



HAL
open science

Harmonisation de la délivrance des dermocorticoïdes dans la dermatite atopique et nouvelles perspectives thérapeutiques grâce au microbiome

Pauline Dusaussoy

► **To cite this version:**

Pauline Dusaussoy. Harmonisation de la délivrance des dermocorticoïdes dans la dermatite atopique et nouvelles perspectives thérapeutiques grâce au microbiome. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01797428

HAL Id: dumas-01797428

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01797428>

Submitted on 22 May 2018

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mercredi 08 Février 2017

Par **Pauline DUSAUSSOY**

Née le 30/11/1989 à Amiens (80)

Harmonisation de la délivrance des dermocorticoïdes
dans la dermatite atopique et nouvelles perspectives
thérapeutiques grâce au microbiome

JURY :

Présidente et directrice de thèse : Madame le Professeur Sylvie BALTORA

Membres : Madame le Docteur CARMi Esther, dermatologue

Madame le Docteur DILLIES Anne-Sophie, dermatologue

Monsieur le Docteur HOUSIEAUX Éric, pharmacien titulaire

Thèse n°3037

Remerciements

L'écriture des remerciements n'est pas un acte anodin car c'est la première page qui s'offre au lecteur. C'est non sans une certaine émotion que vient l'heure pour moi d'achever cette thèse, une belle page se tourne et c'est un nouveau chapitre qui commence. Cette touche finale procure une grande satisfaction car c'est le fruit d'un long travail. Cependant, cette aventure est bien loin d'être aussi solitaire que l'on puisse le penser. Et c'est donc ainsi que je me soumetts à l'exercice très agréable de remercier toutes les personnes qui ont, d'une manière ou d'une autre, participé à l'élaboration de ce travail, mais aussi celles qui m'ont accompagnée et soutenue tout au long de mon cursus.

AUX MEMBRES DU JURY

A Madame le Professeur Sylvie BALTORA,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. C'est un réel plaisir pour moi d'avoir commencé mes études avec vos cours de chimie, un enseignement que vous transmettez avec pédagogie et ferveur, et de les finir en votre compagnie sur ce travail de thèse. Je tiens à vous remercier de m'avoir accordée votre confiance et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Esther CARMI,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger mon travail. Je vous remercie de l'attention que vous m'avez réservée, du souci que vous avez de transmettre votre savoir et de faire partager votre passion de la dermatologie. Vos conseils avisés et votre gentillesse ont été d'une précieuse aide. Permettez-moi de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le Docteur Anne-Sophie DILLIES,

Je n'aurais pu espérer un meilleur soutien que le tien pendant la rédaction de cette thèse. Un choix naturel au vu de ta rigueur et de ton sérieux mais aussi de ta fidèle amitié. Je te remercie sincèrement de l'intérêt que tu as porté à mon travail. Tu as su me guider et me motiver avec beaucoup de patience. Sois assurée de ma plus grande estime.

A Monsieur le Docteur Eric HOUSIEAUX,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail. Merci pour votre investissement dans la formation des étudiants de pharmacie. C'est grâce à vous que nous sortons de la sixième année avec des bases solides et toutes les qualités requises pour être de « bons » pharmaciens. Recevez l'expression de ma plus haute considération.

A MA FAMILLE.

A ma maman, inconsciemment tu m'as fait partager ta passion pour le métier de pharmacien, et je pense avoir hérité de ta rigueur et de ton perfectionnisme. Je ne pouvais espérer de meilleur soutien que toi. J'aimerais te remercier pour tellement de choses mais la liste est longue (27 ans de remerciements ça fait beaucoup). Je te dirais juste merci d'avoir toujours donné le meilleur de toi-même pour notre bonheur et notre réussite dans les études, je t'en suis reconnaissante à jamais...

A mon papa, merci pour ta bienveillance, ton oreille attentive et pour avoir toujours veillé sur nous. Je suis fière de voir que tu étais un médecin si dévoué, respecté et aimé. L'empathie que tu avais envers tes patients est un exemple à suivre.

Profite de ta retraite amplement méritée.

A P-A, mon partenaire de vie, mon meilleur ami et mon confident.

Bientôt 8 ans déjà que l'on s'est rencontrés et l'on a encore plein de belles choses à vivre. C'est sûrement cette précieuse complicité qui nous unit depuis ce jour-là qui nous rend si fort. Merci d'être là à mes côtés tous les jours, tu es ma boule d'énergie, impossible de s'ennuyer avec toi. La vie avec toi est une évidence. Je te remercie de m'avoir toujours supportée (moi, mon retard légendaire et ma « petite » tête), motivée, et souvent distraite pendant la rédaction de cette thèse et tout au long de nos études.

A mes grandes sœurs, trois filles et pourtant si différentes, mais je pense que c'est la clé de notre bonne entente. Merci pour votre soutien permanent, et pour l'affection que vous me portez. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

A Marie-Laure, une complicité unique qui rend notre duo imbattable au kem's. Merci pour tes « guilis » et massages qui me manquent fortement ! Je souhaite que tu t'épanouisses pleinement dans ta vie de médecin mais aussi dans ta vie amoureuse (pour ça il faut arrêter de faire la marmotte).

A Hélène, merci pour tes conseils toujours plus avisés. Et aussi pour ce voyage incroyable que tu nous as organisé...un souvenir magique que je ne suis pas prête d'oublier. Je te souhaite « le meilleur » avec Antoine, vous le méritez !

A Anne-Sophie, notre 4^{ème} sœur, toujours là quand on a besoin et toujours prête à faire des blagues farfelues. Tu es un modèle de franchise et de générosité. Merci aussi d'être mon « joker » dermato à l'officine.

A ma mamie chérie, quel bonheur d'avoir une mamie « gâteau » si généreuse avec nous ! Tu as toujours suivi avec un grand enthousiasme la réussite de tes petits-enfants. Tes crêpes, tes gaufres sèches et bien d'autres pâtisseries ont bercé notre enfance : merci pour tes talents de cuisinière qui égayaient encore aujourd'hui nos pauses du midi.

A mon papi, j'ai une pensée toute particulière pour toi, j'aurai tellement aimé que tu sois parmi nous aujourd'hui. Ta rigueur, ton autorité naturelle et ton franc-parler me manquent. J'espère que tu es fier de moi là-haut.

A Hervé, merci de rendre maman si heureuse, je vous souhaite plein de beaux projets pour la suite. Je suis sûre que mon bol dans l'évier te manque tous les matins.

A Marie-Paule, merci pour votre gentillesse et d'être là pour papa, vivez plein de belles aventures à deux.

A ma belle-famille, merci pour votre accueil, votre gentillesse et vos encouragements. Chaque moment partagé avec vous est un réel plaisir. Pouvoir compter sur vous représente un soutien inestimable.

A la famille Lepers, merci pour tous les bons moments en famille et ceux à venir... Rendez-vous dans quelques années pour la thèse des cousins.

A mon parrain et ma marraine, j'ai de la chance de vous avoir à mes côtés, merci de m'avoir toujours apportée votre soutien dans les moments les plus importants.

A Tété, merci de t'être si bien occupée de mes sœurs et moi pendant notre enfance, on n'aurait pas pu rêver mieux ! Tu seras toujours notre « deuxième maman ».

A la grande famille Duss', aux cousins Isa, Alexis & Aurélie, les repas et les parties de cartes à St Pierre sont toujours un plaisir ! Merci d'être là dans les moments importants.

A MES AMIS,

A Céline, beaucoup de points communs entre nous, tu es un peu ma « sœur jumelle ».

Les années lycées ont été fantastiques grâce à toi et malgré la distance qui nous sépare aujourd'hui, rien ne change cette précieuse amitié et complicité que nous avons !

Merci pour ces « facetimes » interminables (heureusement que les coupures de batterie sont là pour nous stopper) et surtout pour le grand honneur que tu m'as fait d'être la témoin de ton mariage avec Bertrand, te savoir si heureuse aujourd'hui me remplit de joie, tu le mérites tellement ! Et faites gaffe, on débarque bientôt à HK !

A Math, le frère que l'on n'a jamais eu.

Tu as toujours été là pour moi & Marie-Lou et je ne te dirai jamais assez merci. Tu es mon confident, mon meilleur ami, mon conseiller quand je n'arrive pas à me décider, celui avec qui je peux tout partager... Tu m'as toujours apporté ton soutien pendant mes études, j'espère aujourd'hui que tu es fier de « ton petit poulain ».

A ma Juju d'amour, une amitié indescriptible, je suis la plus chanceuse de t'avoir à mes côtés. Tu incarnes la générosité en amitié et je sais que tu seras toujours là si j'ai besoin de toi, de tes conseils, de ton écoute ou simplement de ta présence. Merci aussi d'animer nos soirées comme tu sais le faire (surtout quand tu bois du cidre ou du coca)...

A mon p'tit Toinou, Clem' & Dimi,

Parce que oui, l'amitié entre filles et garçons ça existe ! Vous êtes vraiment géniaux, les soirées avec vous ne se comptent plus. On est une grande famille ! Toinou, le roi des mojitos et des p'tits T, Clem', le seul chasseur qui oublie sa cochonne et Dimi, le pro de l'imitation créole. Et merci à vous d'avoir comblé certaines lacunes dans mon éducation.

A Ophélie & Nicolas, une grande amitié qui dure depuis le lycée et ça ne nous rajeunit pas ! Des vrais amis, toujours là pour aider et rendre service... Merci à vous ! On partage beaucoup de valeurs communes (et pas que la bonne cuisine & le vin rouge) et c'est ce qui nous rend aussi proches. Vivement le mariage en 2019 ! Et encore merci à toi Ophel' pour avoir relu ma thèse, corriger toutes ces petites fautes pour que tout soit « parfait » et bien aligné, j'imprime ma thèse sereinement après ta relecture !

A Thibault & Anna, mes pirates adorés. Impossible d'oublier ces fabuleux mardis soirs pour décompresser avec vous ! Ça nous manque fort depuis que vous êtes à Cherbourg mais quel plaisir de se revoir régulièrement. Vous avez même réussi à faire aimer les jeux à PA et ce n'était pas gagné ! Garder votre grain de folie et kiss à la maison Toulorge !

A Baboon & Popo, les rois de l'équitation ! Il va falloir me donner des cours avant de partir en Mongolie. Je vous souhaite plein de bonheur dans vos projets à venir !

A Antoine J, Pef, Jérém' & Elodie, Nico M & Justine, Mathieu J, Dong, Anaïs & Maxime, Albane & Guigui,

Merci à vous d'avoir rythmé ma vie étudiante avec votre bonne humeur contagieuse et votre joie de vivre, tellement de bons souvenirs avec vous et beaucoup d'autres à venir, c'est certain...

Aux dentaires : Marie, Clémence & Mounir, Yannis, Caryl, Davy et Constance,

Merci d'avoir été toujours présents pour PA et moi, on a de la chance de vous avoir près de nous.

A MES COLLEGUES ET AMIS PHARMACIENS.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Vallée, démarrer dans la vie professionnelle avec une équipe comme vous est un réel plaisir au quotidien.

A Agapanthe et Christine, un grand merci pour tous les conseils que vous m'avez apportés depuis mes débuts en tant qu'étudiante et surtout pour l'ambiance chaleureuse que vous faites régner à l'officine tout en travaillant. Votre soutien pendant les périodes d'examens a été précieux.

A ma Math', mon abbevilloise préférée ! Que dire si ce n'est que tu es sûrement l'une de mes plus belles rencontres à la fac' et que j'ai l'impression que l'on se connaît depuis toujours. Grâce à toi je garde un excellent souvenir de notre 6^{ème} année de pharma, réviser ensemble a été d'une grande motivation ! Tellement de fous rires partagés et de complicité entre nous... Bon courage pour ta thèse à venir, on voit le bout du tunnel ! Et après on pourra ouvrir notre pharmacie dans la vallée !

A Alix, Constance & Geo, que de bons moments partagés ensemble pendant nos années de pharma ! Je souhaite que la vie fasse en sorte que l'on se voit plus souvent encore.

Alix, je me souviendrai toujours de ces fameuses révisions de P1 où tu me faisais la lecture alors que j'étais malade, je ne t'en remercierai jamais assez. Tu me manques.

Constance, tu as été un fabuleux binôme de TP, je vous souhaite la réussite que vous méritez avec Geoffrey, en tout cas vous avez toutes les qualités requises !

A Alice, un vrai rayon de soleil ! Merci pour ta bonne humeur permanente, ces soirées ciné, ces p'tits apéro imprévus, ces coups de fil dans la voiture, ces we au Touquet, et surtout cette matinée où nous étions (presque) à l'heure pour prendre le TGV.

A Léa, la 6^{ème} année de pharma n'aurait pas été pareille sans nos soirées « bisteu » & vin rouge avec Mathilde et toi pour décompresser. Ta gentillesse et ton soutien ont été d'une grande importance. J'espère que l'on s'organisera mieux à l'avenir pour se voir plus souvent !

A Coralie, c'est toujours un plaisir de te voir à la pharmacie, je te souhaite une belle réussite professionnelle et beaucoup de bonheur, tu le mérites.

A Thomas, avec toi comme voisin de table pendant toutes ces années d'étude, je garde un meilleur souvenir des périodes d'examen ! Merci pour ta bonne humeur, ne change pas et profite de ta vie parisienne !

A Benoît & Justine, JB & Sophie, Booba, Claire, Justine et tous ceux que je n'ai pas cité, merci pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux à venir...

Table des matières

Table des abréviations.....	15
Introduction	17
I. La dermatite atopique : généralités.....	19
I.1. Définitions et manifestations	19
I.2. Physiopathologie.....	23
I.2.1. Altération de la barrière cutanée dermo-épidermique.....	24
I.2.2. Des facteurs immunologiques : hyperréactivité du système immunitaire et la cascade inflammatoire.....	28
I.2.3. Des facteurs héréditaires	32
I.2.4. Des facteurs environnementaux	33
I.3. Epidémiologie	34
I.4. Diagnostic & Clinique.....	37
I.4.1. Diagnostic.....	37
I.4.2. Formes cliniques.....	38
I.5. Evolution de la DA	45
I.6. Explorations.....	47
I.7. Evaluation clinique de la DA : le SCORAD.....	48
I.8. Complications de la DA	51
I.9. Diagnostics différentiels.....	54
I.10. Impact de la DA sur la qualité de vie.....	55
II. Prise en charge thérapeutique de la DA	56
II.1. Objectifs du traitement.....	56
II.2. Stratégies de traitement.....	56
II.3. Traitement de la DA en phase de poussées.....	58
II.3.1. Les dermocorticoïdes (DC).....	58
II.3.2. Les TIMs : immunomodulateurs topiques non corticoïdes.....	70
II.4. Traitement de la DA en phase de rémission	72
II.4.1. Les émoullients	72
II.4.2. L'hygiène	80
II.5. Traitements exceptionnels.....	82
II.5.1. Traitements systémiques	82

II.5.2. Photothérapie	84
II.6. Actions préventives et conseils du pharmacien.....	85
II.6.1. La prévention primaire.....	85
II.6.2. La prévention secondaire	86
II.6.3. Améliorer l'adhésion thérapeutique.....	89
II.7. Elaboration d'une fiche conseil sur les dermocorticoïdes et action du pharmacien au comptoir	96
II.8. Thérapeutiques complémentaires non validées.....	100
II.8.1. Cures thermales.....	100
II.8.2. « Autres médecines »	101
II.8.3. L'homéopathie	101
II.8.4. Phytothérapie & huiles végétales.....	103
III. Nouvelles perspectives dans le traitement de la dermatite atopique grâce au microbiote.....	105
III.1. Définitions	105
III.1.1. Le microbiote.....	105
III.1.2. Le microbiome.....	105
III.1.3. Probiotiques	107
III.1.4. Prébiotiques	107
III.1.5. Synbiotiques	108
III.2. Le microbiote cutané.....	108
III.2.1. Le microbiote cutané d'un individu sain	108
III.2.2. Le microbiome cutané chez les patients atteints de DA	116
III.2.3. Les probiotiques par voie cutanée : action sur le microbiome cutané	123
III.3. Le microbiome intestinal	125
III.3.1. Evolution du microbiote au fil des âges	125
III.3.2. Rôle du microbiote intestinal dans la DA et maintien de l'homéostasie.....	126
III.3.3. Quelles différences entre microbiote « sain » et « atopique » ?	128
III.3.4. Les probiotiques et prébiotiques par voie orale : action sur le microbiome intestinal	130
Conclusion	135
Bibliographie.....	139

Table des abréviations

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AFFSET	Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CD	Cellules dendritiques
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPA	Cellules présentatrices d'antigène
DA	Dermatite atopique
DC	Dermocorticoïdes
DS	Dermatite séborrhéique
EASI	Eczema Area and Severity Index
ETP	Education thérapeutique du patient
FDA	Food and Drug Administration
FDI	Family Dermatitis Index
FLG	Filaggrine
HA	Hypoallergénique
HAS	Haute Autorité de Santé
IDQOL	Infants' Dermatitis Quality of Life Index
IgE	Immunoglobulines de type E
IL	Interleukine
IFN- γ	Interféron Gamma
GMS	Grandes et Moyennes Surfaces
ORL	Oto-rhino-laryngologique
LT	Lymphocytes T
NIH	National Institute of Health
NFS	Numération de formule sanguine
PA	Principe actif
PIE	Perte insensible en eau
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure
PO-SCORAD	Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis

SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SASSAD	Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SMR	Service Médical Rendu
TEWL	Transepidermal Water Loss
TIMs	Immunomodulateurs topiques non-corticoïdes
TLR	Toll-like receptor
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
UV	Ultraviolets
UVA	Ultraviolets de type A
UVB	Ultraviolets de type B
VZV	Varicelle-Zona Virus

Introduction

Disponible et à l'écoute, l'équipe officinale est constamment sollicitée pour des problèmes de dermatologie infantile. La dermatite atopique fait partie des demandes les plus fréquentes, les parents étant souvent désespérés après l'utilisation de multiples crèmes et préparations dermatologiques ayant abouti à un échec thérapeutique chez leur enfant.

Cet eczéma atopique est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par l'alternance de poussées aiguës d'eczéma et de phases de rémission où la sécheresse cutanée prédomine. Sa fréquence, en constante augmentation depuis plusieurs années, et son coût de prise en charge, en font une véritable préoccupation de santé publique.

L'objectif de cette thèse est donc d'acquérir en tant que pharmacien une connaissance parfaite concernant la dermatite atopique, son traitement et les conseils qui y sont rattachés, afin :

- de mieux comprendre les problématiques rencontrées par les patients atopiques et les parents d'enfants atteints,
- d'être efficace dans leur accompagnement et de leur prodiguer un conseil optimal,
- de s'assurer de la bonne utilisation des dermocorticoïdes et d'éviter la corticophobie,
- de devenir le relais-conseil des familles d'enfants atteints en cas de crise,
- de s'impliquer dans l'éducation des patients, point clé de la prise en charge de la dermatite atopique.

La première partie, théorique, sera consacrée à la description de la pathologie. Nous ferons une mise au point sur les aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques récents de la dermatite atopique. La compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie a fait l'objet d'avancées considérables grâce à la recherche, ce qui place la DA au cœur des priorités dans le domaine de la dermatologie. En effet, chaque année, la dermatite atopique est l'affection qui suscite le plus de publications en dermatologie pédiatrique.

Nous aborderons ensuite la prise en charge de la maladie, en insistant notamment sur la bonne utilisation des émoullients et des dermocorticoïdes qui sera essentielle pour avoir une

bonne adhésion thérapeutique. Le but est d'harmoniser le discours des pharmaciens devant la délivrance de dermocorticoïdes, et ainsi d'appuyer les propos du médecin et/ou du dermatologue. Dans cette perspective, la réalisation d'une fiche d'aide à la délivrance des dermocorticoïdes à destination du pharmacien et du patient paraissait indispensable.

Enfin, nous verrons l'influence du microbiote cutané et intestinal sur cette pathologie. En effet, de nombreuses recherches sont actuellement menées pour mieux cerner le rôle joué par les différents microbiotes avec lesquels nous cohabitons. Les dernières avancées, qui ont étudié le microbiote cutané, montrent qu'un déséquilibre de la flore cutanée serait lié à cette maladie inflammatoire de la peau. Nous verrons que les effets bénéfiques du microbiote commencent à émerger, que ce soit son rôle de barrière face aux agents pathogènes ou son action capitale dans le développement du système immunitaire. De quelle manière le microbiote des patients atteints de DA diffère-t-il des individus sains ? Comment restaurer et préserver cet équilibre microbien fragile ? Le microbiote peut-il être une éventuelle cible thérapeutique grâce à l'administration de probiotiques ? Telles sont les questions auxquelles nous essayerons de trouver une réponse.

I. La dermatite atopique : généralités

I.1. Définitions et manifestations

Etymologiquement, le terme de « dermatite atopique » vient du grec (1) :

- **dermatite** : « derma » (= peau) et le suffixe « -ite » (inflammation), autrement dit elle correspond à « **l'inflammation de la peau** » ;
- **atopique** : « a » privatif (α = sans) et « topos » (τόπος = lieu, endroit) c'est-à-dire, sans lieu, étrange, **inclassable**.

En 1923, **Coca et Cooke**, deux immunologistes cliniciens, utilisent pour la première fois le terme d'« **atopie** ». Ils le décrivent comme « **un état d'hypersensibilité étrange de la peau et des muqueuses face à des facteurs environnementaux avec une prédisposition familiale** ». C'est en rencontrant des difficultés à classer plusieurs pathologies ayant des points communs (asthme, rhinite allergique, eczéma), qu'ils les ont regroupées et les ont qualifiées d'« atopiques » (1).

C'est en 1933 que **Sulzberger et Wise** ont créé le terme de « dermatite atopique » (DA) mais certains auteurs continuent d'utiliser les termes d'« eczéma constitutionnel » ou d'« eczéma atopique » (2). L'eczéma est en fait un syndrome (ensemble de symptômes à type de plaques rouges, peau sèche et démangeaisons) dont les étiologies sont nombreuses : la DA constitue une maladie à part entière au sein des eczémas.

La dermatite atopique est donc une **dermatose inflammatoire prurigineuse chronique et/ou récidivante**, caractérisée par des **poussées d'eczéma aigu** sur un **fond de xérose** (sécheresse cutanée) (2).

Aujourd'hui, elle touche environ 15 à 20% des enfants au niveau mondial et jusqu'à **25% en Europe du Nord** (3,4). Cette pathologie débute généralement **pendant la première année de vie** : **60% des enfants déclenchent leur eczéma avant six mois**. Celle-ci régresse le plus souvent spontanément vers l'âge de 3 à 5 ans mais elle touche cependant **10% des adultes dans les pays industrialisés** (5). Plus rarement, elle peut apparaître pour la première fois à l'adolescence (10%) ou à l'âge adulte (18% après 20 ans) voire même chez la personne âgée.

L'**atopie** correspond au développement d'une **réponse immunitaire inflammatoire** privilégiant des **réactions d'hypersensibilité** médiées par les **immunoglobulines E (IgE)**, vis-à-vis **d'antigènes (Ag) ou d'allergènes communs dans l'environnement ou l'alimentation**. Cela survient sur un **terrain génétique prédisposant** associé à des **dysfonctionnements de la barrière cutanée** (6).

D'autres facteurs, comme le tabac, la pollution et les infections peuvent influencer l'apparition ou la progression de la maladie atopique (figure 1).

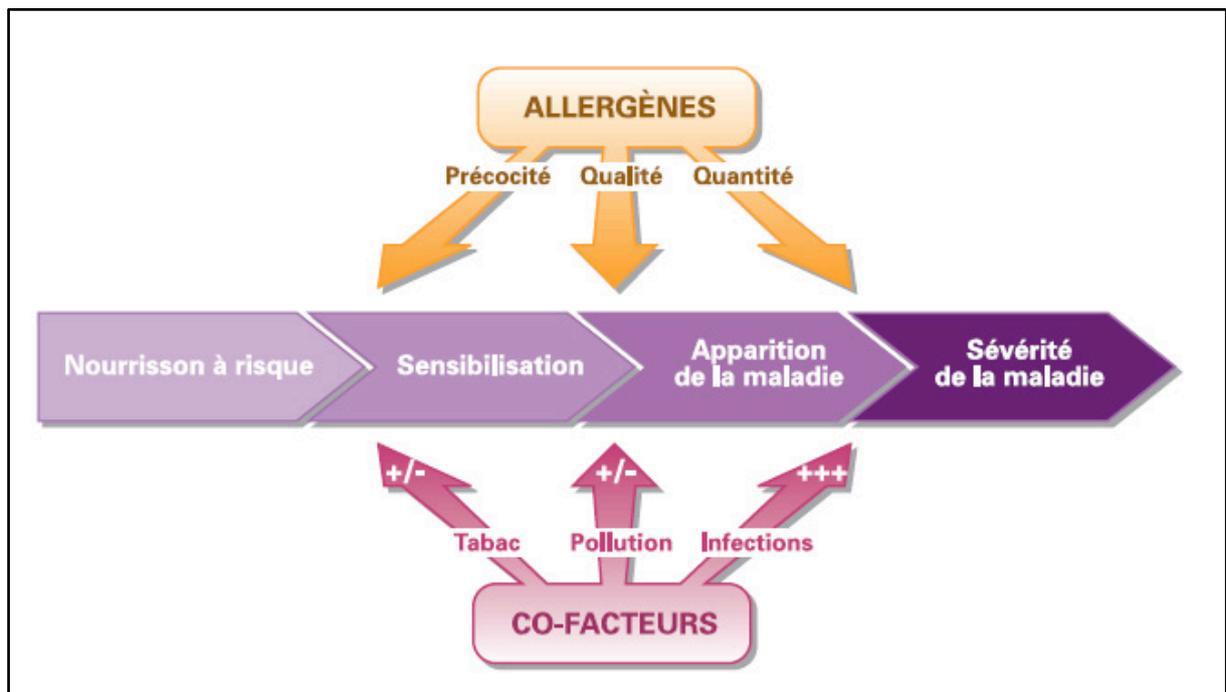


Figure 1 : Développement de la DA (AFSSET, 2006)

L'atopie se caractérise cliniquement par diverses atteintes corporelles :

- **cutanées** : DA
- **ophtalmologiques** : conjonctivites
- **ORL** : rhinites allergiques
- **digestives** : allergies alimentaires
- **respiratoires** : asthme

L'association de ces manifestations atopiques chez un même malade est classique mais inconstante.

La DA se manifeste par **deux périodes distinctes** :

➤ **Les phases de « poussées »** pendant lesquelles les symptômes sont exacerbés.

Durant cette phase aiguë (figure 2), l'eczéma atopique se manifeste par :

- un **érythème** (rougeur de la peau) en rapport avec une vasodilatation ;
- un **œdème épidermique**, qui provoque un aspect de spongieuse (en « éponge ») au niveau histologique, et une **exocytose** (afflux de lymphocytes T) ;
- des **vésicules**, qui se transforment en petites **ulcérations suintantes** quand elles éclatent et forment par la suite des **croûtes** ;
- des **excoriations** (écorchures superficielles) liées aux lésions de grattage dans les zones d'eczéma ;
- une **surinfection** possible à *Staphylococcus aureus* due à l'altération du film hydrolipidique ;
- une **xérose** importante.



Figure 2 : Lésions aiguës de DA (Pr Stalder, CHU Nantes, 2016)

Avec la chronicité, on peut également observer :

- une **lichénification** (épaississement de la peau qui prend une coloration rose-grisâtre) des plaques d'eczéma (figure 3) ;
- des **pulpites** : fissures douloureuses des mains et des pieds.



Figure 3 : Lichénification des lésions de DA (dermis.net, 2016)

➤ **Les phases de « rémission » :**

En phase d'accalmie, la **xérose** persiste et provoque une sensation d'inconfort et de prurit (figure 4). La peau est irritée et rugueuse au toucher.



Figure 4 : Lésions chroniques de DA (Pr Stalder CHU Nantes, 2016)

En définitif, on peut affirmer que la DA est une affection multifactorielle qui survient sur un terrain familial d'« atopie » mais aussi sous l'action de facteurs environnementaux. Celle-ci se manifeste par des poussées d'eczéma prurigineuses sur un fond de xérose permanente.

I.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la DA est considérée comme un **puzzle complexe** (7), cependant, sa compréhension s'améliore depuis quelques années.

Cette pathologie résulte de l'intrication des différents mécanismes qui sont présentés sur la figure 5 (8) ci-dessous :

➤ **Des agents intrinsèques liés à des facteurs génétiques** :

- des **anomalies constitutionnelles de la barrière cutanée** en lien avec un terrain génétique prédisposant. Cela facilite la pénétration intra-épidermique de différents facteurs de l'environnement qui peuvent être chimiques, allergiques, infectieux ou climatiques ;
- des **facteurs immunologiques** avec une **hyperréactivité du système immunitaire** qui engendre une réaction inflammatoire cutanée.

➤ **Des agents extrinsèques ou facteurs environnementaux** : allergènes (pneumallergènes, allergènes alimentaires...), agents pathogènes, stress, exposition à certains produits irritants comme le tabac.

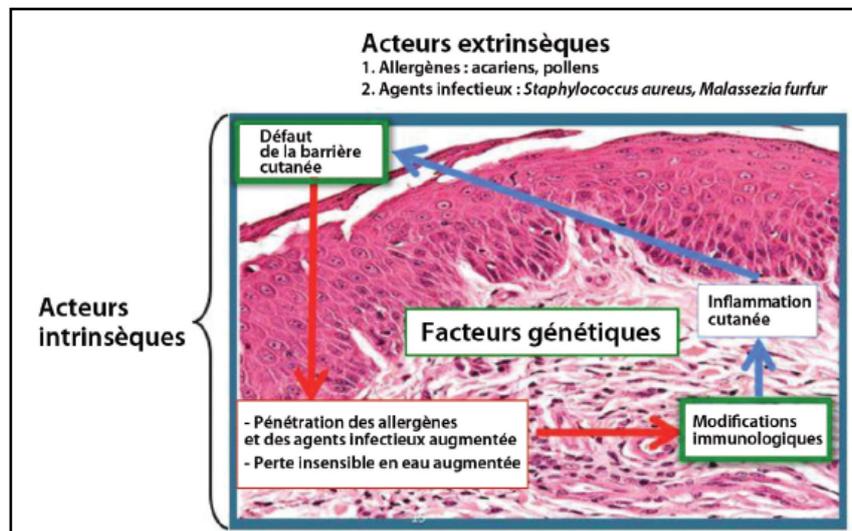


Figure 5 : Physiopathologie de la DA (Launay et al., 2014)

Quatre facteurs physiopathologiques président à la DA :

- l'altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée ;
- des dysrégulations de la réponse immunitaire avec une prédisposition au développement d'une réaction inflammatoire ;
- des facteurs génétiques ;
- une sensibilité à des facteurs environnementaux incomplètement connus.

I.2.1. Altération de la barrière cutanée dermo-épidermique

La barrière cutanée joue deux rôles majeurs :

- la protection vis-à-vis des allergènes et des micro-organismes pathogènes ;
- la thermorégulation.

L'altération de cette barrière peut être :

- **héréditaire**, c'est-à-dire une prédisposition génétique induisant un dysfonctionnement de la barrière cutanée ;
- **acquise** au fur et à mesure de l'expression de la maladie (inflammation, prurit).

Les patients atteints de DA présentent une barrière cutanée défectueuse en peau lésée et non lésée (9–11). La pénétration dans la peau d'allergènes est ainsi rendue possible par ce défaut constitutionnel de la barrière cutanée. Celui-ci s'exprime au niveau physiologique par différentes anomalies que nous allons maintenant détailler.

I.2.1.1. Une augmentation de la perte insensible en eau (PIE ou TEWL)

La peau ne joue pas son rôle de protection en laissant s'évaporer trop d'eau (figure 6). Elle est sèche, déshydratée et les allergènes pénètrent ainsi facilement ce qui déclenche une réaction inflammatoire. En 2015, une étude a mis en évidence que la mesure de l'altération de la barrière cutanée par la TEWL (Trans epidermal water loss) chez des enfants à 2 jours et 2 mois de vie était prédictive du déclenchement de la DA à 1 an (12). La PIE est aussi corrélée au SCORAD : plus elle est élevée, plus la DA est sévère (13,14).

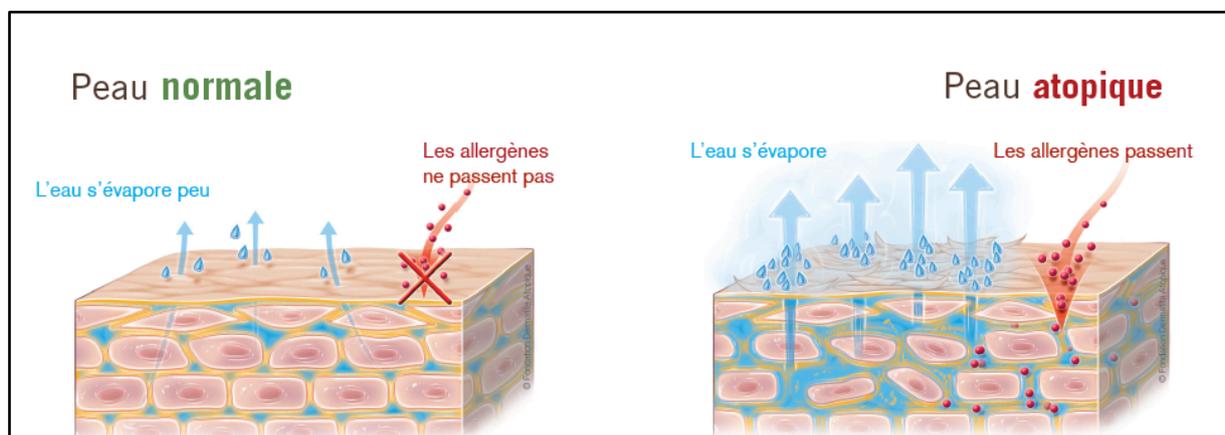


Figure 6 : Anomalies de la barrière cutanée, différence entre peaux normale et atopique
(Fondation pour la dermatite atopique, 2016)

I.2.1.2. Un déficit en céramides

Le ciment lipidique entre les cellules est de **mauvaise qualité** ce qui entraîne une **sécheresse chronique de la peau** et **augmente la perméabilité** de la peau aux allergènes.

I.2.1.3. Des anomalies de filaggrine

La peau, véritable barrière, est composée de **3 couches** : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

L'épiderme, en surface, est réparti en **4 couches** (de la plus superficielle à la plus profonde) :

- **la couche cornée** (*stratum corneum*) : composée de cornéocytes (cellules mortes) reliés entre eux par des desmosomes, responsables de l'imperméabilité de la peau.
- **la couche granuleuse** (*stratum granulosum*) : composée de kératinocytes joints entre eux par des desmosomes et des jonctions serrées.
- **le corps muqueux de Malpighi** (*stratum spinosum*) : composé de kératinocytes et de cellules de Langerhans (rôle dans l'immunité).
- **la couche basale** (*stratum germinatum*) : composée d'une seule couche de kératinocytes et de quelques mélanocytes, c'est le berceau de la kératogenèse.

Les kératinocytes remontent vers la surface pour devenir des cornéocytes. Leur transformation de la couche basale vers la couche cornée dure environ 28 jours mais peut varier selon les conditions physiopathologiques. **Au cours de cette migration, les kératinocytes produisent de la filaggrine, élément clé dans le maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme.**

La filaggrine permet :

- **d'empêcher la pénétration d'allergènes ;**
- **de maintenir l'hydratation de la peau** car elle est dégradée en différentes molécules qui interviennent dans la constitution du facteur d'hydratation naturelle de la peau ou NMF (Natural Moisturizing Factor) dans le *stratum corneum* (15,16).

Les produits de dégradation de la filaggrine contribuent à **diminuer le pH** et à **inhiber l'action de protéases épidermiques**. Ce « **manteau acide** » joue un rôle important (17) :

- Il a un **effet antimicrobien bien connu** et **inhibe la croissance de *Staphylococcus aureus* ;**
- Il participe à la **structure et la fonction du *stratum corneum***.

La filaggrine est en fait issue du **clivage de la profilaggrine**, un précurseur plus volumineux présent dans les grains de kératohyaline de la couche granuleuse (16).

Son nom est lié à sa fonction car elle joue un rôle dans **l'agrégation des filaments de kératine** dans les cornéocytes (18).

En 2006, la recherche clinique a permis de renforcer les liens existants entre les altérations de la barrière cutanée et la maladie atopique (19). Un certain nombre d'études ont prouvé que la **mutation des gènes codant pour la filaggrine, était en lien direct avec l'altération de la barrière cutanée et donc avec la genèse de la DA** (16,18).

Ce déficit en filaggrine, qui provoque des anomalies de kératinisation, est l'anomalie génétique la mieux caractérisée (20).

Une double mutation (homozygote) inactivatrice de ce gène, localisé dans le chromosome 1q21, est à l'origine de l'ichtyose vulgaire liée à l'absence totale de cette protéine dans la peau. Environ 1 enfant sur 250 est atteint à la naissance et cette affection se manifeste par une sécheresse cutanée avec squames et une hyperlinéarité palmaire. Plus de la moitié des patients atteints d'ichtyose vulgaire sont aussi touchés par la DA (21).

En 2006, il a été établi que des **mutations hétérozygotes inactivatrices du gène de la filaggrine** :

- sont présentes chez **10 à 30% des patients atteints de DA**, selon les populations étudiées, par l'altération fonctionnelle de la barrière cutanée (22–24) ;
- multiplieraient par 3 le risque de développer une DA et favoriseraient les dermatites de contact irritatives (24) ;
- augmentent le risque d'avoir la peau sèche toute la vie (25) ;
- accroissent le risque de pénétration d'antigènes à travers la peau et de réactions cutanées allergiques immédiates (26) ;
- sont en lien avec une hyperproduction d'interleukine 1 (IL-1) dans la peau (27) ;
- entraînent une hyperlinéarité palmaire chez les sujets atteints, mais aussi une DA plus sévère et plus précoce par rapport aux patients non mutés ;
- multiplient par 2 le risque d'allergie de contact au nickel, par 5 l'allergie à l'arachide, par 1,5 l'association de la DA à l'asthme (23,28–30).

Ainsi, ces dérégulations favorisent :

- **la pénétration et la sensibilisation aux allergènes de l'environnement ;**
- **le prurit ;**
- **l'inflammation cutanée.**

A contrario, **l'inflammation cutanée, médiée par des cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-13, TNF et IL-25) va diminuer l'expression de la filaggrine dans la peau**, y compris chez les individus ne présentant pas la mutation pour le gène de la filaggrine (31). Les traitements dermocorticoïdes, par leur effet anti-inflammatoire, stimulent donc la synthèse de la filaggrine.

Il existe ainsi un lien direct entre les anomalies de la barrière cutanée (liées à des mutations de la FLG), la pénétration facilitée des allergènes et l'induction d'une réponse immunitaire responsable des poussées de DA. Ces découvertes sur la mutation du gène de la FLG ouvrent la voie vers de nouvelles cibles thérapeutiques dans la DA (32).

I.2.1.4. Autres anomalies fonctionnelles innées de la barrière cutanée

Les recherches sur la physiopathologie de la DA s'intéressent à de nouvelles anomalies génétiques. D'autres protéines de la couche cornée seraient impliquées dans les anomalies de cette fonction barrière (33) :

- diminution d'autres protéines épidermiques : loricrine, involucrine, kallicréine 7, cornéodesmosine, desmogléine-1... ;
- problèmes d'activité de certains inhibiteurs de protéases épidermiques comme dans le syndrome de Netherton (maladie génétique de la peau associée à un eczéma) où l'on observe une mutation du gène SPINK 5 qui code pour un inhibiteur de protéase appelé LEKTI ;
- anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées interkératinocytaires (claudine-1) chez les patients touchés par la DA, en peau lésée et non lésée (34).

I.2.2. Des facteurs immunologiques : hyperréactivité du système immunitaire et la cascade inflammatoire

I.2.2.1. Les différents types de DA

Il était classique de distinguer **2 types de DA** (35,36) :

- **la DA extrinsèque ou allergique (eczéma atopique) chez 2/3 des patients** : réponse d'IgE accrue aux allergènes de l'environnement. Elle est associée à d'autres signes atopiques : asthme, rhinite, conjonctivite.
- **la DA intrinsèque ou « non allergique » (atopiforme) chez 1/3 des patients** : taux d'IgE normal et absence de sensibilisation aux allergènes alimentaires et/ou aux aéro-allergènes. L'hypothèse est une immunisation vis-à-vis d'auto-antigènes. Lorsque la DA débute à l'âge adulte, elle est souvent non IgE-dépendante.

On constate donc que la production d'IgE est un phénomène secondaire et qu'elle n'est pas nécessaire à l'initiation de l'inflammation cutanée. Aujourd'hui, on suppose l'existence d'une continuité entre ces deux types : le nourrisson aurait d'abord une DA intrinsèque puis se sensibiliserait sous l'influence des facteurs génétiques et environnementaux, pour ensuite développer une DA extrinsèque.

Ainsi, depuis 2008, on considère une nouvelle conception d'évolution triphasique (37,38) :

- **phase initiale chez le nourrisson** : eczéma « non-atopique » lié à un défaut de la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes mais sans sensibilisation IgE-dépendante.
- **phase de sensibilisation chez l'enfant** : eczéma « atopique vrai » IgE-dépendant aux allergènes extrinsèques, alimentaires ou aériens.
- **phase chronique chez l'adulte** : sensibilisation aux protéines endogènes. En effet, les altérations cellulaires causées par le grattage libèrent des antigènes cutanés qui provoqueraient une auto-immunité avec production d'auto-anticorps IgE.

I.2.2.2. Rappel des bases immunologiques

Il existe 2 types de lymphocytes T (LT) : les **lymphocytes Tc** ou **LTc** (cytotoxique, CD8+) qui permettent la cytolysse des cellules infectées par un virus et les **lymphocytes Th** ou **LTh** (« helper », CD4+ ou auxiliaires) qui produisent des cytokines (messagers du système immunitaire). On observe une polarisation différente en fonction du type de cytokines sécrétées (IL-4 ou $\text{INF-}\gamma$) par la cellule dendritique présentatrice de l'antigène (figure 7) :

- **le profil Th1** : production de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-12, $\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$). Les LTh1 sont responsables de **l'immunité à médiation cellulaire** : ils activent les monocytes, les cellules NK, les macrophages et orientent vers une réponse cytotoxique. Cette polarisation implique des phénomènes inflammatoires chroniques ;
- **le profil Th2** : production de cytokines régulatrices (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-31). Les LTh2 sont responsables de **l'immunité humorale (IgE, IgG)** par prolifération et différenciation des lymphocytes B. Ils recrutent les polynucléaires éosinophiles et sont impliqués dans la réaction allergique ;
- **le profil Th3** : production de cytokines régulatrices ($\text{TGF-}\beta$, IL-10) ;
- **autres profils existants** : **Th22** (IL-22), **Th17** (IL-17, IL22).

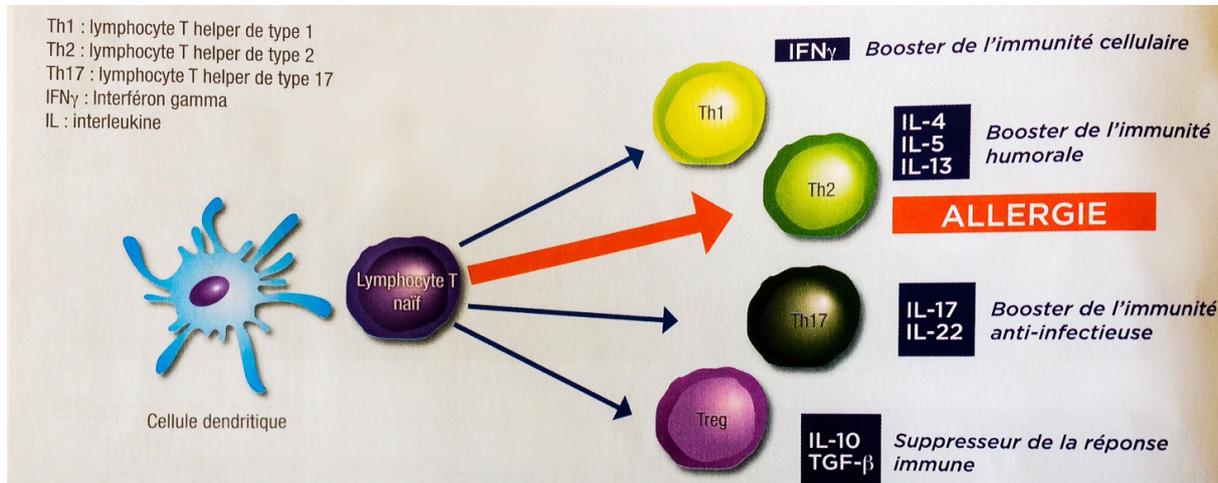


Figure 7 : Différenciation lymphocytaire (Hoarau et al., 2016)

I.2.2.3. Déroulement physiologique de ces différentes phases

L'atopie est une **réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement** qui se déroule en **trois phases** (figure 8) (39).

➤ **La phase de sensibilisation :**

Cliniquement muette, elle correspond à une **activation de LT spécifiques d'antigènes**. Elle survient chez des sujets génétiquement prédisposés et peut durer des mois ou des années.

- Les allergènes de l'environnement pénètrent facilement à travers la peau et les muqueuses (respiratoires, digestives) en raison de l'altération de la barrière cutanée ;
- Les cellules de Langerhans (= cellules présentatrices d'antigènes ou CPA) prennent en charge les protéines de l'allergie. Ce sont des cellules dendritiques (CD) mobiles qui appartiennent au système immunitaire de la peau, elles jouent un rôle de défense de l'organisme contre les agressions extérieures ;
- Migration de ces CD matures vers les ganglions lymphatiques ;
- Présentation des peptides allergiques aux LT ;
- Expansion clonale des LT spécifiques d'allergènes protéiques ;
- Migration des LT spécifiques dans les tissus muqueux et le derme.

➤ **La phase de révélation et d'expression de l'eczéma :**

- Pénétration, à travers la peau ou les intestins, d'allergènes auxquels l'enfant a été sensibilisés ;
- Activation des LT spécifiques par les allergènes avec polarisation vers un profil **Th2**, Th22 et Th17 avec production de cytokines activatrices d'autres cellules (kératinocytes, cellules endothéliales) ;
- Production par ces cellules de cytokines inflammatoires, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, IL-22, assurant le recrutement des leucocytes des capillaires vers le derme et l'épiderme ;
- Ces cytokines entraîneraient une hyperproduction d'IgE.

Il existe ainsi un déséquilibre des LT spécifiques avec une prédominance de LTh2 par rapport aux LTh1.

➤ **La phase chronique :**

On observe une **inversion de la balance cytokinique avec un recrutement de LTh1**.

En effet, les monocytes recrutés dans le derme se différencient en CD qui sécrètent d'autres cytokines (IL12, IL18) capables de réorienter la réaction Th2 (qui favorise la production d'IgE) vers la réaction Th1 (qui favorise l'immunité cellulaire). Les LTh1 sécrètent plutôt de **l'interféron γ (IFN- γ)**, molécule inhibitrice des LTh2. De plus, l'interféron γ augmente l'apoptose des kératinocytes d'où la spongiose retrouvée sur les coupes histologiques.

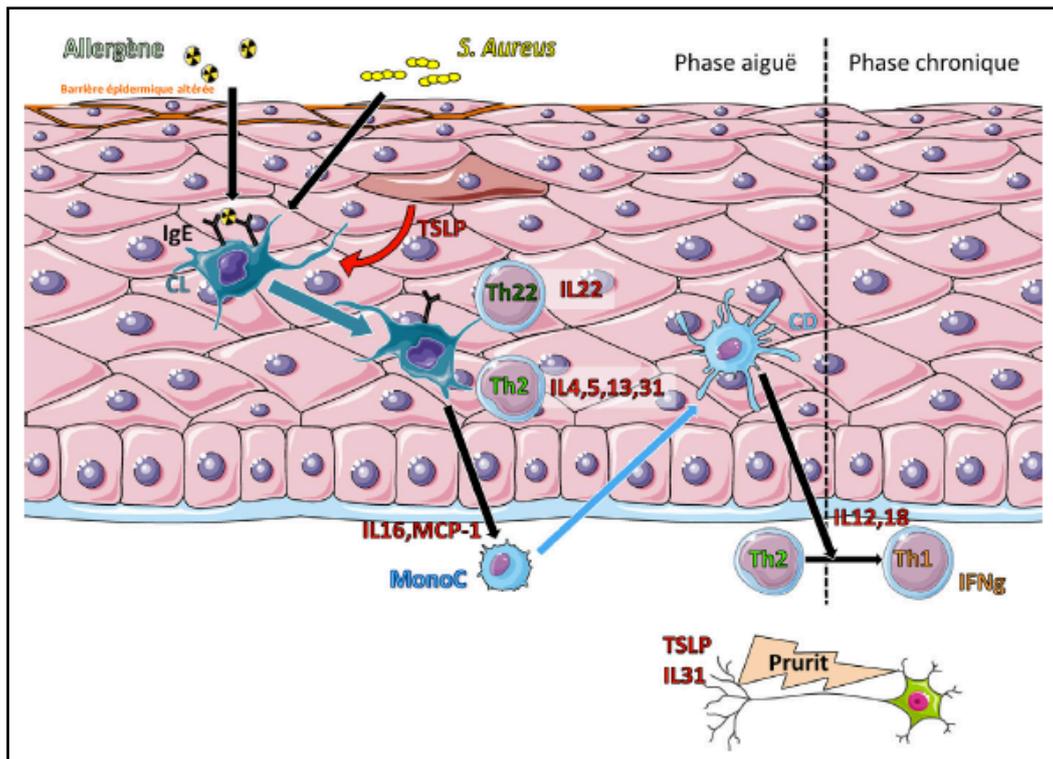
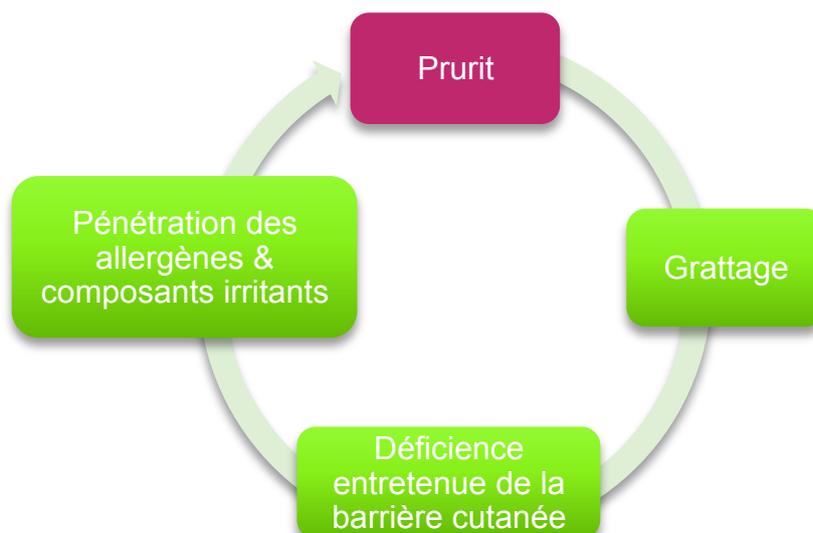


Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques de la DA (Hello et al., 2016)

De plus, la pérennité des lésions peut s'expliquer par un déficit en lymphocytes T régulateurs. L'IL-31 et le **thymic stromal lymphopoietin (TSLP)** induisent un **prurit** au cours de la DA en stimulant les neurones sensitifs (39). Le grattage de la peau aggrave le processus inflammatoire en provoquant des dommages au niveau des kératinocytes.

Ce prurit engendre un **cercle vicieux** :



Pendant cette phase chronique, le déclenchement d'une auto-immunité est possible.

Chez 25 % des adultes, on retrouve dans le sérum des auto-anticorps de type IgE dirigés contre des protéines endogènes de kératinocytes et de cellules endothéliales. De plus, le taux d'anticorps serait corrélé à la sévérité de la maladie (40).

Nous pouvons ainsi considérer que la DA est une maladie à la fois allergique et auto-immune.

I.2.2.4. Autres acteurs de la cascade inflammatoire

Il existe **d'autres mécanismes qui contribuent à initier le processus inflammatoire :**

- une **expression réduite** et une **fonction déficiente des récepteurs TLR** (toll-like receptors) qui reconnaissent les agresseurs ;
- une **diminution des peptides antimicrobiens** cutanés (β -défensines et cathélicidines) qui entraîne **une adhésion accrue des bactéries**, notamment le *Staphylococcus aureus* ;
- une **expression diminuée des récepteurs PPAR** ayant un rôle anti-inflammatoire ;
- une **production augmentée par les kératinocytes de lymphopoïétine stromale thymique (TSLP)**, cytokine ayant une **activité pro-inflammatoire Th2**. Celle-ci semble jouer un rôle important dans l'atopie et notamment dans la promotion des mécanismes de l'inflammation cutanée au cours de la DA : elle stimule les CD, les LTh2, les LB, les mastocytes (dans la peau et la moelle osseuse), mais aussi les neurones responsables de la **sensation de prurit** (41–43).

I.2.3. Des facteurs héréditaires

La DA est une **maladie héréditaire** liée à plusieurs gènes : dans **70% des cas** il existe des **antécédents familiaux** d'atopie (44,45).

Les patients atteints de DA ont **50% de leurs enfants atteints de DA et jusqu'à 80% si les 2 parents sont concernés** (46). La concordance de la maladie est de **80% chez les jumeaux monozygotes et de 30% chez les dizygotes**.

Le mode de transmission de la DA n'est pas encore élucidé, la maladie est probablement **polygénique** (6). Des études ont identifié **2 types de gènes** impliqués :

- des gènes codant pour des protéines de structure de l'épiderme : notamment la filaggrine (cf. 1. Altération de la barrière cutanée dermo-épidermique) ;
- des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative.

I.2.4. Des facteurs environnementaux

La prévalence de la DA est en **nette augmentation dans les pays industrialisés** : elle a **doublé voire triplé** (37,47–51) :

- en 1960 : **5 à 10% de la population** ;
- en 2000 : **10 à 25% de la population**.

Parmi les facteurs environnementaux, on note l'influence possible : de l'urbanisation, de la pollution, du climat, de l'alimentation, du tabagisme passif, des habitudes hygiéniques et des allergènes. Il existe des antigènes spécifiques aux phénomènes atopiques, appelés **atopènes**. Ces derniers pénètrent à travers la peau et les muqueuses et déclenchent une hypersensibilité IgE-dépendante (réaction immunitaire humorale).

C'est dans ce schéma général, qu'un cinquième facteur intermédiaire intervient : le microbiome cutané et digestif.

Ce phénomène sera expliqué et détaillé dans la 3^{ème} partie de ce travail.

La flore bactérienne commensale digestive influence le risque de DA par des mécanismes encore hypothétiques. La colonisation de la peau par le Staphylocoque doré a un rôle important dans la physiopathologie mais aussi dans le traitement des poussées. Son rôle dans l'aggravation de la maladie est connu. Enfin, les dernières recherches suspectent un rôle de la flore bactérienne commensale cutanée.

I.3. Epidémiologie

La DA constitue aujourd'hui un véritable **enjeu de santé publique** car la prévalence des enfants atteints a **doublé en dix ans** selon de nombreuses études européennes. Aujourd'hui, on estime que **25% des enfants** en Europe du Nord **sont atteints de DA** et environ **15% en France** (8).

Ces résultats sont le reflet de **l'influence de l'environnement (facteurs extrinsèques)** sur le **génotype (facteurs intrinsèques)**. Diverses théories ont été établies au fil du temps pour expliquer ce déséquilibre en dehors du terrain génétique. Un lien de causalité a été suspecté avec **l'augmentation des allergènes** due à **la pollution** mais aussi avec la politique actuelle **hyperhygiéniste** (52–56).

Qu'est-ce que la théorie hygiéniste ?

L'ancienne « **théorie hygiéniste** », plus ou moins controversée aujourd'hui, a été formulée pour la première fois par Strachan en 1989 (57). Cette hypothèse laisse penser qu'il y aurait un **manque de stimuli infectieux « habituels »** dans les premières années de la vie en raison d'un environnement hypersécurisé dans les pays les plus avancés sur le plan socio-économique (47).

Or, ces stimuli infectieux auraient un effet préventif en :

- rééquilibrant le rapport lymphocytaire Th1/Th2 au profit des Th1 ;
- prévenant les phénomènes de sensibilisation ;
- engendrant des phénomènes de tolérance.

Cette faible exposition aux microbes dans la petite enfance engendrerait une **immaturité du système immunitaire et augmenterait le risque de maladies allergiques**. D'autres études confortent ces hypothèses en mettant en évidence que le **développement de l'enfant en milieu rural (notamment à la ferme) ou en collectivité (en crèche ou avec des frères et sœurs) diminuerait le risque d'allergie** (58–66).

De plus, un **excès d'hygiène** (lavages fréquents, détergents, décapants) entraîne une **fragilisation de la peau** qui favorise la pénétration des molécules avec lesquelles elle est en contact.

La théorie hygiéniste « revisitée » (figure 9) (67) :

De nombreuses études ont montré que c'est la **diminution des maladies infectieuses** telles que la rougeole et la tuberculose qui **a favorisé l'émergence des maladies auto-immunes et allergiques** comme la SEP, le diabète de type 1 et la DA. En effet, **la prévalence élevée de la DA est parallèle à l'accroissement de la fréquence de ces maladies auto-immunes.** Il a été mis en évidence que **certaines infections pourraient être à l'origine d'un effet protecteur contre les maladies auto-immunes et allergiques** (67).

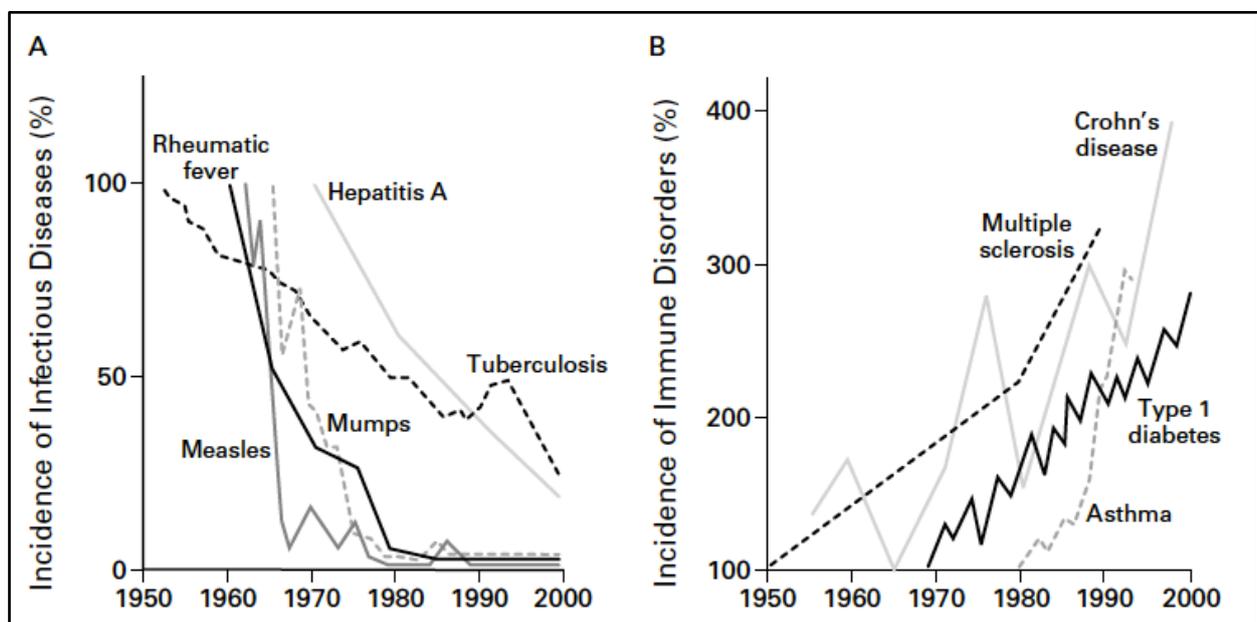


Figure 9 : Corrélation entre la disparition des maladies infectieuses et l'apparition des maladies allergiques et auto-immunes (Bach, 2002)

D'après des études épidémiologiques récentes, la prévalence de toutes les maladies allergiques confondues (DA, asthme, rhinite allergique...) est estimée entre 25 et 30% (4). L'augmentation de la prévalence de ces maladies en Europe et dans les pays émergents suggère un rôle majeur des facteurs environnementaux et notamment de la diminution des maladies infectieuses (comme c'est le cas des populations occidentales vaccinées, médicalisées et à fort niveau d'hygiène). Il faut renforcer la vaccination car de nombreuses théories soutiennent que cette dernière peut être à l'origine du déclenchement de pathologies auto-immunes, or **c'est la disparition des maladies infectieuses qui provoque une émergence des maladies auto-immunes, et non la vaccination.**

De nombreux **facteurs de risque** ont également une incidence sur les résultats épidémiologiques :

- Le **niveau socio-économique** : plus il est élevé, plus le risque de DA augmente.
Si la mère a un niveau socio-professionnel élevé, l'enfant est plus exposé à faire une DA (68,69).
- **L'action de facteurs environnementaux** : la prévalence de la DA a été multipliée par 3 dans les pays industrialisés depuis les 30 dernières années (37).
Elle est moins importante dans les zones rurales que dans les zones urbaines (4,6% vs 10,2% selon Xu et al. (34)). Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale (animale et végétale) est associée à une plus grande diversité des bactéries commensales cutanées (39). La présence de stimuli bactériens à la campagne aurait un effet protecteur contre la DA alors que le mode de vie citadin favoriserait cette dernière.
- Le **sexe** : les femmes sont davantage touchées par la DA intrinsèque que les hommes.
- Le **tabac** (même le tabagisme passif) (70).
- Une **fratrie** peu importante : les enfants uniques ont plus de chances d'être atteints de DA.
- **Avoir un chat** exposerait au risque de DA contrairement aux chiens qui auraient un effet protecteur (65,71–73).
- L'exposition aux **antibiotiques** : l'utilisation d'antibiotiques à large spectre chez le nourrisson semble associée à un surrisque de DA. Les antibiotiques provoqueraient une altération de la flore microbienne menant à une altération de la réponse du système immunitaire (65,74,75).
- **L'obésité, le manque d'activité physique et les régimes « fast-food »** : les régimes excluant les aliments anti-oxydants comme les fruits et légumes conduisent à augmenter l'obésité et la DA (76–78).

I.4. Diagnostic & Clinique

I.4.1. Diagnostic

Le diagnostic est souvent aisé et relève de la clinique. Les critères les plus souvent utilisés sont ceux de *l'UK Working Party* et sont décrits dans le tableau 1 (79) ci-dessous :

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la DA par l'UK Working Party (Williams et al., 1994)

Dermatose prurigineuse chronique et au moins 3 des critères suivants :	
-	eczéma visible des plis de flexion (ou des joues et/ou des faces d'extension des membres avant l'âge de 18 mois) ;
-	antécédent personnel d'eczéma des plis de flexion (ou des joues et/ou des faces d'extension des membres avant l'âge de 18 mois) ;
-	antécédent personnel de peau sèche au cours de la dernière année ;
-	antécédent personnel d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédent familial direct d'atopie chez l'enfant de moins de 4 ans) ;
-	apparition des lésions avant 2 ans (critère utilisé chez les enfants de plus de 4 ans).

On rappelle par principe les **critères historiques d'Hanifin et Rajka** (tableau 2) qui ont le mérite **de rassembler l'ensemble des signes atopiques**, ce qui peut être utile en cas de DA atypique (38). Le diagnostic se fait sur la présence de **3 critères majeurs et 4 critères mineurs**. Cependant, ils sont peu utilisés en pratique car la moitié des critères mineurs n'est que très peu rencontrée dans les DA classiques (moins de 3%).

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la DA (Carpentier et al., 2014)

4 CRITERES MAJEURS :	
<ul style="list-style-type: none"> - Prurit - Eruption chronique et/ou récidivante - Topographie typique des lésions : enfants < 3 ans et adultes : plis et lésions linéaires - Antécédents personnels ou familiaux d'atopie 	
23 CRITERES MINEURS :	
<ul style="list-style-type: none"> - Xérose - Intolérance à la laine et aux solvants lipides - Pli de Dennie-Morgan - Dermite palmoplantaire - Ichtyose / Kératose pilaire / Hyperlinéarité palmaire - Chéilite - Pigmentation périorbitaire - Conjonctivite récurrente - Pityriasis alba - Kératocône - Eczéma mamelonnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Plis antérieurs du cou - Dermographisme blanc - Intolérance alimentaire - Intolérance à la sueur - Tendance à la surinfection cutanée - Âge de début < 5 ans - Influence des facteurs émotionnels - Elévation des IgE sériques - Réaction de type I aux tests épicutanés - Aggravation périfolliculaire - Pâleur / Erythème facial - Cataracte sous-capsulaire antérieure

I.4.2. Formes cliniques

Les **aspects cliniques varient selon l'âge**, mais sont **toujours accompagnés par un prurit**.

On distingue des **zones dites « bastions »** où les lésions sont volontiers plus fréquentes et chroniques et plus rebelles aux traitements :

- **les plis rétro-auriculaires ;**
- **le pourtour des lèvres : zone péri-orale ;**
- **le dos des mains.**

I.4.2.1. De 0 à 2 ans

Clinique :

EN POUSSEE	<ul style="list-style-type: none">- érythème, œdème, lésions inflammatoires, parfois suintantes puis croûteuses, mal limitées ;- prurit : responsable des troubles du sommeil et du grattage qui entraînent des excoriations.
EN REMISSION	<ul style="list-style-type: none">- xérose de degré variable ;- lésions peu inflammatoires et palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités.

Topographie des lésions (figure 10) (80) :

Les lésions débutent au niveau du **visage (joues, front)** et **au cuir chevelu**, en épargnant généralement la région médio-faciale (nez) (figures 11 et 12).

Elles s'étendent pour atteindre de façon quasi-symétrique les **convexités des membres supérieurs et le tronc**. Le siège est une zone souvent protégée.

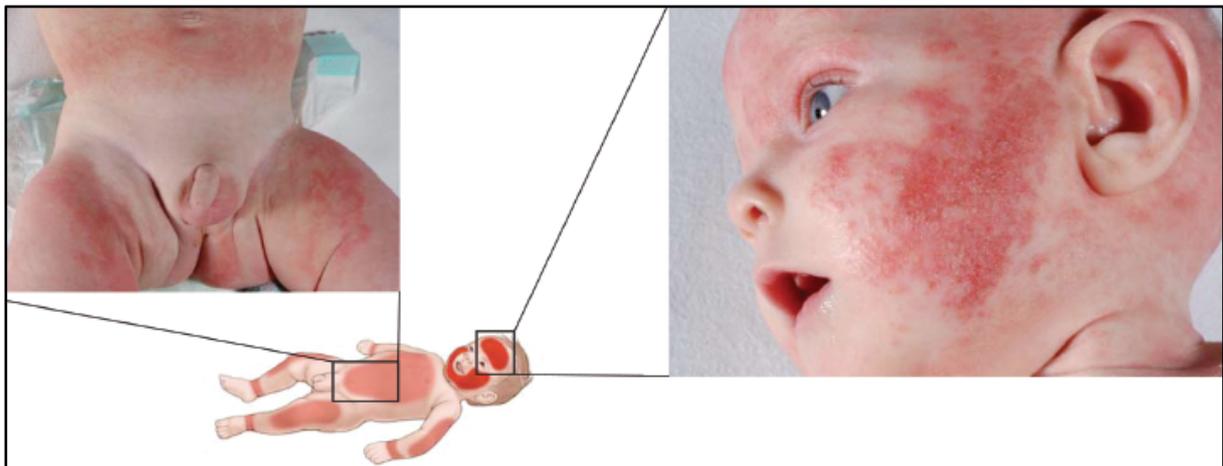


Figure 10 : Forme clinique caractéristique du nourrisson (Weidinger et al., 2016)



Figure 11 : DA du nourrisson, atteinte du visage (Pierard, 2003)



Figure 12 : Atteinte caractéristique des joues chez le nourrisson (Pierard, 2003)

I.4.2.2. Chez l'enfant après 2 ans

Elle évolue par poussées saisonnières en **automne et hiver** à cet âge.

Clinique :

- **prurit**, érythème et œdème ;
- **xérose constante** (amélioration l'été) ;
- **lichénification** prédominante sur les zones des **plis des coudes et des genoux** (figure 13) (81) ;
- **double pli sous-palpébral** souvent observé : **signe de Dennie-Morgan** (figure 14) ;
- pulpites des mains et pieds ;
- « dartres » achromiques sur le visage (*Pityriasis alba*).



Figure 13 : DA, atteinte des plis (Aubert et al., 2013)



Figure 14 : Signe de Dennie-Morgan : doublement des plis sous-palpébraux (Pr Stalder, CHU Nantes, 2015)

Topographie des lésions (figure 15) (80) : certaines crises touchent parfois l'ensemble du corps mais se limitent parfois à ces zones plus spécifiques :

- **plis cutanés** : cou, coudes, genoux, zones sous articulaires ;
- **poignets, mains** (figure 16) (81), **chevilles**.

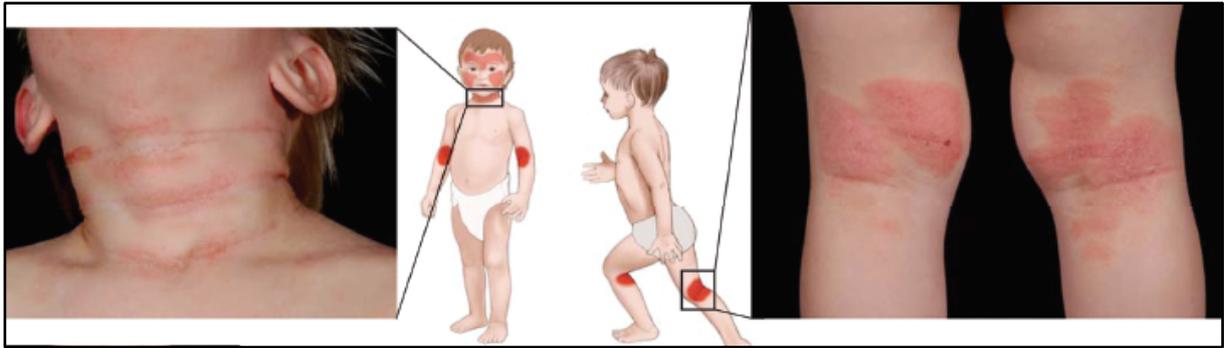


Figure 15 : Forme clinique "typique" de l'enfant de plus de 2 ans (Weidinger et al., 2016)



Figure 16 : DA de l'enfant, atteinte des mains

(Aubert et al., 2013)

I.4.2.3. Chez l'adolescent et l'adulte

Chez l'adulte, on observe des recrudescences liées **aux pics de stress** et aux **troubles psycho-affectifs**.

Clinique :

- **prurigo** ;
- **lichénification importante au niveau des plis, du visage et du cou**, parfois accompagnée d'une **hyperpigmentation** notamment chez les **peaux de phototype foncé** ;
- présence possible de squames sèches ;
- **xérose généralisée**.



Figure 17 : « Head and neck dermatitis » (Aubert, 2013)

Topographie (figure 18) (80) :

- **Visage et cou** = « **Head and neck dermatitis** » (figure 17) (81) due à une colonisation par des spores fongiques (*Malassezia globosa*, *Malassezia restricta*) (82).

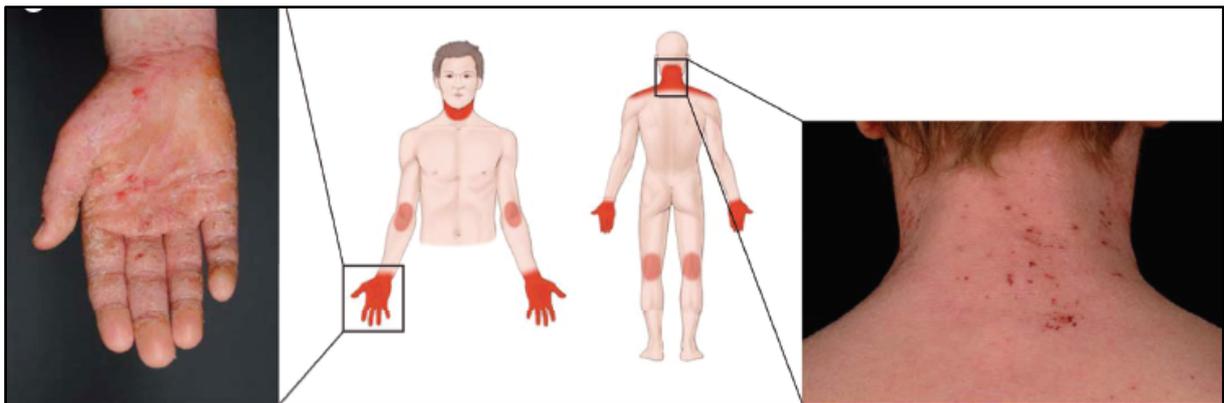


Figure 18 : Forme clinique caractéristique de l'adolescent et de l'adulte (Weidinger et al., 2016)

D'autres localisations sont plus rares mais caractéristiques (39) :

- atteinte des **mamelons** et des **grandes lèvres** chez la femme ;
- atteinte des **lèvres** : chéilite atopique ± une langue scrotale (fissurée) ;
- atteinte des **paupières** avec parfois des complications oculaires de type kératite.

I.4.2.4. Formes cliniques particulières

- **L'eczéma nummulaire** (en pièces de monnaie) caractérisé par des lésions rondes, infiltrées et inflammatoires (figure 19) (6). Il est plus difficile à traiter et de moins bon pronostic avec des récives fréquentes (72).
- **L'eczéma des mains** (figure 20) : on observe des lésions périunguérales avec parfois une dystrophie unguéale.



Figure 19 : Eczéma aigu nummulaire du tronc
(Dammak et al., 2011)



Figure 20 : Eczéma des mains avec dystrophie unguéale (dermis.net)

I.5. Evolution de la DA

Au début, on assiste à des **alternances de poussées et de rémissions**. L'évolution de la DA est **spontanément favorable**, avec une **rémission complète dans la plupart des cas**.

On estime que pour une DA ayant débuté avant un an (80% des cas), il y a **50% de chance pour qu'à l'âge de 5 ans la DA ne pose plus de problème** (atteinte infraclinique ou cliniquement insignifiante). Elle persiste dans **seulement 10 à 15% des cas après la puberté**.

Il existe tout de même des **facteurs de mauvais pronostic** en rapport avec l'évolution de cette DA (83) :

- sévérité de la DA pendant l'enfance ;
- existence d'antécédents dans la famille ;
- association précoce avec de l'asthme ;
- début de la DA après 2 ans ;
- atteinte des mains ;
- xérose persistante à l'âge adulte.

L'asthme et la rhinite peuvent coexister avec les poussées cutanées de DA.

L'asthme est ainsi **associé à la DA chez 30% des enfants** de plus de 2 ans.

Pour un nourrisson atteint de DA avec un **parent au premier degré lui aussi touché par la DA, l'asthme ou la rhinite, le risque de développer un asthme est d'environ 40%**.

Bien souvent, on retrouve ce schéma avec des paliers à **2 ans, 6 ans, 9 ans et l'âge adulte** (figure 21) (84) :

1. **Dermatite atopique chez le nourrisson** : c'est généralement pendant cette période que l'on retrouve la majorité des formes étendues et sévères de DA.
2. **Evolution vers un asthme pendant l'enfance et l'adolescence** : c'est davantage l'asthme qui semble avoir un impact négatif sur la qualité de vie. Plus l'eczéma est précoce et sévère chez l'enfant et plus le risque d'évolution vers l'asthme est augmenté (85). Mais si la DA est bien traitée, l'asthme sera moins fort.
3. **Rhinites allergiques à l'âge adulte**.

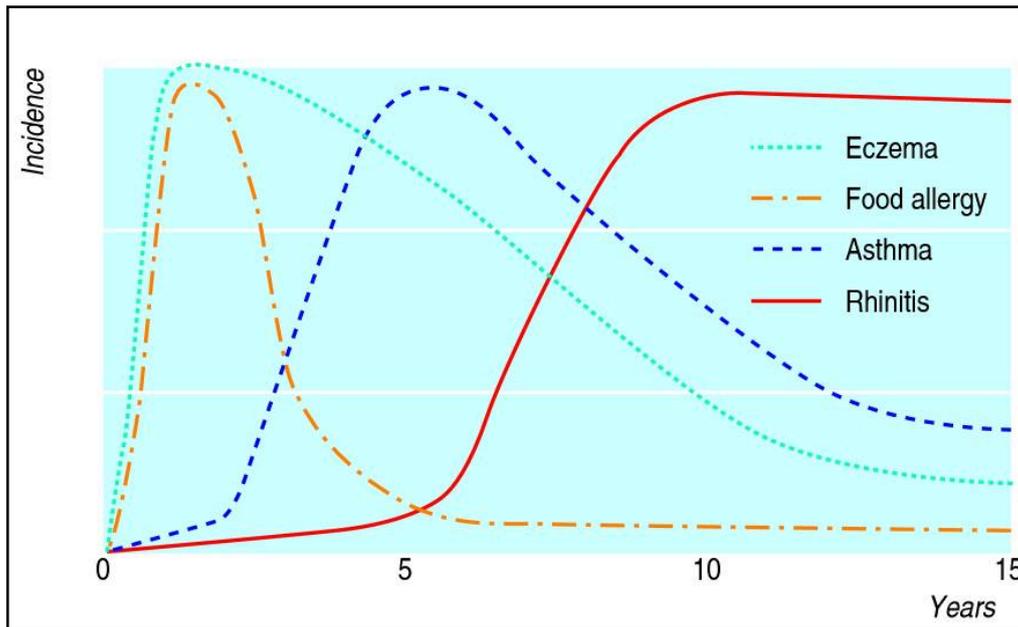


Figure 21 : La "marche atopique", incidence de la maladie en fonction de l'âge (Barnetson et al., 2002)

Des études génétiques ont élaboré une hypothèse de liaison entre ces maladies atopiques, comme le résume la figure 22 (86) suivante :

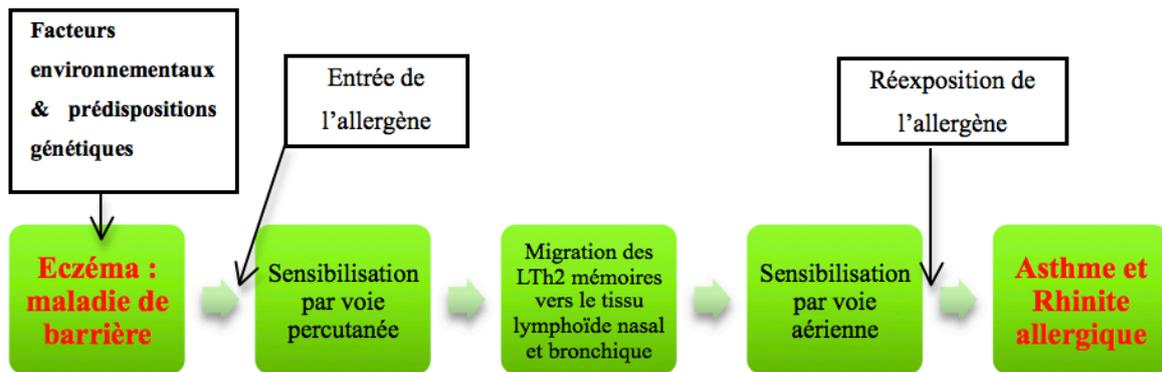


Figure 22 : Hypothèse de la genèse de la marche atopique (Just, 2011)

I.6. Explorations

Les **allergies (alimentaires, aéroportées, de contact)** peuvent favoriser, aggraver et pérenniser les poussées de DA. La **co-existence avec des allergies alimentaires est possible** : on estime qu'elle concernerait 40% des enfants atteints de DA. On les recherchera notamment en cas d'atteinte péri-buccale.

Les **dermites de contact** doivent, quant à elles, être évoquées devant : une localisation atypique (main, pied, visage), un eczéma étendu non contrôlé par un traitement bien conduit ou une récurrence chez un patient qui était en rémission depuis longtemps.

Le **bilan allergologique n'est pas réalisé de façon systématique** dans le cadre de la DA mais il est nécessaire dans plusieurs cas :

- DA sévères ou résistantes aux traitements classiques ;
- répercussion sur la croissance de l'enfant ;
- présence d'un syndrome dermorespiratoire ;
- association à des allergies alimentaires ou de contacts.

Ce bilan consiste en la réalisation de « patchs test » au niveau du dos (batterie standard européenne avec les allergènes les plus fréquents et les produits personnels du patient).

Si les tests sont positifs dans ces cas, le régime d'éviction peut potentiellement améliorer la DA. Après un mois, il sera nécessaire d'évaluer son effet afin de ne pas le prolonger inutilement. Le dermatologue peut également orienter l'enfant vers un pneumologue ou un pédiatre en cas d'atteinte dermorespiratoire.

I.7. Evaluation clinique de la DA : le SCORAD

Plusieurs échelles d'évaluation de la DA existent : le **SCORAD**, l'**EASI**, le **SASSAD** et le **POEM**. Le **SCORAD** (figure 23) est la plus utilisée dans la pratique courante mais aussi la seule reconnue comme **standard international** (38). C'est une **méthode de mesure simple, fiable et reproductible** de la DA, qui a été développée en 1993 par l'**ETFAD** (European Task Force on Atopic Dermatitis), un groupe d'experts européens.

La notion de sévérité de la DA fait appel à des **paramètres objectifs d'examen clinique** mais aussi à des **critères subjectifs** reflétant **la qualité de vie du patient**. Ainsi, l'index SCORAD permet de calculer l'importance de la DA selon 3 scores :

- **A : étendue des lésions** (20% du score final) : règle des 9 de Wallace ;
- **B : intensité de la DA** (60% du score final) : érythème, œdème, papules, effets du grattage, suintements, croûtes, lichénifications et sécheresse (évaluation en 4 grades : 0, 1, 2, 3) ;
- **C : évaluation de symptômes subjectifs** (20% du score final) : grattage, perte du sommeil (échelle de 0 à 10).

Le score final (SCORAD Index) obtenu permet de classer la DA en 3 niveaux : **faible (<15)**, **modéré (15-40)** et **sévère (>40)** avec un maximum de 103.

Limites du SCORAD :

Le SCORAD ne reflète l'intensité d'un eczéma qu'à un moment donné et doit être mis en parallèle avec :

- le nombre de tubes utilisés par mois ;
- le nombre de poussées survenues pendant une période donnée ;
- un indice de la qualité de vie.

De plus, ce score ne prend pas en compte les variations cliniques selon l'âge et certaines formes atypiques (eczéma nummulaire, prurigo...).

Le SCORAD est donc peu utilisé dans la pratique quotidienne des dermatologues mais il s'avère utile en cas de DA sévère ou non équilibrée. On l'utilise aussi pour les études cliniques.

SCORAD - Comité de Travail Européen sur la Dermatite Atopique

NOM :

INSTITUTION :

PRÉNOM :

MÉDECIN :

DATE DE NAISSANCE :

--	--	--	--	--	--	--	--

STÉROÏDE LOCAL UTILISÉ

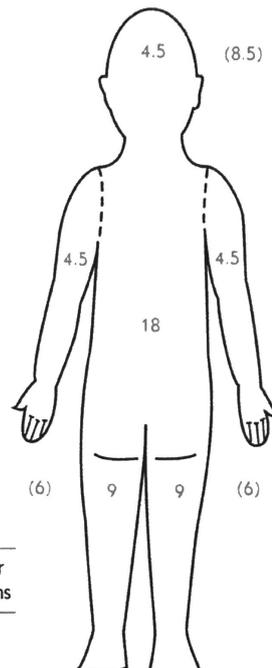
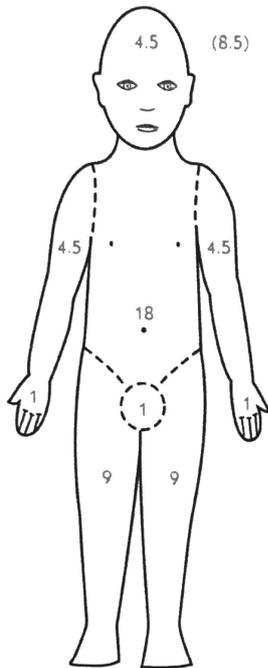
DATE DE VISITE :

--	--	--	--	--	--	--	--

Puissance (nom de la marque) :

Quantité / mois :

Nombre de poussées / mois :



Chiffres entre parenthèses pour les enfants de moins de deux ans

A : ÉTENDUE #veuillez indiquer les zones atteintes

B : INTENSITÉ

CRITÈRES	INTENSITÉ
Erythème	
CÉdème/Papulation	
Suintement/croûte	
Exconiation	
Lichénification	
Sécheresse de la peau (*)	

BASE DE CALCUL
CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne)
0 = absence
1 = bénin
2 = modéré
3 = sévère

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT ET PERTE DU SOMMEIL

SCORAD A/5+7B/2+C

(*) La sécheresse de la peau est évaluée sur des zones saines

Échelle visuelle analogique (moyenne pour les trois derniers jours et nuits)

PRURIT (1 à 10)

PERTE DE SOMMEIL (1 à 10)



TRAITEMENT

REMARQUES

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

Figure 23 : SCORAD (Carpentier et al., 2015)

Le **PO-SCORAD** (Patient-Oriented SCORing Atopic Dermatitis) est un outil **d'auto-évaluation** de la gravité de l'eczéma : il reprend les items du SCORAD adaptés au patient sous forme d'images (figure 24). Ainsi, le patient télécharge l'application sur son smartphone ou son ordinateur et calcule son score lui-même. La dernière version de l'application permet de s'ajuster à **tous les phototypes**.

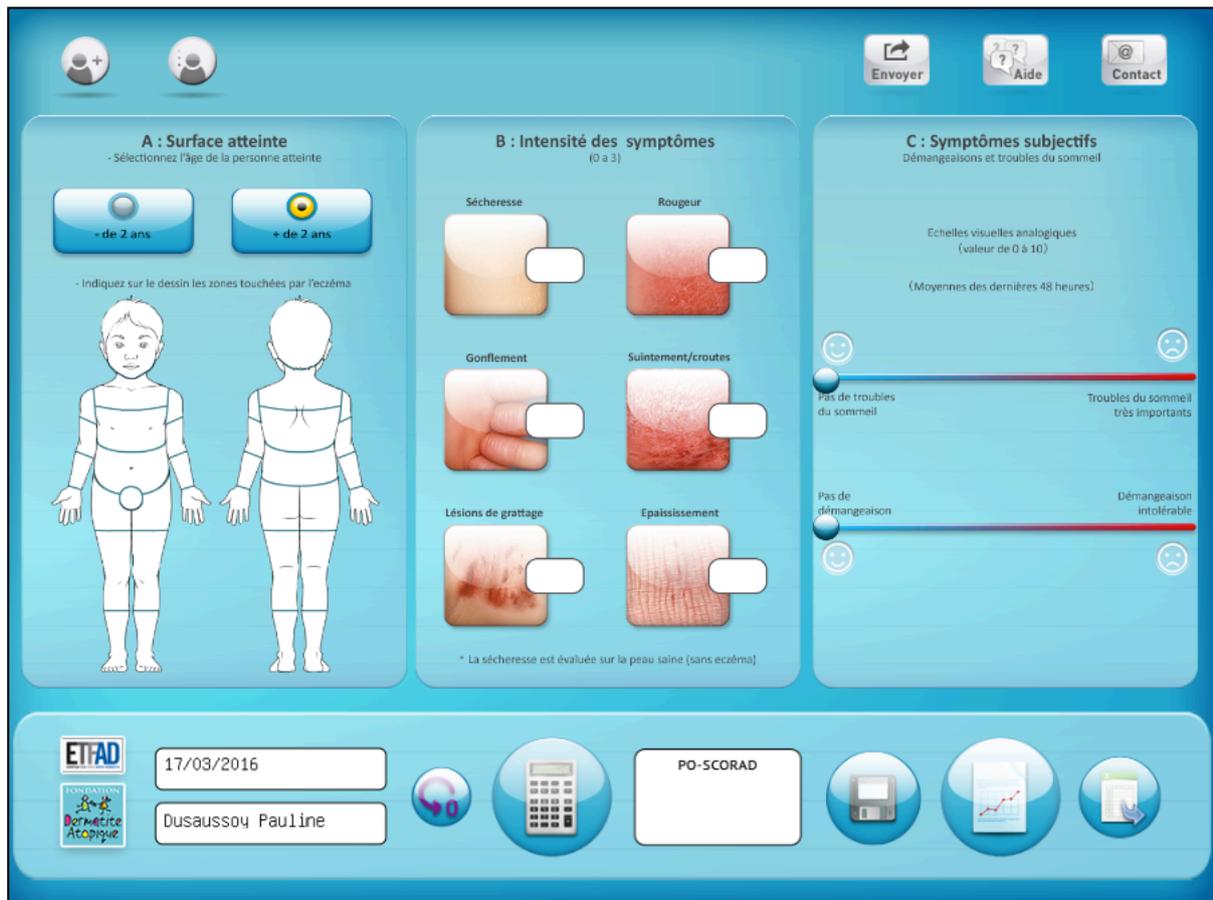


Figure 24 : PO-SCORAD sur ordinateur

Ce score présente un **grand intérêt** :

- **Pour le patient** : il peut ainsi être impliqué dans le suivi de sa pathologie, mieux comprendre sa maladie, mieux gérer ses poussées et acquérir une certaine autonomie.
- **Pour le médecin** : cela lui permet d'avoir un historique de la maladie entre deux consultations et donc d'avoir un meilleur suivi de l'évolution par le tracé de courbe. Il évalue ainsi l'efficacité du traitement et l'améliore si besoin.

I.8. Complications de la DA

Les surinfections bactériennes et/ou virales :

- *Staphylococcus aureus* :

Le patient atopique est sujet à l'**impétiginisation** (surinfection à Staphylocoques et/ou Streptocoques) **des lésions d'eczéma pré-existantes**. Comme on peut l'observer sur les figures 25 (80) et 26, cela donne un aspect de **croûtes mélicériques** (aspect de « miel ») avec un suintement purulent mais aussi l'**apparition de lésions vésiculo-pustuleuses ou bulleuses inhabituelles**. Cela s'explique par un **déficit de l'immunité innée cellulaire** vis-à-vis des staphylocoques (déficiency en peptides antibactériens) et une augmentation de l'adhésion des staphylocoques sur les cornéocytes.

La peau des atopiques est en permanence colonisée par *S. aureus* (70% des malades) mais aussi de façon intermittente (90% des malades). Cependant, ces surinfections bactériennes de la DA sont **assez rares** et **ne doivent pas être confondues avec le suintement clair dû à l'inflammation cutanée liée à l'eczéma**. Cette confusion conduit ainsi à une **sur-prescription inutile de topiques antibiotiques**.

L'application des DC a un intérêt majeur car elle va permettre de réduire cette forte concentration staphylococcique à la surface de la peau. **L'utilisation d'antiseptiques n'est pas recommandée** (87). La prise d'antibiotique par voie orale et par voie cutanée est restreinte aux cas de réelles lésions surinfectées et localisées.



Figure 26 : Surinfection d'un eczéma péri-oral (Weidinger et al., 2016)



Figure 25 : Eczéma péri-auriculaire impétiginisé (dermis.net)

- **Herpès (HSV-1 essentiellement) :**

Les sujets atteints de DA ont une **sensibilité augmentée aux infections à herpès virus : 5% des patients présentent cette complication** (88). Il peut s'agir d'une surinfection herpétique localisée ou d'une **complication plus grave** mettant le pronostic vital en jeu : la **pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg** (figure 27) (6).



Figure 27 : Syndrome de Kaposi-Juliusberg

(Dammak et al., 2011)

Ce tableau est généralement observé après une primo-infection herpétique. Les lésions sont étendues et se présentent comme une **éruption vésiculo-pustuleuse nécrotique** et hémorragique. On observe de nombreuses petites lésions arrondies **regroupées en bouquet**. Elles s'accompagnent de **fièvre** et d'une **altération de l'état général**. Les DC doivent être stoppés pendant la surinfection herpétique. Le traitement repose sur l'administration d'aciclovir par voie intra-veineuse. Dans les surinfections moins importantes, on privilégie l'aciclovir ou le valaciclovir par voie orale. On recommandera à tout sujet présentant une récurrence d'herpès labial d'éviter les contacts rapprochés avec un enfant atteint de DA pour empêcher la transmission du virus d'herpès. Celle-ci peut se faire par contact direct avec les lésions herpétiques ou par contact indirect (serviettes de toilette, verre, couverts de table...).

Les molluscum contagiosum : ce sont des lésions blanchâtres, papuleuses et ombiliquées, secondaires à une infection par un Poxvirus que l'on retrouve fréquemment chez les enfants atopiques. Typiquement, il y a une **prépondérance sur les lésions de DA** car le prurit engendré par la DA favorise la dissémination des *Molluscum contagiosum* (46). En effet, l'infection se transmet par contact interhumain mais surtout par **auto-inoculation**. De plus, l'eczématisation en périphérie lésionnelle est fréquente chez les atopiques et révèle une réaction de rejet adéquate par hypersensibilité de type IV (38).

Les verrues vulgaires : ces petites lésions ou excroissances dues à une infection par des papillomavirus ne semblent pas particulièrement plus fréquentes sur un terrain atopique (46).

La varicelle : c'est une maladie infantile causée par le VZV, un virus de la famille des Herpes virus. Elle n'est **pas plus grave chez les enfants atopiques** mais contribue à déstabiliser la dermatose en déclenchant une poussée. De plus, l'arrêt des dermocorticoïdes, en raison du risque d'aggravation de la pathologie infectieuse, aggrave cette poussée aiguë.

Possible association à un retard de croissance dans les cas sévères. Ce dernier régresse quand la DA est traitée efficacement (troubles du sommeil incriminés). C'est en général une **idée reçue fautive** car elle **ne peut pas se produire avec une thérapeutique adaptée**.

Les complications ophtalmologiques : kératoconjunctivites, kératocônes, cataractes.

Elles restent **rare**, cependant le traitement palpébral par DC ou tacrolimus devant une conjonctivite folliculaire atopique ne doit pas être négligé pour éviter des complications oculaires plus graves de la DA (89).

Les dermatites de contact : une sensibilisation est possible au long cours, en dehors des poussées, compte tenu de l'importance des soins topiques dans la DA. L'application d'antiseptiques, le port de bijoux contenant du nickel, l'utilisation de topiques parfumés, de produits de maquillage ou d'allergènes reconnus (lanoline, baume du Pérou) peuvent provoquer un eczéma de contact chez les patients atteints de DA (2).

I.9. Diagnostics différentiels

Il est important pour le pharmacien de bien différencier la DA des autres pathologies dont les symptômes sont similaires : prurit ± squames. Les dermatoses prurigineuses chroniques sont peu nombreuses chez l'enfant, et ainsi le diagnostic de DA est généralement plutôt évident.

Il est encore plus important de réaliser ce diagnostic différentiel si la pathologie apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte.

La dermatite séborrhéique (DS) : elle apparaît **avant l'âge de trois mois**, elle atteint surtout le siège et l'extrémité céphalique. Le diagnostic est parfois difficile avant cet âge car il existe des **formes frontières DS-DA (25% environ)**, c'est-à-dire qu'une vraie DA peut débiter sur un mode séborrhéique et prendre un aspect plus classique par la suite (6). Cependant, les lésions de DA respectent en général le siège.

Le psoriasis : le diagnostic est parfois délicat chez le nourrisson pendant les premiers mois, mais aussi car il existe de nombreux aspects atypiques. Le psoriasis de l'enfant touche volontiers le visage (paupières) et le cuir chevelu.

Les dermatites de contact (hypersensibilité retardée de contact) : dermatoses les plus fréquentes, elles créent des symptômes similaires à ceux de la DA. Elles apparaissent suite au contact avec une substance allergisante à laquelle le sujet a été préalablement sensibilisé. Cette pénétration est augmentée s'il y a frottement, irritation ou excoriation (1). Les lésions sont bien délimitées au niveau de la zone de contact. Un eczéma de contact authentique peut survenir chez un patient atopique. Le risque est d'ailleurs élevé compte tenu de la chronicité des lésions et du nombre important de topiques utilisés.

La gale : elle crée parfois un tableau trompeur avec un eczéma généralisé érythémato-squameux et kératosique, accompagné d'un prurit sévère (38). De plus, les dermocorticoïdes peuvent transitoirement atténuer les symptômes de la gale et retarder le diagnostic. La présence de sarcoptes au niveau des extrémités, en particulier dans les régions plantaires, permet de rectifier le diagnostic.

Génodermatoses (maladies génétiques de la peau) ou **déficits immunitaires** : l'eczéma peut s'avérer être une manifestation d'un syndrome plus complexe (81). Il est important d'y penser lorsqu'on est en présence d'une DA grave, atypique ou très précoce.

- **génodermatoses associées à un eczéma** : l'ichtyose vulgaire et le syndrome de Netherton (érythrodermie associée à des manifestations atopiques sévères et un retard de croissance).
- **déficits immunitaires associés à un eczéma** et d'autres signes évocateurs (infections récidivantes, retard staturo-pondéral, troubles digestifs, hépatosplénomégalie) : syndrome hyper-IgE, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome d'Omenn, syndrome IPEX, l'agamma- ou hypogammaglobulinémie liée à l'X.

I.10. Impact de la DA sur la qualité de vie

La DA a souvent un **retentissement important sur le patient, avec une altération de sa qualité de vie**, mais aussi de celle de **sa famille proche**.

Exemples : manque d'estime de soi, difficultés rencontrées dans les relations sociales et dans les activités journalières, modification de l'humeur et du caractère, perturbations du sommeil, diminution des performances à l'école...

En cas de poussées, l'enfant dort souvent avec ses parents (« cobedding ») et l'équilibre familial peut ainsi être perturbé. Chez l'adulte, la DA peut également avoir un **retentissement sur la vie sociale, professionnelle et intime du patient** (39).

Des outils de mesure spécifiques ont été créés pour quantifier l'impact de la DA sur la qualité de vie. Ils peuvent être évalués au moment du choix thérapeutique. Ils sont d'autant plus utiles que l'altération de la qualité de vie n'est pas toujours corrélée à la gravité de la maladie (39).

Ils ont l'avantage d'intégrer la propre appréciation du patient :

- **pour les nourrissons** : le **IDQOL (Infants' Dermatitis Quality of Life Index)** (90) ;
- **pour les enfants** (4-16 ans) : le **CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index)** (90,91) ;
- **pour les adultes** (> 16 ans) : **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** (92) ;
- **pour la famille** : le **FDI (Family Dermatitis Index)** (93).

II. Prise en charge thérapeutique de la DA

II.1. Objectifs du traitement

➤ EN PERIODE DE POUSSEES

- diminuer l'inflammation et le prurit ;
- reconstruire la barrière cutanée ;
- éviter les infections secondaires : *Staphylococcus aureus*, Herpes virus.

➤ EN PERIODE DE REMISSION

- lutter contre la xérose pour maintenir la barrière cutanée fonctionnelle.

Les prises en charge des poussées reposent sur la prescription d'un traitement médicamenteux prescrit par les dermatologues ou les médecins généralistes mais la **prévention des surinfections et des récives** ainsi que la **prise en charge de la xérose** relèvent du **conseil officinal**. De plus, **l'ensemble du corps médical** devra contribuer à **l'éducation thérapeutique du patient** pour assurer une **bonne observance** mais également **rechercher d'éventuels facteurs aggravants**.

II.2. Stratégies de traitement

La stratégie thérapeutique doit être **adaptée au patient** et repose sur une **évaluation régulière de l'efficacité** du traitement. On évaluera également la sévérité de la DA et son retentissement sur la qualité de vie. Le tableau 3 ci-dessous présente la **stratégie « classique »** à adopter. L'avenir, c'est de personnaliser les stratégies de traitement selon le profil des malades.

Tableau 3 : Stratégies thérapeutiques de la DA

1^{ère} INTENTION	
DERMOCORTICOÏDES (DC)	→ Application quotidienne sur les lésions jusqu'à leur disparition ; → Puissance adaptée à l'âge, à la localisation et à la gravité de la poussée.
EMOLLIENTS, HYGIENE ADAPTEE : tous les jours !	→ Toilette : nettoyage minutieux avec un soin adapté à la peau atopique (sans savon, non irritant) ; → Emollients : sur tout le corps.
EDUCATION THERAPEUTIQUE	→ Explication de la maladie, du traitement et lutte contre la corticophobie ; → Améliorer l'observance et l'efficacité thérapeutique.
2^{ème} INTENTION	
1) Augmenter la classe du DC si possible	
2) Tacrolimus, Protopic® Inhibiteur de la calcineurine	→ A partir de 2 ans
3^{ème} INTENTION : chez l'adulte uniquement	
TRAITEMENTS SYSTEMIQUES	1^{ère} intention : PHOTOTHERAPIE UVA-UVB
	2^{ème} intention : IMMUNOSUPPRESSEURS PER OS Ciclosporine, Méthotrexate, Azathioprine, Mycophénolate mofétil
	BIOETHERAPIES : à l'essai
AUTRES TRAITEMENTS EVENTUELLEMENT ASSOCIES	
ANTI-HISTAMINIQUES SEDATIFS ATARAX®, Hydroxyzine	→ Aucune efficacité n'a été démontrée sur leur utilisation en prévention primaire de la DA ou en prévention des poussées. Une seule étude a mis en évidence une amélioration du prurit pendant la phase aiguë sur sept jours avec de la fexofénadine à 120mg/j. Cette prescription hors AMM n'est donc pas recommandée car elle est sans efficacité sur les poussées d'eczéma. → L'hydroxyzine peut cependant s'avérer utile pendant 4 à 5 jours chez le jeune enfant en période de poussée en cas de troubles du sommeil .
A EVITER	
ANTISEPTIQUES	→ Ils sensibilisent la peau et peuvent provoquer des allergies de contact (87).
ANTIBIOTIQUES LOCAUX	→ Un traitement bien conduit par DC résout à lui seul les lésions aiguës, il n'est donc pas nécessaire d'ajouter des antibiotiques locaux. → Réservés aux surinfections localisées.

POUR LES DA GRAVES

PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE

- Psychologique (parents et enfants)
- Dermatologique
- Allergologique

RECHERCHE d'UN FACTEUR AGGRAVANT

ELIMINER UNE DA SYNDROMIQUE chez le nourrisson de moins de 3 mois (génodermatose et/ou déficit immunitaire)

II.3. Traitement de la DA en phase de poussées

II.3.1. Les dermocorticoïdes (DC)

Les DC sont des **anti-inflammatoires puissants** prescrits dans de nombreuses pathologies inflammatoires aiguës ou chroniques, et notamment dans la dermatite atopique. Nous verrons que leur utilisation apporte un **bénéfice considérable** dans cette pathologie : **leur efficacité n'est plus à démontrer et les effets indésirables sont minimes s'ils sont utilisés correctement et sous surveillance médicale.**

La réussite du traitement repose donc en partie sur le **conseil du pharmacien** dont le rôle est primordial afin de permettre une **application adéquate de ces DC.**

II.3.1.1. Histoire

Leur utilisation a commencé **au début des années 50** à la suite de la découverte de l'efficacité de l'hydrocortisone en application locale dans de nombreuses pathologies cutanées inflammatoires. Depuis, de nombreux dérivés puissants ont été synthétisés et leurs indications se sont étendues.

II.3.1.2. Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Mécanisme d'action

L'action des DC est induite par la fixation au récepteur intracellulaire α des glucocorticoïdes soit le « GR α ». Cette liaison entraîne une séparation du complexe GR α /heat-shock protein (HSP)-90 et une modification de conformation qui permet de découvrir un site de liaison à l'ADN. Le complexe glucocorticoïde/GR α forme alors un dimère qui migre jusque dans le noyau cellulaire. On a alors fixation aux domaines de liaison à l'ADN : les p-GRE et n-GRE (positive et négative Glucocorticoïde Responsive Element) provoquant l'activation et l'inhibition de la transcription de l'ADN puis la synthèse de protéines spécifiques.

4 grandes propriétés pharmacologiques :

- **une action anti-inflammatoire** : à l'origine de l'efficacité thérapeutique.
 - synthèse de facteurs anti-inflammatoires : IL-1, récepteurs à l'IL1, lipocortine...
 - inhibition de la synthèse de facteurs pro-inflammatoires : COX2, IL, cytokines...
- **une action immuno-suppressive** :
 - diminution de la prolifération et de la migration des lymphocytes T ;
 - diminution de la fonction des macrophages ;
 - diminution du nombre et fonction altérée des cellules épidermiques de Langerhans présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T ;
 - inhibition de la libération des IL-1 et IL-2.
- **une action vasoconstrictrice locale** : diminution de la synthèse de monoxyde d'azote réduisant œdème et érythème.
- **une action anti-mitotique qui empêche la régénération cutanée** : ils ralentissent la croissance épidermique d'où leurs effets indésirables (atrophie cutanée).
 - diminution de la synthèse de collagène ;
 - diminution de la croissance et de la fonction des fibroblastes.

Utilisés aux doses habituellement conseillées, les dermocorticoïdes ne présentent pas d'effets systémiques.

II.3.1.3. Puissance des principaux dermocorticoïdes

Il existe 4 classes de dermocorticoïdes (tableau 4) définies en fonction de l'intensité de leur activité anti-inflammatoire. Celle-ci est évaluée par le phénomène de vasoconstriction (test de McKenzie) et les données des essais cliniques.

Tableau 4 : Classification des dermocorticoïdes (Vidal, 2016)

CLASSE	DCI	Spécialités : dosage et galénique
IV = ACTIVITE TRES FORTE	Clobétasol propionate	- Clarelux [®] 500 µg/g crème et mousse - Clobex [®] shampooing - Dermoval [®] 0,05% crème et gel capillaire
	Bétaméthasone	- Diprolène [®] 0,05% pommade
III = ACTIVITE FORTE	Bétaméthasone	- Bétésil [®] 2,25mg emplâtre médicamenteux - Betneval [®] 0,1% crème, pommade, lotion - Diprosone [®] 0,05% crème, pommade, lotion
	Hydrocortisone acéponate	- Efficort [®] hydrophile 0,127% crème - Efficort [®] lipophile 0,127% crème
	Difluprednate	- Epitopic [®] 0,05% crème
	Fluticasone	- Flixovate [®] 0,005% pommade - Flixovate [®] 0,05% crème
	Désonide	- Locatop [®] 0,1% crème
	Hydrocortisone 17-butyrate	- Locoïd [®] 0,1% crème, crème épaisse, pommade, émulsion, lotion
	Diflucortolone	- Nérison [®] 0,1% crème et pommade - Nérison C [®] crème (+ Chlorquinaldol) - Nérison [®] Gras 0,1% crème
II = ACTIVITE MODEREE	Désonide	- Locapred [®] 0,1% crème - Tridésonit [®] 0,05% crème
I = ACTIVITE FAIBLE	Hydrocortisone	- Hydrocortisone kérapharm [®] 1% crème

Il existe encore une ambiguïté car la classification française est aujourd’hui contraire à la classification internationale (tableau 5) mais elle s’uniformisera bientôt avec celle des autres pays (38). Afin d’éviter les confusions, il est plus simple de parler de DC faibles, modérés, forts ou très forts plutôt que par classe ou groupe.

Tableau 5 : Classification internationale et française des DC (Carpentier et al., 2016)

Activité anti-inflammatoire	Classification internationale	Classification française
Faible	I	IV
Modérée	II	III
Forte	III	II
Très forte	IV	I

II.3.1.4. Pharmacocinétique

FACTEURS MODIFIANT LA PENETRATION CUTANEE ET L’ABSORPTION

La vitesse et la quantité de principe actif absorbé dépendent :

- de la **molécule** concernée, de sa **liposolubilité**, de sa **concentration** et des **excipients** : en effet, la nature de l’excipient, sans modification de la molécule, peut contribuer à modifier la classe du DC ;
- de la **présence d’adjuvants** : l’ajout d’acide salicylique (kératolytique) ou d’urée (hydratant si < 10% et kératolytique si \geq 10%) favorisent la pénétration ;
- de la **galénique** : l’absorption est plus rapide avec une crème qu’avec une pommade mais la pénétration sera augmentée avec la pommade car celle-ci est plus occlusive ;
- de la **surface concernée**, de la **durée du contact** et de sa **localisation** : l’absorption sera différente chez un même individu en fonction de l’épaisseur de la couche cornée au niveau du site d’application du DC. L’absorption au niveau de l’avant-bras est de 1% contrairement au scrotum où elle est de 40% (tableau 6) (38).

Tableau 6 : Exemples de rapport d'absorption (Carpentier et al., 2016)

Plante des pieds	0,14
Plante des mains	0,83
Avant-bras (face antérieure)	1
Cuir chevelu	4
Front	7
Grandes lèvres	8
Joues	13
Scrotum	40

- **de l'état de la peau à traiter** : l'absorption sera augmentée en cas d'altération de la couche cornée. Il y a aussi une meilleure diffusion dans un épiderme bien hydraté ;
- de la **technique d'application** :
 - le massage va potentialiser la pénétration ;
 - l'occlusion va multiplier par dix la quantité de principe actif absorbé car elle augmente l'hydratation, la température et le temps de contact : faire attention aux plis et aux pansements. Cette technique occlusive sera plutôt utilisée pour les lésions épaisses.
- des **caractéristiques individuelles** (âge et variations individuelles) : l'absorption est augmentée chez le nouveau-né prématuré (immaturité cutanée), chez l'enfant (rapport surface/poids élevé) et le sujet âgé (atrophie épidermique).

EFFET RESERVOIR

Il y a un **relargage progressif** des DC qui **s'accumulent dans la couche cornée** (sauf pour l'hydrocortisone). C'est grâce à cet effet réservoir qu'une seule application par jour est nécessaire.

II.3.1.5. Effets indésirables

La survenue d'effets indésirables va dépendre des différents facteurs qui jouent sur la pénétration (cf. II.3.1.4 Pharmacocinétique).

Utilisés correctement et aux doses habituellement conseillées, les dermocorticoïdes ne présentent pas d'effets secondaires. Le médecin prescrit la puissance minimale permettant d'avoir l'efficacité désirée mais sans effets secondaires.

Si le DC est mal adapté ou s'il est appliqué de façon abusive et prolongée, on pourra observer :

Des effets indésirables locaux :

- **Atrophie cutanée**
 - épidermique (réversible) : peau type « papier de cigarette », fragilité cutanée, retard de cicatrisation ;
 - dermique : purpura ecchymotique, télangiectasies (sur le visage surtout), vergetures (précoces chez les adolescents, au niveau de la racine des membres) ;
- **Effet rebond à l'arrêt** : en cas de corticothérapie prolongée surtout ;
- **Infections cutanées** (plis et pansements occlusifs +++);
- **Dermatite périorale ou rosacéiforme du visage, acné induite** ;
- **Autres** : dépigmentation, hypertrichose, dermatoses allergiques de contact (excipient ou PA), granulome glutéal infantile (dérivés fluorés sur dermite du siège du nourrisson).

Des effets indésirables systémiques : ils sont liés à un passage partiel dans la circulation systémique. Même s'ils sont très rares, ils peuvent survenir lors d'utilisations prolongées, ininterrompues et **souvent inadaptées** de DC puissants sur des surfaces importantes.

II.3.1.6. Contre-indications

Les contre-indications générales que l'on retrouve dans le Vidal 2016 sont principalement :

- les **infections** virales (varicelle, herpès...), bactériennes, fongiques et parasitaires ;
- **l'acné** et la **rosacée** ;
- les **lésions ulcérées** ;
- **l'érythème fessier du nourrisson** : en raison d'un risque de granulome glutéal.

Pour certaines molécules (diflucortolone, bétaméthasone, clobétasol, fluticasone et difluprednate), **l'application au niveau des paupières** est théoriquement contre-indiquée en raison d'un risque de cataracte et de glaucome.

Cependant, il ne faut pas tenir compte de cette contre-indication car il est maintenant bien établi que les traitements par DC de la DA n'augmentent pas le risque de cataracte. En effet, les cataractes étaient décrites antérieurement à la commercialisation des DC : **elles sont en fait dues à l'atopie**, on parle de « cataracte atopique » (89,94). Il est donc important de **ne pas négliger le traitement par DC de l'eczéma des paupières**, ces derniers sont utilisés en pratique courante par les dermatologues dans cette indication.

Pour les DC associés à l'acide salicylique, les cas suivants sont également contre-indiqués :

- l'allergie aux salicylés ;
- les escarres ;
- chez le nourrisson si on applique sur de grandes surfaces à une concentration > 2%.

II.3.1.7. Interactions médicamenteuses et DC en association

Aucune interaction médicamenteuse n'est reconnue aux dermocorticoïdes. Néanmoins, on évitera de les associer à **d'autres préparations cutanées** en raison de l'absence d'études concernant la compatibilité.

L'association à des **agents anti-infectieux** (antibiotiques, antiseptiques, antifongiques) témoigne souvent d'une incertitude diagnostique. Elle est injustifiée et expose à des risques de sensibilisation. Il existe cependant des spécialités qui associent les dermocorticoïdes à une autre molécule pour atteindre l'effet thérapeutique désiré comme pour le Diprosalic® qui associe le DC à l'acide salicylique, un kératolytique. Cette association est utile car elle facilite le passage à travers la peau du DC.

II.3.1.8. Règles d'utilisation des DC

STRATEGIE THERAPEUTIQUE

➤ **En traitement d'attaque :**

Son objectif est d'obtenir une **guérison rapide et complète**. On applique le **DC 1 fois par jour sur les lésions jusqu'à leur disparition totale** (5 à 10 jours en général) : c'est idéal pour l'observance thérapeutique. L'arrêt du traitement par DC se fait **du jour au lendemain**, il ne nécessite donc **pas de décroissance progressive des doses** sauf si le traitement de la

poussée a été très long. Dans ce cas, il est possible de faire une décroissance 1 jour sur 2 selon le même laps de temps qu'il a fallu pour faire disparaître les lésions. Cependant, cette technique perturbe souvent l'observance thérapeutique.

On évalue l'efficacité thérapeutique et la tolérance après 5 à 15 jours de traitement :

- **si guérison de la poussée** : le traitement d'entretien est débuté.
- **si le traitement est un échec**, on évalue l'observance :
 - **si l'observance est bonne** : on introduit un traitement de seconde intention (cf II.2. Stratégie de traitement) ;
 - **si l'observance est mauvaise** : l'éducation thérapeutique est renforcée et on reprend le traitement par DC.

➤ **En traitement d'entretien** :

Son objectif est de maintenir la rémission le plus longtemps possible.

L'application d'un **émollient de façon quotidienne** constitue le traitement d'entretien classique. Cependant, les DC peuvent aussi être indiqués en entretien selon deux modalités :

En traitement réactif précoce (dans le cas de poussées espacées de plusieurs semaines) : les DC sont appliqués de nouveau 1x/j dès l'apparition de nouvelles lésions et ce jusqu'à la disparition de l'érythème débutant : il ne faut pas attendre que la poussée soit installée. Cette technique permet d'avoir un meilleur résultat thérapeutique et de réduire considérablement la durée de la poussée (figure 28) (21).

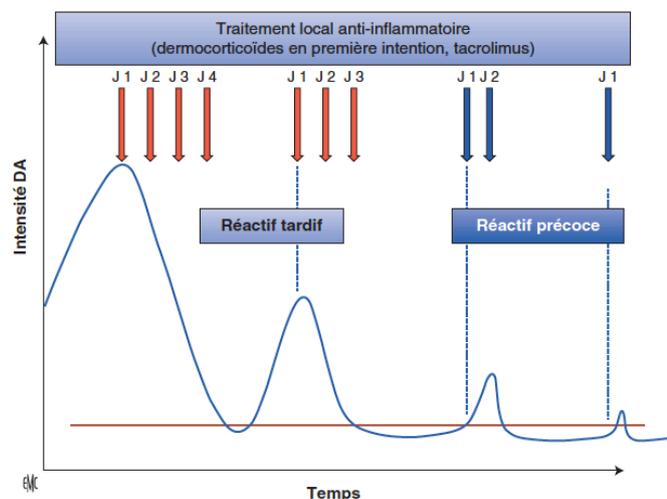


Figure 28 : Traitement réactif précoce (Barbarot et al., 2016)

En traitement proactif (dans le cas de crises très rapprochées ou permanentes) : les DC sont appliqués de façon systématique sur les zones habituellement touchées, **2 à 3 fois par semaine** (même en l'absence de lésion) pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Cette méthode permet de réduire le nombre de poussées à moyen terme en comparaison à un traitement d'entretien classique par émoullients (figure 29) (21).

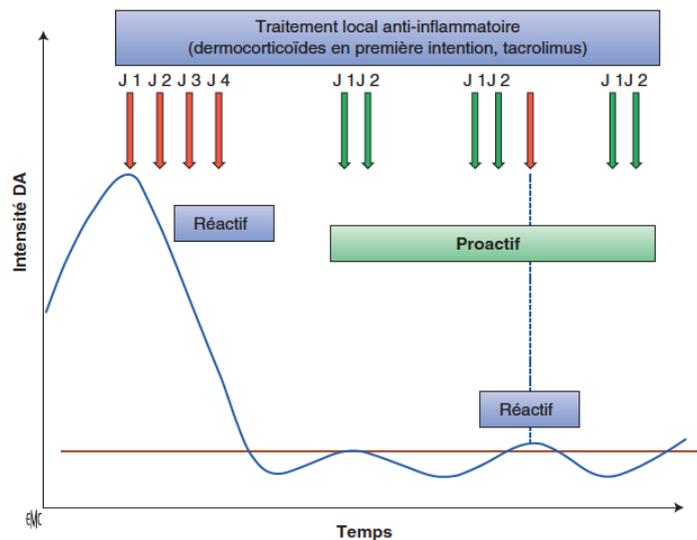


Figure 29 : Traitement proactif (Barbarot et al., 2016)

CHOIX DE LA PUISSANCE DU DC

Pour que le traitement soit adapté et efficace, le dermatologue tient compte de **plusieurs critères** pour choisir le DC à utiliser (tableau 7) (95):

- **la localisation de la poussée ;**
- **l'âge du patient ;**
- **la sévérité de la DA ;**
- **l'étendue à traiter ;**
- **le caractère suintant des lésions.**

Tableau 7 : Choix de la classe d'activité en fonction de l'âge et de la localisation (Faure et al., 2014)

	Nourrisson	Enfant	Adulte
Visage	Modérée	Modérée	Modérée
Cuir chevelu	Modérée	Modérée	Forte
Fesses			
Corps	Modérée	Modérée OU forte sur lésions lichénifiées ou résistantes	Forte
Paumes et plantes	Modérée OU forte	Forte	Très forte

Les DC d'activité **faible** n'ont **pas de place en thérapeutique** dans la DA, ils sont rarement utilisés. Par contre, les DC très forts sont contre-indiqués chez les nourrissons et les jeunes enfants, mais aussi sur le visage, les plis et le siège.

Remarque : les dermocorticoïdes de **faible activité** (classe IV) ne sont **pas listés** sauf Hydrocortisone® Kérapharm qui est listé I. Ceux d'activité modérée, forte et très forte (classe I, II et III) sont également **listés I**.

CHOIX DE LA FORME GALENIQUE

- La forme « **CREME** » : elle a une très vaste utilisation, on l'utilise sur les **grandes surfaces cutanées**. Elle convient notamment aux **lésions SUINTANTES** et aux **plis**.
- La forme « **POMMADE** » : elle sera privilégiée pour les **lésions SECHES, lichénifiées et kératosiques** mais évitée dans les plis à cause de son effet occlusif.
- La forme « **LOTION** » : réservée aux zones pileuses et très peu utilisée chez les enfants.
- La forme « **GEL** » : employée au niveau du cuir chevelu ou des régions pileuses, peu utilisée chez l'enfant.

TECHNIQUE ET RYTHME D'APPLICATION

Une application par jour jusqu'à disparition des lésions suffit : cela facilite l'adhésion thérapeutique. Des applications plus fréquentes n'apportent aucun bénéfice : c'est le **phénomène de TACHYPHYLAXIE**. En effet, contrairement à ce que l'on pourrait penser, **la multiplicité des applications au-delà de 2x/j, ne va pas augmenter l'effet vasoconstricteur mais va paradoxalement le diminuer.** Ce phénomène de tolérance apparaît après des applications prolongées et ininterrompues.

Idéalement, on réalisera l'application **de préférence le soir après la douche ou le bain**, car la pénétration du DC est plus importante sur une peau très légèrement humide. Le pharmacien doit également préciser l'ordre d'application : **toujours appliquer le DC en premier puis l'émollient par la suite**. Il faut appliquer le produit en touches espacées, puis l'étaler en massant délicatement jusqu'à ce qu'il soit absorbé. L'**occlusion** est utilisée uniquement pour les **lésions épaisses, résistantes et de surface limitée**.

QUANTIFICATION DES DC

Il est important d'expliquer au patient la **quantité de crème à appliquer** pour que le traitement produise l'effet attendu. Cela est bien trop rarement fait que ce soit par les médecins, les dermatologues et surtout les pharmaciens, soit par manque de temps ou soit par défaut de connaissances.

On peut utiliser la méthode de **l'unité phalange (UP)** (figure 30) pour donner un repère au patient. Elle est valable chez les adultes, les enfants et les nourrissons de plus de 3 mois.

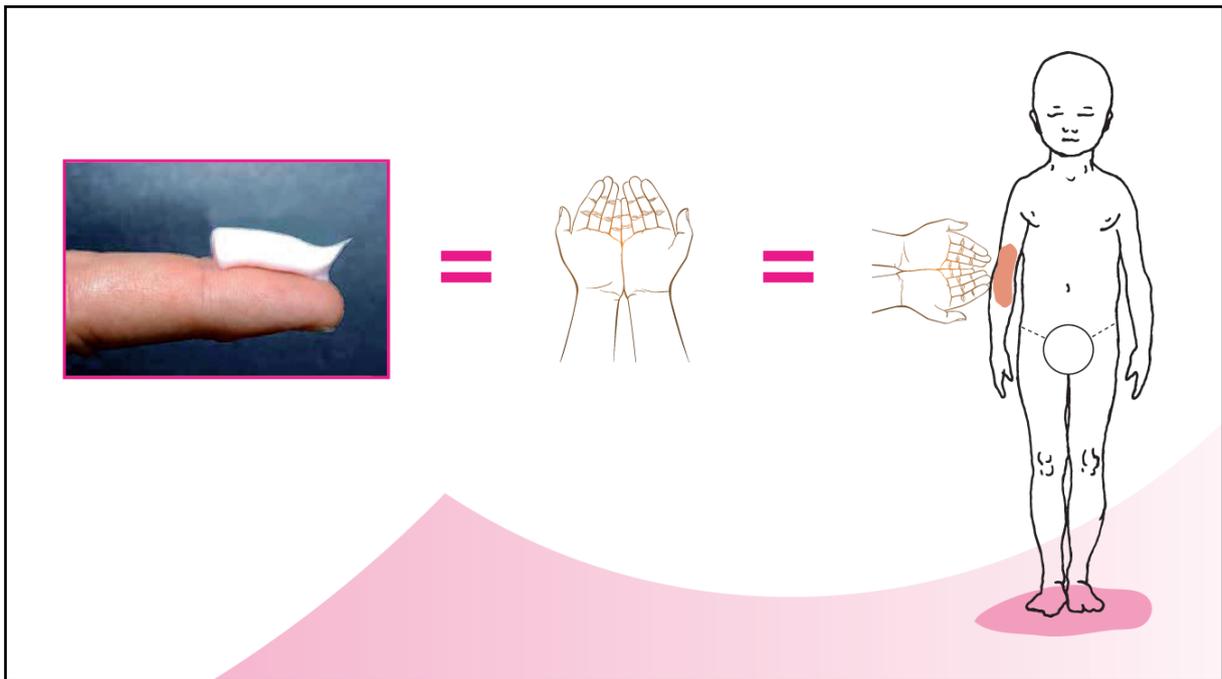


Figure 30 : Technique de mesure dite de "l'unité phalange" (Fondation pour la dermatite atopique, 2016)

L'UP est définie par la quantité de crème, déposée d'un trait continu, sur toute la longueur de la phalange distale de l'index.

1UP = 0,5g et permet de traiter une surface de peau correspondant à la surface des 2 paumes de mains d'un adulte (soit 250 à 300mm²) (96).

Doses maximales ?

- **En POUSSEE** : il n'y a pas de quantité maximale recommandée.
- **En REMISSION**, on ne doit généralement pas dépasser :
 - 30g/mois de DC modérés chez les enfants ;
 - 60g/mois de DC forts chez les adultes.

Nombres de tubes à prescrire ?

Le médecin ou le dermatologue évalue le nombre de tubes à délivrer en fonction de l'**étendue des lésions** (figure 31) et du **poids du tube** qui varie selon le DC (30g = 60UP, 15g = 30UP ou 10g = 20UP). Le traitement de grandes surfaces nécessite une surveillance du nombre de tubes utilisés.

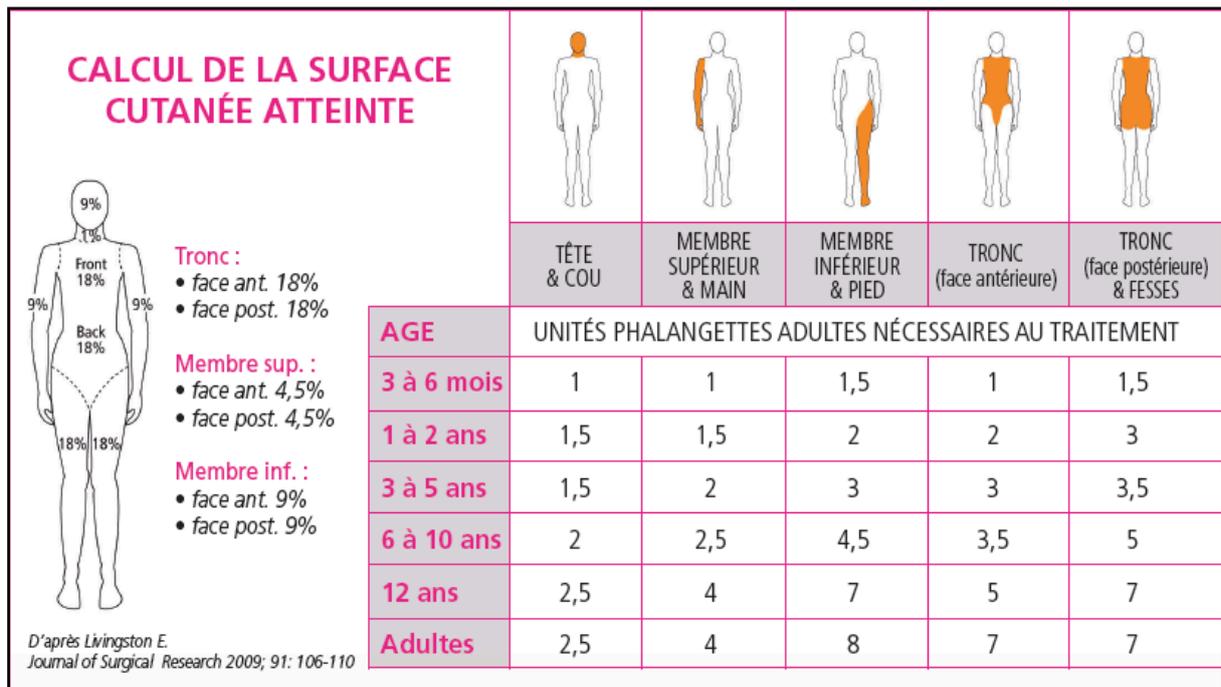


Figure 31 : Calcul du nombre de phalanges nécessaire en fonction de l'âge et de la localisation

(Fondation pour dermatite atopique : brochure sur l'utilisation des DC, 2016)

II.3.1.9. « Wet wrapping »

Le « wet wrapping » ou littéralement « emballage humide » est une **technique de double bandage** (figure 32) après avoir appliqué un DC fort sur toutes les zones atteintes :

- **une couche de bandes humidifiées** (tubifast trempé dans l'eau tiède et essoré) ;
- **une couche de bandes sèches.**

Fréquemment utilisée dans certains pays, elle est adaptée aux **formes sévères d'eczéma ou résistantes aux traitements classiques** (97). Cette technique associée à la corticothérapie, paraît plus efficace sur le prurit à court terme que la corticothérapie seule même si les études n'ont pas prouvé son bénéfice (98,99).

On peut l'utiliser sur l'ensemble du corps ou sur des zones localisées, en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Elle nécessite cependant une équipe paramédicale formée.



Figure 32 : Traitement "wet-wrap" chez l'enfant (Bernier, 2013)

II.3.2. Les TIMs : immunomodulateurs topiques non corticoïdes

Le **tacrolimus (Protopic® 0,03% ou 0,1% pommade)** est la molécule principalement utilisée en **2^{ème} intention des traitements locaux**. Il appartient à la famille des **macrolides immunosuppresseurs** et possède une **activité anti-inflammatoire et immunosuppressive**. Le tacrolimus **inhibe la calcineurine** empêchant ainsi la prolifération des LT.

Il est indiqué dans la DA modérée à sévère de l'enfant de plus de 2 ans (tacrolimus 0,03%) et de l'adulte de plus de 16 ans (tacrolimus 0,1%) **en cas d'échec après un traitement par les DC ou de contre-indications aux DC**. Son efficacité est observée dès la première semaine de traitement.

Sa prescription est **réservée aux dermatologues** et aux **pédiatres**, sur une **ordonnance d'exception**. Le Protopic® est aujourd'hui uniquement pris en charge dans le cadre de

« **poussées de DA sévères chez l'adulte de plus de 16 ans** en cas d'échec des traitements conventionnels tels que les DC ». Ainsi, la forme 0,03% n'est plus remboursée chez les enfants de moins de 16 ans. La forme 0,1% est, quant à elle, beaucoup plus utilisée car elle est plus efficace.

On l'utilise en **cures courtes** ou en traitement **au long cours de façon intermittente** :

- en traitement des poussées : **2 fois/jour** ;
- en traitement proactif (chez les patients atteints d'au moins 4 poussées par an) : **2 fois/semaine sur les zones habituellement atteintes** pour éviter les récurrences. Son utilisation en traitement d'entretien constitue sa principale indication afin de permettre une épargne cortisonique.

Le pharmacien peut dispenser quelques conseils lors de sa délivrance :

- appliquer sur une peau sèche et respecter un délai de 2h entre l'application de cette pommade et d'autres crèmes hydratantes ;
- ne pas appliquer sur les muqueuses et sous pansement occlusif ;
- prendre ses précautions vis-à-vis du soleil et des UV ;
- **prévenir des effets indésirables** qui sont transitoires et plus marqués chez l'adulte que chez l'enfant. On note surtout lors des premières applications une **sensation de brûlure** et de **prurit**. L'apparition d'un flush facial avec la prise d'alcool est fréquente. Il n'existe pas d'atrophie cutanée : il peut être utilisé sur le visage et dans les plis.

Remarque : en 2006, la FDA (Food and Drug Administration : agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) a mis en garde concernant le potentiel risque accru de lymphome associé au tacrolimus. Cependant, le diagnostic différentiel entre le lymphome T cutané et la DA n'est pas toujours évident. Ainsi, des patients atteints de lymphome T cutané de type mycosis fongoïde peuvent être diagnostiqués à tort comme une DA sévère, et traités comme tel avant que le bon diagnostic soit établi (100–102). Par conséquent, le risque de lymphome n'est pas lié à l'application du tacrolimus mais à une erreur diagnostique car les patients avaient déjà leur lymphome avant le traitement.

Ce traitement immunosuppresseur agit sur les lymphocytes T mais il a été montré récemment que l'IL-13 et IL-4 stimulent les lymphocytes T dans la DA, ce qui offre des voies de recherche pour de nouvelles molécules.

II.4. Traitement de la DA en phase de rémission

En période de repos, les 2 maîtres-mots sont **le soin** et **l'hygiène** grâce :

- **aux émollients** : à utiliser chaque jour, et en grande quantité sur tout le corps ;
- **à la toilette** : avec des produits d'hygiène adaptés.

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'association des DC est tout de même possible en traitement proactif sur les zones inflammatoires en application 2 à 3x/semaine.

II.4.1. Les émollients

L'application régulière d'émollients cutanés est aujourd'hui **indispensable** dans la prise en charge de la DA : il est important que le pharmacien le rappelle au patient.

II.4.1.1. Objectifs

Le but de ces soins dermo-cosmétiques est de :

- **réduire l'utilisation des DC** dans la DA modérée chez les enfants et les adultes ;
- **prolonger les phases de rémission** et **atténuer les poussées** ;
- **maintenir une barrière cutanée fonctionnelle** et ainsi restreindre la pénétration des allergènes et la colonisation bactérienne ;
- **limiter la xérose** et le prurit des peaux atopiques pour offrir un meilleur confort de vie aux patients (103).

Il est en effet vital de maintenir une routine d'entretien de la peau avec ces émollients qui lui permettent d'être apaisée, hydratée et protégée.

II.4.1.2. Efficacité sur l'eczéma et la qualité de vie

Bien que le niveau de preuve soit faible, les effets bienfaisants des émollients dans le cadre de la DA sont incontestables. Ils **améliorent l'état de sécheresse cutanée** et certains d'entre eux **restaurent la fonction de barrière cutanée de façon transitoire**.

Quelques études de faible effectif mettent en avant les bénéfices de l'application quotidienne d'un émollient :

- une **réduction de l'utilisation des DC** dans le cadre de DA modérée (104–106) ;
- un **effet de prévention des poussées** (107) ;

En 2009, Wirén et al. ont également mis en évidence qu'un émollient à base d'urée (versus l'absence d'émollient) permettait de prolonger significativement la période de rémission chez les adultes (108) ;

- une **meilleure qualité de vie des enfants atteints de DA et de leurs parents** (109) ;
- une **amélioration du PO-SCORAD, de la qualité de vie et de l'eczéma lui-même chez 95% des patients**, en accompagnement des traitements DC (110).

II.4.1.3. Utilité en prévention primaire ?

L'utilisation intensive d'émollients en début de vie peut être un moyen de prévention de la DA ou au moins de réduction de la gravité de la maladie.

Des études récentes ont mis en évidence que l'utilisation d'émollients chez les nouveau-nés à risque permettrait de **réduire d'environ 50% le risque de développer une DA** (135–136).

Une autre étude est en cours en Angleterre (BEEP Study) : elle évalue également l'intérêt des émolllients dès la naissance chez les enfants à risque de DA (111).

II.4.1.4. Fréquence d'application

Leur **utilisation quotidienne est recommandée** (accord professionnel) (112,113) :

- **sur tout le corps en traitement d'entretien pendant les phases de rémission** : il est important de continuer l'application même quand l'état de la peau est satisfaisant ;
- **sur la peau saine après avoir appliqué les DC sur les lésions pendant les poussées** : ils améliorent la pénétration des DC et créent une barrière protectrice contre les agents extérieurs.

Le patient atteint de DA, quelque soit sa gravité, devra utiliser les émolllients au long cours en traitement de fond.

II.4.1.5. Propriétés des émoullients

Ces crèmes appliquées sur la peau ont deux actions principales au niveau de l'épiderme :

- **hydratante** : ils ont pour but de capter et retenir l'eau dans la couche cornée mais aussi de lui en apporter. Ainsi, les émoullients limitent la perte hydrique en surface ;
- **relipidante** : ils vont réparer le film lipidique altéré grâce à leur structure qui est similaire à celle des graisses.

L'industrie dermocosmétique développe de façon permanente des émoullients avec de nouvelles propriétés :

- **une action sur le microbiome cutané** : Lipikar[®] Baume AP+, Topialyse[®] Baume intensif, Xeracalm A.D[®] ;
- **une diminution du prurit** ;
- **des produits stériles** : il s'agit d'un système de fermeture breveté parfaitement hermétique qui assure le maintien de la stérilité tout au long de l'utilisation.

Ils ont ainsi incorporé dans leur formule des molécules manquantes dans la couche cornée des patients atopiques : lipides physiologiques, céramides, produits de dégradation de la filaggrine. Cependant, des études sont nécessaires pour apporter la preuve de leur supériorité sur les émoullients traditionnels (114).

II.4.1.6. Lequel choisir ?

La composition des émoullients contient généralement, comme pour le Dexeryl[®], une forte proportion de vaseline ou de paraffine mais ils peuvent également contenir des principes actifs en plus. Leur formulation est plus ou moins cosmétique mais il convient de choisir un émoullient **hypoallergénique, sans conservateur, sans perturbateur endocrinien et sans parfum** pour éviter les sensibilisations de contact. Le patient ou les parents choisiront l'émoullient qui leur convient le mieux pour favoriser une bonne observance.

Le choix de la texture dépend aussi de l'état de sécheresse de la peau (figure 33) :

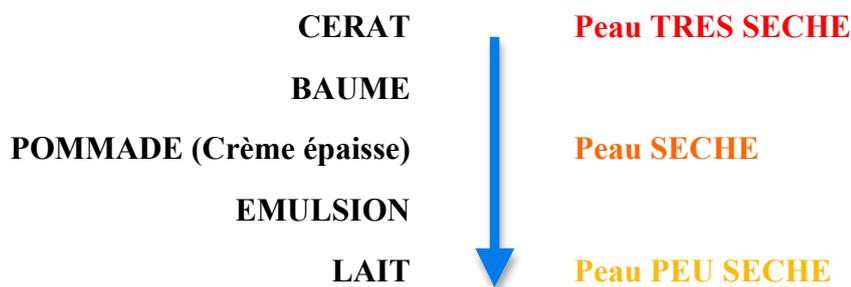


Figure 33 : Choix de la texture en fonction de la xérose

Voici une **liste non exhaustive** (tableau 8) des émollissants qu'il est possible de conseiller en pharmacie pour les peaux atopiques :

Tableau 8 : Liste non exhaustive des émollissants disponibles en pharmacie

Nom commercial	LABORATOIRE	Principes actifs et leurs propriétés
ATODERM Intensive Baume®	BIODERMA	<ul style="list-style-type: none"> - Brevet Skin Barrier Therapy® : limite la prolifération de Staph - Phytosphingosine + Lipigénium : action sur la synthèse des lipides de la couche cornée → relipidant - Paraffine liquide + Glycérine
ATOPICLAIR® Crème	SINCLAIR	<ul style="list-style-type: none"> - Beurre de Karité <i>Butyrospermum parkii</i> (6%) : hydratant - Acide glycyrrhétinique (2%) : apaise le prurit - Allantoïne (0,35%) : cicatrisant, adoucissant, apaisant - Hyaluronate de sodium (0,10%) : humectant - <i>Vitis vinifera</i> (0,10%) : veinotonique
ATOPICONTROL® - Crème calmante Intensive - Emollient corps calmant - Crème visage calmante	EUCERIN	<ul style="list-style-type: none"> - Huile d'onagre : riche en $\Omega 6$ → apaise et nourrit - Huile de pépins de raisin : riche en acide gras essentiels et vitamine E → action antioxydante et nutritive - Licochalcone A (dérivés de la réglisse) : anti-inflammatoire, anti-oxydant - Décandiol : hydratant, action antibactérienne - Menthoxypropanédiol : effet rafraîchissant, antiprurigineux et apaisant - Huile de graine de soja
CETAPHIL® RESTORADERM	CETAPHIL GALDERMA	<ul style="list-style-type: none"> - Céramides + filaggrine : réparent la barrière cutanée

DERMALEX® REPAIR ATOPIC ECZEMA	OMEGA PHARMA	- Aluminosilicates : forment un bouclier sur la peau pour diminuer les agressions externes - Céramides : améliorent l'hydratation et la protection de la peau
DEXERYL® Crème	PIERRE FABRE	- Glycérol : augmente le niveau d'hydratation - Vaseline : restaure la fonction barrière - Paraffine liquide : restaure la fonction barrière
EXCIPIAL KIDS® - Mousse - Lotion - Crème	SPIRIG	- SymCalmin® (= d'après l'avenanthramide substance bioactive de l'avoine) : AI et apaisant - Dexpanthénol (= pro-vitamine B5) : restructurant régénérant - Glycérine : hydratant intensif et durable
EXOMEGA® - Baume émollient extra-riche - Crème émolliente riche - Lait émollient fluide	A-DERMA Avoine Rhealba®	- Extrait de Plantules d'Avoine Rhealba® : calme les irritations et apaise - Filaxérine® = Association d'huile d'onagre et du 10-HDA (issu de la gelée royale) - Vitamine B3 : agit sur le ciment inter-cornéocytaire - Acide gras Ω6 : participe à la reconstruction de la barrière cutanée - Glycérine, beurre de karité : agents hydratants
DEXYANE® - Baume émollient - Crème émolliente DEXYANE® MeD Crème réparatrice apaisante	DUCRAY	Hydroxydécine ou 10-HDA (0,01%), issu de la gelée royale : hydratant et restaure la fonction barrière <u>Dans le baume et la crème MeD :</u> - Acide β-glycyrrhétinique : apaise et diminue le grattage <u>Dans les crèmes uniquement :</u> - Beurre de karité : relipidant <u>Dans le baume uniquement :</u> - Huile de coco et de carthame : émollient
ELTEANS Crème	JALDES	- Huile de bourrache : calmante et réparatrice - Huile de germe de blé : nourrissante et régénérante - Huile de poissons bleus : source d'Ω3, relipide la peau - Huile essentielle de lavande de Provence : apaise
LIPIKAR® Baume AP+	LA ROCHE-POSAY	- Aqua posae filiformis : rééquilibre le microbiome cutané, préserve la barrière cutanée, action anti-inflammatoire - Beurre de karité (20%) : reconstruit la barrière cutanée - Niacinamide (4%) : apaisant, anti-inflammatoire
STELATOPIA® - Baume relipidant - Crème émolliente	MUSTELA	- Oléodistillat de tournesol : stimule la production de lipides et restaure la fonction barrière - Glycérine : hydratant
TOPIALYSE® - Baume intensif	SVR	- Huile de coton (10%) : source d'Ω3, 6 et 9, nourrit, répare et régénère

<ul style="list-style-type: none"> - Crème émolliente - Crème palpébrale - Crème barrière 		<ul style="list-style-type: none"> - Huile de coco (6%) : source d'Ω6 et 9, assouplit et parfume la peau - Beurre de Babassu « silicone-like » : nourrit et apporte du confort - Phospholipides : ↗ la pénétration des actifs - Glycérine végétale : émollient - Niacinamide (4%) : apaisant, anti-inflammatoire - Sucre prébiotique : restaure l'équilibre du microbiome et renforce les défenses
<p>TOPICREM DA® Baume émollient</p>	<p>TOPICREM</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Huile de lin : source d'Ω3 et 6, relipide la peau - Allantoïne : apaise les démangeaisons - Glycérine, beurre de karité : agents hydratants
<p>XERACALM A.D®</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baume relipidant - Crème relipidante 	<p>AVENE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - I-modulia : diminue le prurit, les rougeurs et les sensations d'irritations - Les CER-OMEGA : nourrissent la peau, consolident le film hydrolipidique de la peau - Eau thermale Avène : apaise, réduit les sensations d'inconfort
<p>XEMOSE®</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cérat relipidant - Crème relipidante - Lait émollient 	<p>URIAGE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Eau thermale Uriage : rééquilibre la barrière microbienne - Chronoxine : apaise la peau en stimulant les lipides impliqués dans la résolution de l'inflammation - Cérestérol 2F : consolide la barrière cutanée - Complexe TLR2 : module la barrière de défense innée - Beurre de karité (20%) : nourrit
<p>XERODIANE Plus®</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nutri-baume - Emollient visage & corps 	<p>NOREVA</p>	<p><u>Nutri-Baume :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Système « Aquaperfus » : préserve une bonne hydratation, capte l'eau des cellules - Agents émollissants et filmogènes non occlusifs : film protecteur de surface - Sulfate de zinc : évite la surinfection - Vitamine PP: participe à calmer les sensations de démangeaisons <p><u>Emollient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - A. G. E 3 & 6 : restimulent les processus naturels de cohésion cellulaire - Aquarestore 8 : hydrate l'épiderme - Vitamine PP: participe à calmer les sensations de démangeaisons

II.4.1.7. Recommandations pour l'application de l'émollient

Voici quelques conseils clés pour permettre une bonne application de l'émollient :

- se laver soigneusement les mains au préalable ;
- appliquer l'émollient après le bain ou la douche : la crème s'étale mieux sur une peau légèrement humide ;
- chauffer le produit dans les mains ;
- appliquer l'émollient en couche fine mais en quantité suffisante (pas de limite de quantité) et effectuer de grands mouvements circulaires ;
- ne pas la frictionner pour ne pas irriter la peau ;
- ne pas appliquer l'émollient sur une peau lésée et suintante, l'occlusion sur une peau irritée favorise la surinfection.

Remarque : si le prurit est intense, la crème peut être conservée au réfrigérateur car une crème rafraîchie soulage davantage les démangeaisons.

Le massage avec l'émollient va donc permettre un **assouplissement cutané renforcé** et un **effet relaxant** d'où une **meilleure adhésion thérapeutique**.

II.4.1.8. Les inconvénients

Les principaux désavantages des émollissants avec une bonne rémanence sont :

- **leur coût** (environ 20€ le flacon, le prix est variable selon la marque) ;
- **une quantité importante de produit à appliquer** : 250-500g/semaine.

Cela constitue souvent un obstacle à 3 niveaux :

- à la prescription par le médecin ;
- au conseil associé en pharmacie ;
- à l'achat pour le patient.

Depuis le 20 juillet 2016, la spécialité Dexeryl® des laboratoires Pierre Fabre est déremboursée car le service médical rendu (SMR) de cette spécialité est considéré comme faible dans la DA. Les génériques du Dexeryl® (Glycérol + Vaseline + Paraffine) ne sont pas concernés par ces mesures et restent **remboursables** à hauteur de 15% par la Sécurité Sociale avec un prix de 2,32€. Cette spécialité est tout de même très prescrite par les médecins même si sa rémanence sur les peaux atopiques est beaucoup plus faible que d'autres alternatives non remboursables.

II.4.1.9. Les préparations magistrales

La prescription par le dermatologue d'une **préparation magistrale remboursée est possible en l'absence d'équivalent disponible**. Pour ce faire, il faut indiquer la mention : « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » sur l'ordonnance pour que celle-ci justifie d'un remboursement par la sécurité sociale.

Voici l'exemple d'une préparation proposée par le laboratoire Codexial :

- Glycérolé d'amidon 20g
- Codexial Cold cream qsp 200g

Cependant, ce type de préparation ne présente pas un grand intérêt en pratique courante car :

- il existe déjà un grand nombre de spécialités sur le marché pharmaceutique pour répondre aux besoins des patients ;
- on ne connaît pas réellement la proportion de DC appliquée en cas de dilution ou d'association à d'autres molécules ;
- la stabilité du produit n'est pas garantie dans le temps après déconditionnement (absence de données pharmacocinétiques) ;
- elles ne sont pas toujours remboursées et peuvent représenter un coût conséquent pour le patient.

II.4.2. L'hygiène

En conseil associé aux émoullients, il est possible d'orienter le patient vers des produits d'hygiène non agressifs, adaptés à la DA. En pharmacie, on pourra conseiller les produits de toilette de la même gamme que l'émoullient choisi par le patient (Avène, La Roche-Posay, Bioderma, A-derma...). De nos jours, certains produits vendus en grandes et moyennes surfaces (GMS) sont bien trop irritants et participent à la destruction du film hydro-lipidique de la peau.

Voici une liste de conseils pour ne pas faire de faux pas au moment de la toilette :

- **préférer les douches** (5 minutes maximum) aux bains (15 minutes maximum) : une toilette rapide évite que le calcaire et le chlore n'assèchent et n'irritent trop la peau ;
- **une douche par jour** est suffisante : **ne pas vouloir « trop » laver** ;
- la température de l'eau ne doit pas être trop chaude car cela peut réactiver l'inflammation : **ne pas dépasser 34°C** ;
- **ne pas utiliser de savon** ;
- utiliser les **gels douches sans savons, sans parfums et sans conservateurs à risque ou allergisants** (parabens, huiles essentielles...) au **pH physiologique 5,5** de la peau plutôt que les produits à pH neutre.
- **privilégier également les syndets surgraissants, les pains surgras ou les huiles lavantes** : ils permettent de nettoyer la peau en douceur et d'adoucir une eau très calcaire. On peut les ajouter dans l'eau du bain pour neutraliser la dureté de l'eau. Ils apaisent la peau, conservent son hydratation et réduisent le prurit ;
- **sécher la peau en tapotant** car frotter réactive le prurit ;
- pour la toilette du visage : utiliser un produit nettoyant doux ;
 - o privilégier **l'eau thermale** sur les peaux réactives et atopiques car l'eau du robinet est parfois très calcaire et irrite la peau ;
 - o **éviter les lingettes et les cotons** qui augmentent le risque d'irritation ;
 - o pour sécher : tamponner sans frotter pour ne pas réactiver le prurit.
- en cas d'utilisation de **parfum, ne pas l'appliquer sur la peau** mais sur les vêtements.

Pour résumer, voici les règles à retenir pour l'hygiène des peaux atopiques (tableau 9) :

Tableau 9 : Les gestes à adopter et à éviter pour l'hygiène des peaux atopiques (CHU Nantes, 2012)

LES GESTES A EVITER	LES GESTES A ADOPTER
PRODUITS	
<p>Proscrire les savons « basiques » (savonnette adulte) / bain moussant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - base nettoyante agressive (pH élevé) - trop de parfums - déstabilise la cohésion des cellules de la couche cornée et favorise le phénomène de « peau buvard » <p>Superposer les applications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorise l'occlusion <p>Multiplier les produits appliqués</p> <ul style="list-style-type: none"> - risque d'augmenter la sensibilisation 	<p>Choisir un gel nettoyant approprié</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypoallergénique - respect du pH physiologique de la peau du bébé <p>Opter pour un produit par le test d'usage</p> <p>Rester fidèle au produit qui convient</p>
BAIN	
<p>Température élevée (mal tolérée)</p> <p>Bain trop long : l'hyperhydratation favorise l'assèchement cutané</p>	<p>1 bain quotidien → pas plus !</p> <p>Eau tiède → ≤ 37°C</p> <p>Durée du bain → 5 à 10 minutes au maximum</p>
PRATIQUE	
<p>Utilisation du gant de toilette → rempli de bactéries</p> <p>Excès de soins → irrite l'épiderme</p>	<p>Produits en nombre limité et utilisés de façon modérée</p> <p>Hydrater la peau : 1 à 2 fois/j</p> <p>Faire simple</p>
<p><u>3 ETAPES A RETENIR :</u></p> <p>1) NETTOYER 2) RELIPIDER 3) PROTEGER</p>	

II.5. Traitements exceptionnels

II.5.1. Traitements systémiques

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, la DA, tout comme le psoriasis, ne sont pas uniquement des maladies cutanées, ce sont des **maladies systémiques**. En effet, on constate que les patients atteints de DA présentent un risque accru de lymphome par rapport à la population générale (115,116). De plus, la sévérité de la DA semble être un facteur de ce risque significatif de lymphome dans la DA.

Ainsi, l'introduction de traitements systémiques est nécessaire dans le cas de DA sévères, pour stopper cette inflammation chronique dont les conséquences néfastes sont bien souvent sous-estimées.

II.5.1.1. Les immunosuppresseurs

C'est un traitement de **2^{ème} ou 3^{ème} ligne** chez **les adolescents, les adultes** et exceptionnellement chez l'enfant, dans le cas de **DA grave et chronique**, résistante aux traitements locaux classiques ou à la photothérapie (117–119). Il faut **évaluer le rapport bénéfice/risque** et **prendre en compte les antécédents du patient** : statut vaccinal, évaluation de la NFS, de la fonction rénale et hépatique, recherche d'une infection virale chronique, recherche d'une grossesse.

L'objectif est de **diminuer l'intensité de la maladie** afin de reprendre par la suite un traitement local dans de meilleures conditions. Le traitement dure souvent **quelques mois**.

Les **molécules actuellement utilisées** sont (120) :

- **la ciclosporine, Néoral®** : en **1^{ère} intention** (AMM dans la DA chez l'adulte) à la dose de 3 à 5mg/kg/j en 2 prises/j pendant 6 à 9 mois voire 1 an. Son efficacité est rapide (1 semaine) mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Elle nécessite une surveillance de la pression artérielle et de la fonction rénale : la néphrotoxicité limite son utilisation au long cours (121).

- **l'azathioprine, Imurel®** : en 2^{ème} intention (hors AMM dans la DA) ;
- **le méthotrexate (Novatrex®, Imeth®)** : en 3^{ème} intention dans les recommandations officielles (hors AMM dans la DA), cependant il est très utilisé en pratique par les dermatologues. Son efficacité est sous-évaluée faute d'études opposables. Il y a pourtant beaucoup moins d'effets secondaires et d'effets rebonds avec le méthotrexate qu'avec la ciclosporine ou l'azathioprine. C'est donc une excellente alternative thérapeutique chez l'adulte (122,123) ;
- **le mycophénolate mofétil, Cellcept®** : c'est une autre alternative thérapeutique, moins efficace que la ciclosporine ou l'azathioprine.

II.5.1.2. Thérapies ciblées

Elles sont en cours d'étude chez l'adulte.

- le **dupilumab** est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL-4/IL-13 montrant son efficacité dans la DA modérée et sévère (essais de phase III) avec notamment une amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie (124,125). Il est en ATU au CHU d'Amiens.
- le **tofacitinib** est un inhibiteur des janus kinase (JAK) 1 et 3 qui interviennent dans les syndromes inflammatoires. De récentes études montrent une amélioration du prurit, de l'inflammation et du SCORAD dans les DA modérées à sévères (126,127).

II.5.1.3. Traitements non recommandés

- **Corticoïdes per os** : ils exposent à un risque d'effet rebond à l'arrêt comparé à la ciclosporine (121), et ils sont contre-indiqués sur le long terme en raison de leurs nombreux effets indésirables. Ils sont donc **abandonnés en pratique** ;
- **Immunoglobuline intraveineuse, montélukast et omalizumab.**

II.5.2. Photothérapie

Elle est indiquée en **2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement, dès 8-10 ans**, dans de cadre de DA modérée réfractaire aux soins locaux, et améliorée l'été avec le soleil. Son efficacité est liée à l'action immunomodulatrice des UV.

Les **photothérapies les plus efficaces** sont :

- les UVA-UVB large spectre ;
- les UVA-1 : efficaces sur les atteintes sévères localisées ;
- les UVB à spectre étroit (TL01) : efficaces et bien tolérés (moins d'érythème) ;

Cependant, c'est un traitement contraignant qui nécessite 2 à 3 séances par semaine pendant plusieurs semaines. De plus, sa tolérance est souvent médiocre en phase de poussée. Chez l'enfant, on l'utilise uniquement en périodes courtes et si la DA est récalcitrante aux autres thérapeutiques, en raison du risque carcinogène potentiel.

Elle est contre-indiquée en principe chez les patients ayant reçu des traitements systémiques immunosuppresseurs : une **surveillance accrue** est nécessaire en cas d'association à ciclosporine au long cours car il y a une forte augmentation du risque de carcinome cutané. Ce risque néoplasique de la ciclosporine est multiplié par 6 chez les patients antérieurement traités par PUVAthérapie (128,129).

II.6. Actions préventives et conseils du pharmacien

Les mesures de prévention sont principalement des mesures d'évitement, qui doivent être appliquées au cas par cas, pour ne pas rendre le quotidien des patients plus contraignant.

On distingue **2 types de prévention** : primaire et secondaire.

II.6.1. La prévention primaire

L'objectif est de savoir si on peut **prévenir la DA chez les enfants à risque ou dans la population générale.**

Des **facteurs protecteurs** de la DA ont été mis en évidence :

- **Supplémenter en probiotiques** les femmes enceintes ou allaitantes, atteintes de DA ou ayant de la famille proche atteinte (130,131) ;
- Donner un **lait hypoallergénique (HA)** pour les enfants **à risque** (132,133). L'utilisation d'un lait de vache avec des protéines hydrolysées (seul ou en complément de l'allaitement) réduirait le risque de DA chez le nouveau-né à risque. Ces laits artificiels n'auraient cependant pas d'incidence sur l'asthme et les allergies alimentaires ;
- **Opter pour un mode de garde collectif** comme les crèches ;
- **Avoir un chien avant 1 an** (72) ;
- **Vivre dans une ferme avec des animaux pendant la grossesse** (134) ;
- **Infections parasitaires précoces** ;
- **Prématurité ?** ;
- **Conseiller aux parents d'enfants à risque d'appliquer des émollients dès la naissance** : on observe une réduction de 50% du risque d'eczéma chez les enfants à risque (135,136) ;
- **Pré-probiotiques ?** (137) : cf. III. Nouvelles perspectives dans le traitement de la DA grâce au microbiome.

Certaines études ont montré a contrario que certains comportements préventifs ne réduiraient pas le risque de déclencher une DA :

- **L'alimentation au sein** (54,111,138–140) : même si l'allaitement maternel est à promouvoir dans tous les cas, il n'aurait pas d'incidence positive en terme de prévention primaire pour la DA ;
- **Les mesures d'éviction des acariens** (111,141,142) ;
- **Les introductions alimentaires tardives** (143,144) : exclure une diversification alimentaire avant l'âge de 4 mois, voire 6 mois n'a pas montré de bénéfices ;
- **L'exposition aux antibiotiques** pendant la jeunesse n'a pas de corrélation avec le développement de DA (145) ;
- **Pas de lien entre la DA et le statut vaccinal des enfants** (146). Il est néanmoins recommandé de bien respecter le calendrier vaccinal. **Il vaut mieux réaliser la vaccination quand le patient n'est pas en phase de poussée** ;
- **L'utilisation d'un adoucisseur d'eau** (147).

II.6.2. La prévention secondaire

Elle a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient atteint de DA en jouant sur deux paramètres :

- l'amélioration de la xérose ;
- la prévention et le traitement des poussées inflammatoires.

II.6.2.1. Tenir une hygiène de vie adaptée

EVITER LES FACTEURS FAVORISANT LES PUSSEES :

- infections, stress, agents irritants ;
- faible humidité et facteurs causant une sécheresse de la peau.

LES VETEMENTS

- **éviter les textiles irritants** (laine, synthétiques à grosses fibres) et préférer les textiles 100% coton ou en lin car ces derniers sont doux au toucher ;
- opter pour des **vêtements amples** afin d'éviter le contact direct avec la peau et une transpiration excessive ;

- **ne pas trop se couvrir** : la transpiration accentue le prurit ;
- pour les lessives, utiliser un **programme rinçage assez long** pour qu'il ne reste plus de résidus de lessive sur le linge ;
- en cas de pic pollinique, éviter de sécher le linge à l'extérieur.

A LA MAISON :

- **éviter l'exposition au tabac** ;
- les **parfums d'ambiance**, les **insecticides** et les **produits ménagers** sont déconseillés ;
- maintenir une **température fraîche** (19°C maximum) dans la chambre (rôle aggravant possible du chauffage domestique), ne pas trop couvrir la nuit et humidifier l'air ;
- privilégier les **draps en coton** ;

EN VACANCES :

- utiliser une **protection solaire avec un indice élevé (50+)** est indispensable car la peau atopique est fragile ;
- **bien se rincer** après un bain de mer ou de piscine car le sel et le chlore provoquent des tiraillements et des irritations ;
- en cas de crise, utiliser une **crème barrière** qui permet d'isoler la peau de l'eau pendant la baignade.

EN CAS D'ACTIVITE SPORTIVE :

- bien se rincer à l'eau claire après l'effort avec un nettoyant doux car : l'acidité de la sueur irrite la peau et les sels minéraux qui restent à la surface de la peau provoquent des tiraillements ;
- bien s'hydrater pendant et après l'activité ;
- appliquer ensuite un émollient pour éviter le prurit.

II.6.2.2. Conseils spécifiques vis-à-vis des allergènes

Aucune étude clinique n'a montré d'effets probants en ce qui concerne les précautions vis-à-vis de déclencheurs spécifiques qui induisent une réaction d'hypersensibilité dans la peau (comme les déjections d'acariens et les poils d'animaux). Néanmoins, on peut tout de

même recommander certains comportements préventifs chez les patients atteints de DA extrinsèque (IgE-dépendante) :

- **éviter l'exposition à certains animaux domestiques** comme le chat, le hamster, etc... ils ne doivent pas aller dans la chambre ;
- **lutter contre les acariens domestiques, les moisissures** : dépoussiérer régulièrement, literie anti-acariens recommandée. Privilégier les couvertures, les couettes et rideaux lavables ;
- **aérer** de façon naturelle **tous les jours** au moins 5 minutes ;
- **proscrire les moquettes, les tapis, l'excès de poussière** ;
- **éviter les oreillers & couettes en plumes.**

II.6.2.3. Conseils en cas d'alternative au grattage

Le grattage est la conséquence du prurit lié à l'inflammation de la peau sèche. De plus, il potentialise le risque d'infection cutanée.

Ce qu'il faut retenir :

- le grattage majore les démangeaisons : plus je me gratte, plus j'ai envie de me gratter et inversement **moins je me gratte, moins j'ai envie de me gratter** ;
- le grattage entraîne des irritations, une inflammation et ainsi le prurit donc **moins j'irrite ma peau en me grattant, moins elle me démange.**

Si malgré le traitement par DC et l'application d'un émollient, le prurit persiste, voici quelques conseils que le pharmacien peut donner aux patients :

- **couper les ongles relativement courts** pour éviter les excoriations en cas de grattage et ainsi limiter l'inflammation et le risque de surinfection staphylococcique ;
- appliquer de **l'eau thermale** de façon prolongée ou sous forme de compresses imprégnées : cela va apaiser la peau. **Hydrater** ensuite la peau avec un émollient ;
- mettre la crème émolliente et l'eau thermale au réfrigérateur ou appliquer un pack de froid sur la zone de prurit : l'action du **froid** va stimuler les terminaisons nerveuses et ainsi atténuer la sensation de démangeaisons en « anesthésiant » la peau ;
- **couvrir les mains** pendant la nuit avec des gants en coton pour éviter le grattage nocturne.

II.6.3. Améliorer l'adhésion thérapeutique

II.6.3.1. L'éducation thérapeutique du patient (ETP) et de sa famille

Pourquoi l'ETP dans la DA ?

La DA est une maladie chronique qui a un impact sur la qualité de vie et qui exige des soins quotidiens. **L'éducation thérapeutique du patient et de la famille par le pharmacien semble donc être une approche complémentaire primordiale lors de la délivrance des médicaments.** De plus, on constate que les traitements dermatologiques sont très fréquemment mal conduits, et cela entraîne de nombreux échecs thérapeutiques.

Objectifs :

- apprendre au patient à vivre de manière optimale avec sa maladie chronique ;
- expliquer aux parents d'enfants atopiques ce qu'est la maladie, comment la traiter et la gérer au quotidien ;
- lutter contre la corticophobie ;
- apprendre à gérer son stress : celui-ci peut favoriser les poussées.

Une étude a montré que l'anxiété, souvent rencontrée chez les patients atopiques, était à l'origine d'une exacerbation des symptômes en provoquant une augmentation de la production des éosinophiles et des IgE. A l'inverse, le patient aurait un meilleur équilibre psychique quand le prurit diminue (148). L'éducation thérapeutique permet de privilégier des psychothérapies comportementales et cognitives plutôt que d'utiliser des médicaments sédatifs comme l'Atarax® (Hydroxyzine).

L'éducation thérapeutique du patient comprend la **sensibilisation, l'information, l'apprentissage et le support psycho-social** liés à la maladie et au traitement pour assurer l'adhésion thérapeutique du patient. Elle doit également permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants, et d'améliorer sa qualité de vie.

L'éducation thérapeutique est un processus intégré au soin qui permet au patient et à son entourage de devenir autonome, d'acquérir et de conserver des compétences afin de les aider à avoir une meilleure qualité de vie. Elle représente l'un des piliers central dans l'arsenal thérapeutique de la DA car elle entraîne une meilleure adhésion thérapeutique.

Principales raisons qui engendrent une mauvaise observance dans la DA :

➤ le patient lui-même

- des idées reçues et des croyances variées ;
- la corticophobie ;
- une mauvaise connaissance de la maladie et des traitements ;
- une observance faible : < 35%.

➤ des soignants

- discordance des discours : le patient ne peut pas adhérer et être convaincu par un traitement s'il est face à des professionnels de santé (médecins, dermatologues, pharmaciens) qui ont des discours divergents par rapport aux bénéfices et aux risques des dermocorticoïdes.
- manque de connaissances ou mauvaise formation axée à tort sur les effets secondaires qui entraînent une certaine corticophobie. Par exemple : « Attention n'allez pas au soleil avec ce médicament ». Ce type de phrase est catastrophique pour le suivi du traitement.

➤ le traitement en lui-même de par sa complexité et son coût.

Efficacité ?

L'étude de Lasek et al. a montré qu'un programme d'ETP avait une grande influence sur le patient et sa famille (149). Ces derniers déclarent avoir changé leur prise en charge de la maladie et ils sont beaucoup moins réticents à utiliser les dermocorticoïdes.

Un autre essai récent a confirmé l'efficacité de l'ETP dans la prise en charge de la DA de l'enfant avec une amélioration de la qualité de vie et de l'aspect clinique (150).

Déroulement de l'ETP

Ce sont des programmes constitués **de mises en situation, d'apprentissages sur les facteurs aggravants de la maladie, ses mécanismes et son vécu**. Ils sont réalisés avec un ou plusieurs soignants (médecins, infirmières, psychologue, diététicien(ne)...) au cours d'une ou plusieurs consultations. Ils peuvent aussi avoir lieu en petits groupes dans lesquels on observe une **interaction entre les patients et leur vécu**. La démonstration pratique des soins locaux s'avère très utile.

Ils comportent 4 étapes (38) :

➤ **Elaboration du diagnostic éducatif :**

- faire un « état des lieux » des connaissances et des pratiques du patient.

➤ **Définition des objectifs d'apprentissage ou de compétences prioritaires :**

- exemple : reconnaître une poussée et adapter les traitements topiques en fonction

➤ **Planification et mise en œuvre des séances d'ETP :**

- ateliers collectifs adaptés aux objectifs sélectionnés (réalisation de soins, gérer au quotidien sa maladie...).

➤ **Evaluation des compétences acquises et déroulement du programme :**

- entretien ultérieur au cours duquel on évalue le suivi du patient et l'évolution clinique de sa maladie.

Quelques points clés de l'ETP peuvent améliorer son adhésion au traitement :

- **proposer un traitement « simple » et prendre le temps de montrer comment appliquer les DC.** En effet, même si la personne n'est pas attentive au discours du soignant, elle reproduira les mêmes mouvements que ceux du médecin ;
- **prendre en compte les préférences galéniques** (crème, pommade) du patient car ce dernier va l'utiliser tous les jours : si le malade trouve sa crème agréable à appliquer, l'observance n'en sera que meilleure. L'idéal pour l'adopter, c'est de la tester en pharmacie.
- **bien expliquer la maladie et cela de manière progressive.** Il ne faut pas vouloir « assommer » le patient avec une multitude d'informations lors de la première consultation ou lors de la délivrance des médicaments car le patient n'assimilera pas toutes ces recommandations. Le dermatologue doit cependant **aller à l'essentiel et être convainquant** car il a bien souvent une seule consultation pour « accrocher » le patient. Le pharmacien expliquera les grands principes de base lors de la première délivrance puis abordera un nouvel aspect du traitement ou de la maladie lors des renouvellements. Ainsi, le patient s'appropriera mieux sa pathologie.
- **être ferme sur la façon d'utiliser les DC :** dose, rythme, durée et traitement précoce des poussées pour éviter l'aggravation des lésions. Il faut **accompagner le patient pour**

l'aider à identifier les lésions débutantes afin d'enrayer les « crises de DA » le plus tôt possible.

- **dénoncer les idées reçues par les patients :** expliquer aux parents que l'allergie alimentaire n'est pas responsable de l'eczéma mais qu'il s'agit de deux manifestations liées au terrain atopique. Il est ainsi inutile d'effectuer de manière systématique une recherche des allergènes alimentaires et d'instaurer un régime restrictif (à faire seulement en cas d'atteinte péri-buccale). Une autre fausse croyance consiste à penser que les DC améliorent l'eczéma mais entraînent l'apparition d'un asthme. En réalité, l'eczéma s'améliore généralement à la fin de l'enfance et 25% des enfants atopiques développent alors un asthme au début de l'adolescence. Les dermocorticoïdes n'y sont pour rien, il s'agit de l'évolution de la maladie liée au terrain atopique.
- **lutter contre la corticophobie :** repérer et rationaliser les craintes pour que le patient se réapproprie son traitement. Rassurer le patient sur les risques du traitement qui sont connus et limités et insister sur l'efficacité du traitement en première intention.

Les Ecoles de l'Atopie

L'impact de l'ETP a été évalué par des équipes « pilotes » notamment à Nantes dans le Service de Dermatologie du Pr Stalder qui a créé la première « Ecole de l'Atopie » en septembre 2000. Ce sont des centres d'éducation dédiés au traitement et à la prise en charge des patients atteints de DA. Ils sont composés d'une équipe pluridisciplinaire : dermatologues, pédiatres, allergologues, psychologues, infirmières.

II.6.3.2. Lutte contre la corticophobie

Définition :

La corticophobie est la crainte (rationnelle ou non), voire le refus, d'utiliser des dermocorticoïdes. Celle-ci a un impact négatif sur l'adhésion thérapeutique. Une étude a montré qu'en France **8 patients sur 10** (ou parents d'enfants atteints de DA) **sont corticophobes** (151).

La corticophobie chez les pharmaciens :

La corticophobie n'épargne pas certains professionnels de santé. **Elle concerne notamment les pharmaciens** car leur formation sur les DC est principalement axée sur leurs effets indésirables et en particulier ceux des corticoïdes par voie orale à long terme.

En 2015, une enquête a évalué cette corticophobie dans un échantillon de 500 pharmacies d'officine à l'aide d'un questionnaire de 50 questions. Les 195 répondeurs ont affirmé avoir une confiance faible dans les DC et plus de 75% ont déclaré prodiguer des informations préventives concernant les risques liés à leur utilisation lors de la dispensation.

Ainsi, il paraît nécessaire que les pharmaciens fassent partie intégrante de l'éducation thérapeutique des patients atopiques. Cela passe par une « remise à niveau » indispensable pour la plupart des pharmaciens d'officine.

Principales causes :

- **Peur des effets indésirables** : ces derniers sont souvent surestimés car ils sont en réalité très rares si le traitement est bien suivi. Cette crainte est souvent entretenue par des notices anxiogènes dans lesquelles figurent les effets les plus graves, exceptionnels voire inexistantes si l'utilisation est conforme aux recommandations.
De plus, il y a souvent un amalgame avec les effets indésirables des corticoïdes par voie orale (retard de croissance, perte de poids...) alors qu'il y a un passage systémique infinitésimal des DC ;
- **Risque de dépendance** (impossibilité de stopper le traitement) ou d'**accoutumance** (augmentation de la dose pour avoir le même effet) ;
- **Risque d'effet rebond** à l'arrêt du traitement ;

- **Modalités d'application assez difficiles à suivre** : Quantité de crème à appliquer ? Durée du traitement ? Les patients ont souvent peur de « mettre trop de crème » ou d'en « mettre trop longtemps » ;
- **Désinformation** par l'entourage, les médias ou les forums de discussion sur internet ;
- **Discours discordants** entre les professionnels de santé qui renforcent la peur du patient ;

Exemples de messages négatifs dégagés par les médecins ou les pharmaciens :

- « Je suis obligé de vous prescrire de la cortisone » ;
- « Attention, c'est fort ce qu'on vous a prescrit, n'en mettez pas trop » ;
- « Il faut bien vous laver les mains après utilisation » ;
- « C'est mieux d'employer cette crème le moins longtemps possible » ;
- « Appliquez de très petites quantités sur le visage » ;
- « Attention mettez des gants lors de l'application des dermocorticoïdes ».

Ces phrases contrecarrent tout le travail effectué en amont par le dermatologue et entraînent de nombreux échecs thérapeutiques.

Il est primordial que tous les soignants (dermatologues, médecins généralistes et pharmaciens) aient le même discours pour contribuer à l'ETP et assurer une meilleure adhésion thérapeutique.

Le TOPICOP :

Une première échelle de mesure, le **TOPICOP** (figure 34), a été mise au point par les dermatologues du CHU de Nantes. Il permet d'évaluer la corticophobie des patients adultes ou des parents d'enfants atteints de DA (152).

: score de corticophobie : TOPICOP

Questionnaire Eczéma et crèmes corticoïdes

Votre Médecin vous a prescrit ou s'apprête à vous prescrire, à vous ou à votre enfant, un traitement qui consiste à appliquer sur la peau une crème contenant des corticoïdes. Grâce à ce questionnaire nous souhaiterions connaître ce que vous ressentez à l'idée de suivre ce traitement.

Répondez à chaque question en entourant la case qui correspond le mieux à ce que vous ressentez.

Cochez une case par ligne

Au cours de ce questionnaire nous utiliserons le terme CC pour désigner les Crèmes aux Corticoïdes, encore appelées dermocorticoïdes ou crèmes à la cortisone.

CROYANCES : 6 items

1. les CC passent dans le sang
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord
2. les CC favorisent les infections
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord
3. les CC font grossir
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord
4. les CC abîment la peau
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord
5. les CC ont des effets sur ma santé future
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord
6. les CC favorisent l'asthme
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord

COMPORTEMENT : 6 items

7. Je n'en connais pas les effets secondaires mais j'ai peur des CC
 pas du tout d'accord pas vraiment d'accord presque d'accord tout à fait d'accord
8. J'ai peur d'utiliser une dose de crème trop importante
 jamais parfois souvent toujours
9. J'ai peur d'en mettre sur certaines zones où la peau est plus fine comme les paupières
 très rarement, jamais parfois souvent toujours
10. Je me traite le plus tard possible
 jamais parfois souvent toujours
11. Je me traite le moins longtemps possible
 jamais parfois souvent toujours
12. J'ai besoin d'être rassuré vis-à-vis du traitement par CC
 jamais parfois souvent toujours

Figure 34 : TOPICOP, score d'évaluation de la corticophobie

II.7. Elaboration d'une fiche conseil sur les dermocorticoïdes et action du pharmacien au comptoir

Devant cette importance de la corticophobie, l'élaboration d'une fiche conseil simple et compréhensible pour les patients paraissait indispensable. En général, il ne s'agit pas d'une vraie phobie mais plutôt d'une méconnaissance du traitement et d'une peur irrationnelle mais surmontable. Elle entraîne une mauvaise observance, c'est-à-dire une utilisation insuffisante (voire nulle) ou inappropriée des DC, qui conduit à un échec thérapeutique.

Le rôle du pharmacien est très important lors de la dispensation des DC car c'est le dernier rempart entre le patient et son traitement. Il doit s'assurer que ce dernier a bien compris la dose et le rythme des applications. Le pharmacien doit délivrer tous les conseils pour optimiser l'efficacité et éviter le sous-dosage qui est la première cause d'échec du traitement. Pour cela, il faut avoir un discours positif en insistant sur la grande efficacité des DC sur les poussées de DA. La fiche lui servira de support pour pouvoir discuter au comptoir avec le patient, et lui laisser une trace explicative.

Voici les différents objectifs de cette fiche conseil (figure 35) :

- **permettre aux pharmaciens d'oublier leurs idées préconçues** notamment sur les effets secondaires ;
- être utilisée comme **base de discussion** avec le patient et **délivrer un message exact** ;
- **uniformiser le discours des pharmaciens et des équipes officinales** car les propos divergents entretiennent les craintes du patient ;
- **expliquer clairement et simplement au patient les bonnes pratiques du traitement par DC** ;
- **améliorer l'adhésion thérapeutique en luttant contre la corticophobie.**

Pour avoir un conseil optimal le pharmacien devra passer par 3 étapes essentielles :

➤ **S'auto-évaluer**

Avant toute chose, il est nécessaire de faire le point sur sa propre représentation des dermocorticoïdes car un bon nombre de pharmaciens sont eux-mêmes méfiants face aux DC. Cette fiche explicative est donc une des clés pour rétablir un discours conforme aux recommandations des dermatologues.

➤ **Agir au comptoir**

Tout d'abord, il faut **repérer la corticophobie**, au moment de la délivrance : « La cortisone, ne la mettez pas maintenant », « Je vais essayer de m'en passer » ou encore lors d'un renouvellement, « Je ne veux pas la crème, j'en ai encore ».

La peur des parents doit être entendue, sans émettre de jugement, ni les culpabiliser avec ce type de réponse : « Si vous n'en appliquez pas, votre enfant va souffrir... », « Ce n'est pas un peu de cortisone qui va lui faire du mal ».

Montrer au patient que son appréhension est prise en compte et prendre le temps d'en discuter quelques minutes avec lui. Pour cela, aborder la discussion avec la fiche conseil comme support, en étant **le plus convainquant possible** :

- **Insister sur les bénéfices et les enjeux** : « C'est la solution la plus efficace pour soulager rapidement l'eczéma de votre enfant ».
- **Expliquer l'action locale pour rationaliser** : « L'eczéma se situe au niveau de la couche superficielle de la peau qui ne comporte pas de vaisseaux sanguins : le passage dans le sang est donc inexistant ».
- **Ne pas « parasiter » le message par des notions de durée maximale ou de décroissance progressive des doses** : « Appliquez la crème 1 fois par jour dès l'apparition des lésions et jusqu'à leur disparition ».
- **Vérifier la bonne compréhension en mettant le patient en situation concrète** : « Comment allez-vous faire si une lésion apparaît ? ». Cela permet aussi de détecter une éventuelle sous-utilisation.

➤ **Assurer le suivi** : faire le point lors des renouvellements et détecter d'éventuelles difficultés : « Comment s'est passé le traitement le mois dernier ? »

FICHE CONSEIL

LES DERMOCORTICOÏDES SONT VOS AMIS !

Objectif : soulager les poussées le plus rapidement et le plus efficacement possible, éviter la chronicité et l'évolution vers une forme grave de l'eczéma.

Le pouvoir anti-inflammatoire des dermocorticoïdes est **INDISPENSABLE** pour **réduire l'eczéma**. Pour cela, il faut appliquer la crème **au bon moment**, à la **bonne dose** et pendant la **bonne durée** : ils sont alors **très efficaces** et **sans risques**.



La crème à base de **cortisone** réduit l'inflammation

Nombre d'application ? 1 fois par jour suffit, grâce à l'**effet réservoir**. Cela facilite l'adhésion thérapeutique. Des applications plus fréquentes n'apportent aucun bénéfice.

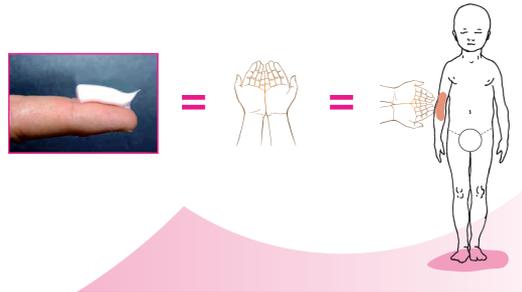


Où ? Sur les **plaques rouges d'eczéma**.

On peut les appliquer **sans aucun risque** sur les lésions du **visage** et notamment les yeux et les lèvres.

Quelle dose ? Il faut appliquer une dose nécessaire et suffisante.
1 phalange de crème (0,5g) = surface de deux paumes de main.

Quand ? Dès la première **rougeur**. Il ne faut pas attendre que la poussée soit installée pour commencer le traitement. Dès l'apparition de nouvelles lésions, le traitement doit être recommencé. Un traitement réactif précoce permet de réduire la durée de la poussée.



A quel moment de la journée ?

L'idéal c'est le **soir après la toilette**.

Combien de temps ?

Jusqu'à **disparition totale des lésions**, 5 à 10 jours en général.

Comment arrêter ?

L'arrêt peut se faire **du jour au lendemain**. Les schémas de décroissance, encore plus progressives, sont inutiles en pratique !

Les crises reviennent très vite dès que j'arrête, que faire ?

Dans ce cas, on peut utiliser les dermocorticoïdes en **traitement proactif** : on l'applique **2 à 3 fois par semaine** sur les zones habituellement touchées (même en l'absence de lésion) pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Cela permettra d'espacer les poussées à moyen terme.

Figure 35 : Fiche conseil pour aider le pharmacien dans la délivrance des DC (recto)

J'ai peur des effets secondaires ?

Les dermocorticoïdes ne présentent **pas d'effets secondaires avec une utilisation adaptée**. Ils surviennent uniquement en cas d'utilisation abusive.

Dois-je mettre sous occlusion ?

Cette technique occlusive sera plutôt utilisée pour **les lésions épaisses** car elle multiplie par 10 la quantité de principe actif absorbé.

Bannir les idées reçues :

- « Les dermocorticoïdes entraînent l'apparition d'un asthme ». **FAUX** : en réalité, l'eczéma s'améliore généralement à la fin de l'enfance et 25% des enfants atopiques développent alors un asthme au début de l'adolescence. Les dermocorticoïdes n'y sont pour rien, il s'agit de **l'évolution de la maladie liée au terrain atopique**.
- « Attention, c'est fort ce qu'on vous a prescrit, n'en mettez pas trop » ou « c'est mieux d'employer cette crème le moins longtemps possible ». **FAUX** : **une utilisation adaptée du traitement** (bonne dose, durée nécessaire à la disparition des lésions) permet **au final d'utiliser moins de dermocorticoïdes pour un meilleur résultat thérapeutique**.

Pourquoi dois-je appliquer un émollient tous les jours ?

Il est **capital** car il reconstruit la barrière cutanée qui est déficiente en cas d'eczéma. On l'applique **une fois par jour après la toilette** (pénétration plus importante) sur **l'ensemble du corps**. En cas de poussée, on applique toujours le dermocorticoïde en premier sur les lésions puis l'émollient en 2^{ème} couche sur tout le corps.

Il a été mis en évidence que les émollients ont un **rôle en prévention** primaire : ils permettraient de **réduire d'environ 50% le risque de développer un eczéma chez les nouveau-nés**.



Pourquoi m'a-t-on prescrit du Protopic® (tacrolimus) ?

Il est prescrit en **2^{ème} intention**, **après échec du traitement par dermocorticoïdes**. Il est utilisé en **cures courtes** ou en traitement au long cours **de façon intermittente**. Il est principalement indiqué de façon proactive pour **éviter les récives** chez les patients atteints d'au moins 4 poussées par an. Pour cela, on l'applique sur peau sèche **2 ou 3 fois/semaine** sur les zones habituellement atteintes.

Il faut respecter un délai de 2h entre l'application de cette pommade et d'autres crèmes. La pommade peut provoquer une sensation de brûlure, de picotements et de démangeaisons lors des premières applications. Prendre ses précautions vis-à-vis du soleil et des UV.

Source images : <http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr>

Figure 35 bis : Fiche conseil pour aider le pharmacien dans la délivrance des DC (verso)

II.8. Thérapeutiques complémentaires non validées

II.8.1. Cures thermales

Le traitement thermal, exempt de tout effet secondaire, est une réponse adaptée et efficace dans le traitement de la DA, même si aucune étude scientifique n'a validé sa réelle efficacité. Elles doivent être envisagées comme traitement complémentaire à but préventif, curatif et éducatif (programmes d'éducation à la santé de la peau). En 2014, une étude a mis en évidence une nette amélioration du SCORAD chez des patients atteints de DA ayant suivi 21 jours de cure, avec une absence de rechute, une réduction des traitements locaux et une amélioration significative de la qualité de vie, jusqu'à 6 mois après la fin de la cure (153). Ainsi, ces cures améliorent la prise en charge globale des patients et reposent sur l'action thérapeutique de l'eau thermale.

Parmi ces effets, on peut citer (83) :

- un apport d'oligo-éléments ;
- une diminution de l'effet stimulant des cellules de Langerhans sur les lymphocytes ;
- une action anti-oxydante ;
- une diminution de la dégranulation des polynucléaires basophiles cutanés ;
- une réduction de la colonisation par *Staphylococcus aureus*.

Elles permettent :

- un assainissement de la peau ;
- un apaisement du prurit ;
- un retour du sommeil, une amélioration de la qualité de vie ;
- la lutte contre la surinfection et la lichénification ;
- une observance parfaite au traitement et donc une meilleure réponse : diminution des DC et espacement des poussées.

Voici une liste non exhaustive des stations thermales ayant une indication dans le traitement de la dermatite atopique : Avène, La Roche-Posay, Saint Gervais, Rochefort sur mer, Uriage les Bains. Les cures sont prises en charge par la sécurité sociale dans le cadre de la DA.

II.8.2. « Autres médecines »

Très peu d'études ont évalué l'efficacité de l'hypnose et de l'acupuncture dans la prise en charge de la DA (154–157). Cependant, ces médecines alternatives peuvent être une aide en complément des traitements classiques de la DA.

- L'hypnose

Elle peut être utile pour soulager le prurit car plusieurs facteurs psychiques peuvent le majorer. Elle aide aussi à diminuer l'anxiété et permet ainsi un meilleur contrôle des symptômes (notamment d'éviter le grattage).

- L'acupuncture

D'après la conférence de consensus, sa pratique serait déconseillée chez l'enfant en raison de son caractère douloureux et de ses complications potentielles. Cependant, elle peut tout de même s'avérer utile notamment chez l'adulte pour diminuer la durée du prurit. L'acupuncture va rééquilibrer les liquides organiques et ainsi rétablir l'équilibre énergétique.

II.8.3. L'homéopathie

Dénuée de tout effet secondaire et de risque, l'homéopathie présente un **excellent rapport bénéfices/risques**. L'homéopathie fait cependant partie des **pratiques non validées** par la conférence de consensus de 2004 en raison de **résultats très contradictoires**.

Une étude japonaise non contrôlée et réalisée sur 17 patients a constaté une nette amélioration avec l'association de l'homéopathie (158). Une autre étude allemande, contrôlée et effectuée sur 60 patients, n'a montré aucune différence significative entre le placebo et l'utilisation de l'homéopathie (112,113). **Aucun bénéfice ne peut donc lui être imputé.**

Le pharmacien a cependant la possibilité de recommander au patient un **traitement symptomatique de 8 jours** en utilisant les souches homéopathiques en fonction du **type de lésions** et de **leurs modalités** (tableau 10) (83).

Tableau 10 : Les différentes souches homéopathiques utilisées dans la DA (Clere, 2015)

SOUCHE & DILUTION	ACTION & SYMPTOMES TRAITES	POSOLOGIE
<i>Saponaria composé</i>	• « Drainer » la peau & éliminer les toxines	5gr 3x/j
<i>Apis mellifica</i> 9 CH	• Eruption rosée œdémateuse et brûlante • Prurit amélioré par le froid	3 à 5 gr 2x/j
<i>Urtica urens</i> 5CH	• Si urticaire avec œdème brûlant et piquant • Aggravé par le froid & le grattage	5 gr 3x/j
<i>Belladonna</i> 7 CH	• Plaques rouges, inflammatoires et brûlantes	3 à 5 gr 2x/j
<i>Rhus toxicodendron</i> 7 CH	• Présence de multiples vésicules • Eruption très rouge, inflammatoire et prurigineuse • Prurit aggravé par le froid et amélioré par l'eau chaude.	3 à 5 gr 2x/j
<i>Cantharis</i> 7 CH	• Si aspect de « cloques »	3 à 5 gr 2x/j
<i>Mezereum</i> 15CH	• Si eczéma avec croûtes	5 gr 3 à 4x/j
<i>Croton tiglium</i> 15 CH	• Si eczéma avec démangeaisons intenses	5 gr 3 à 4x/j
<i>Graphites</i> 15 CH	• Si eczéma suintant (écoulement visqueux et épais) et croûteux (croûtes jaunâtres) • Prurit amélioré par le froid • Utilisé dans l'eczéma des plis	3 à 5 gr 2x/j
<i>Antimonium crudum</i> 9CH	• Si eczéma suintant & croûteux au niveau du cuir chevelu, du visage ± accompagné de troubles digestifs	5gr 3x/j
<i>Arsenicum album</i> 7 CH	• Si eczéma sur peau sèche avec présence de squames fines avec un prurit aggravé par le froid & amélioré par le grattage au sang et l'eau chaude	3 à 5 gr 2x/j
<i>Staphysagria</i> 15CH	• Si crise d'eczéma déclenchée à la suite d'un stress ou d'une contrariété	5 gr 3 à 4x/j

II.8.4. Phytothérapie & huiles végétales

Bien qu'aucune étude scientifique n'ait prouvé que l'utilisation des huiles végétales ou des plantes par voie orale soit efficace en complément du traitement, elles sont tout de même largement utilisées par les patients.

II.8.4.1. Les huiles riches en acides gras essentiels ($\Omega 3$ & $\Omega 6$)

- L'huile d'onagre (*Oenothera biennis L.*) :

La graine est traditionnellement utilisée pour soulager les démangeaisons aiguës ou chroniques des peaux sèches. Elle contient 25% d'huile riche en acides gras insaturés, un acide gras essentiel de type $\Omega 6$, l'acide γ -linoléique ou AGL.

On en retrouve dans ces produits disponibles en pharmacie : Arkogélules Huile d'onagre[®] capsules (Arkopharma), Elusanes Onagre[®] capsules (Naturactive), Omégabiane Onagre[®] capsules (Pileje), Perles de peau hydratant[®] (Arkopharma), Skinsublim[®] Elixir (Nutreov).

- L'huile de bourrache (*Borago officinalis L.*) :

Elle est riche en acides gras insaturés essentiels de type oméga 6 (linoléique & γ -linoléique) qui participent par l'intermédiaire des phospholipides à la constitution des membranes cellulaires. Elle apporte souplesse, fermeté et élasticité à la peau.

Voici une liste non exhaustive de quelques produits : Arkogélules Huile de bourrache[®] capsules (Arkopharma), Elusanes Bourrache[®] capsules (Naturactive), Omégabiane Capelan-Bourrache[®] capsules (Pileje), Elteans[®] (Jaldes).

- Les huiles riches en acides gras polyinsaturés $\Omega 3$:

On retrouve entre autres les **huiles de poissons gras** des mers froides et **l'huile de graine de caméline** (*Camelina sativa*). Elles contiennent notamment les **acides éicosapentaénoïques** (EPA) et **docosahexaénoïques** (DHA). Même si l'efficacité clinique de ces huiles n'a pas été clairement démontrée (159), on note qu'une diminution des acides gras polyinsaturés $\Omega 3$ dans les membranes cellulaires pourrait être en lien avec l'atopie.

On en retrouve en pharmacie, en association avec l'huile de bourrache, dans les capsules d'Omégabiane Capelan-Bourrache[®] (Pileje) et d'Elteans[®] (Jaldes).

II.8.4.2. Les plantes

On distingue deux plantes souvent utilisées :

- **l'aloès** (*Aloe vera*) pour ses propriétés émollientes ;
- **l'avoine** (*Avena sativa*) pour ses propriétés anti-inflammatoires, immuno-régulatrices : elle rééquilibre, apaise et répare les peaux fragiles.

III. Nouvelles perspectives dans le traitement de la dermatite atopique grâce au microbiote

Alors que la DA explose en France comme dans tous les pays industrialisés, la piste « microbiotique » est de plus en plus explorée depuis ces dernières années. Elle s'avère être une voie de recherche très intéressante même si elle est loin d'être totalement élucidée.

Des différences significatives ont été retrouvées dans la composition du microbiome cutané et intestinal chez des enfants atopiques et non atopiques. Cette constatation amène à penser que le microbiome pourrait jouer un rôle important dans les mécanismes physiopathologiques de la DA et éventuellement être une des nouvelles voies thérapeutiques.

III.1. Définitions

III.1.1. Le microbiote

Le terme de microbiote désigne **l'ensemble des micro-organismes, saprophytes et pathogènes qui colonisent nos organes** (160) :

- bactéries → bactériome
- virus → virome
- champignons → mycome
- parasites → parasitome

Il comprend 1000 milliards de bactéries, virus et champignons, c'est-à-dire **100 fois plus de gènes et dix fois plus de cellules** que n'en totalise notre organisme (161). Le **microbiote cutané** est donc l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus, archées, petits arthropodes) qui colonisent notre peau.

III.1.2. Le microbiome

C'est la **cartographie génique du microbiote**. Jusqu'à récemment, on se contentait d'isoler une ou deux espèces bactériennes sur la peau par culture traditionnelle pour analyser la flore cutanée. En effet, les conditions de laboratoire ne permettent de cultiver que très peu

d'espèces bactériennes (moins de 1%). Une véritable révolution a eu lieu il y a dix ans grâce à **l'analyse métagénomique** du microbiote qui permet d'examiner tous les génomes bactériens présents (= bactériome). Elle a pu être réalisée grâce aux progrès des techniques d'amplification d'ADN et du séquençage (figure 36) (162). Le gène codant pour l'ARN ribosomal 16S est spécifique de toutes les bactéries. Sa séquence est caractéristique de chaque espèce bactérienne.

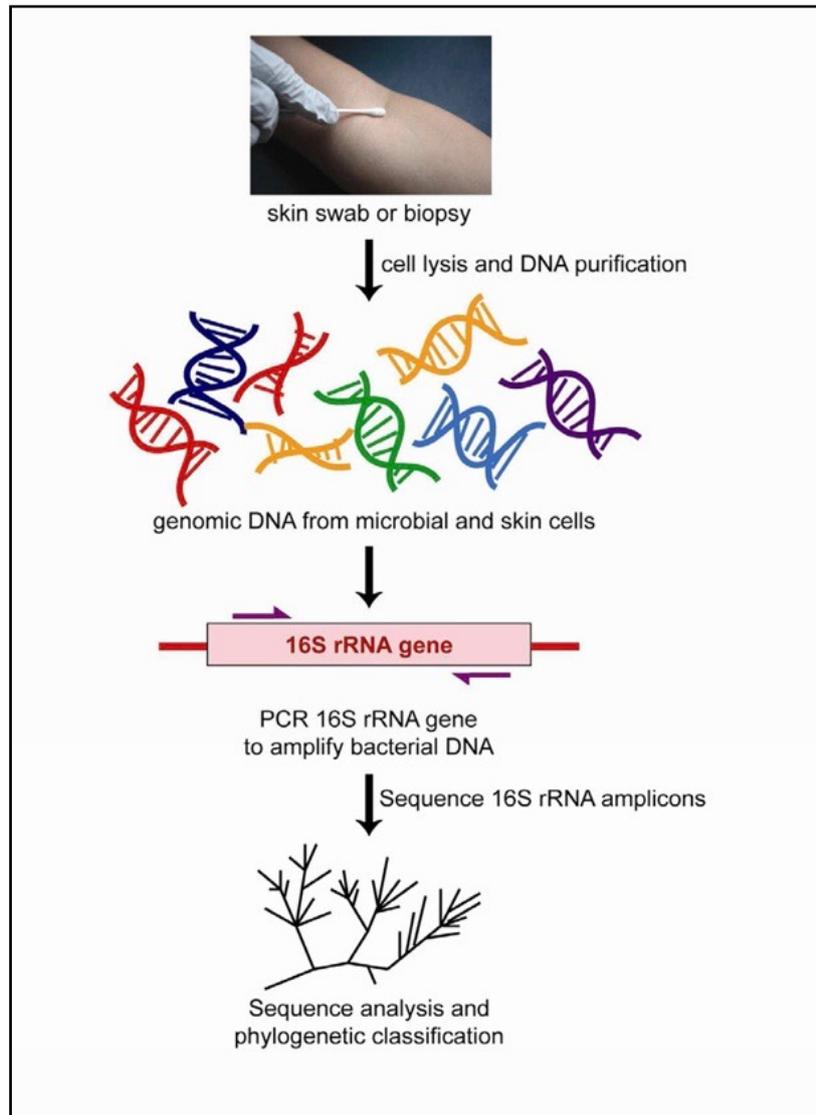


Figure 36 : Analyse métagénomique, technique d'amplification d'ADN codant pour l'ARN de la sous-unité 16S des ribosomes bactériens (Chen et al., 2013)

Cela donne une idée plus exacte des espèces présentes à un instant « t » donné et leurs proportions. Il est donc désormais possible d'établir une **cartographie exacte et non biaisée**. On a ainsi découvert que **la peau est en permanence colonisée par des centaines d'espèces**

bactériennes. Le microbiome est un écosystème complexe qui participe à la maturation du système immunitaire.

L'analyse des virus est beaucoup plus délicate et nécessite des techniques plus lourdes. Même si sa connaissance reste très préliminaire, le virome cutané semble également très diversifié (HPV, polyomavirus, bactériophages...). Des études complémentaires sont indispensables pour permettre d'entrevoir son éventuel rôle (7).

III.1.3. Probiotiques

Ce sont des **micro-organismes vivants** (bactéries ou levures), qui, administrés en **quantité adéquate**, sont susceptibles d'induire un **effet bénéfique pour la santé de l'hôte**. Littéralement, c'est un mot venant du grec « **pro** » (pour, en faveur de) et « **biotikos** » (la vie) et signifiant donc « **en faveur de la vie** », contrairement aux antibiotiques. Ces bactéries (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*...) ou levures (*Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces boulardii*...) empêchent la colonisation par des organismes pathogènes.

Une bactérie « probiotique » doit répondre à plusieurs critères :

- appartenir à la flore commensale ;
- avoir un métabolisme actif ;
- ne pas être pathogène ;
- survivre dans le tractus intestinal.

III.1.4. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des **substances non digestibles** qui agissent en stimulant **la croissance et/ou l'activité d'un ou plusieurs types de bactéries commensales du côlon**, améliorant ainsi la santé de leur hôte. Ce sont principalement des **fibres** constituées de **sucres** tels que les **fructo-oligosaccharides** (FOS), les **galacto-oligosaccharides** (GOS) ou l'**inuline**. Pour être efficace, les prébiotiques doivent échapper à la digestion et à l'absorption au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur, atteindre le côlon, et pouvoir être utilisé de manière sélective par les probiotiques. Ce sont leurs substrats : ils ont une fonction « alimentaire » pour la microflore intestinale.

III.1.5. Synbiotiques

Ils correspondent à **une association appropriée de probiotique(s) et de prébiotique(s)**.

III.2. Le microbiote cutané

III.2.1. Le microbiote cutané d'un individu sain

Le corps humain est recouvert de nombreux micro-organismes. On compte environ **10⁶ bactéries sur chaque cm² de la peau** (163) et leur **répartition est différente selon la partie du corps** comme le montre la figure 37 (164) suivante :

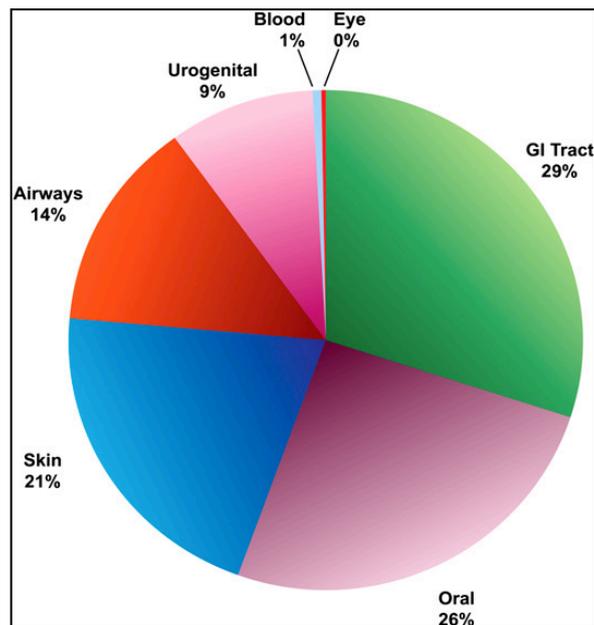


Figure 37 : Répartition des bactéries sur le corps humain (NIH working group, 2009)

III.2.1.1. Evolution du microbiote cutané au cours de la vie

Au moment de l'accouchement, les bactéries de l'environnement colonisent en quelques minutes la peau du nouveau-né qui était **encore stérile *in utero*** (162).

Le **mode d'accouchement** peut d'ailleurs **influencer la composition** de ce **microbiote cutané** pendant les premiers mois de la vie :

- flore vaginale pour les accouchements par voie basse : *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia spp.* ;
- flore cutanée maternelle pour les naissances par césarienne : *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium spp.*.

Le contact avec la flore vaginale au moment de l'accouchement joue un **rôle défensif** car il évite la colonisation par certains agents, notamment *S. aureus*. C'est une des clés pour expliquer le fait que les enfants nés par césarienne sont plus facilement colonisés par *S. aureus*.

Uniquement un petit éventail des micro-organismes auxquels le nouveau-né a été exposé fera partie de la flore permanente chez l'adulte. La flore du nouveau-né est aussi liée au microbiome digestif de la mère et à son évolution en fin de grossesse puis au cours de l'allaitement.

Le mode d'alimentation de l'enfant (allaitement versus laits artificiels) peut également **modifier le microbiome cutané**. En effet, le contact physique entre la maman et son nourrisson au cours de l'allaitement contribue à enrichir le microbiote. Les bébés nourris au biberon présentent ainsi une diversité bactérienne réduite par rapport aux enfants allaités car ils n'ont pas cet apport de bactéries provenant de la mère.

La peau du nourrisson diffère quelque peu de celle d'un adulte tant au niveau de sa fonction que par sa structure. Son microbiote est également bien distinct, il se rapproche fortement du microbiote adulte au niveau des zones humides (Firmicutes : *Staphylococcus* et *Streptococcus*) ce qui favorise un *stratum corneum* bien hydraté. **C'est au cours des premiers mois de vie que le microbiote cutané du nourrisson va se différencier.**

Chez l'enfant, sa composition est instable car elle **évolue rapidement** dans le temps **au contact de son environnement**. Les **bactéries se diversifient** et leur **nombre augmente progressivement** pour obtenir une **flore mature à l'âge adulte**, de **composition plus stable** et **résiliente** aux changements induits par l'environnement (165). On observe des variations au moment de la puberté avec la production de sébum ce qui crée un **pic chez le jeune adulte**. Le nombre de bactéries **diminue ensuite lors du vieillissement**.

III.2.1.2. Flore résidente vs flore transitoire

La **flore résidente** comprend les **bactéries commensales de la flore cutanée** qui colonisent les couches les plus superficielles de l'épiderme. Ces germes commensaux vivent aux dépens de leur hôte sans leur causer dommage. Cette flore devient stable à l'âge adulte.

On note principalement des **protéobactéries**, des firmicutes (staphylocoques et streptocoques), des bacteroidetes et des actinobactéries (notamment *Propionibacterium acnes* et *Corynebacterium jeikeium*). *S. epidermidis* représente plus de 90% de la flore résidente aérobie au niveau de la couche cornée. Ces bactéries commensales sont souvent **bénéfiques** pour l'organisme car elles ont un **rôle de défense contre les agents pathogènes extérieurs**.

Cette association intime entre l'hôte et les bactéries forme **l'empreinte microbienne individuelle** : **chaque individu adulte semble présenter une flore cutanée stable dans le temps qui lui est propre**.

Au niveau de cette flore résidente, on rencontre également :

- des espèces fongiques : notamment *Pityrosporum* ou *Malassezia*, fortement présentes au niveau des glandes sébacées car elles ont besoin de lipides pour leur survie ;
- des acariens : *Demodex folliculorum* ou *Demodex brevis* qui vivent au niveau des follicules pileux et se nourrissent de sébum et de résidus de peau.

Cette microflore est difficile à éliminer car, après une perturbation, **elle se reconstruit rapidement** (en 4 à 6 heures) à partir de la flore de voisinage et des bactéries survivantes.

La **flore transitoire**, quant à elle, est composée de **micro-organismes** (bactéries, virus, champignons) **saprophytes**, c'est-à-dire qui se nourrissent de matières organiques en décomposition provenant de l'environnement.

On retrouve des **bactéries « opportunistes » ne faisant pas partie de la flore cutanée « normale » mais profitant d'une modification de l'habitat pour proliférer**. Ainsi, contrairement à la flore résidente, elle ne s'établit pas de façon permanente à la surface de la peau mais elle peut cependant persister des heures, parfois des jours. Elle est **sensible aux modifications de l'environnement et aux activités réalisées**.

On la retrouve donc essentiellement dans les zones exposées au milieu extérieur, les zones poilues et les zones sujettes à la transpiration (les plis). En revanche, sa densité est faible sur les zones sèches. Cette flore comprend des *Streptococcus*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *E. coli*, *C. albicans* et *S. aureus*.

Ainsi, la peau maintient un **équilibre délicat et essentiel** entre les **bactéries commensales** avec lesquelles elle vit en **symbiose** et les **bactéries pathogènes qu'elle repousse** pour éviter leur invasion.

III.2.1.3. Le microbiome cutané parmi les différents microbiomes du corps humain

Il y a une dizaine d'années, très peu d'études s'intéressaient aux bénéfices de la flore bactérienne résidente. C'est grâce aux progrès technologiques que le **National Institute of Health (NIH)** a lancé en 2007 le « **Human Microbiome Project** » (HMP) soit le « **Projet Microbiome Humain** ». Ils ont commencé à analyser le microbiote et son implication dans l'état de santé des individus (166). Une étude a été menée sur 250 individus sains, elle a permis de déterminer **la variation des communautés bactériennes selon leur localisation** (figure 38) (167).

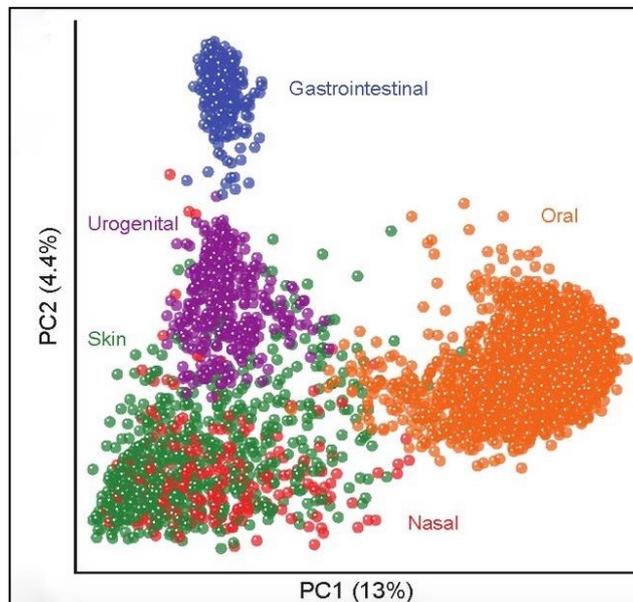


Figure 38 : Variation du microbiome en fonction des régions du corps humain

Plus de 500 espèces bactériennes ont été détectées sur des peaux saines rassemblant plus de 2 millions de gènes.

Le résultat est sans appel :

- **La variabilité du microbiome est déterminée par son habitat.**
- **Le microbiote cutané est :**
 - **plus diversifié que les autres sites ;**
 - **distinct des autres sites.**

III.2.1.4. Une composition qui varie d'un endroit à un autre de la peau

D'autres études (162,168) ont mis en évidence les variations topographiques du microbiome humain des peaux saines (figure 39) (169).

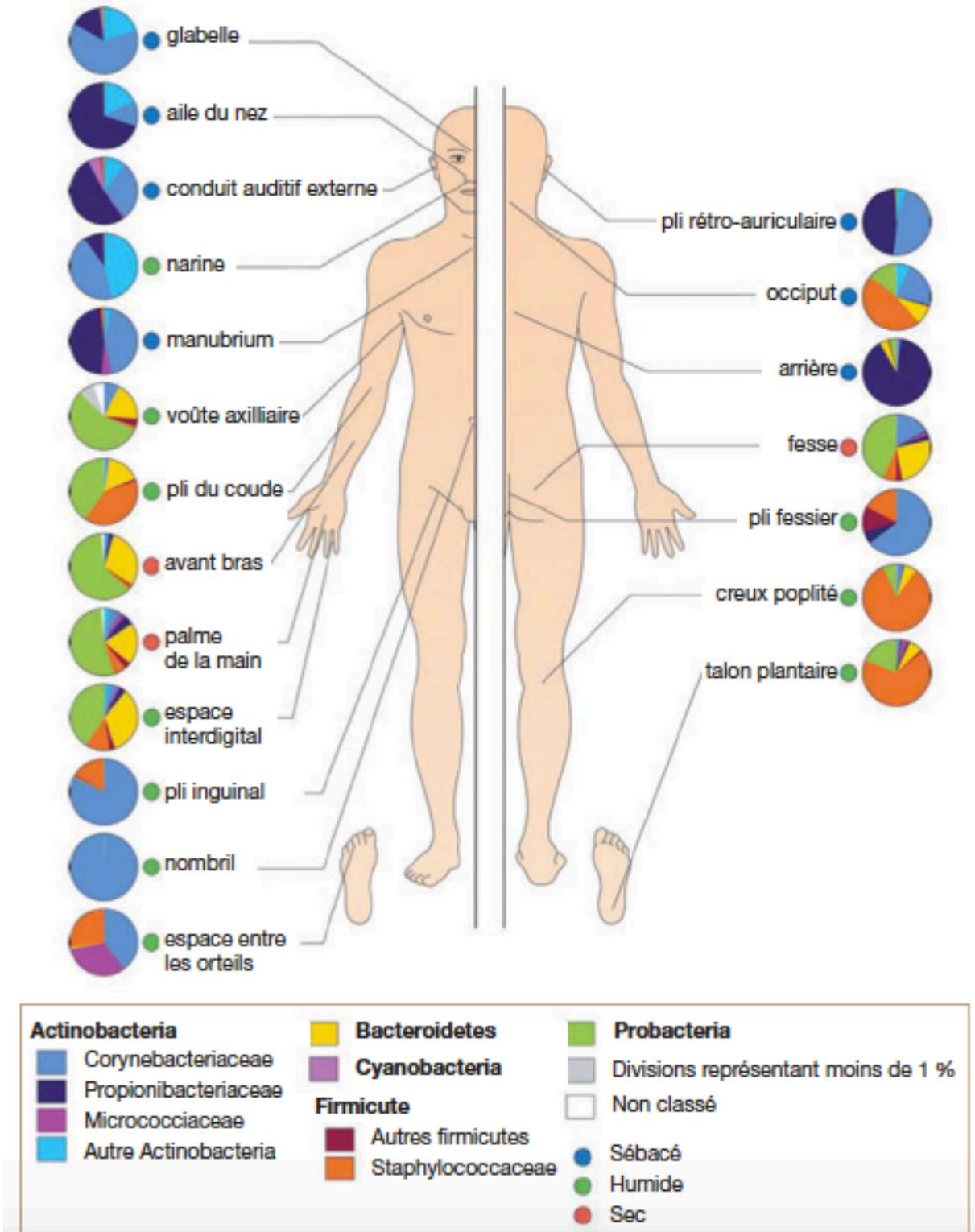


Figure 39 : Variations topographiques du microbiome cutané (Mokni et al., 2014)

Nous observons ainsi la **présence de zones à microbiomes spécifiques** mais il existe des **grandes variations intra- et inter-personnelles** en fonction de l'âge, du sexe (les femmes ont une diversité bactérienne bien plus importante), de la pilosité, de l'hygiène et du mode de vie.

De plus, il faut remarquer que les zones humides, sèches ou grasses (au niveau des glandes sébacées) abritent des communautés bactériennes différentes (figure 39) :

- Les **zones sèches** (en orange) possèdent la flore la plus diversifiée avec un grand nombre de **protéobactéries** ;
- Les **zones humides** (en vert) au niveau des plis sont un peu moins diversifiées et sont principalement colonisées par des **corynébactéries** et des **staphylocoques** ;
- Les **zones séborrhéiques** (en bleu) sont dominées par les **actinobactéries** (60% de la flore locale) dont *P. acnes*.

En effet, la peau est l'organe où il existe la plus grande diversité bactérienne en fonction des localisations (170). La densité microbienne est plus élevée au niveau des aisselles, du crâne, de la plante des pieds et du front. Le microbiome cutané englobe un **ensemble de microbiomes physiologiques**. Ainsi, le microbiote « cible » dans la DA sera différent des autres maladies inflammatoires cutanées comme l'acné ou le psoriasis.

III.2.1.5. Rôle du microbiote cutané

Grâce aux récents progrès techniques, la connaissance du microbiote cutané s'est améliorée de manière fulgurante. En effet, la flore saprophyte apparaît comme **essentielle au développement équilibré du système immunitaire** et la **diversité du microbiote est en corrélation directe avec des individus en bonne santé**. Ainsi, **un microbiote cutané « sain » permet de maintenir l'intégrité physique de la barrière épidermique, de moduler les réponses inflammatoires, et de prévenir la colonisation et l'invasion par des bactéries pathogènes**.

On distingue deux fonctions immunologiques majeures :

- **Rôle dans la défense de l'organisme contre les bactéries pathogènes :**

Une étude de 2012 a mis en évidence que le microbiote cutané est un acteur principal dans le développement des réponses immunitaires protectrices contre les infections par des agents pathogènes (171). En effet, ils ont permis à des souris axéniques (dépourvues de tout germe depuis la naissance) de développer une protection immunitaire contre *Leishmania major*, qui provoque des infections cutanées. Pour cela, ils ont colonisé la peau de ces souris par *S. epidermidis* ce qui a permis la sécrétion de cytokines et l'élimination du parasite.

La flore résidente est donc **active**, elle ne se contente pas d'occuper la surface cutanée au détriment des pathogènes. Le microbiome cutané est en réalité **indispensable au bon développement de l'immunité cutanée en permettant la formation d'une barrière efficace**. Le microbiome commensal forme **un couple en parfait équilibre avec l'immunité innée** qui constitue une première ligne de défense rapide mais peu spécifique contre les agents pathogènes.

- **Fonction anti-inflammatoire :**

Une autre étude de 2009 a montré que *S. epidermidis* inhibe l'inflammation cutanée. Lors d'un traumatisme cutané, les cellules altérées libèrent de l'ARN qui stimule TLR3, un récepteur de l'immunité innée des kératinocytes. *S. epidermidis* sécrète de l'acide lipotéichoïque qui inhibe ce signal TLR3 qui est à l'origine de la libération de cytokines pro-inflammatoires (172).

En 2014, Volz et al. ont montré qu'un traitement topique avec des extraits de *Vitreoscilla filiformis* conduit à une réduction de l'inflammation cutanée dans la DA (173). Cela est lié à la stimulation des récepteurs TLR2 des kératinocytes, à l'induction de la différenciation des lymphocytes T régulateurs et à la sécrétion d'IL-10 (173).

III.2.2. Le microbiome cutané chez les patients atteints de DA

III.2.2.1. Le microbiome bactérien

A l'heure actuelle, de nombreuses nouvelles données microbiologiques concernant le microbiome cutané dans la DA confirment le rôle clé de la diversité de la flore bactérienne commensale dans l'origine de la DA.

Une modification du microbiote local a été décrite dans plusieurs maladies inflammatoires cutanées comme la DA, le psoriasis et notamment l'acné qui est associée à *Propionibacterium acnes* (174). On observe un déséquilibre entre la « flore inflammatoire » et « la flore anti-inflammatoire ». Ainsi, **cette perturbation du microbiote cutané au cours de la DA participe à l'inflammation et au prurit.**

➤ Différents arguments incitent à se préoccuper du microbiome cutané dans la DA (7) :

- altérations très fréquentes de la barrière cutanée : pénétration facilitée des micro-organismes ;
- surinfections bactériennes et virales importantes ;
- prévalence élevée de *S. aureus* sur les peaux atopiques ;
- l'amélioration des techniques microbiologiques ;
- l'écosystème bactérien agit sur la réponse immune et contribue aux signes cliniques de certains déséquilibres cutanés ;
- meilleure compréhension de l'immunité innée cutanée et des liens entre le microbiome, l'immunité innée et l'immunité adaptative qui modulent l'inflammation de la peau.

Allant à l'opposé des idées reçues, le concept d'une peau « saine » est intimement lié à la richesse microbienne de la peau et ainsi le nombre de bactéries différentes détectées à la surface de la peau varie :

- 250 sur une peau saine ;
- 154 sur les zones non lésées d'une peau atopique ;
- 137 sur les zones lésées d'une peau atopique ;

Nous constatons donc qu'à contrario, **la faible diversité bactérienne est un marqueur de l'atopie et est corrélée à la sévérité clinique de la DA**. Cela conduit à penser que **les états inflammatoires de la peau sont liés à un état de dysbiose** : ce concept est aujourd'hui parfaitement démontré dans la DA. **Le microbiome cutané des individus sains est beaucoup plus abondant que celui des patients atteints de DA** (figure 40).

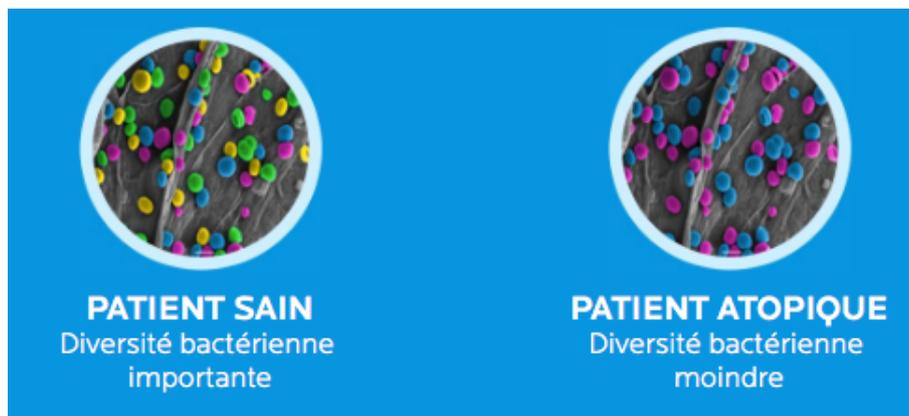


Figure 40 : Diversité bactérienne différente entre peau saine et peau atopique (Formation LRP)

Kong et al. ont démontré que la **faible diversité du microbiome** dans la DA était corrélée :

- aux **phases de poussées** de la maladie ;
- à un **SCORAD élevé** ;
- à la **présence importante de *Staphylococcus*** (figure 41) (175).

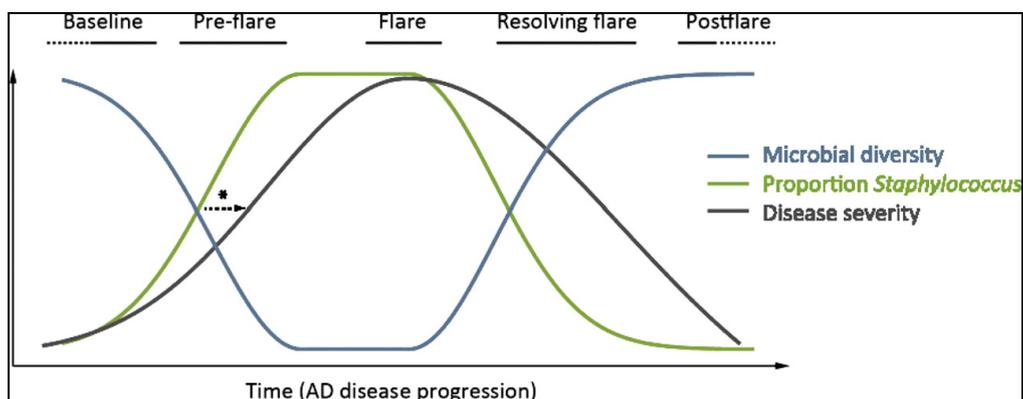


Figure 41 : Progression hypothétique du microbiome cutané dans la DA (Kong et al., 2012).

Ce modèle montre qu'il existe :

- **EN PERIODE DE POUSSEE** : une **restriction de la diversité du microbiote sur les lésions au profit des souches de staphylocoques (*S. aureus* et *S. epidermidis*)**. On observe une diminution des autres espèces (*Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*...). L'augmentation conjointe de *S. epidermidis* en phase de poussée suggère un **mécanisme compensatoire et antagoniste à l'augmentation de *S. aureus*** (175).
- **EN PERIODE DE REMISSION (après un traitement efficace par DC)** : une **re-diversification du microbiote** avec une restauration des espèces présentes à l'état de base (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*, Streptocoques).

Ainsi, le traitement par DC dans la DA favorise la diversité bactérienne à la surface de la peau plutôt que de la réduire (175). En effet, la diversité du microbiome cutané d'enfants atteints de DA en phase de rémission est beaucoup plus importante que celle d'enfants en phase de poussée. Cela suggère donc qu'il existe un **lien entre la récupération d'une diversité bactérienne « normale » et l'amélioration sous traitement**. De plus, il est intéressant d'observer que cette **diminution de diversité précède l'apparition des poussées cliniques et que la re-diversification précède leur disparition**. Ces modifications du microbiome sont notamment importantes dans les zones « bastions » de la DA comme les plis des coudes ou les creux poplités.

Une autre étude très récente (176), réalisée chez les nourrissons, a mis en évidence qu'une **colonisation précoce par des espèces commensales de staphylocoques pourrait être un facteur protecteur contre l'eczéma**. En effet, ils ont comparé le microbiome cutané de dix enfants qui développeront une DA à l'âge d'un an contre celui de dix enfants qui n'en développeront pas. Ces derniers présentent un microbiote différent à l'âge de 2 mois avec une flore qui est riche en staphylocoques commensaux. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer si cette flore commensale staphylococcique module l'immunité cutanée et diminue réellement le risque de développer une DA.

L'**environnement** serait également susceptible de modifier la diversité du microbiome cutané. Une étude a mis en évidence qu'un **milieu rural**, par sa grande biodiversité environnementale végétale et animale, était intimement lié à une plus grande diversité du

microbiome cutané et à une **diminution du risque d'atopie par rapport au milieu urbain** (177). Ce modèle pourrait être **l'évolution de l'ancienne « théorie hygiéniste »** qui affirmait à la fin des années 1980 que l'absence d'exposition à des agents infectieux pendant l'enfance favorisait l'apparition des maladies allergiques (57).

III.2.2.2. Le microbiome non bactérien

A l'heure actuelle, **très peu d'études ont été réalisées** et aucun rapport n'a été fait avec la DA. Quelques notions sont tout de même établies chez les atopiques :

- Une colonisation de certaines espèces de *Malassezia* (*M. globosa*, *M. sympodialis*...) dans les régions de la tête et du cou chez l'adulte (« Head and neck dermatitis ») ;
- Une surreprésentation de certaines levures et une augmentation de la densité de *Demodex* sur la peau atopique.

III.2.2.3. Rôle du Staphylocoque doré

Il existe une différence notable entre les sujets sains versus les sujets atopiques car **90% des cas de DA présentent une peau colonisée par le *Staphylococcus aureus* contre 5% chez les individus sains.**

Cette bactérie joue un rôle néfaste car elle **exacerbe l'inflammation cutanée** au moyen d'un **mécanisme superantigénique** vis-à-vis des lymphocytes T (21,178). En effet, les toxines sécrétées par *S. aureus* jouent le rôle de superantigènes qui vont déclencher ou aggraver la réponse immunologique ou inflammatoire. Une résistance aux DC pourrait également être liée à la sécrétion de ces toxines. Un autre mécanisme a été récemment mis en évidence : les kératinocytes seraient bien plus sensibles à l' α -toxine staphylococcique en présence de cytokines Th2. Cette toxine serait capable d'induire la mort kératinocytaire (179).

Plusieurs causes ont été évoquées pour expliquer cette colonisation :

- Un **déficit de l'immunité innée cutanée** caractérisé par :
 - Une **diminution** de la **quantité** et de la **qualité des peptides antimicrobiens** (β -défensines (HBD-2), cathélicidines (LL-37)) par les kératinocytes en réponse au grattage qui blesse inévitablement la peau. Ces peptides jouent normalement le rôle « d'antibiotiques naturels » de la peau (180–182). Une étude comparative avec le psoriasis montre que la concentration en peptides antimicrobiens HBD-2 et LL-37 est fortement diminuée chez les patients atteints de DA contrairement aux patients atteints de psoriasis (183). Cette déficience peut expliquer la susceptibilité de ces patients à une infection cutanée par *S. aureus*.

 - Une **anomalie fonctionnelle de certains récepteurs TLR** (184).

- Le **déficit en filaggrine** (185–187) : comme nous l'avons déjà vu (cf. I. 2. 1. Altération de la barrière cutanée), les produits de dégradation de la filaggrine permettent une **diminution du pH cutané**, ce qui joue un rôle antimicrobien et **ralentit la croissance du staphylocoque doré**. Ainsi, le déficit en filaggrine, caractéristique des patients atopiques, favorise la **sélection de *S. aureus* au sein du microbiote** par l'augmentation du pH cutané qu'il engendre (160).

Une étude de 2016 a comparé les peaux de patients atteints de DA, de psoriasis et de patients sains (figure 42) (188).

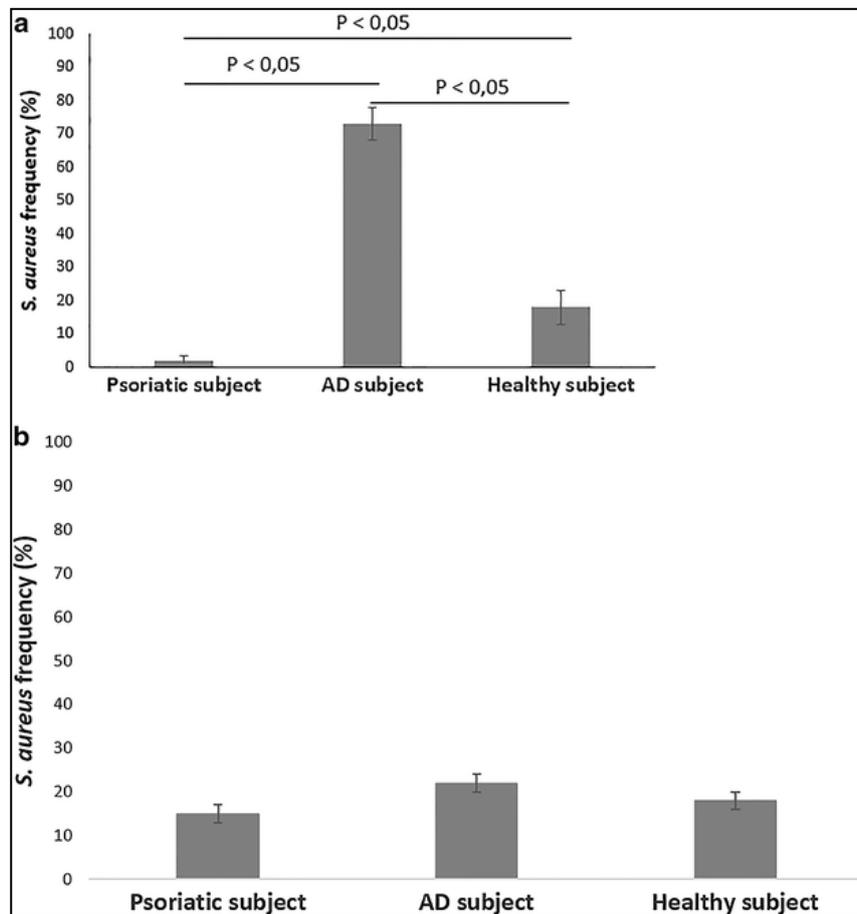


Figure 42 : Comparaison du microbiome chez des patients atteints de psoriasis, de DA et des patients sains a : fréquence de *S. aureus* sur des échantillons au niveau des lésions de la peau. b : fréquence de *S. aureus* sur des échantillons au niveau de peaux non-lésionnelles.

On constate que chez les patients atteints de DA il y a une abondance de *S. aureus* avec une fréquence de 73% au niveau des zones lésées (en comparaison avec les patients psoriasiques qui n'ont que 2% de *S. aureus* et 18% chez les patients sains).

En résumé (189) :

- Les zones lésées sont plus fréquemment colonisées par *S. aureus* que les zones non lésées ;
- Plus l'eczéma est sévère, plus le taux de colonisation par *S. aureus* est important.

III.2.2.4. Impact des traitements topiques pour réduire le *S. aureus* et rétablir le microbiome

Comme nous l'avons vu, la DA correspond à un état de dysbiose du microbiote cutané. Il paraît ainsi logique d'envisager que l'application d'un traitement topique puisse permettre de retrouver un état de symbiose dans le but d'espacer ou de diminuer les poussées.

Même si la DA n'est pas une maladie infectieuse, l'action curative des **bains d'eau de Javel diluée** a été confirmée (190,191). Les résultats montrent une amélioration significative de la DA dans le groupe d'enfants traités par eau de Javel diluée (versus les bains sans eau de Javel) mais cela doit être confirmé car la méthodologie de l'étude est contestable.

L'infection par *S. aureus* crée une **corticorésistance**. Mais paradoxalement, des études ont mis en évidence qu'un **traitement topique par DC seuls** (sans antibiothérapie associée) était efficace pour **diminuer la colonisation par *S. aureus*** sur la peau atopique (189,192–194). En effet, par leur effet anti-inflammatoire, les DC diminueraient les capacités d'adhésion des kératinocytes aux staphylocoques dorés, réduisant ainsi leur concentration à la surface de la peau. Une étude plus récente de 2012 confirme cette excellente efficacité : ils prouvent que l'utilisation d'un traitement intermittent par DC favorise une meilleure diversité du microbiote et une réduction de *S. aureus* (175).

Les **antiseptiques ou les antibiotiques**, quant à eux, n'ont jamais fait la preuve d'un quelconque **intérêt thérapeutique dans la DA** en dehors des épisodes de surinfections cliniques. De plus, ils sont déconseillés en raison de leur effet potentiellement irritant, voire allergisant, mais aussi par le risque de provoquer des résistances bactériennes. Ils ne sont donc pas utilisés en pratique courante (87,112,113,195,196).

<p>La restauration de l'équilibre bactérien, en assurant une meilleure diversité, s'avère donc essentielle, même si les méthodes pour y parvenir ne sont pas faciles.</p>
--

III.2.3. Les probiotiques par voie cutanée : action sur le microbiome cutané

Le but des traitements locaux dans la DA est de favoriser la diversité bactérienne à la surface de la peau plutôt que de la réduire. Ainsi, l'utilisation d'un émollient contenant des probiotiques permettrait une amélioration clinique de la DA grâce à la restauration d'une symbiose cutanée. Sur cette hypothèse, des études ont été menées pour étudier la modulation de la réaction inflammatoire par **l'application de bactéries non pathogènes**.

Une étude de 2008 a permis de prouver qu'un émollient, contenant des bactéries non pathogènes, permettait de modifier le paysage de la microflore dans la DA (197). Ils ont ainsi testé une crème contenant 5% de lysat de *Vitreoscilla filiformis*, une bactérie filamenteuse gram négatif. C'était un essai prospectif, comparatif, randomisé en double aveugle, contre placebo (véhicule de la crème). Ils ont traité 75 patients atteints de DA, 2 fois par jour pendant 4 semaines : 37 avec la crème contenant le lysat de *V. filiformis* et 38 avec le véhicule.

Voici les résultats obtenus :

- une amélioration du SCORAD dès 2 semaines, majorée au bout d'un mois ;
- une réduction notable du prurit et des troubles du sommeil ;
- une diminution de la colonisation par *S. aureus*.

Ainsi, cette étude a prouvé que des **lysats de *Vitreoscilla filiformis* amélioraient significativement la DA**.

Par ailleurs, des études sur la souris ont prouvé que cette bactérie modulait de façon importante la réponse immunitaire : elle est capable de réduire la réaction inflammatoire à un allergène lorsqu'elle est appliquée simultanément. Les cellules dendritiques stimulent la production d'IL-10 qui est dépendante de l'activation des TLR2. Cela aboutit au recrutement des cellules T régulatrices (Treg) de type 1 notamment, qui s'opposent aux effets des cellules T effectrices et à l'inflammation cutanée (173,198).

Une autre étude de 2013 a établi que ce lysat de bactérie était capable de stimuler les mécanismes de défense immunitaire innée grâce à une action sur les récepteurs TLR2 et sur les β -défensines (199).

D'après ces études et de nombreuses années de recherche, le laboratoire La Roche-Posay a mis au point un nouvel émollient, le **Lipikar Baume AP+**. Il a fait l'objet de 13 publications et 34 brevets pour aboutir à la découverte de l'*Aqua posae filiformis*, un actif obtenu en intégrant la bactérie *Vitreoscilla filiformis* à l'eau thermale de La Roche-Posay. Cette bactérie est capable de rééquilibrer le microbiome et restaurer la barrière cutanée. Grâce à ses propriétés, ce baume permet d'éviter que les crises reviennent.

Cette efficacité a été démontrée dans une étude dont le protocole inclut 100 patients atteints de DA modérée, qui ont été préalablement traités par DC pendant 15 jours. Ils ont ensuite appliqué l'émollient pendant 1 mois. L'efficacité du Lipikar baume AP+ a été évaluée en comparaison à un émollient de référence (figure 43).

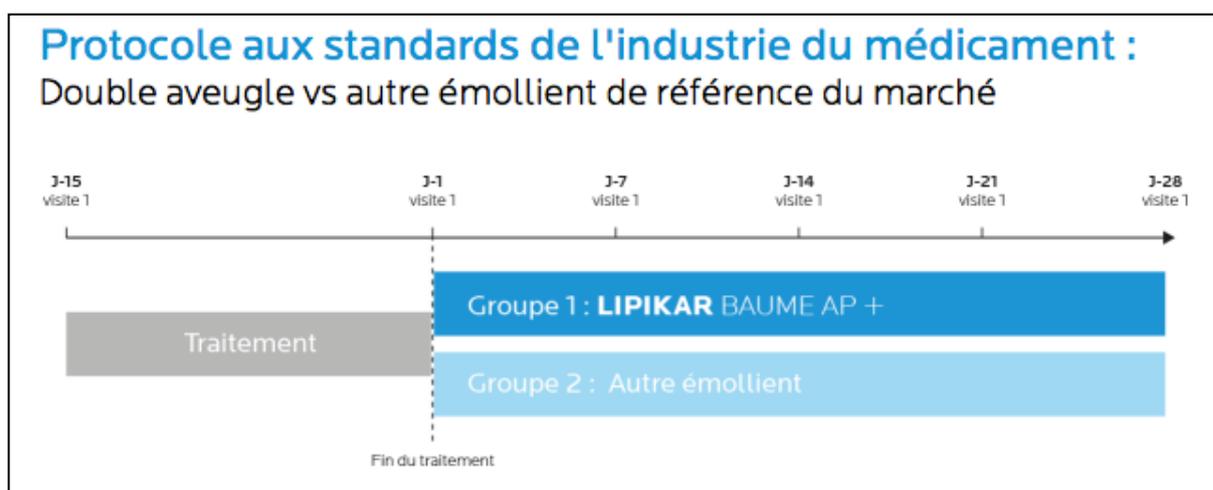


Figure 43 : Protocole de l'étude sur le Lipikar Baume AP+.

Groupe 1 : 50 patients sous Lipikar AP+. Groupe 2 : 50 patients sous un émollient de référence.

Après 1 mois de traitement, **82% des personnes sous Lipikar Baume AP+ n'ont pas eu de nouvelles crises** contre 26% pour l'autre émollient. Son efficacité est ainsi considérable par rapport à l'émollient classique.

De façon similaire, le laboratoire Avène (Laboratoires Pierre Fabre) a mis au point le complexe **I-modulia® (un extrait d'*Aquaphilus dolomiae*)** dans sa gamme **Xeracalm®** dédiée aux peaux atopiques. *Aquaphilus dolomiae* est une bactérie issue d'une microflore présente dans l'eau thermale d'Avène. Des études ont montré que ce complexe aurait une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice. En effet, cet extrait bactérien serait capable de stimuler la réponse immunitaire innée par l'activation des TLRs (200).

Aujourd'hui, la plupart des laboratoires dermatologiques (Avène, La Roche-Posay, Bioderma, Ducray, Noreva, SVR...) prônent l'utilisation de leur émollient pour rétablir non seulement la barrière cutanée mais aussi l'état de symbiose au niveau de la flore cutanée. **Ainsi, la recherche sur le microbiome cutané a un bel avenir dans le domaine de la dermatologie et sera sûrement une des priorités dans les prochaines années.** L'utilisation de topiques contenant des extraits bactériens non pathogènes, pour traiter les maladies de peau dans le futur, reste à déterminer.

III.3. Le microbiome intestinal

III.3.1. Evolution du microbiote au fil des âges

L'intestin du **nouveau-né** est **d'abord stérile**, puis progressivement colonisé par les flores maternelles et environnementales. Cette flore commensale s'intensifie tout au long du tube digestif mais également dans le temps (figure 44). Le microbiote intestinal se développe essentiellement dans les trois premières années de vie avec une énorme variabilité interindividuelle. Celle-ci est probablement liée à l'existence de mécanismes d'interactions singulières entre l'hôte et les micro-organismes. Le système immunitaire de l'hôte tolère ces microbes d'une façon telle, qu'une fois installés au niveau intestinal, ils vont devenir **la signature microbienne de l'individu**.

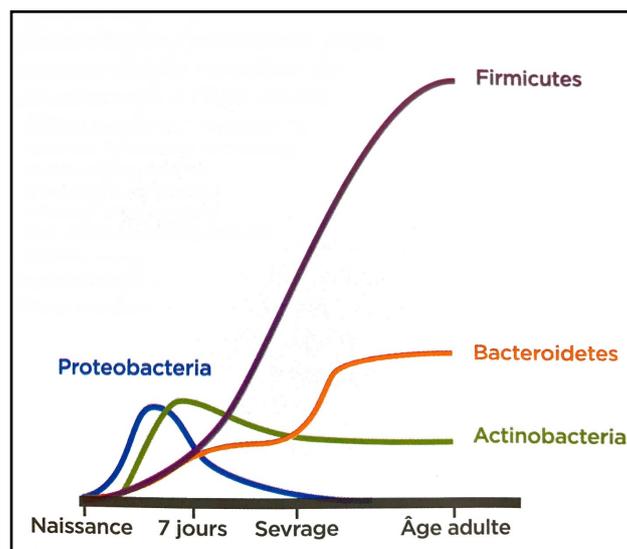


Figure 44 : Evolution des principaux phyla du microbiote intestinal de la naissance à l'âge adulte (d'après Reinhardt et al., 2009)

De nombreux facteurs vont influencer sa composition (22) (figure 45) :

- l'hygiène ;
- le mode d'accouchement (césarienne ou voie basse) ;
- la prise d'antibiotiques chez le nourrisson ;
- l'allaitement versus le lait artificiel ;
- le mode de vie et le régime ;
- des facteurs environnementaux comme l'exposition à des micro-organismes ou l'environnement familial.

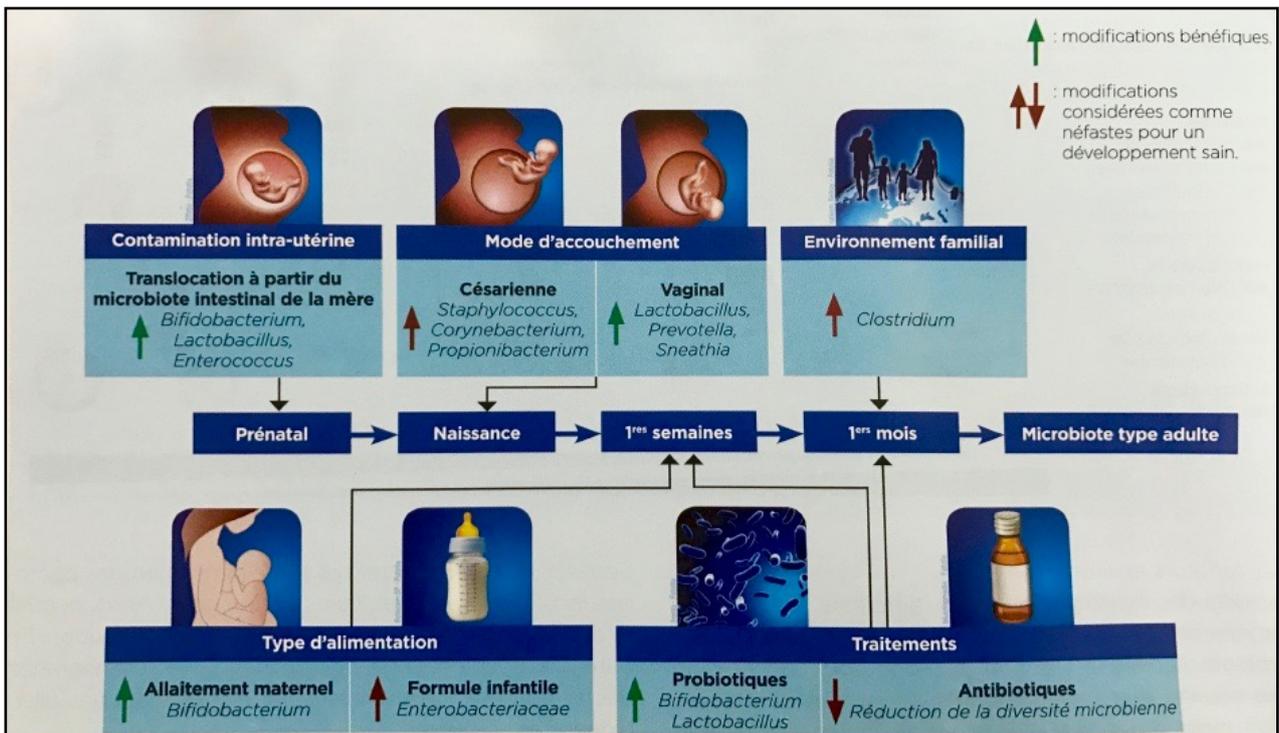


Figure 45 : Facteurs influençant le développement précoce du microbiote (d'après Matamoros et al., 2013)

Le tube digestif d'un adulte est colonisé par 10^{14} bactéries commensales et constitue une biomasse d'environ 1 à 2 kg.

III.3.2. Rôle du microbiote intestinal dans la DA et maintien de l'homéostasie

La flore microbienne intestinale est **complexe** et **variée**. Elle joue un **rôle majeur** dans le **développement précoce** de l'immunité et l'apparition de **manifestations allergiques**.

Ainsi, son équilibre doit être préservé car une dysbiose pourrait entraîner l'apparition de manifestations atopiques (201–203).

De nombreuses interactions entre le système immunitaire et le microbiote intestinal sont nécessaires pour maintenir l'état de symbiose. Il existe une modulation du système immunitaire inné et adaptatif qui permet à la fois :

- d'induire une inflammation face à des agents pathogènes ;
- de maintenir un état de tolérance face aux bactéries commensales.

Les mécanismes de régulation et de surveillance sont donc assez efficaces pour permettre aux cellules de distinguer les bactéries pathogènes des autres. Cette capacité de distinction est médiée par les « **Pattern Recognition Receptors** » (**PRRs**) dont font partie les **Toll like receptors (TLRs)**. Les PRRs sont activés par certains motifs moléculaires, uniquement présents chez des micro-organismes pathogènes, dénommés « PAMPs » (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Ces derniers ont 3 caractéristiques :

- ils sont uniquement produits par les micro-organismes ;
- ce sont des motifs structuraux très conservés, invariants et communs à de nombreux micro-organismes ;
- ils ont un rôle essentiel dans la physiologie et la survie des micro-organismes ce qui rend les mutations improbables.

Parmi eux, on distingue des composants de la paroi bactérienne comme les lipopolysacharrides (LPS), les peptidoglycanes, l'acide lipotéichoïque ou la flagelline (composant du flagelle de certaines bactéries).

Cette activation des TLRs par les PAMPs provoque des phénomènes de cascade aboutissant à **la production de cytokines et de facteurs de transcription nécessaires au maintien de l'homéostasie intestinale et au contrôle de l'infection.**

Ainsi, le **TLR2** joue un rôle essentiel car **son activation par les bactéries entraîne la différenciation de lymphocytes T régulateurs** qui permettent **des phénomènes de tolérance et la production d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire** (99,204,205). En effet, L'IL-10 active son récepteur qui va provoquer une voie de signalisation capable de bloquer la transcription de cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, cette cytokine contribue fortement à la tolérance immunitaire et à l'homéostasie immunitaire induite par le microbiote. Il pourrait s'agir d'une piste de développement dans la prévention ou le traitement de certaines pathologies inflammatoires comme la DA.

III.3.3. Quelles différences entre microbiote « sain » et « atopique » ?

La **théorie hygiéniste** (cf. I.3. Epidémiologie) a été **adaptée aux découvertes sur le microbiote intestinal**. Une dysbiose serait provoquée par une réduction du nombre de bactéries colonisant l'intestin dans les pays à haut niveau d'hygiène et par l'exposition précoce aux antibiotiques. Cela modifierait le développement du système immunitaire normal et déclencherait l'apparition de maladies allergiques et inflammatoires en créant un déséquilibre de l'immunité adaptative au profit des lymphocytes Th2. **Au contraire, un microbiote intestinal diversifié aurait un rôle protecteur ce qui éviterait le développement de ces maladies allergiques et inflammatoires comme la DA** (201,206).

La période néonatale est primordiale pour que le nourrisson acquière des mécanismes de tolérance immunitaire, notamment par le biais d'un microbiote digestif diversifié. Chez l'homme, de nombreuses études ont établi une différence entre la composition du microbiote digestif des nouveau-nés à risque atopique et celui des nouveau-nés non à risque. Comme le met en évidence la figure 46 (21), **il est moins diversifié chez les enfants à risque atopique** (207,208).

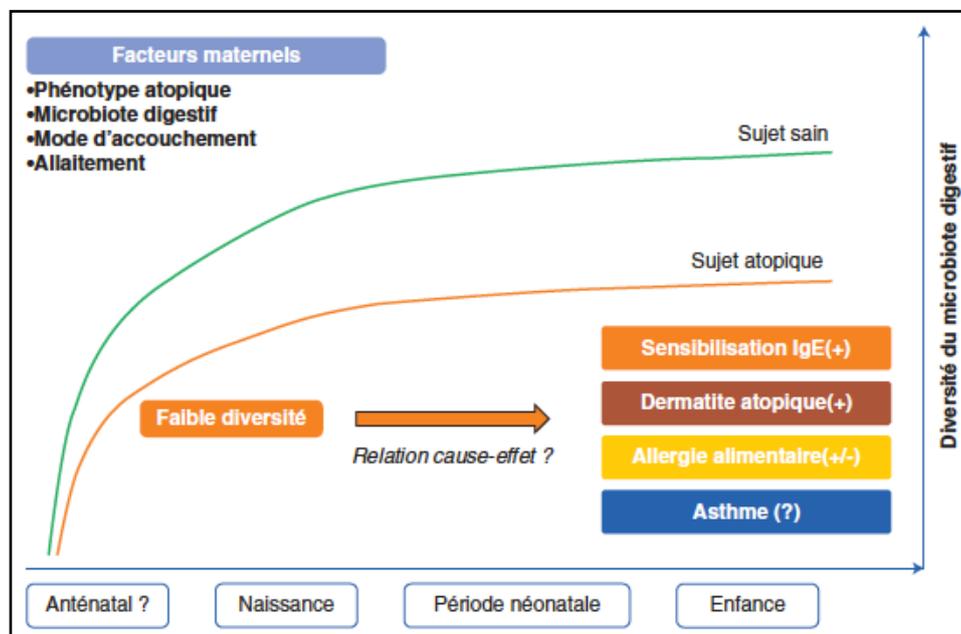


Figure 46 : Différence de diversité du microbiote digestif chez les sujets atopiques versus les sujets sains, relation avec le risque atopique et influence des facteurs maternels (Barbarot et al., 2016)

Le microbiote des atopiques est souvent plus pauvre en Lactobacilles et Bifidobactéries mais certaines souches prennent le dessus, notamment les bactéries de type *Clostridia*, *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* (209). Cette anomalie de diversification précoce du microbiote intestinal chez les enfants à risque atopique semble **persister pendant plusieurs mois**, voire un an (210). De même, il existe des différences au sein même des nouveau-nés à risque d'atopie car le microbiote intestinal est moins diversifié chez les nourrissons qui développeront une DA à 1 an que ceux qui n'en développeront pas (202).

Même si la **relation de causalité entre dysbiose et DA n'est pas officiellement établie**, de nombreuses études ont constaté que la **dysbiose intestinale précédait l'apparition des maladies atopiques** (201–203). A l'inverse, une **plus grande diversité du microbiote** pendant la première semaine de vie serait **associée à une réduction du risque d'eczéma chez les enfants à haut risque** (202). Une amélioration de la diversité microbienne en début de vie pourrait ainsi constituer un moyen efficace pour la prévention de l'eczéma chez les nourrissons à haut risque. Des études complémentaires, comme celle présentée ci-après, sont nécessaires pour savoir s'il agit d'une souche spécifique ou de la diversité bactérienne en elle-même qui est responsable de cet effet.

Une étude coréenne de 2016 a analysé de façon précise le microbiome fécal de 132 sujets dont 90 sujets atteints de DA et 42 sujets sains (211). Ces patients ont été répartis en trois groupes d'âge : moins d'1 an, 1 à 6 ans et plus de 6 ans. Ils ont identifié une **dysbiose** chez les patients atopiques (tous les âges confondus) au niveau des sous-espèces de *Faecalibacterium prausnitzii*, la principale bactérie du microbiote digestif. La prédominance de cette souche aurait pour conséquence, au niveau de l'intestin, de **diminuer la production d'acide butyrique et propionique**, acides gras à chaîne courte doués de **propriétés anti-inflammatoires**. Ainsi, **l'inflammation de l'intestin** augmente sa perméabilité et l'absorption d'aliments mal digérés, de toxines et de bactéries. Cela entraîne une **polarisation Th2** au niveau systémique, qui **favorise la DA** et expliquerait la chronicité des lésions cutanées. Cependant, la relation de cause à effet entre cette dysbiose intestinale et l'inflammation cutanée n'est pas clairement établie. Des études sont nécessaires pour constater si des modifications au niveau des proportions de *F. prausnitzii* sont susceptibles d'améliorer ou de prévenir la DA.

Ainsi, de nombreux articles suggèrent aujourd'hui qu'il faut aller au-delà de la composition du microbiote et s'intéresser au **rôle des bactéries**, notamment **celles qui produisent des acides gras à chaîne courte comme le butyrate**. Une étude de 2015 a conclu qu'une grande **diversité du microbiote** et qu'une **richesse en bactéries productrices de butyrate** étaient associées à un **eczéma moins sévère** (212). Cela laisse supposer qu'elles jouent un rôle potentiel dans la diminution des symptômes de la DA.

Ces bactéries peuvent améliorer le fonctionnement de la barrière intestinale :

- par une régulation positive de l'expression des protéines formant les jonctions serrées ;
- par une inhibition des voies de signalisation pro-inflammatoires (NF-κB).

Le butyrate, quant à lui, régule la prolifération et l'activation des cellules T régulatrices dans le côlon. Ainsi, la diversification du microbiote, et notamment l'augmentation de ce type de bactéries, pourrait être une stratégie dans l'amélioration symptomatique de l'eczéma.

III.3.4. Les probiotiques et prébiotiques par voie orale : action sur le microbiome intestinal

Aujourd'hui, le pharmacien d'officine est de plus en plus sollicité au comptoir pour un conseil concernant les probiotiques. Leur efficacité dans les troubles du transit (diarrhée, constipation, ballonnements, flatulences) est la plus documentée, ce qui justifie leur utilisation grandissante dans cette indication, aussi bien en préventif qu'en curatif. Pourtant, les laboratoires de micronutrition recommandent également leur utilisation dans d'autres pathologies notamment les infections urinaires, les candidoses vulvo-vaginales, les affections allergiques et cutanées comme la DA.

En effet, **le microbiote intestinal** est en dialogue permanent avec le système immunitaire. Ainsi, un dysfonctionnement de ce dernier peut engendrer la survenue de signes d'atopie. Il est donc logique de penser que la prise de probiotiques par voie orale a un effet préventif et/ou curatif en rétablissant un état de symbiose au niveau de la flore intestinale.

➤ Intérêt des probiotiques en prévention primaire

En 2004, la conférence de consensus ne recommandait pas la prise de probiotiques par voie orale car les études montrant leur intérêt étaient discutables. Plus de douze ans plus tard, plusieurs méta-analyses permettent d'affirmer que les **probiotiques jouent un rôle préventif indéniable** sur le développement de la DA chez les enfants. Selon les études, on observe une **diminution du risque d'environ 20% dans la population à risque et jusqu'à 50% dans population générale** (21,213–218).

Des études préventives portant sur des femmes enceintes issues de famille atopique (ayant au moins un membre direct atteint d'eczéma, d'asthme ou de rhinite allergique) et traitées par *L. rhamnosus GG* pendant la grossesse et jusqu'à la fin de l'allaitement ont prouvé que **la fréquence de survenue de DA était diminuée de moitié chez les enfants ayant reçu des probiotiques** (203,219). Cela a conduit à la commercialisation plutôt rapide de probiotiques à cet effet, et à la supplémentation de probiotiques dans certains laits pour bébés ou produits lactés vendus en GMS (grandes et moyennes surfaces).

➤ Intérêt des probiotiques dans le traitement de la DA

Leur utilisation dans le traitement de la DA semble plus limitée (56,218,220–223).

En 2003, une étude a évalué les effets d'une supplémentation en probiotiques sur les paramètres cliniques et les marqueurs anti-inflammatoires chez 39 enfants atteints de DA (224). Il s'agissait d'une étude croisée, randomisée en double-aveugle et contre placebo (lait écrémé en poudre et dextrose). Ils ont administré pendant 6 semaines, 2 souches probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus GG* et *Lactobacillus reuteri*) à des enfants atteints de DA, âgés de 1 à 13 ans. Les résultats sont présentés dans la figure 47 ci-après : on observe une amélioration de l'eczéma chez 56% des enfants après un traitement probiotique (versus 15% pour le placebo). L'effet positif de la combinaison de ces deux souches était plus prononcé chez les patients avec un taux élevé d'IgE.

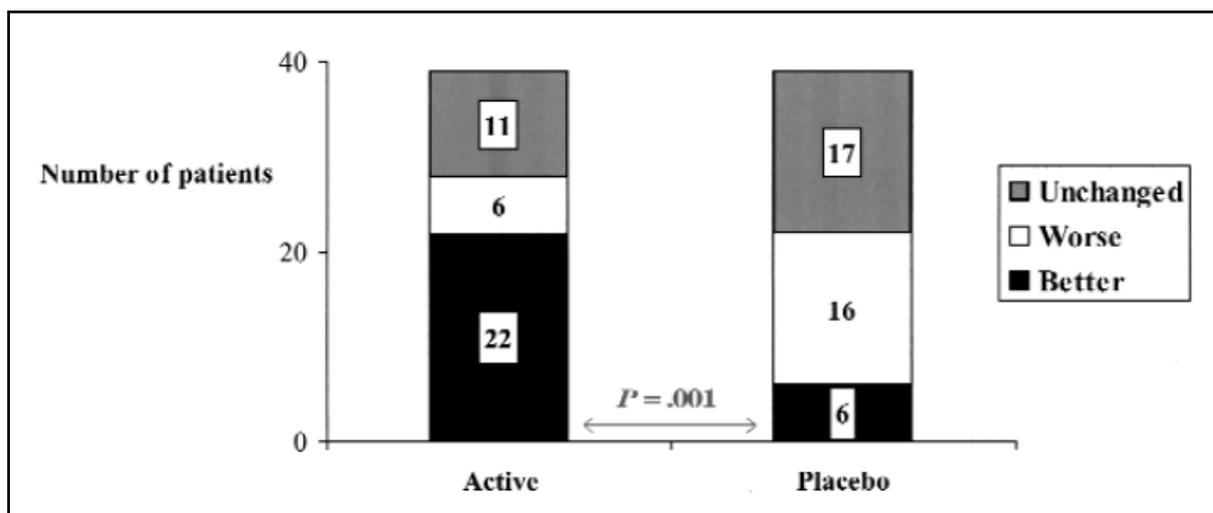


Figure 47 : Résultats obtenus après traitement actif par probiotiques versus placebo chez 39 enfants atteints de DA (Rosenfeldt et al., 2003)

Une revue de la littérature de 2013 a cependant conclu que la plupart des études scientifiques actuelles ne permettaient toujours pas d'affirmer que les probiotiques soulageaient les symptômes de la DA (225). Mais, ils ont tout de même observé des **améliorations au niveau de certains paramètres inflammatoires** et suggèrent que les probiotiques ont un **effet bénéfique en accompagnement des traitements de la DA**. Les probiotiques constituent donc une option dans le traitement de la DA dans l'attente de preuves concrètes sur leur réelle efficacité.

➤ Composition et efficacité des probiotiques

L'efficacité des probiotiques est **souche et dose-dépendante**. La **composition précise et optimale du probiotique n'est pas clairement définie**. Néanmoins, il semble que les souches *Lactobacillus* soient aujourd'hui les plus efficaces.

La plupart des chercheurs sont convaincus que la **diversité bactérienne est essentielle**. Il n'existe pas de bactérie dont l'efficacité est universelle et ainsi l'approche probiotique doit reposer sur l'administration conjointe de différentes souches.

➤ Conseil du pharmacien et produits disponibles

S'il le souhaite, le pharmacien peut donc conseiller des probiotiques dans la cadre de la DA, notamment de manière préventive. Ils sont totalement dépourvus d'effets secondaires et leur effet ne peut être que bénéfique. Pour une action optimale, les probiotiques doivent être administrés très précocement : on les proposera donc **pendant la grossesse et dès la naissance chez le nouveau-né à risque.**

Parmi les produits disponibles, nous pouvons citer :

- le Lactibiane Référence® (adultes) ou le Lactibiane Enfant® (gouttes ou sachets) des laboratoires Pileje qui se prennent par voie orale. Ces derniers contiennent un mélange de souches microbiotiques dosées à 10 milliards pour la forme adulte en gélule, 4 milliards pour les enfants (sachets) et 2 milliards pour les nourrissons (gouttes) : *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103 et *Streptococcus thermophilus* LA104 et le *Lactobacillus rhamnosus* LA801 (uniquement dans les formes sachets et gouttes) ;
- l'Ergyphilus Plus (laboratoire Nutergia) qui est composé de 4 souches dosées à 6 milliards par gélule : *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* ;
- l'Ergyphilus Enfants (sachets) qui associe 3 souches dosées à 3 milliards par sachet : *L. rhamnosus* GG, *L. fermentum* et *B. infantis*.

Voici quelques conseils pour la prise et le choix des probiotiques :

- prise **le matin à jeun** (au moins 15 minutes avant le petit déjeuner) avec un grand verre d'eau pour que les sucs digestifs ne détruisent pas les probiotiques ;
- la concentration en une prise journalière doit avoisiner les **10 milliards** de probiotiques **pour les adultes** et **4 milliards pour les enfants** ;
- pour le côté pratique : préférer les formes en gélules ou sachets qui sont stables à T° ambiante plutôt que celles qui se conservent au frigo ;
- choisir un laboratoire expert en micronutrition.

Les probiotiques représentent une **voie intéressante** car ils pourraient devenir un **véritable moyen de prévention de la DA**. D'ici quelques années, on devrait arriver à des recommandations basées sur des données plus solides. Aujourd'hui, **nous ne savons toujours pas quelles souches administrer (une souche ou plusieurs) et à quel moment** (pendant la grossesse, après la grossesse, pendant les 6 premiers mois de vie...) pour avoir la meilleure efficacité. Même si tout cela n'est pas encore élucidé, c'est un véritable espoir thérapeutique. **On peut s'attendre rapidement à de vrais progrès car la recherche est particulièrement active dans ce domaine.**

Conclusion

Complexe et multifactorielle, la DA est une dermatose chronique touchant essentiellement le jeune enfant. Elle impacte fortement sa qualité de vie et celle de ses parents notamment à cause d'un prurit invalidant.

Il s'agit d'un véritable problème de santé publique car l'incidence de cette pathologie a été multipliée par 2 ou 3 ces trente dernières années et la prévalence atteint aujourd'hui jusqu'à 25% des enfants en Europe du Nord. Face à l'explosion de cette pathologie en France, comme dans tous les pays industrialisés, les patients et les soignants sont souvent démunis en terme de prise en charge. Pour autant, les bases du traitement existent et sont proposées dans de nombreuses publications de consensus et recommandations. Le pharmacien d'officine a ainsi un rôle important à jouer dans l'éducation thérapeutique, le conseil associé aux traitements et l'accompagnement des patients ou des parents d'enfants atteints.

Au cours de cette thèse, plusieurs clés de voûte ont été mises en évidence pour permettre une diminution de la prévalence de cette pathologie et une amélioration de sa prise en charge :

- la découverte du rôle majeur de la filaggrine dans la physiopathologie de la DA ;
- l'utilisation optimale des DC, le traitement de référence, grâce à l'harmonisation du discours des pharmaciens au moment de la délivrance ;
- la place primordiale de l'application d'un émollient en prévention et en traitement de fond continu ;
- la piste « microbiotique » au cœur de toutes les recherches actuelles.

Le dysfonctionnement de la barrière cutanée tient une place prépondérante dans la pathogenèse de la DA. La physiopathologie a fait de grandes avancées avec la découverte d'une mutation codant pour le gène de la filaggrine, protéine clé de l'enveloppe cornée. Ces mutations seraient à l'origine d'anomalies constitutionnelles de la barrière cutanée et concerneraient 10 à 30% des patients atteints de DA. Ainsi, cette découverte a ouvert la voie vers une « thérapie de la barrière » afin de restituer une couche protectrice intacte.

L'arrivée des DC dans les années 1950 a révolutionné la prise en charge de la maladie car ils représentent un traitement local très efficace et sans risque. Cependant, beaucoup de patients et de professionnels de santé craignent encore aujourd'hui les DC. Cette corticophobie, présente chez 80% des parents d'enfants atopiques ou des adultes atteints, est à l'origine d'une sous-utilisation des DC et donc d'un grand nombre d'échecs thérapeutiques. Les pharmaciens sont au premier plan face à ces patients car ce sont eux qui dispensent le traitement et donnent l'essentiel des conseils avant que les soins ne soient prodigués. Ainsi, le manque d'homogénéité des discours venant des différents professionnels de santé peut renforcer la peur des dermocorticoïdes et nuire à l'observance. Pour remédier à cette disparité dans les messages délivrés, la réalisation d'une fiche sur la bonne utilisation des DC permettra aux pharmaciens d'améliorer l'adhésion thérapeutique du patient atopique à l'officine. Le but étant de délivrer un message efficace, concret et uniforme entre les dermatologues, les médecins et les pharmaciens. Le patient pourra ainsi aborder sereinement son traitement et le résultat thérapeutique n'en sera que meilleur.

L'utilisation d'émollients, en complément d'une hygiène douce, joue également un rôle essentiel dans la prise en charge de la DA. En effet, l'application d'un émollient de façon quotidienne chez les nouveau-nés à risque permettrait de diminuer par deux le risque de développer une DA. Ainsi, par un simple conseil auprès des mamans d'enfants à risque, le pharmacien pourrait contribuer à diminuer la prévalence de cette pathologie. Il participe également à l'éducation du patient car la majorité des atopiques n'en applique pas assez et 10% d'entre eux n'en utilisent pas du tout. Il est donc important de choisir avec lui la texture et la formulation qui lui conviennent le mieux. Le patient atopique sera alors plus observant si l'application est un moment agréable.

Enfin, ces dernières années connaissent un essor des travaux sur le microbiote, qui ont mis en évidence son implication dans la physiopathologie de certaines maladies inflammatoires dont la dermatite atopique. Grâce aux progrès réalisés, il est désormais possible de connaître les différentes communautés bactériennes à la surface de notre peau. Ces dernières sont en constante interaction avec notre organisme, ce qui est fondamental pour être en bonne santé. En effet, la diversité du microbiote cutané permet de maintenir une homéostasie qui est capitale pour l'équilibre de notre organisme. Chez l'atopique, les études ont prouvé qu'il existe un état de dysbiose, qui est accentué dans les zones lésées et les zones « bastions ». Ce déséquilibre profite au *S. aureus* qui colonise en permanence la peau des atopiques. Ces

nouvelles données ont permis d'aborder de nouvelles approches concernant le traitement de la DA, comme l'application de topiques contenant des bactéries non pathogènes.

En matière de microbiote intestinal, la DA peut aussi être considérée comme un état de dysbiose, les recherches visent donc à rétablir une symbiose pour espacer ou diminuer l'intensité des poussées de DA. La supplémentation en probiotiques de la mère pendant la grossesse et du nourrisson semble être une mesure de prévention dont l'efficacité est fortement probable.

Ainsi, l'implication du microbiote dans la genèse de nombreuses maladies dont la dermatite atopique reste partiellement un mystère que les études en cours et à venir auront en charge d'éclaircir. La possibilité de moduler ce microbiote par l'administration de probiotiques, de prébiotiques ou de synbiotiques est un champ d'intervention porteur d'espoir.

D'autres nouveautés thérapeutiques plus ciblées semblent prometteuses. Aux Etats-Unis, le laboratoire Pfizer vient de recevoir l'autorisation de la FDA pour la commercialisation d'Eucrisa®, un topique à 2% de crisaborole, indiqué dans les DA légères à modérées à partir de l'âge de 2 ans. Il s'agit d'un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 4 qui diminuerait la production de cytokines pro-inflammatoires à l'origine des symptômes de la DA. De plus, les premières thérapies ciblées émergent dans le traitement de la DA de l'adulte. Le dupilumab, un anti-IL-4/IL-13, est actuellement en ATU et pourrait bien être la première thérapie ciblée efficace dans la DA. Ainsi, en visant précisément les mécanismes à l'origine du prurit, ces nouvelles thérapies représentent une perspective thérapeutique encourageante.

Bibliographie

1. Bolzinger M-A, Cambazard F, Consoli S, Lamirand M, Vuitton DA. La dermatite atopique: savoirs et expérience. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine): Arnette; 2006.
2. Roguedas-Contios A-M, Lorette G. Dermatite atopique. Rueil-Malmaison (Hauts-de-Seine): Doin; 2007. 63 p.
3. Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies. *PloS One*. 2012;7(7):e39803.
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet Lond Engl*. 2006 Aug 26;368(9537):733–43.
5. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1132–8.
6. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 2011 Apr;24(2):84–102.
7. Dereure O. Microbiome cutané et dermatite atopique: un second génome?. *Thérapeutiques en dermato-vénérologie*. 2014 Nov Cahier 1;237 :49-51.
8. Launay F, Stalder J-F, Derbre S. La dermatite atopique : quelques généralités. *Actual Pharm*. 2014 Mar;53(534):1–3.
9. Hata M, Tokura Y, Takigawa M, Sato M, Shioya Y, Fujikura Y, et al. Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2002 Nov;82(11):1451–61.

10. Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2007 Jan;127(1):129–34.
11. Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM, Bos JD, Kezić S. Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol*. 2006 Jul;155(1):104–9.
12. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WHI, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):930–935.e1.
13. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, Stevenson MD, Lucky AW, Sheth AP, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Mar;121(3):725–730.e2.
14. Hon KE, Wong KY, Leung T-F, Chow C-M, Ng P-C. Comparison of skin hydration evaluation sites and correlations among skin hydration, transepidermal water loss, SCORAD index, Nottingham Eczema Severity Score, and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):45–50.
15. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):214–9.
16. Audigier V, Shisha A, Jullien D. [Genetics of skin barrier impairment in atopic dermatitis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Jan;135(1):34–7.
17. Brown SJ, McLean WHI. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol*. 2012 Mar;132(3 Pt 2):751–62.
18. Dereure O. Filaggrine et génodermatoses : implications dans l'ichtyose vulgaire et dans la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2007 Apr;134(4):416.
19. Stalder J-F. [What's new in pediatric dermatology?]. *Ann Dermatol Venereol*. 2007 Dec;134 Suppl 1:8S36-52.

20. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;40(7):965–72.
21. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder J-F. S. Barbarot, H. Aubert, C. Bernier, J.-F. Stalder. Dermatite atopique. *EMC - Dermatologie* 2016;11(3):1-20 [Article 98-150-A-10]. 2016 May 16;
22. Lacour J-P. [Skin microbiota and atopic dermatitis: toward new therapeutic options?]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 Jan;142 Suppl 1:S18-22.
23. Irvine AD, McLean WHI, Leung DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1315–27.
24. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):441–6.
25. Böhme M, Söderhäll C, Kull I, Bergström A, van Hage M, Wahlgren C-F. Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):1153–5.
26. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Jun;129(6):1538–1546.e6.
27. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):1031–1039.e1.
28. van den Oord RAHM, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Jul 9;339:b2433.
29. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Fayon M, Roul S, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*. 2008 Feb;63(2):205–10.

30. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):661–7.
31. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3 Suppl 2):R7–12.
32. Moniaga CS, Kabashima K. Filaggrin in atopic dermatitis: flaky tail mice as a novel model for developing drug targets in atopic dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011 Dec;10(6):477–85.
33. Segre JA. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. *J Clin Invest*. 2006 May;116(5):1150–8.
34. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):773-786-7.
35. Wüthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica*. 1989;178(1):51–3.
36. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2):252–62.
37. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1483–94.
38. Carpentier O, Catteau B, Staumont-Sallé D, Thomas P. L'eczéma: de la clinique à la thérapeutique. Paris: Éditions Med'com; 2014. 143 p.
39. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. 2016 Feb;37(2):91–9.
40. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does “autoreactivity” play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1209–1215.e2.
41. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H. The biology of thymic

- stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2013;66:129–55.
42. Wilson SR, Thé L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013 Oct 10;155(2):285–95.
43. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 2011 Aug 14;477(7363):229–33.
44. Wen H-J, Chen P-C, Chiang T-L, Lin S-J, Chuang Y-L, Guo Y-L. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161(5):1166–72.
45. Rybojad M. [Atopic dermatitis]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2012 Aug;19(8):882–5.
46. Saurat J-H, Lachapelle J-M, Lipsker D, Thomas L. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* Issy-les-Moulineaux: Masson; 2009.
47. Catteau B. Dermatite atopique : épidémiologie et données cliniques actuelles. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2002 Jun;42(4):373–7.
48. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet Lond Engl.* 1998 Apr 25;351(9111):1225–32.
49. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Jan;30(1):35–9.
50. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2000 Oct;25(7):522–9.
51. Harris JM, Cullinan P, Williams HC, Mills P, Moffat S, White C, et al. Environmental associations with eczema in early life. *Br J Dermatol.* 2001 Apr;144(4):795–802.

52. Sherriff A, Golding J, Alspac Study Team. Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infants. *Arch Dis Child*. 2002 Jul;87(1):26–9.
53. Annesi-Maesano I, Moreau D, Caillaud D, Lavaud F, Le Moullec Y, Taytard A, et al. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir Med*. 2007 Aug;101(8):1721–9.
54. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):815.
55. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 15;177(12):1331–7.
56. Lee Y-L, Su H-J, Sheu H-M, Yu H-S, Guo YL. Traffic-related air pollution, climate, and prevalence of eczema in Taiwanese school children. *J Invest Dermatol*. 2008 Oct;128(10):2412–20.
57. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989 Nov 18;299(6710):1259–60.
58. Charpin D, Gouitaa M. Milieu rural et atopie ou pour prévenir l’allergie, faut-il transporter les villes à la campagne ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2001 Apr;41(3):257–61.
59. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl*. 2001 Oct 6;358(9288):1129–33.
60. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000 Aug 24;343(8):538–43.
61. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 1;167(9):1239–43.

62. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *BMJ*. 2004 May 22;328(7450):1223.
63. Majkowska-Wojciechowska B, Pełka J, Korzon L, Kozłowska A, Kaczała M, Jarzebska M, et al. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children. *Allergy*. 2007 Sep;62(9):1044–50.
64. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2010 May;162(5):964–73.
65. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*. 2011;41:1–34.
66. Xu F, Yan S, Li F, Cai M, Chai W, Wu M, et al. Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PloS One*. 2012;7(5):e36174.
67. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):911–20.
68. Heinrich J, Popescu MA, Wjst M, Goldstein IF, Wichmann HE. Atopy in children and parental social class. *Am J Public Health*. 1998 Sep;88(9):1319–24.
69. Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *BMJ*. 1994 Apr 30;308(6937):1132–5.
70. Krämer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schäfer T, Gostomzyk J, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol*. 2004 Jan;150(1):111–8.
71. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb;113(2):307–14.
72. Epstein TG, Bernstein DI, Levin L, Khurana Hershey GK, Ryan PH, Reponen T, et al.

- Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):265-271-5.
73. Pelucchi C, Galeone C, Bach J-F, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):616–622.e7.
74. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L, Flohr C. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):983–91.
75. Dom S, Droste JHJ, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;40(9):1378–87.
76. Ellwood P, Asher MI, García-Marcos L, Williams H, Keil U, Robertson C, et al. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):351–60.
77. Mitchell EA, Beasley R, Björkstén B, Crane J, García-Marcos L, Keil U, et al. The association between BMI, vigorous physical activity and television viewing and the risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: ISAAC Phase Three. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2013 Jan;43(1):73–84.
78. Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J*. 2001 Mar;17(3):436–43.
79. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994 Sep;131(3):383–96.
80. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl*. 2016 Mar

12;387(10023):1109–22.

81. Aubert H, Bernier C, Debons M, Chavigny J-M, Barbarot S, Stalder J-F. La dermatite atopique chez l'enfant. *Rev Prat*. 2013 Nov;63:1271–81.
82. Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, Tsuboi R, Nishikawa A. Quantitative analysis of cutaneous malassezia in atopic dermatitis patients using real-time PCR. *Microbiol Immunol*. 2006;50(7):549–52.
83. Clere N. Le rôle du pharmacien auprès du patient atopique. *Actual Pharm*. 2015 Apr;54(545):41–3.
84. Barnetson RSC, Rogers M. Childhood atopic eczema. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1376–9.
85. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000 Mar;55(3):240–5.
86. Just J. De la dermatite atopique à l'asthme. *Rev Fr Allergol*. 2011 Nov;51(7):629–32.
87. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2011 Jan;164(1):228.
88. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):260–9, 269-7.
89. Carmi E, Defossez-Tribout C, Ganry O, Cene S, Tramier B, Milazzo S, et al. Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(6):515–7.
90. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol*. 2001 Jan;144(1):104–10.
91. Chamlin SL, Cella D, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Lai J-S, et al. Development of the Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: initial validation of a quality-of-life

- measure for young children with atopic dermatitis and their families. *J Invest Dermatol*. 2005 Dec;125(6):1106–11.
92. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994 May;19(3):210–6.
93. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol*. 1998 Jan;138(1):107–13.
94. Bair B, Dodd J, Heidelberg K, Krach K. Cataracts in Atopic Dermatitis: A Case Presentation and Review of the Literature. *Arch Dermatol*. 2011 May 16;147(5):585.
95. Faure S. Dermocorticoïdes. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014 Jun;53(537):53-56.
96. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol*. 1998 Feb;138(2):293–6.
97. Leloup P, Stalder J-F, Barbarot S. Outpatient Home-based Wet Wrap Dressings with Topical Steroids with Children with Severe Recalcitrant Atopic Dermatitis: A Feasibility Pilot Study. *Pediatr Dermatol*. 2015 Aug;32(4):e177-178.
98. Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L. A randomised study of “wet wraps” versus conventional treatment for atopic eczema. *Arch Dis Child*. 2006 Feb;91(2):164–8.
99. Dabade TS, Davis DMR, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jul;67(1):100–6.
100. Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Feb;28(1):52–6.
101. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2011 Oct;64(1):1–6.

102. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol*. 2011 Sep;165(3):465–73.
103. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Nov;19(7):614–8.
104. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1997 Aug;14(4):321–4.
105. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatol Basel Switz*. 2007;214(1):61–7.
106. Tiplica GS, Barbarot S, Boralevi F. L'usage d'un émollient associant glycérol, vaseline et huile de paraffine diminue la fréquence des poussées de dermatite atopique et réduit le recours aux dermocorticoïdes. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2015 Dec;142(12):S538.
107. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2):198–208.
108. Wirén K, Nohlgård C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, et al. Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Nov;23(11):1267–72.
109. Gelmetti C, Boralevi F, Seité S, Grimalt R, Humbert P, Luger T, et al. Quality of life of parents living with a child suffering from atopic dermatitis before and after a 3-month treatment with an emollient. *Pediatr Dermatol*. 2012 Dec;29(6):714–8.
110. Stalder J-F, Boisson S, Coutanceau C. Évaluation de la corrélation entre PO-SCORAD

- et échelles de qualité de vie. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2011 Dec;138(12):A238.
111. Flohr C, Mann J. New approaches to the prevention of childhood atopic dermatitis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):56–61.
 112. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012 Aug;26(8):1045–60.
 113. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012 Sep;26(9):1176–93.
 114. Waton J, Barbaud A. Place des émoullients dans la prise en charge de la dermatite atopique. *Rev Fr Allergol*. 2016 Apr;56(3):151–2.
 115. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2005 Sep;141(9):1123–7.
 116. Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E, Arellano FM. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010 Nov;163(5):1036–43.
 117. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):429–38.
 118. Flohr C, Irvine AD. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):774–774.e6.
 119. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):327–49.
 120. Védie A-L, Ezzedine K, Amazan E, Boralevi F, Milpied B, Taïeb A, et al. Long-term Use of Systemic Treatments for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults: A

- Monocentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 2016 Aug 23;96(6):802–6.
121. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2007 May;21(5):606–19.
 122. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol.* 2014 Aug;53(8):1037–41.
 123. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;128(2):353–9.
 124. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 Sep 30;
 125. Blakely K, Gooderham M, Papp K. Dupilumab, A Monoclonal Antibody for Atopic Dermatitis: A Review of Current Literature. *Skin Ther Lett.* 2016 Mar;21(2):1–5.
 126. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):395–9.
 127. Fukuyama T, Ehling S, Cook E, Bäumer W. Topically Administered Janus-Kinase Inhibitors Tofacitinib and Oclacitinib Display Impressive Antipruritic and Anti-Inflammatory Responses in a Model of Allergic Dermatitis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015 Sep;354(3):394–405.
 128. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet Lond Engl.* 2001 Sep 29;358(9287):1042–5.
 129. Paul C, Garat H. [Cyclosporine]. *Ann Dermatol Venereol.* 2011 Dec;138(12):836–8.
 130. Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R, Oien T. Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2010 Sep;163(3):616–23.

131. Huurre A, Laitinen K, Rautava S, Korkeamäki M, Isolauri E. Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2008 Aug;38(8):1342–8.
132. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann H-E, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Mar;119(3):718–25.
133. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;(4):CD003664.
134. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, et al. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan;127(1):179–185, 185.e1.
135. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WHI, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):818–23.
136. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct;134(4):824–830.e6.
137. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD006475.
138. Snijders BEP, Thijs C, Kummeling I, Penders J, van den Brandt PA. Breastfeeding and infant eczema in the first year of life in the KOALA birth cohort study: a risk period-specific analysis. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e137-141.
139. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2005 May;16(3):201–8.

140. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC, et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol*. 2011 Dec;165(6):1280–9.
141. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2006 Aug;17(5):329–36.
142. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D’Angelo V, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000 Aug;143(2):379–84.
143. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, von Berg A, Brockow I, Grübl A, et al. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr*. 2007 Oct;151(4):352–8.
144. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e44-52.
145. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BEP, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):e225-231.
146. Kummeling I, Thijs C, Stelma F, Huber M, van den Brandt PA, Dagnelie PC. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus, and *Haemophilus influenzae* type b vaccinations and risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007 Feb;119(2):e367-373.
147. Thomas KS, Dean T, O’Leary C, Sach TH, Koller K, Frost A, et al. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med*. 2011 Feb 15;8(2):e1000395.

148. Misery L. [Atopic dermatitis and psychological factors]. *Ann Dermatol Venereol*. 2005 Jan;132 Spec No 1:1S112-115.
149. Lasek A, Danigo A, Beudin C, Castelain M-C, Modiano P. Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique de la dermatite atopique chez 152 enfants. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2012 Dec;139(12):B118.
150. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ*. 2006 Apr 22;332(7547):933–8.
151. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*. 2011 Oct;165(4):808–14.
152. Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H, Le Rhun A, Leux C, Mazereeuw-Hautier J, et al. TOPICOP©: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PloS One*. 2013;8(10):e76493.
153. Chanteau S, Voisine M, Pheulpin M, Chapalain V, Ionescu MA, Bourgeois-Clavier M. Impact de la crénothérapie sur le SCORAD et la qualité de vie chez 165 patients atopiques. *Ann Dermatol Vénérologie*. 2014 Dec;141(12):S426.
154. Ma C, Sivamani RK. Acupuncture as a Treatment Modality in Dermatology: A Systematic Review. *J Altern Complement Med N Y N*. 2015 Sep;21(9):520–9.
155. Tan HY, Lenon GB, Zhang AL, Xue CC. Efficacy of acupuncture in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Oct;40(7):711-715-716.
156. Pfab F, Schalock PC, Napadow V, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Ring J. Acupuncture for allergic disease therapy--the current state of evidence. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014 Jul;10(7):831–41.
157. Vieira BL, Lim NR, Lohman ME, Lio PA. Complementary and Alternative Medicine for Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Jul 7;

158. Itamura R, Hosoya R. Homeopathic treatment of Japanese patients with intractable atopic dermatitis. *Homeopathy J Fac Homeopathy*. 2003 Apr;92(2):108–14.
159. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD005205.
160. Hacard F, Nosbaum A, Huynh V-A, Nicolas J-F, Bérard F. [Diversity of cutaneous bacteria decreases inflammation]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015 Jan;142 Suppl 1:S13-17.
161. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59–65.
162. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jul;69(1):143–55.
163. Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, et al. A diversity profile of the human skin microbiota. *Genome Res*. 2008 Jul;18(7):1043–50.
164. NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res*. 2009 Dec;19(12):2317–23.
165. Capone KA, Dowd SE, Stamatas GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011 Oct;131(10):2026–32.
166. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):804–10.
167. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):207–14.
168. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Apr;9(4):244–53.
169. Mokni M, Del Giudice P, Dupin N. *Dermatologie infectieuse*. 2014.
170. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The

- interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May;129(5):1204–8.
171. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science*. 2012 Aug 31;337(6098):1115–9.
 172. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, Leichtle A, Yang Y, Cogen AL, et al. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med*. 2009 Dec;15(12):1377–82.
 173. Volz T, Skabytska Y, Guenova E, Chen K-M, Frick J-S, Kirschning CJ, et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol*. 2014 Jan;134(1):96–104.
 174. Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol*. 2013 Dec;21(12):660–8.
 175. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012 May;22(5):850–9.
 176. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, Fallon PG, McLean WHI, Murray D, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep 5;
 177. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8334–9.
 178. Ong PY, Leung DYM. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug;30(3):309–21.
 179. Brauweiler AM, Goleva E, Leung DYM. Th2 cytokines increase *Staphylococcus aureus* alpha toxin-induced keratinocyte death through the signal transducer and activator of

- transcription 6 (STAT6). *J Invest Dermatol*. 2014 Aug;134(8):2114–21.
180. Harder J, Dressel S, Wittersheim M, Cordes J, Meyer-Hoffert U, Mrowietz U, et al. Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury. *J Invest Dermatol*. 2010 May;130(5):1355–64.
181. Mallbris L, Carlén L, Wei T, Heilborn J, Nilsson MF, Granath F, et al. Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2010 May;19(5):442–9.
182. Schröder J-M. Antimicrobial peptides in healthy skin and atopic dermatitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2011 Mar;60(1):17–24.
183. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002 Oct 10;347(15):1151–60.
184. Kuo I-H, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):266–78.
185. van Drongelen V, Haisma EM, Out-Luiting JJ, Nibbering PH, El Ghalbzouri A. Reduced filaggrin expression is accompanied by increased *Staphylococcus aureus* colonization of epidermal skin models. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2014 Dec;44(12):1515–24.
186. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;126(6):1184–1190.e3.
187. Vávrová K, Henkes D, Strüver K, Sochorová M, Skolová B, Witting MY, et al. Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J Invest Dermatol*. 2014 Mar;134(3):746–53.
188. Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clin Mol Allergy CMA*. 2016;14:2.

189. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):680–7.
190. Huang JT, Abrams M, Tloutan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e808-814.
191. Huang JT, Rademaker A, Paller AS. Dilute bleach baths for *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis to decrease disease severity. *Arch Dermatol*. 2011 Feb;147(2):246–7.
192. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P. Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994 Oct;131(4):536–40.
193. Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol*. 1988 Aug;119(2):189–98.
194. Hung S-H, Lin Y-T, Chu C-Y, Lee C-C, Liang T-C, Yang Y-H, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2007 Jan;98(1):51–6.
195. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116–32.
196. Conférence de consensus : Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2005 Jun;45(4):335–46.
197. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study.

- Br J Dermatol. 2008 Dec;159(6):1357–63.
198. Nakatsuji T, Gallo RL. Dermatological therapy by topical application of non-pathogenic bacteria. *J Invest Dermatol.* 2014 Jan;134(1):11–4.
 199. Mahe YF, Perez M-J, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:191–6.
 200. Aries M-F, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, Delga H, Caruana A, Lévêque M, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:421–34.
 201. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007 May;56(5):661–7.
 202. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* 2012 Nov;23(7):674–81.
 203. Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jan;107(1):129–34.
 204. Spasova DS, Surh CD. Blowing on Embers: Commensal Microbiota and Our Immune System. *Front Immunol [Internet].* 2014 Jul 28 [cited 2016 Nov 23];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112811/>
 205. Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest.* 2014 Oct;124(10):4162–5.
 206. Inoue Y, Shimojo N. Microbiome/microbiota and allergies. *Semin Immunopathol.* 2015 Jan;37(1):57–64.

207. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H. Effect of barrier microbes on organ-based inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Jun;131(6):1465–78.
208. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):434–40, 440-2.
209. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):601–607.e8.
210. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jan;121(1):129–34.
211. Song H, Yoo Y, Hwang J, Na Y-C, Kim HS. *Faecalibacterium prausnitzii* subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Mar;137(3):852–60.
212. Nylund L, Nermes M, Isolauri E, Salminen S, de Vos WM, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):241–4.
213. Foolad N, Brezinski EA, Chase EP, Armstrong AW. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013 Mar;149(3):350–5.
214. Foolad N, Armstrong AW. Prebiotics and probiotics: the prevention and reduction in severity of atopic dermatitis in children. *Benef Microbes*. 2014 Jun;5(2):151–60.
215. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J-F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass*. 2012 May;23(3):402–14.
216. Doege K, Grajecki D, Zyriax B-C, Detinkina E, Zu Eulenburg C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood--a meta-analysis. *Br J Nutr*. 2012 Jan;107(1):1–6.

217. Elazab N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Quizon A, Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e666-676.
218. Panduru M, Panduru NM, Sălăvăstru CM, Tiplica G-S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015 Feb;29(2):232–42.
219. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2003 May 31;361(9372):1869–71.
220. Rather IA, Bajpai VK, Kumar S, Lim J, Paek WK, Park Y-H. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Front Microbiol*. 2016;7:507.
221. Kim S-O, Ah Y-M, Yu YM, Choi KH, Shin W-G, Lee J-Y. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2014 Aug;113(2):217–26.
222. Lin R-J, Qiu L-H, Guan R-Z, Hu S-J, Liu Y-Y, Wang G-J. Protective effect of probiotics in the treatment of infantile eczema. *Exp Ther Med*. 2015 May;9(5):1593–6.
223. Tang MLK. Probiotics and prebiotics: immunological and clinical effects in allergic disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Paediatr Programme*. 2009;64:219-235-238, 251–7.
224. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Feb;111(2):389–95.
225. da Costa Baptista IP, Accioly E, de Carvalho Padilha P. Effect of the use of probiotics in the treatment of children with atopic dermatitis; a literature review. *Nutr Hosp*. 2013 Feb;28(1):16–26.

DUSAUSOY Pauline

Harmonisation de la délivrance des dermocorticoïdes dans la dermatite atopique et nouvelles perspectives thérapeutiques grâce au microbiome

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne - 2017

Mots-clés : dermatite atopique ; dermocorticoïdes ; corticophobie ; éducation thérapeutique ; émollient ; pharmacien ; microbiome ; probiotiques

RÉSUMÉ

Complexe et multifactorielle, la dermatite atopique est une dermatose inflammatoire chronique dont la prévalence ne cesse d'augmenter en France et dans les pays industrialisés. Les bases du traitement reposent sur l'utilisation concomitante de dermocorticoïdes en phase de poussée et d'émollients de façon continue. Cependant, les échecs thérapeutiques sont très nombreux, principalement en raison d'une corticophobie à l'origine d'une sous-utilisation des dermocorticoïdes. Ainsi, la prise en charge de la dermatite atopique reste un challenge important qui nécessite une meilleure collaboration du dermatologue, du médecin généraliste et du pharmacien. En effet, la multiplicité des discours venant des soignants complique l'adhésion thérapeutique du patient. Dans cet objectif, la réalisation d'une fiche d'aide à la délivrance des dermocorticoïdes permettra aux pharmaciens d'avoir un message efficace, concret et uniforme.

En parallèle, les récents progrès des techniques de biologie moléculaire ont permis d'analyser le microbiote et de souligner son rôle prépondérant dans l'équilibre de notre organisme et le développement de certaines maladies inflammatoires comme la dermatite atopique. Ainsi, le déséquilibre du microbiome occupe une place centrale dans la physiopathologie de la dermatite atopique. Cette thèse fait le point sur les différents acquis. La possibilité de rétablir la dysbiose par l'application de topiques ou par l'administration de probiotiques est un champ d'intervention porteur d'espoir.

Keywords : atopic dermatitis ; dermocorticoid ; corticophobia ; therapeutic education ; emollient ; pharmacist ; microbiome ; probiotics

SUMMARY

Complex and multifactorial, atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease growing in prevalence in France and industrialized country. Mainstays of treatments are based on the concomitant use of dermocorticoids during eczema flares-up and emollient on an ongoing basis. However, therapeutic failures are numerous mainly because of corticophobia, the actual source of an underutilization of the dermocorticoids. Thus, the atopic dermatitis management remains a significant challenge requiring a better collaboration among the dermatologist, the general practitioner and the pharmacist. Indeed, the multiple healthcare professional discourses complicate the adherence of the patient to therapy. For that purpose, the preparation of a dispensing form to deliver dermocorticoids will enable pharmacist to have an effective, concrete and uniform message.

Meanwhile, the recent molecular biology technical progresses have made the microbiota analysis possible, and have emphasized its leading role in the balance of our organism and the development of certain inflammatory diseases such as atopic dermatitis. Thus, the microbiome disequilibrium occupies a central place in the physiopathology of atopic dermatitis. This thesis reviews the different achievements in this regard. The possibility of reestablishing the dysbiosis by the application of topical, or by the probiotic administration, is a field of intervention bearing hope.

JURY :

Présidente et directrice de thèse : Madame le Professeur Sylvie BALTORA

Membres : Madame le Docteur CARMi Esther, dermatologue

Madame le Docteur DILLIES Anne-Sophie, dermatologue

Monsieur le Docteur HOUSIEAUX Éric, pharmacien titulaire