'immunodéprimé. Cela concerne à la fois les déficits immunitaires dus à une pathologie tels qu'un lymphome ou le VIH, mais aussi les immunodépressions iatrogènes causées par certains médicaments comme les corticoïdes ou la chimiothérapie. De plus, les personnes souffrant de troubles digestifs divers d'origine inconnue (diarrhées sanglantes, douleurs abdominales intenses, nausées, vomissements...) ne devront pas consommer de probiotiques. (93, 92, 98)

Les probiotiques présentent une grande innocuité et très peu d'effets secondaires. Un système de surveillance doit malgré tout être mis en place par les professionnels de santé pour surveiller leurs effets sur la santé à long terme et les potentiels effets indésirables.

B. INTERET DES PROBIOTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Comme on l'a vu dans la Partie I, la dermatite atopique peut être considérée comme un état de dysbiose c'est à dire un état de déséquilibre et de perte de diversité de la flore microbienne de la peau.

De plus la théorie hygiéniste prônée pour expliquer la prévalence des manifestations atopiques dans les pays industrialisés, est confortée et adaptée à la composition du microbiote intestinal d'un patient atopique. En effet la diminution qualitative et quantitative des microbes colonisant l'intestin notamment des entérocoques et des bifidobactéries, dû au mode de vie occidental (excès d'hygiène, utilisation des antibiotiques des le plus jeune âge ...), peut conduire à ce déséquilibre et modifier le développement du système immunitaire normal, conduisant à l'apparition de manifestations atopiques.

Il paraît donc logique d'envisager de corriger cette situation par des interventions externes visant à ramener le microbiote cutané à un état de symbiose dans l'espoir d'espacer ou de diminuer l'intensité des poussées d'eczéma. (59)

1. INTERET DANS LA PREVENTION PRIMAIRE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Une des toutes premières études réalisée pour prouver l'intérêt des probiotiques dans la prise en charge de la dermatite atopique, est celle de Kalliomäki et al. menée en 2001 (106). Elle est citée à ce sujet comme référence dans de la littérature scientifique.

Elle comprenait 159 parturientes issues de familles atopiques c'est à dire dont un ou plusieurs membres de la famille proche est touché par une forme atopique. Elles seront divisées en deux groupes, l'un recevant un placebo et l'autre un traitement probiotique par *Lactobacillus rhamnosus*, sur une période allant de deux semaines avant le terme jusqu'à 6 mois après l'accouchement. L'apport chez le nouveau-né se faisait soit directement soit par allaitement. Les conditions de cette étude randomisée en double aveugle versus placebo sont résumés dans le tableau ci-dessous. (59, 99, 100)

Tableau 22 : Présentation de l'étude de Kalliomäki (4)

Destinataire du probiotique ou du placebo	Souche probiotique ou Placebo reçu après randomisation	Dose quotidienne	Moment et durée de prise
159 mères de famille atopique ⁽¹⁾	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> ou Placebo	2x10 ¹⁰ CFU ou 0 CFU	2 à 4 semaines avant accouchement
Mères allaitantes			6 mois après accouchement
Enfants de mères non allaitantes ⁽²⁾			

⁽¹⁾de famille atopique : individu ayant au moins un parent du premier degré ou son partenaire touché par de l'eczéma atopique ou une autre affection atopique

⁽²⁾les enfants de mères non allaitantes ont reçu leur dose à la cuillère, mixée dans de l'eau.

Les enfants ont été examinés aux âges de 3, 6, 12, 18 et 24 mois. A l'âge de 2 ans la fréquence d'apparition de dermatite atopique était de 23 % pour le groupe probiotique contre 46 % pour le groupe placebo. Cette étude a été prolongée jusqu'à l'âge de 4 et 7 ans. A ces âges, le ratio était quasiment le même, 26 % pour le groupe probiotique contre 46 % pour le groupe placebo. (4, 59, 99)

Cette étude montre l'intérêt des probiotiques dans la prévention de la dermatite atopique.

En 2000 une étude croisée double aveugle contre placebo, menée par E. Isolauri et al. (99) a quelque peu remis en question ces conclusions. Elle était composée de 43 enfants de 1 à 13 ans

recevant un supplément en probiotiques ou un placebo pendant 6 semaines. Sur les 39 enfants évaluables, il a été relevé une amélioration subjective de la dermatite atopique (autoévaluation du patient), une diminution non significative du SCORAD et une diminution de l'extension de l'eczéma dans le groupe sous probiotiques. Les résultats de cette étude sont assez modestes et posent la question de la période la plus favorable pour l'utilisation des probiotiques. On admet que la flore intestinale se développe dans les premières années de la vie, l'administration précoce des probiotiques paraît donc comme un gage de leur développement pérenne dans le tube digestif.

Malgré tout on ne peut, à ce stade, préconiser une administration systématique de probiotiques chez la femme enceinte et le nouveau-né. Même si cette voie préventive semble prometteuse, de multiples inconnues persistent comme le type de probiotique le plus adapté, la période de vie la plus favorable et la durée optimum du traitement. (99)

Par la suite les études qui ont suivi, ont été beaucoup plus précises.

Ainsi l'étude de 2008 de Wickens et al. (101) a montré que l'effet préventif des probiotiques dans la dermatite atopique était souche-spécifique.

Tableau 23. : Présentation de l'étude de Wickens et al. (4)

Destinataire des souches probiotiques ou du placebo	Souche probiotique ou Placebo reçu après randomisation	Dose de probiotiques	Moment et durée de prise
512 mères de famille atopique ⁽¹⁾ qui ont accouché de 474 enfants éligibles dans l'étude	<i>L. rhamnosus HN001</i> Ou <i>B. animalis subsp. lactis HN019</i> Ou Placebo	6x10 ⁹ CFU Ou 9x10 ⁹ CFU	A partir de 35 semaines de gestation (5 semaines) jusqu'à 6 mois après accouchement si allaitement
157 nourrissons à risque atopique	<i>L. rhamnosus HN001</i>	6x10 ⁹ CFU	6 jours à 24 mois après l'accouchement
158 nourrissons à risque atopique	<i>B. animalis subsp. lactis HN019</i>	9x10 ⁹ CFU	
159 nourrissons à risque atopique	Placebo	0 CFU	

⁽¹⁾mères de famille atopique : la mère ou son partenaire a des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de « rhume des foins ».

La méthode utilisée pour cette étude est résumée dans le tableau ci-dessus, et conclue que lorsque les probiotiques ont été comparés, seuls les souches de lactobacilles réduisaient à l'âge de 2 ans, les risques d'eczéma par deux, sans pour autant réduire la prévalence de l'atopie. Le suivi de ces enfants jusqu'en 2011 c'est à dire jusqu'à l'âge de leur 4 ans, a montré une réduction significative de l'eczéma chez ceux ayant reçu la souche *L. rhamnosus HN001*. (4, 101)

De même une étude australienne réalisée par Taylor et al. et publiée en 2007 (102), a suivi des nourrissons de leur naissance à leur 1 an (cf tableau 24). Le but de cette étude était d'évaluer l'effet des probiotiques sur l'eczéma atopique, lorsqu'ils n'étaient administrés qu'en post-natal.

Tableau 24 : Présentation de l'étude de Taylor et al. en 2007 (4)

Destinataire des souches probiotiques ou du placebo	Souche probiotique ou Placebo après randomisation	Dose quotidienne de probiotiques	Moment et durée de prise
115 nourrissons de femmes à risque atopique ⁽¹⁾	<i>L. acidophilus</i> LAVRI-A1 sur maltodextrine	3x10 ⁹ CFU	6 mois après accouchement de la mère atopique
110 nourrissons de femmes à risque atopique ⁽¹⁾	Maltodextrine seule	0 CFU	

⁽¹⁾Femmes à risque atopique : 231 femmes recrutées pour l'étude ayant, elle-même ou un des ses parents du premier degré ou un partenaire, au moins une maladie atopique, et ayant un *prick-test* cutané positif à au moins un des allergènes communs répertoriés dans l'étude.

A 6 et 12 mois, les 89 nourrissons du groupe placebo et les 89 nourrissons du groupe probiotique, ne présentaient pas de risque significativement différent de développer une dermatite atopique. Le suivi de cette étude de supplémentation post-natal jusqu'en 2012, c'est à dire jusqu'à l'âge de 5 ans, a permis à l'équipe de Taylor de confirmer définitivement l'absence d'effet préventif sur la dermatite atopique de cet apport en probiotique uniquement en post-natal. (4, 102, 103)

A contrario, une étude de 2010 par Boyle et al. (101) a évalué l'effet préventif d'une supplémentation par *L. rhamnosus* GG uniquement en prénatal, de 36 semaines d'aménorrhées à l'accouchement, chez 250 femmes à risque atopique élevée. Lors de l'évaluation des nourrissons à leur 1 an, il n'y avait pas de réduction significative du risque de d'eczéma. (101)

Les probiotiques semblent donc avoir un rôle de prévention primaire dans le risque de développer un eczéma atopique. Selon les études récentes, la méthode la plus remarquable pour obtenir une réduction du risque significative dans la population générale, est la supplémentation de la mère avant et après l'accouchement, même pendant une période assez courte de 2 à 3 mois. Les études de Kalliomäki et al. (106) et de Wickens et al. (101) appuient cette théorie. Dans ces études les jeunes enfants suivis jusqu'à l'âge de 4 ou 7 ans, présentaient significativement moins de dermatite atopique lorsqu'eux et/ou leur mère avaient été supplémentés en probiotiques. La

supplémentation maternelle durait en moyenne 5 semaines avant l'accouchement, et se poursuivait jusqu'à 6 mois après lorsque celle-ci allaitait. La supplémentation infantile de 6 jours à 24 mois dans l'étude de Wickens et al. confirme les bons résultats obtenus par l'équipe de Kalliomäki.

Ces études ont montré que les souches les plus intéressantes sont les Lactobacilles et plus particulièrement *L. rhamnosus GG* à un dosage de 20 milliards de CFU quotidiennement, ou *L. rhamnosus HN001* à 6 milliards quotidiennement.

Les conclusions de ces études se voient confirmées par une méta-analyse récente datant de 2015 (100), qui estime le risque relatif de développer une dermatite atopique chez des sujets prédisposés. Elle évalue un risque relatif de 0,72 si la mère a bénéficié d'une supplémentation en probiotiques pendant la grossesse et ou l'allaitement. Ce risque relatif est de 0,61 si la supplémentation a lieu durant la période d'allaitement, et de 0,81 si l'administration se fait chez l'enfant (de 4 à 36 mois). Cette méta-analyse objective donc une réduction du risque de d'eczéma atopique dans ces conditions, en revanche, aucun effet bénéfique n'est observé dans la survenu d'asthme, de rhinite et d'allergie alimentaire.

Ainsi, la World Allergy Organization (WAO) recommande une supplémentation en probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement, ainsi que chez l'enfant, car elle peut contribuer à prévenir et à réduire le risque de développement de dermatite atopique chez le sujet à haut risque. (100)

2. INTERET DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA POUSSEE

L'idée d'utiliser les probiotiques dans la prise en charge de la dermatite atopique, tant au niveau de la prévention que du traitement de la crise, vient du caractère immunomodulateur de ces micro-organismes.

Cependant une méta-analyse de Lee et al. (104) sur l'efficacité préventive et curative des probiotiques, regroupant 5 essais cliniques en prévention et 4 essais cliniques en de traitement,

semblent être plus favorable à une utilisation préventive des probiotiques plutôt que curative. En effet, aucune de ces 9 études n'a détecté de différence significative entre groupe placebo et probiotique d'un point de vue réduction du SCORAD.

Une partie de cette méta-analyse s'est concentrée sur le critère de la « dermatite atopique associée à une élévation des IgE ». Trois de ces études ont relevé un effet thérapeutique bénéfique chez des patients sensibilisés, c'est à dire avec un taux IgE élevé et des prick-tests cutanés positifs. On peut citer comme preuve de l'efficacité des probiotiques dans l'eczéma atopique, une amélioration des symptômes et une évolution des concentrations des cytokines sériques, telle qu'une élévation des IL-6 et IL-10 comme cela a été détecté dans certaines études (Viljanen et al.). Cela reflète bien les propriétés modulatrices du système immunitaire des probiotiques, qui entrent en jeu. (4, 104)

Les probiotiques sont donc efficaces d'un point de vue préventif et dans une moindre mesure dans le traitement de la dermatite atopique. Leur utilisation combinée avec des prébiotiques, pourrait faciliter leur effet thérapeutique potentiel. Des études ont donc été réalisées dans ce sens. C'est le cas par exemple de celle du service de dermatologie de l'Hôpital l'Archet de Nice (105), qui a pour but d'évaluer l'intérêt des symbiotiques en comparaison aux prébiotiques seuls dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant de plus de 2 ans. Cet essai est une étude monocentrique, prospective, randomisée, double aveugle réalisée de mars 2003 à juin 2004, chez 48 enfants présentant un SCORAD moyen supérieur à 14. Ils vont être séparés en deux groupes, l'un recevant le mélange symbiotique constitué de $1,2 \times 10^9$ *Lactobacillus rhamnosus* et d'une préparation de prébiotiques à base de lactose. Le deuxième groupe reçoit uniquement la préparation de prébiotiques. La posologie est de 3 sachets/jours pendant 3 mois. Durant cette période le traitement habituel de l'enfant et son régime alimentaire ne sont pas modifiés. Au bout des trois mois, les résultats montrent que le SCORAD passe de 39,1 à 20,7 pour le groupe traité par symbiotique, pour une diminution de 39,3 à 24,0 pour le groupe seulement traité par prébiotiques. De plus la consommation en dermocorticoïdes et en immunosuppresseurs topiques est diminuée dans les deux groupes.

On peut conclure que les résultats sont sensiblement les mêmes entre les deux groupes, avec tout de même un différentiel plus important du SCORAD dans le cadre du mélange symbiotique (écart de 20, pour un écart de 15 qu'avec les prébiotiques). Même si la présence des prébiotiques semble avoir favorisé la diminution du SCORAD, l'absence de groupe placebo dans cette étude empêche de prouver l'efficacité de ces deux préparations. Mais généralement, l'amélioration du SCORAD dans un groupe placebo est de seulement 5 points. Ici, avec ces préparations l'amélioration est d'au moins 15 points, ce qui va dans le sens de l'utilisation de prébiotiques ou de symbiotiques pour améliorer significativement la clinique de la dermatite atopique. (4, 81, 105)

Aucune étude n'a pu démontrer un réel avantage des probiotiques dans le traitement de la dermatite atopique une fois que celle-ci a été diagnostiquée. Pour autant, étant donné les faibles risques liés à leur prise chez l'enfant et chez l'adulte, on peut conseiller de prendre un probiotique associé à un prébiotique, afin d'augmenter significativement les effets du traitement, de façon à diminuer la sévérité des poussées d'eczéma.

3. MANIPULATION DU MICROBIOTE CUTANE

Comme on l'a vu dans les parties précédentes, la peau est un milieu de culture pour les bactéries. Elle renferme en moyenne un million de bactéries par centimètre carré, et représente un écosystème particulier et peu connu.

Il a été prouvé que *Staphylococcus aureus* est présent à plus de 90% sur la peau des patients atteints de dermatite atopique, autant sur la peau saine que touchée. Cette présence est facilitée par le déficit en peptides antimicrobiens et la perte de la diversité bactérienne cutané, au profit de *S. aureus*, notamment lors des poussées d'eczéma.

D'autre part, les traitements cosmétologiques et dermatologiques qui sont appliqués, apportent des composés extérieurs qui vont modifier les caractéristiques nutritionnelles de la peau.

En cas de traitement intermittent la diversité microbienne est plus importante qu'en l'absence totale de traitement. Cela suggère qu'il existe une relation entre la récupération de la diversité bactérienne et l'amélioration sous traitement.

Ces observations quant à la diversité microbienne et l'évolution du taux de *S. aureus* sous l'influence d'un traitement par émollient a été évalué sur un panel de 50 patients. On est parti du postulat que chaque individu avait une microbiote unique. Ainsi on a comparé le paysage bactérien chez un même patient sur les zones lésées et les zones non lésées. L'écosystème de chacun des 50 patients a été évalué. Il en est ressorti, comme le montre la figure 25 ci-dessous, que les zones de lésions sont dominées par les staphylocoques, qui est en moindre quantité sur les zones saines. Après trois mois de traitement par émollient, on voit que la biodiversité bactérienne des lésions se rapprochent de celle de la peau non atteinte. On note un déclin de *S. aureus* dû au changement d'environnement, et un développement de bactéries kératolytiques qui jusque là ne pouvaient pas se développer. (106)

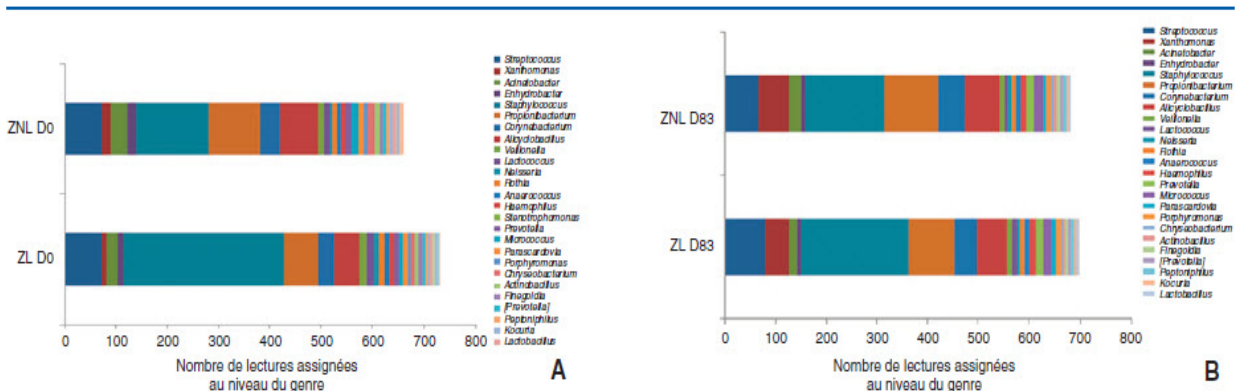


Figure 1. Paysage bactérien des 30 genres majoritaires observé avant (A) et après 83 jours de traitement quotidien (B) avec un émollient sur les zones affectées ou lésées (ZL) et les zones non lésées, d'apparence saine (ZNL) de patients atopiques (n=49). On note que le paysage bactérien des lésions atopiques avant traitement est dominé par les staphylocoques [21].

Figure 25 : Paysage bactérien des 30 germes principales observé avant (A) et après (B) traitement par émollient (106)

Ces résultats ont ouvert une nouvelle vision du microbiote, qui fait écho à celle développée dans la partie I - B.3, et dont la manipulation constitue une nouvelle approche thérapeutique dans la dermatite atopique.

Comme on l'a dit précédemment, la peau est un milieu de culture dont l'eau est le composant le plus important et le plus influent, notamment sur le pH, la température ou l'oxygène. Les micro-organismes vont utiliser l'eau « libre » pour se développer, or sa quantité diffère selon les différentes parties de la peau humaine (zones humides, sébacées ou sèche). Par exemple, la peau sèche favorise le développement des staphylocoques et limite les autres genres bactériens.

Le traitement par émollient va modifier l'activité et les mouvements de l'eau cutanée. Cela va entraîner une modification de la diversité microbienne de la peau par apport d'éléments nutritifs aux bactéries concurrentes de *S. aureus*.

Les crèmes émollientes peuvent renfermer des eaux déminéralisées ou des eaux thermales. La nature de ces eaux, ainsi que leur composition en oligoéléments, son pH ou sa pureté vont déterminer ses propriétés. Une eau thermale a une empreinte minérale mais aussi une empreinte microbienne unique. Donc par rapport à une eau déminéralisée, l'eau thermale présente l'avantage d'être un ingrédient actif « prébiotique » dans la formulation des topiques, qui va favoriser la croissance de certaines espèces de bactéries présentes naturellement dans cet environnement, de par sa richesse en oligoéléments spécifiques. L'eau en jouant ce rôle de prébiotique, confère aux crèmes émollientes un rôle non négligeable dans la prévention de la dermatite atopique. (106)

Une autre voie thérapeutique peut être envisagée par l'apport sur la peau de motifs moléculaires issus de bactéries non pathogènes, visant à moduler et équilibrer le système immunitaire et à manipuler le microbiote cutané.

Cette hypothèse est basée sur les résultats d'un essai thérapeutique utilisant une crème contenant 5% de lysat de *Vitroscilla filiformis*, bactérie Gram -. Cette étude (107) est un essai prospectif, comparatif, randomisé, double aveugle contre placebo qui n'est autre que le véhicule de la crème. Elle comprend 75 patients de 6 à 70 ans, dont 37 sont traités par lysat de *V. filiformis* et 38 par le véhicule. La posologie est de deux applications par jour pendant 4 semaines.

Les résultats montrent une amélioration significative du SCORAD dès la 2^{ème} semaine, et majorée à la 4^{ème} semaine. Conjointement on note une amélioration du prurit, une diminution des troubles du sommeil, et une réduction de *S. aureus*, non significative.

D'autre part sur un modèle murin (107), *V. filiformis* a montré une diminution des manifestations inflammatoires cliniques et une baisse des réactions inflammatoire à un allergène. Cela laisse suggérer que cette souche est capable de moduler la réponse immune par stimulation de la production d'IL-10 par les cellules dendritiques dépendantes de l'activation des TLR2. (106, 107) Enfin, sur un épiderme reconstruit in vitro, le lysat de *V. filiformis* est capable d'induire la production de β -défensine et de stimuler d'autres mécanismes de défense immunitaire innée par activation des TLR2.

Cette hypothèse a été testée et elle a montré que la supplémentation d'un émollient par le lysat de *V. filiformis* cultivé et en eau thermale, entraîne une réduction de la probabilité de rechute d'un patient atopique, ainsi qu'une modification du microbiote cutané par régulation des staphylocoques. (106, 107)

Le laboratoire La Roche Posay a mis en application cette théorie dans sa gamme Lipikar Baume AP+®[®], en brevetant son composé *l'aqua posae filiformis*, qui est l'association de *V. filiformis* et d'eau thermale La Roche Posay. C'est à ce jour la seule spécialité commercialisée, à proposer ce type de formule à base de probiotiques permettant de renforcer et de rééquilibrer durablement le microbiome cutané.

Cette manipulation du microbiote cutané soit par l'intermédiaire des émollients qui vont jouer un rôle de prébiotiques auprès des bactéries constituant la flore cutanée, soit directement par l'apport de bactéries au contact de la peau, offre des perspectives intéressantes dans la prise en charge au long court de la dermatite atopique.

C. QUEL PROBIOTIQUE A L'OFFICINE ?

Il existe une multitude de produits renfermant des probiotiques en vente sur internet et dans les pharmacies en France. Tous ces produits sont des compléments alimentaires répondant aux normes européennes.

Le tableau ci-dessous renferme les spécialités les plus pertinentes quant à leur nombre d'unités, les souches qu'elles contiennent et l'indication que le laboratoire préconise. Cette liste est évidemment non exhaustive, et présente des spécialités issues des laboratoires Nutergia, Pilège, Decola nutraceutics et Le Stum. (4)

Tableau 25 : Présentation non exhaustive de spécialité disponible à l'officine. (4)

Nom du complément alimentaire	Souches probiotiques et prébiotique	Dose par unité de prise	Dose quotidienne proposée	Adéquation avec les études citées
Ergyphilus® enfants 14 sachets (109)	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. fermentum</i> <i>B. infantis</i> Fructo-oligosaccharides	En quantité prédominante Qsp 3×10^9 CFU n/c	1 sachet par jour chez l'enfant de 0 à 6 ans	Utilisation possible dans la prévention secondaire des enfants à terrain atopique et en prévention primaire des enfants sans risque atopique.
Ergyphilus® plus 30 ou 60 gélules (109)	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> Fructo-oligosaccharides	En quantité prédominante Qsp 6×10^9 CFU n/c	2 à 4 gélules par jour chez l'adulte	Utilisation possible chez la femme enceinte et allaitante, surtout lorsqu'elle est de famille atopique.
Floratonic® 30 ou 90 gélules (110)	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> Fructo-oligosaccharides	Qsp $7,5 \times 10^8$ CFU 0.15 g	1 à 2 capsules le matin chez l'adulte	Dose trop faible de probiotiques pour une indication dans la prévention primaire du risque de DA.

<p>Lactibiane® enfant 30 sachets (111)</p>	<p><i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. longum LA101</i> <i>L. acidophilus LA102</i> <i>Lac. Lactis LA103</i> <i>S. thermophilus LA104</i> Inuline de chicorée (prébiotique) Vitamine D</p>	<p>1x10⁹ CFU Qsp 3x10⁹ CFU n/c n/c</p>	<p>1 sachet par jour chez l'enfant de 0 à 4 ans ou plus</p>	<p>Dose globale de probiotiques et dose de <i>L. rhamnosus GG</i> trop faibles pour une indication dans la prévention primaire du risque de développement de DA</p>
<p>Lactibiane® tolérance 30 sachets ou gélules (111) 1 g, 2,5 g / 560 mg ou 5 g</p>	<p><i>B. lactis LA303</i> <i>L. acidophilus LA201</i> <i>L. plantarum LA301</i> <i>L. salivarius LA302</i> <i>B. lactis LA304</i> Inuline de chicorée (prébiotique)</p>	<p>Qsp 4 ou 10 ou 20x10⁹ CFU n/c</p>	<p>1 sachet par jour chez l'adulte</p>	<p>Malgré une quantité de probiotiques intéressante, l'absence de <i>L. rhamnosus</i> bloque son indication possible dans la prévention primaire du risque de développement de DA</p>
<p>Lactospectrum® 20 sachets de 3g (112)</p>	<p><i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>E. faecium</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i> <i>Lac. lactis</i> Fructo- oligosaccharides</p>	<p>Qsp 3x10⁹ CFU n/c</p>	<p>1 sachet par jour chez l'adulte, ½ sachet par jour chez l'enfant.</p>	<p>La liste de souches probiotiques est trop large. Pas de précisions sur la dose individuelle de chaque souche probiotique. Intérêt pour préserver l'équilibre de la flore intestinale mais ni en prévention ni en traitement de la DA.</p>

CONCLUSION

La dermatite atopique est l'expression d'une maladie multifactorielle, qui aujourd'hui du fait de sa prévalence peut être considérée comme un problème de santé publique.

La physiopathologie de cette maladie est le résultat du cumul de plusieurs mécanismes d'actions différents. Elle résulte d'une part de l'altération de la barrière cutanée, et d'autre part d'un mécanisme immunologique par un déséquilibre du rapport Th1/Th2. Ces dysfonctionnements physiologiques peuvent tous deux être dus à des mutations génétiques. A cela s'ajoute les facteurs environnementaux qui pourront favoriser le déclenchement de l'eczéma ou son aggravation.

Le traitement de référence de la dermatite atopique se résume en l'utilisation de dermocorticoïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine, pour la prise en charge des poussées inflammatoires puis par la suite comme traitement proactif pour prévenir les rechutes. En parallèle, pendant les phases de rémissions, un traitement par émollient sera appliqué pour traiter le sécheresse cutanée associée et réduire la sévérité de la dermatite atopique. On sera à ce moment là dans une démarche davantage préventive que curative, mais qui a toute son importance dans la prise en charge de cette pathologie. A cela s'ajoutera une prévention primaire qui consistera en la gestion de l'environnement du patient.

Malgré ces traitements de référence, certains patients seront attirés par d'autres thérapeutiques alternatives, telles que la cure thermale ou la photothérapie à base de rayons UV. Ces deux méthodes ont montré des résultats positifs sur l'aspect des lésions mais ne sont malgré tout pas résolutive.

D'autres part ils pourront se tourner vers des médecines naturelles comme l'homéopathie, la phytothérapie ou les herbes chinoises, qui peuvent se révéler être un complément intéressant

aux traitements de références, mais en aucun cas s'y substituer. Dans ce genre d'approche le pharmacien d'officine a un véritable rôle à jouer pour accompagner le patient.

Cet accompagnement va se retrouver dans le cadre de l'éducation thérapeutique et notamment des écoles de l'atopie qui aideront le patient dans toutes les phases de sa maladie. En effet il est nécessaire de proposer au patient une prise en charge globale orientée sur l'écoute plutôt que de donner des repères théoriques qui ne seront pas répétés par le patient.

Il serait intéressant que le pharmacien rentre dans cette boucle, et que les réseaux de soins éducatifs se développent en région, faisant le lien entre les écoles de l'atopie et les professionnels de santé.

Comme on l'a dit la dermatite atopique est multifactorielle. Depuis quelques années il a été prouvé qu'elle trouvait aussi son origine dans un déséquilibre de la flore cutanée. Ainsi avec l'essor des probiotiques depuis une vingtaine d'années, c'est tout naturellement qu'il a été recherché s'ils ne pouvaient pas avoir un intérêt dans la prise en charge de l'eczéma atopique. Il en ressort qu'ils présentent un véritable intérêt dans la prise en charge préventive. Il semble que ce soit la souche *Lactobacillus rhamnosus* qui présente le plus d'intérêt. Cependant aucune étude ne prouve leur réelle efficacité en curatif, par amélioration du SCORAD, à part éventuellement s'ils sont associés à des probiotiques.

D'autres recherches sur l'utilisation de ces probiotiques par voie locale ont conclu qu'une supplémentation de crème émoullient en *Vitroescilla filiformis* présente un intérêt dans la diminution de la probabilité des rechutes et en l'amélioration du microbiome, notamment par diminution des staphylocoques à la surface de la peau. Cela a aboutit au développement et à la commercialisation de crème à base de cette souche comme le Lipikar Baume AP+® de chez La Roche Posay. Il semblerait même que la simple application d'une crème émoulliente riche en eau thermale favoriserait la reconstitution et le renforcement de la flore cutanée.

On peut en conclure que la dermatite atopique est une maladie chronique inflammatoire et multifactorielle, qui présente une multitude de traitements. Il est évident du fait de la complexité de cette maladie et de sa difficulté voire même de l'impossibilité à la soigner définitivement, que

la prise en charge du patient doit être globale. De nouvelles pistes telles que l'utilisation des probiotiques dans cette indication n'en sont qu'à leurs prémises, mais méritent d'être approfondies.

ANNEXES

Annexe 1 : compétences pour les parents d'enfant de moins de 5 ans (89)

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"> Nommer la maladie (eczéma atopique) et expliquer les notions suivantes avec vos propres mots : <ul style="list-style-type: none"> notion de maladie maladie fréquente maladie chronique poussées évolutives inflammation terrain atopique (génétique) altération de la barrière cutanée sécheresse cutanée non-contagiosité facteurs aggravants d'environnement (allergies, facteurs irritants, stress...) Reconnaître sur la peau de votre enfant <ul style="list-style-type: none"> La sécheresse cutanée Une lésion inflammatoire Une lésion d'urticaire Une lésion suintante Une lésion inhabituelle (herpès, infection bactérienne) Expliquer les conseils de toilette, d'habillement, d'environnement Expliquer les différents traitements, le mode d'action et les effets secondaires de chaque traitement, ainsi que la stratégie thérapeutique (plan d'action), Exprimer sa crainte des traitements locaux (corticophobie, tacrolimus) Citer et identifier les conditions d'application des alternatives au grattage de son enfant Connaître les traitements oraux et leurs indications (anti H1, antalgiques) Connaître le principe et l'intérêt des différentes méthodes d'auto-évaluation. 	<p><i>Individuel</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Visuel dépliant-classeur Photographies sélectionnées Démonstration sur l'enfant <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"> Adapter les traitements en fonction de l'état de la peau de son enfant Choisir le traitement adéquat et indiquer : <ul style="list-style-type: none"> à quel endroit sur le corps ? quelle quantité ? comment appliquer le traitement ? le moment du soin dans la journée ? qui fera le soin ? la durée du soin Mettre en œuvre des alternatives au grattage (exemples : massages, émoullients froids, antihistaminiques) Repérer les situations dangereuses (allergies alimentaires, herpès) Mettre en œuvre des conduites, des attitudes pour diminuer les troubles du sommeil Adapter l'environnement et le traitement aux conditions particulières (piscine, mer, soleil, voiture, vacances...) 	<p><i>Individuel</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Démonstrations pratiques (tubes, quantités, massages...) Carnet de suivi avec Plan d'action personnalisé <p><i>Collectif</i></p> <p>Ateliers collectifs parents : échanges d'expérience</p>
Savoir être	<ol style="list-style-type: none"> Reconnaître les situations de l'enfant nécessitant l'appel à un médecin, consulter... Expliquer la maladie, les soins de l'enfant à la famille et à l'entourage (école, centre de loisirs...) Accepter une aide extérieure médicale, familiale ou paramédicale Exprimer ses difficultés avec l'enfant, dans le couple et avec la fratrie à un soignant Donner spontanément son opinion sur l'équipe soignante pour améliorer les soins 	<ol style="list-style-type: none"> Classeur patient avec plan d'action personnalisé écrit Mise en situation

Annexe 2 : compétences pour les enfants de 3 à 5 ans (89)

Champ de compétence	Compétences (1)	Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils)
Connaissances (savoir)	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Outil individuel « Cahier de la maison » (2) 2. Cahier des « moments de la journée » (3)
Savoir-faire	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Appliquer les émoullients avec l'aide des parents 2. Mettre en œuvre des alternatives au grattage 	
Savoir être	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 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.

Annexe 3 : compétences pour les enfants de 6 à 10 ans (89)

Champs de compétences	Compétences (6-8 ans)	Compétences (8-10 ans)	Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils)
Connaissances (savoir)	<p>Être capable de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Expliquer ce qu'est l'eczéma atopique <ul style="list-style-type: none"> • Expliquer comment ça vient • Expliquer ce qui aggrave • Expliquer la non-contagiosité • Expliquer la notion de barrière cutanée 2. Reconnaître sur la peau <ul style="list-style-type: none"> • La sécheresse cutanée • L'eczéma 3. Reconnaître les différents traitements et expliquer leurs actions 	<p>Être capable de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Expliquer la durée de la maladie et les poussées 2. Expliquer la notion de terrain génétique 3. Expliquer les différentes causes de rougeur 4. Reconnaître sur sa peau quelque chose d'inhabituel (herpès, infection bactérienne) 	<p>Individuel</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>Collectif</p> <p>Ateliers enfants</p>
Savoir-faire	<p>Être capable de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Appliquer les émoullients seul 2. Répartir les rôles pour les soins entre moi et mes parents 3. Se laver et se sécher seul 4. Savoir que faire en cas de démangeaisons 5. Adapter son traitement et protéger sa peau en fonction de la piscine, de la mer, du soleil, jeux, de sorties 6. Utiliser un moyen pour savoir si je dors bien, si je me gratte beaucoup (méthode d'évaluation du prurit et du sommeil) 	<p>Être capable de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Débuter l'application des corticoïdes locaux ou du tacrolimus topique 2. Savoir que faire en cas de réveil nocturne 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Démonstrations pratiques des soins 2. Jeux éducatifs 3. Plan d'action personnalisé écrit dans le classeur patient 4. Contrat
Savoir être	<p>Être capable de :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Expliquer la maladie à ma famille, mes amis (école, centre de loisir, sport) 2. Savoir demander de l'aide quand ma peau me gêne, quand je ne sais pas quoi faire 3. Dire à mes parents ce que je veux faire dans mes soins 4. Exprimer mes émotions à une grande personne 5. Donner mon avis sur comment les médecins, les infirmières prennent soin de moi. 		Mises en situation

Annexe 4 : Compétences pour les préadolescents – adolescents – adultes (89)

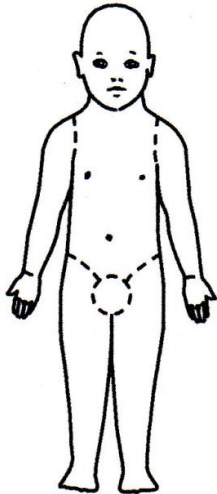
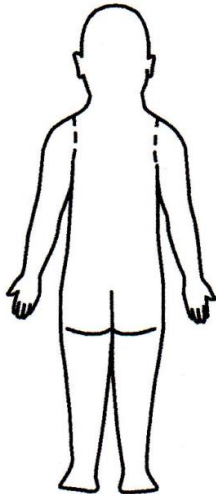
Champ de compétences	Compétences	Exemples de méthodes utilisées (techniques et outils) (1)
Connaissances (savoir)	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Expliquer ce qu'est l'eczéma atopique <ul style="list-style-type: none"> Nommer la maladie Expliquer avec les notions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> maladie chronique et poussées inflammation génétique (atopie) facteurs aggravants d'environnements et psychologique altération de la barrière cutanée non-contagiosité Reconnaître sur la peau <ul style="list-style-type: none"> Une sécheresse cutanée Une lésion inflammatoire Une lésion suintante Une lésion inhabituelle (herpès, infection bactérienne) Identifier une lésion d'urticaire Appliquer les conseils de toilette, d'habillement, d'environnement Reconnaître les différents traitements et leurs modes d'action, leurs effets secondaires, la stratégie thérapeutique Appliquer des alternatives au grattage Repérer les situations dangereuses (allergies alimentaires, herpès) 	<p><i>Individuel</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Visuel dépliant-classeur, Cd-rom Démonstrations sur l'enfant <p><i>Collectif</i></p> <p>Ateliers pré-adolescents Ateliers adolescents Ateliers adultes</p>
Savoir-faire	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Adapter les traitements en fonction de l'état de la peau Choisir le traitement adéquat et indiquer : <ul style="list-style-type: none"> à quel endroit sur le corps ? Quelle quantité ? comment appliquer le traitement ? le moment du soin dans la journée ? qui fera le soin ? La durée du soin Savoir que faire en cas : <ul style="list-style-type: none"> de poussée de prurit aigu de réveil nocturne de lésion inhabituelle Adapter le traitement aux conditions particulières (piscine, mer, soleil, voiture, séjour court en dehors de l'habitation habituelle, vacances...) Utiliser une méthode d'évaluation du prurit et de la qualité du sommeil 	<ol style="list-style-type: none"> Démonstrations pratiques des soins Plan d'action personnalisé écrit dans le classeur patient Contrat
Savoir être	<p><i>Être capable de :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> Expliquer la maladie à son entourage (famille, école) Savoir négocier l'implication des parents dans les soins Exprimer ses émotions à un adulte, partager ses/son expérience(s) de la maladie avec quelqu'un Évoquer ses difficultés 	<ol style="list-style-type: none"> Mises en situation Jeux de rôle (pré-adolescents, adolescents)

(1) Les compétences sont globalement identiques pour ces différentes classes d'âge, en revanche les moyens doivent être adaptés : la constitution des ateliers collectifs doit en particulier être élaborée par classe d'âge.

<h1>Patient-Oriented SCORAD</h1>	
Nom :	Prénom :
Date de naissance :	Date du jour :

I. Évaluez la surface de peau atteinte par l'eczéma (là où la peau est rouge et démange) en prenant en compte les 3 derniers jours :

Coloriez sur la silhouette les zones atteintes
ET
En prenant comme mesure la main de votre enfant, doigts inclus, quelle surface (« en nombre de mains ») est atteinte par l'eczéma ?

Nombre de mains :

.....

II.A. Sur la peau saine (c'est-à-dire sans eczéma), la peau est-elle sèche ?

SÉCHERESSE	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS SÈCHE 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II.B. Quel était l'aspect de l'eczéma sur les 3 derniers jours?

La peau atteinte par l'eczéma était-elle rouge ?

ROUGEUR	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS ROUGE 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

La peau atteinte par l'eczéma était-elle gonflée ?

GONFLEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS GONFLÉE 3
Cochez la case correspondante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Y avait-il des croûtes, des zones où la peau atteinte par l'eczéma suintait ?

CROÛTES/SUINTEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante				

Y avait-il des traces de grattage sur la peau atteinte par l'eczéma ?

TRACES DE GRATTAGE	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante				

La peau était-elle épaissie ?

ÉPAISSISSEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante				

La peau saignait-elle par endroits à cause de l'eczéma ?
Avez-vous retrouvé du sang dans le lit ou sur le pyjama ?

SAIGNEMENT	OUI	NON
Cochez la case correspondante		

Y avait-il des fissures sur vos mains ou vos pieds
à cause de l'eczéma ?

FISSURES	OUI	NON
Cochez la case correspondante		




La peau pelait-elle à cause de l'eczéma ?




LA PEAU PÈLE	OUI	NON
Cochez la case correspondante		

III. Dans les trois derniers jours, à cause de l'eczéma

- Avez-vous été gêné par des démangeaisons (voir ci-dessous) ?
- Le sommeil était-il perturbé (voir ci-dessous) ?

De quelle façon les démangeaisons et la perturbation du sommeil étaient-elles gênantes ?
« 0 » signifie pas du tout, « 10 » le pire imaginable.

DÉMANGEAISONS 0    10

TROUBLES DU SOMMEIL 0    10

BIBLIOGRAPHIE

1. **D. WALLACH** – Histoire de la dermatite atopique. Acanthe, 284p - 2004
2. **A-M ROGUEDAS, CANTIOS, G. LORETTE** – Dermatite Atopique. Collection Conduite – Doin Editeur, 63p - 2007
3. **Inserm** – Dossier : Dermatite atopique, réalisé en collaboration avec le conseil scientifique de la Société française d'allergologie – mars 2016 – www.inserm.fr - consultation mai 2016
4. **F. LAUNAY** – Amélioration de la dermatite atopique par l'éducation thérapeutique et par l'utilisation de thérapeutiques alternatives - 202p - Thèse d'exercice ; pharmacie, Angers - avril 2013
5. **Fondation pour la dermatite atopique**. Recherche et éducation – www.fondation-dermatite-atopique.org - consultation mai 2016
6. **F. BORALEVI** – Dermatite atopique en 2012 : IN and OUT. Mises au point interactives. Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie n°220, pp.41-43 - novembre – décembre 2012
7. **P.A. EIGENMANN, C. HAUSER, M-C. BRUGGEN** – Anomalies de la barrière cutanée : une piste pour de nouveaux traitements. Revue Médicale Suisse n°321, pp. 2453 – 2456 - décembre 2011
8. **J. JUST** – Histoire naturelle de la dermatite atopique : expériences de cohortes néonatales. Revue française d'allergologie. Elsevier – Masson, pp. 168-174, février 2012.
9. **C. LANG, M. KYPRIOTOU, S. CHRISTEN-ZAECH** – Pathogénèse de la dermatite atopique. Revue Médicale Suisse n°246, pp. 860-865 - 2010
10. **C. PAUL, S. BALICA, C-Y. HSU, C. JEAN-DECOSTER, A-M. SCHMITT, D. REDOULES, C. LAUZE, G. SERRE, M. SIMON** - Barrière cutanée et dermatite atopique : les anomalies fonctionnelles de la couche cornée sont retrouvées en peau saine et en peau malade sans corrélation avec les mutations de la filaggrine. Annales de dermatologie et de vénérologie, volume 138. Elsevier – Masson, pp. A80 - A81, 342p - décembre 2011
11. **A. TAIEB, A. HENNINO, F. BERARD, J-F. NICOLAS** – Dermatite Atopique. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5^{ème} édition. Masson, 1176p - 2008.
12. **J-F. NICOLAS, A. NOSBAUM, F. BERARD** – Le dossier, actualités sur la dermatite atopique : comprendre la dermatite atopique. Thérapeutiques en dermato-vénérologie, n°213, pp. 1-5 - Février 2012.
13. **Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de la Langue Française** – Item 114 : Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement. Université Médicale Virtuelle Francophone, 18p - 2010-2011.
14. **Faculté de médecine Pierre et Marie Curie** – Chapitre 14 : Corticostéroïdes – cours pharmacologie DCEM1 – site internet : <http://www.chups.jussieu.fr> - consultation janvier 2017
15. **O. DEREURE** – Mise au point interactives : microbiome cutanée et dermatite atopique : un second génome ? Thérapeutique en dermo-vénérologie n°237, cahier 1, pp. 49-51 - Novembre 2014

16. **D. WALLACH** – Le microbiome : nouvel acteur dans la dermatite atopique. L'actualité de la dermatite atopique, p1 - 2014
17. **L. MARTIN** – Dermatite atopique et environnement. Le pédiatre n°244, Tome XLVII, pp. 1-8, Collège dermocosmétologie UNILEVER, Mai-juin 2011.
18. **T. SAGE** – Structure d'attachement dans la dermatite atopique. 317p - Thèse d'exercice ; Psychologie clinique, Université de Bourgogne, Dijon - novembre 2011
19. **European task Force on Atopic Dermatitis** – Severity Scoring of Atopic dermatitis : The SCORAD Index - Publié dans Dermatology, pp. 23-31, 186p - 1993
20. **The PO-SCORAD Investigation Group** – Patient oriented SCORAD (PO-SCORAD) : a new self assessments scale in atopic dermatitis validated in Europe – Publié dans Allergy, pp. 1114 – 1121 - Aout 2011
21. **G. DUCOMBS – G. CHABEAU** – Abrégé dermato-allergologie de contact. Edition Masson, 158p, 1979
22. **A.M. ROGUEDAS, L. MACHET, V. FONTES, G. LORETTE** – Dermatite atopique : quels sont les critères diagnostic utilisés dans les articles scientifiques ? – Annales de dermatologie et de vénéréologie, volume n°131, pp. 161-164 – 2004
23. **SAURAT, J-H, et al.** – Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5^{ème} édition. Elsevier – Masson, 1152p - 2009
24. **L. SANG-II, K. JIHYUN, H. YOUNGSHIN, A. KANGMO** - A proposal : Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children – Asia Pacifica Allergy – <http://apallergy.org> - consultation septembre 2016
25. **F. CAMBAZARD** – Utilisation des dermocorticoïdes au cours de la dermatite atopique de l'enfant – Annales de dermatologie et de vénéréologie, volume 132, supplément n°1, pp. S64 – S67 – janvier 2005
26. **B. LEBRUN-VIGNES, O. CHOSIDOW** – Dermocorticoïdes – Annales de Dermatologie et de vénéréologie, volume 131, pp. 39 - 48 – janvier 2004
27. **F. PILLON** – Les corticoïdes – Actualités pharmaceutiques, volume 50, pp. 22 - 26 – 2011
28. **C. LE JEUNNE** – Pharmacologie des glucocorticoïdes – Presse médicale, volume 41, pp. 370 - 377 – 2012
29. **B. CRICKX, M. LAMIRAND, J-F. NICOLAS** – La dermatite atopique – Editions Paris : John Libbey Eurotext, 240p – 2000
30. **B. LEBRUN-VIGNES, O. CHOSIDOW** – Dermocorticoïdes – EMC, Dermatologie – Editions Elsevier Masson SAS, Paris, 13p - 2011
31. Module transdisciplinaire –item n°174 : prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens : traitement dermocorticoïdes – Annales de Dermatologie et de vénéréologie, supplément du n°132 – janvier 2005
32. **J-F STALDER et al** – GET Dermatologie Groupe Education Thérapeutique en Dermatologie – <http://www.edudermatologie.com> - consultation avril 2017
33. **P. LELOUP, J-F. STALDER, S. BARBAROT** – Corticothérapie locale sous bandage humide (Wet-Wrapping) dans la dermatite atopique sévère de l'enfant. Etude de la faisabilité d'un programme de traitement ambulatoire – Annales de Dermatologie et de vénéréologie, supplément n°141, pp. S156- S159 – décembre 2014
34. **B. NICOLIE** – Quel est le traitement des poussées de la dermatite atopique de l'enfant ? – Annales de Dermatologie et de vénéréologie, volume 132, pp. 193 - 224 – janvier 2005

35. **M. SONG** – Les immunosuppresseurs topiques : nouvelle approche thérapeutique de la dermatite atopique – Rev Med Brux, pp. 479 - 482 – décembre 2003
36. **M. LAMIRAND, D.A. VUITTON et al.** – La dermatite atopique – Savoirs et expérience – Edition Arnette, 179p - 2006
37. **Y. LEBRANCHU, G. BLANCHO, J. DANTAL, J-L. TAUPIN** – Cibles et mécanismes d’action des immunosuppresseurs – www.assim.refer.org - consultation avril 2017
38. **J-Y. NAU** – Dermatite atopique = immunosuppresseurs ? – Revue Médicale Suisse, pp. 706 - 707 – mars 2012
39. **M. BOURCIER et D. HANNA** – Avancées dans la prise en charge du traitement de l’eczéma atopique. Comprendre le rôle de la barrière épidermique : impact clinique et tendances – Le Clinicien, pp. 23 - 26 – juin 2010
40. **Groupe de recherche sur le psoriasis de la société française de dermatologie** – Lettre d’information pour le traitement du psoriasis par la ciclosporine orale – Annales de dermatologie et de vénéréologie, volume n°138, pp. 863 - 864 – mai 2011
41. **C. CAULIN** – Vidal Recos. Recommandations en pratique, 2220p – 4^{ème} édition – Diffusion Flammarion – 2012
42. **D. VITAL DURAND et C. LE JEUNNE** – DOROSZ - Guide pratique des médicaments, 1906p – 34^{ème} édition – Edition Maloine – 2015
43. **Association Française de l’Eczéma** – Eczéma de l’adulte – Brochure d’information du Cespharm
44. **Laboratoire LERO** – LERO DERM : santé et qualité de la peau – www.lero.fr consultation juin 2017
45. **M. SAYANG** – Produits de toilette – Traité EMC – Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 8p – 2014
46. **N. CLERE** – Prévention et traitement de la sécheresse cutanée – Revue Actualité Pharmaceutique n°554, pp. 39 - 41 – Edition Elsevier Masson – mars 2016
47. **J. DUBOIS** – La peau. De la santé à la beauté. Notions de dermatologie et de dermocosmétologie, 208p - Edition Privat – 2011
48. Site internet : www.laroche-posay.fr consultation juin 2017
49. Site internet : www.eau-thermale-avene-fr - consultation juin 2017
50. **Laboratoires dermatologiques AVENE Paris** – Eau Thermale Avène. Mémento Conseil, 217p - 2013
51. Site internet : www.eucerin.fr consultation juin 2017
52. **F. BORALEVI** – Quelles mesures adjuvantes faut-il conseiller au cours de la dermatite atopique de l’enfant ? – Conférence de consensus – Texte d’expert – Annales de Dermatologie et de Vénérologie N°132, pp. 79 - 85 – janvier 2005
53. **F. LAUNAY, J-F. STALDER, S. DERBRE** – Prise en charge officinale de la dermatite atopique – Revue Actualité Pharmaceutique, supplément formation n°534, pp. 4 - 11 – Edition Elsevier Masson – 2014
54. **J. WATON, A. BARBAUD** – Place des émoullients dans la prise en charge de la dermatite atopique – Revue Française d’Allergologie, pp. 1 - 2 – janvier 2016
55. **Site internet** : www.medecinethermale.fr - La médecine thermale : efficace pour longtemps – consultation juillet 2017

56. **A. KOLBACH** – Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : Dermatite atopique et éducation thérapeutique : application au sein d'une station thermale, 92p – Université de Poitiers – 2016
57. **Laboratoire Dermatologique Avène Paris – PIERRE FABRE** – Eau Thermale d'Avène. Dossier scientifique, 65p – 2007
58. **J-C. BEANI** – Photothérapie et photochimiothérapie par ultraviolets – Traité EMC Dermatologie, 15p – Edition Elsevier Masson – février 2017
59. **S. DERBRE, F. LAUNAY** – Place des thérapeutiques complémentaires et alternatives dans les dermatites atopiques – Revue Actualités Pharmaceutiques, supplément formation n°534, pp. 12 - 15 – 2014
60. **J. BRUNETON** – Pharmacognosie – phytochimie, plantes médicinales – 4^{ème} éd. Paris : Tec & doc Cachan – Edition médical international – 2009. 1269p.
61. **European Medicines Agency (EMA)** – Comitee on Herbal Medicinal Products (HMPC) – site internet : www.ema.europa.eu - consultation juillet 2017
62. **N-L. MORSE, P-M. CLOUGH** – A meta-analysis of randomised, placebo-controlled clinical trials of Efamol Evening Primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries ? – Current pharmaceutical biotechnology n°7, pp. 503 - 524 – 2003
63. **A. TAKWALE et al.** – Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema : randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial – British medical journal N°74, pp. 1385 – 1388 – 2008
64. **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé – site internet : <http://ansm.sante.fr> - consultation juillet 2017
65. **Laboratoire A-DERMA Avoine Rehalba des Laboratoires PIERRE FABRE** – Dossier Scientifique : Les plantules d'Avoine Rehalba – Lavour – Edition Elixir – 2012
66. **Laboratoire PIERRE FABRE** – L'Avoine Rehalba – site internet : www.pierre-fabre.com - consultation juillet 2017
67. **P. BOUSSAULT et al.** – Oat sensitization in children with atopic dermatitis : prevalence, risks and associated factor – Allergy volume 62, pp. 1251 - 1256 – 2007
68. **D. STONEMETZ** – A review of clinical of efficacy f evening primrose – Holistic nursing practice N°22, pp. 171 - 174 – 2008
69. **J. GRÜNWARD, C. JÄNICKE** – Le guide de la phytothérapie – Paris – Edition Marabout – 2004 - 416p.
70. **K. ZITTERL-EGLSEER et al.** – anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.) – Journal of ethnopharmacology n°57, pp. 139 - 144 – 1997
71. **G. JOLIVEL** – Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : Homéopathie et dermatologie, 92p – Université de Nantes – janvier 2004
72. **N. CLERE** – Le rôle du pharmacien auprès du patient atopique – Revue Actualité Pharmaceutique n°545, pp. 41 - 43 – Edition Elsevier Masson – avril 2015
73. **J-L. GODIN** – Vive la vie, association Santé vitalité – Médecine traditionnelle chinoise – site internet : www.médecinechinoise.or - consultation juillet 2017

74. **C. BERNIER** – Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères et chroniques de l'enfant ? – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 132, pp. 121 – 130 – janvier 2005
75. **C. CHIAVERINI** – Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant ? – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 132, pp. 243 - 266 – janvier 2005
76. **M-P. SHEEHAN, M-H. RUSTIN, D-J. ATHERTON** – Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis – Lancet N°340, pp. 13 - 17 – 1992
77. **N-C. ARMSTRONG, E. ERNST** – The treatment of eczema with Chinese herbs : a systematic review of randomised clinical trials – British journal of clinical pharmacology n°148, pp. 262 - 264 – 1999
78. **C. VITRE** – Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie : Psychodermatologie appliquée au psoriasis et à la dermatite atopique, 112p – Université de Poitiers – avril 2014
79. **L. MISERY, N. FETON-DANOU** – La psychodermatologie en France – Annales de Dermatologie et de Vénérologie volume 135, pp. 863 - 865 – 2008
80. **L. MISERY, M. ROGUEDAS** – Atopie et stress – Annales de Dermatologie et de Vénérologie volume 131, pp. 1008 – 1011 - 2004
81. **J. SAVE-PEDEBOS, R. BOBET, P. MOREL** – Fonctionnement psychoaffectif d'adultes atteints de dermatite atopique – Pratique psychologique n°19, pp. 29 - 39 – 2013
82. **T. SAGE, C. GAGNERET-CHAGUE, H. BENONY** – Qui, quand et comment adresser un patient au « psy » : proposition d'un cheminement en 6 questions – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, volume 138, pp. 545 - 548 – 2011
83. **N. CLERE** – Bien gérer son stress, indispensable pour une vie saine – Actualité Pharmaceutique n°485, pp. 31 - 32 – 2009
84. **S. LAMASSIAUDE-PEYRAMAURE** – Stress et anxiété – Actualité Pharmaceutique n°479, pp. 25 -27 – 2008
85. **ARKOPHARMA** – Précis de phytothérapie – Edition ALPEN – Monaco – 2010 – 100p.
86. **D. BOUDOUX** – Médecine aromatique ou aromathérapie – Formation professionnelle niveau 1 – Natura aromatherapy research and development – 2008
87. **F. LAUNAY, J-F. STADLER, S. DERBRE** – Dermatite atopique et éducation thérapeutique – Revue Actualités Pharmaceutiques, supplément formation n°534, pp. 16 - 20 – Edition Elsevier Masson – 2014
88. **V. VERDU** – Education thérapeutique dans la dermatite atopique : point de vue des soignants – Revue Française d'Allergologie, pp. 1 - 2 – 2016
89. **S. BARBAROT et al.** – Dermatite atopique : un référentiel d'éducation du malade – Annales de Dermatologie et de Vénérologie n°134, pp. 122-127 – 2007
90. **L. MISERY et al.** – Les ateliers de l'atopie – Journal de Pédiatrie et de Puériculture n° 24, pp. 273 - 275 – 2011
91. **A-S. BOUTEILLER** – Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en pharmacie : Evaluation des ateliers d'éducation à l'école de l'atopie, 186p – Université de Nantes – novembre 2006
92. **S.E. GILLILAND et al.** – Rapport : Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris

- le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes – Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et Organisation Mondiale de la Santé (OMS) – octobre 2001 – 34p.
93. **S. FAURE et al.** – Que savons-nous des probiotiques ? – Dossier : les probiotiques, quels intérêts en prévention ? – Actualités Pharmaceutiques n° 528, pp. 18 - 21 – Edition Elsevier Masson – septembre 2013
 94. **P. KAUFMANN et al.** – Probiotiques et Prébiotiques – World Gastroenterology Organisation Global Guidelines – octobre 2011 – 28p.
 95. **S-M. SCHNEIDER** – Probiotiques – Dossier thématique : les aliments fonctionnels – Médecines des maladies métaboliques n°4, pp. 363 - 367 – Edition Elsevier Masson – septembre 2008
 96. **P. LICZNAR-FAJARDO** – Les probiotiques – Diaporama de cours DFASP1 - Université de Montpellier – 2016-2017
 97. **B. POT, C. GRANGETTE** – Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation – Dossier : Pré- et probiotiques : quel potentiel thérapeutique ? – Pratiques en nutrition n°43, pp. 10 -16 – Edition Elsevier Masson – juillet/septembre 2105
 98. **E. BURGIN** – Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie : Probiotiques et prébiotiques, intérêt chez l'enfant : de l'aliment ou médicament, 235p – Université de Nantes – novembre 2014
 99. **P. PLANTIN** – Quelle est la place des thérapeutiques non immunosuppressives dans le traitement de la dermatite atopique ? – Annales de Dermatologie et de Vénérologie, n°132, pp. 73 - 78 – 2005
 100. **E. BEAUDOUIN** – Probiotiques et allergies – dossier : pré- et probiotiques : quels potentiels thérapeutiques ? – Pratiques en nutrition n°43, pp. 19 - 20 – Edition Elsevier Masson – juillet-septembre 2015
 101. **K. WICKENS et al.** – A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial – Journal of allergy and clinical immunology vol. 122, p. AB38 – 2008
 102. **A-L. TAYLOR, J-A. DUNSTAN, S-L. PRESCOTT** – Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopics dermatitis in increases the risk of allergen sensitization in high-risk children : a randomized controlled trial – Journal of allergy and clinical immunology, n° 119, pp. 184 - 191 – 2007
 103. **M-P. JENSEN et al.** – Early probiotic supplementation for allergy prevention : long-term outcomes – Journal of allergy and clinical immunology n°130, pp. 1209 - 1211 – 2012
 104. **J. LEE, D. SETO, L. BIELORY** – Meta-analysis of clinicals trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis – American Academy of Allergy, vol 121, pp. 116 - 121 - 2008
 105. **Société Française de Dermatologie** – Communications : Traitement de la dermatite atopique par prébiotiques et symbiotiques : étude comparative randomisée chez l'enfant de plus de 2 ans – Actes 1^{er} semestre 2005 – Annales de Dermatologie et de Vénérologie n°132 – 2005
 106. **S. SALIES** – Cosmétologie de la dermatite atopique – EMC Cosmétologie et Dermatologie esthétique volume n°11, 6p – Elsevier Masson – novembre 2016

107. **J-Ph. LACOUR** – Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique ? – Annales de dermatologie et de vénéréologie n°142, pp. S18 – S22 – Edition Elsevier Masson – 2014

Prise en charge de la dermatite atopique et intérêt des probiotiques dans son traitement

Résumé :

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau, qui touche 15 à 20% des enfants en France. Elle résulte d'une altération de la barrière cutanée et d'un déséquilibre du système immunitaire. S'ajoute les facteurs environnementaux tels que le stress ou les allergènes, qui influenceront le déclenchement ou l'aggravation de l'eczéma. Elle alterne entre phases de poussées inflammatoires, et phases de rémissions où la peau présente une xérose importante. Le traitement de référence de la dermatite atopique sont les dermocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine qui sont indiqués pour calmer les poussées, et qui pourront être poursuivis sous forme de traitement proactif. Durant les phases de rémissions, la sécheresse cutanée sera prise en charge par application d'émollient. La prévention est primordiale dans la dermatite atopique : avec une prévention primaire par gestion de l'environnement du patient, associée à une prévention secondaire lors des phases de rémissions. D'autres traitements alternatifs peuvent être proposés aux patients en complément, comme les cures thermales, la photothérapie ou les médecines naturelles. En parallèle, un encadrement psychologique et un accompagnement durant toutes les phases de la maladie, sont nécessaires. Ce soutien est apporté par les projets d'éducation thérapeutique tels que les écoles de l'atopie. Depuis quelques années il a été prouvé que l'altération de la barrière cutanée est concomitante avec un déséquilibre de sa flore bactérienne. Des recherches sur les probiotiques ont montré leur intérêt dans la prévention de l'eczéma.

Mots clé :

Dermatite atopique – Eczéma – Dermocorticoïdes – Probiotiques – Emollients - Cure thermale – Photothérapie - Inhibiteurs de la calcineurine