



HAL
open science

Dermatite atopique et dépression : revue de la littérature et méta-analyse des données de prévalence

Ludovic Locatelli

► **To cite this version:**

Ludovic Locatelli. Dermatite atopique et dépression : revue de la littérature et méta-analyse des données de prévalence. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03256452

HAL Id: dumas-03256452

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03256452>

Submitted on 10 Jun 2021

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

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



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LOCATELLI Ludovic

Présentée et soutenue publiquement le 10 septembre 2020

**DERMATITE ATOPIQUE ET DÉPRESSION :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSE
DES DONNÉES DE PRÉVALENCE**

Directrice de thèse et Présidente du jury :

Madame JALENQUES Isabelle, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur BROUSSE Georges, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame LAURON Sophie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, service de psycho-oncologie



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

LOCATELLI Ludovic

Présentée et soutenue publiquement le 10 septembre 2020

**DERMATITE ATOPIQUE ET DÉPRESSION :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSE
DES DONNÉES DE PRÉVALENCE**

Directrice de thèse et Présidente du jury :

Madame JALENQUES Isabelle, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur BROUSSE Georges, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur D'INCAN Michel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame LAURON Sophie, Docteur, CHU de Clermont-Ferrand, service de psycho-oncologie



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



<p>UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES</p>
--

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean- René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation
	Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique

M. BOIRIE Yves
 M. CLAVELOU Pierre
 M. DUBRAY Claude
 M. GILAIN Laurent
 M. LEMAIRE Jean-Jacques
 M. CAMILLERI Lionel
 M. DAPOIGNY Michel
 M. LLORCA Pierre-Michel
 M. PEZET Denis
 M. SOUWEINE Bertrand
 M. BOISGARD Stéphane
 Mme DUCLOS Martine
 M. SCHMIDT Jeannot
 M. BERGER Marc
 M. GARCIER Jean-Marc
 M. ROSSET Eugénio
 M. SOUBRIER Martin

Nutrition Humaine
 Neurologie
 Pharmacologie Clinique
 O.R.L.
 Neurochirurgie
 Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Psychiatrie d'Adultes
 Chirurgie Digestive
 Réanimation Médicale
 Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
 Physiologie
 Thérapeutique
 Hématologie
 Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
 Chirurgie Vasculaire
 Rhumatologie

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M. CAILLAUD Denis
 M. VERRELLE Pierre
 M. CITRON Bernard
 M. D'INCAN Michel
 Mme JALENQUES Isabelle
 Mlle BARTHELEMY Isabelle
 M. GERBAUD Laurent

 M. TAUVERON Igor
 M. MOM Thierry
 M. RICHARD Ruddy
 M. RUIVARD Marc
 M. SAPIN Vincent
 M. BAY Jacques-Olivier
 M. COUDEYRE Emmanuel
 Mme GODFRAIND Catherine
 M. ABERGEL Armando
 M. LAURICHESSE Henri
 M. TOURNILHAC Olivier
 M. CHIAMBARETTA Frédéric
 M. FILAIRE Marc

 M. GALLOT Denis
 M. GUY Laurent
 M. TRAORE Ousmane
 M. ANDRE Marc
 M. BONNET Richard
 M. CACHIN Florent
 M. COSTES Frédéric

Pneumo-phtisiologie
 Radiothérapie option Clinique
 Cardiologie et Maladies Vasculaires
 Dermatologie -Vénérologie
 Psychiatrie d'Adultes
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Epidémiologie, Economie de la Santé
 et Prévention
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Physiologie
 Médecine Interne
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Cancérologie
 Médecine Physique et de Réadaptation
 Anatomie et Cytologie Pathologiques
 Hépatologie
 Maladies Infectieuses et Tropicales
 Hématologie
 Ophtalmologie
 Anatomie – Chirurgie Thoracique et
 Cardio-Vasculaire
 Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Hygiène Hospitalière
 Médecine Interne
 Bactériologie, Virologie
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Physiologie

M. FUTIER Emmanuel
Mme HENG Anne-Elisabeth
M. MOTREFF Pascal
Mme PICKERING Gisèle
M. RABISCHONG Benoît

Anesthésiologie-Réanimation
Néphrologie
Cardiologie
Pharmacologie Clinique
Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle
M. FAICT Thierry
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna
M. TCHIRKOV Andréï
M. CORNELIS François
M. DESCAMPS Stéphane
M. POMEL Christophe
M. CANAVESE Federico
M. LESENS Olivier
M. AUTHIER Nicolas
M. BROUSSE Georges
M. BUC Emmanuel
M. CHABROT Pascal
M. LAUTRETTE Alexandre
M. AZARNOUSH Kasra
Mme BRUGNON Florence

Mme HENQUELL Cécile
M. ESCHALIER Romain
M. MERLIN Etienne
Mme TOURNADRE Anne
M. DURANDO Xavier
M. DUTHEIL Frédéric
Mme FANTINI Maria Livia
M. SAKKA Laurent
M. BOURDEL Nicolas
M. GUIEZE Romain
M. POINCLOUX Laurent
M. SOUTEYRAND Géraud
M. EVRARD Bertrand
M. POIRIER Philippe

Biochimie et Biologie Moléculaire
Médecine Légale et Droit de la Santé
Pédiatrie
Cytologie et Histologie
Génétique
Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Cancérologie – Chirurgie Générale
Chirurgie Infantile
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pharmacologie Médicale
Psychiatrie Adultes/Addictologie
Chirurgie Digestive
Radiologie et Imagerie Médicale
Néphrologie Réanimation Médicale
Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Biologie et Médecine du Développement et
de la Reproduction
Bactériologie Virologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Cancérologie
Médecine et Santé au Travail
Neurologie
Anatomie – Neurochirurgie
Gynécologie-Obstétrique
Hématologie
Gastroentérologie
Cardiologie
Immunologie
Parasitologie et Mycologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne
M. VORILHON Philippe

Médecine Générale
Nutrition Humaine
Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît
M. TANGUY Gilles

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mle GOUMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mle MIRAND Audrey
M. OUCHCHANE Lemlih

M. LIBERT Frédéric
Mle COSTE Karen
Mle AUMERAN Claire
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien
M. BUISSON Anthony

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Hygiène Hospitalière
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie
Gastroentérologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie – Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

A NOTRE PRÉSIDENTE DE JURY

Madame le Professeur Isabelle JALENQUES

Service de Psychiatrie de l'Adulte A, CHU de Clermont-Ferrand

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous avons eu le privilège de bénéficier de la qualité de votre enseignement qui a été particulièrement enrichissant, tout au long de notre internat. Nous vous sommes reconnaissants pour votre disponibilité, ainsi que votre bienveillance. Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre très sincère et profond respect.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur Georges BROUSSE

Service de Psychiatrie de l'Adulte B, CHU de Clermont-Ferrand

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de thèse. Nous avons pu bénéficier durant notre internat de votre enseignement empreint de passion, ainsi que de votre disponibilité durant un compagnonnage chaleureux. Nous vous témoignons ici notre sincère et profond respect.

Monsieur le Professeur Michel D'INCAN

Service de Dermatologie, CHU de Clermont-Ferrand

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de faire partie de notre jury de thèse et d'accepter de juger notre travail. Nous vous sommes reconnaissants de votre implication pour que cette thèse puisse avoir lieu. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de toute notre considération.

Madame le Docteur Sophie LAURON

Service de Psychiatrie de l'Adulte A, CHU de Clermont-Ferrand

Nous sommes heureux de vous compter parmi les membres de notre jury. Nous vous remercions pour votre écoute, votre soutien, votre disponibilité, vos précieux conseils et votre bienveillance, pour l'encadrement de ce travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre immense gratitude.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

À **Marjorie**, mon amour, tu illumines chaque journée que je passe à tes côtés, merci pour ton soutien, ton aide précieuse et ton amour sans faille. Je suis si heureux d'être entré dans ta vie et dans ta grande et belle famille, et imaginer ce que sera la nôtre me comble de bonheur et me donne des ailes. Nous volerons toujours ensemble. Je t'aime ♥

À **Toi** notre petite fille chérie que nous attendons tant, plus que quelques mois avant que nous te rencontrions... ta maman et moi t'aimons déjà très fort ! ♥

À **mes parents**, je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi depuis le jour où j'ai pointé le bout de mon nez, je ne pourrais détailler tant je vous suis redevable de tout, merci infiniment. Je vous aime très fort.

À **mes beaux-parents Jacques et Christine**, que j'apprécie beaucoup, merci pour votre accueil et tout ce que vous faites pour nous, vous allez être des papi et mamie géniaux. Et bien sûr **Alex** qui sera une super tatie !

À **ma sœur**, tu as toujours été là pour moi, tu es la meilleure des sœurs. Je t'admire et je suis fier d'être le tonton Lulu de tes si beaux enfants Capucine et Arthur.

À **mon frère**, toutes nos années passées côte à côte m'ont construit et ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui, et de toi ce que tu es désormais, et je suis très fier de toi.

À **ma mamie Danielle et mon papi Jacky**, merci pour toutes ces belles vacances enrichissantes, votre amour, votre générosité et votre dévouement à tous égards pour nous, depuis toujours. Petit Loup.

À **ma tantine chérie et mes cousines**, merci pour votre soutien, et tous ces bons moments passés ensemble.

À **ma Nanie Jacqueline et mon papi Simon**, merci pour votre aide, votre tendresse, votre écoute et votre bienveillance, vos précieux encouragements et la richesse de votre transmission.

À **tonton Julien** et sa belle petite famille.

À **ma Nicou** d'amour, merci pour tout, ta bonne humeur et ton dévouement sans limite pour nous.

À **Mag et Lolo**, mes meilleurs amis depuis et pour toujours, pour tout ce que vous m'apportez depuis maintenant plus d'un quart de siècle, notre complicité, votre générosité, nos folies, nos rires et nos fous-rires. Vous avez fait et feriez tellement pour moi, je vous aime tous les trois d'une manière indescriptible, de tout mon cœur.

À **Élodie**, à nos rigolades et nos 400 coups, tu as égayé mon externat, merci pour la bonne ambiance et toutes nos anecdotes improbables, quel binôme de choc nous fûmes !

À **Camille**, merci pour ton soutien au cours de notre internat qui s'est déroulé sur le même fil !

À **la Delph**, merci pour ta fraîcheur, et bien sûr ton talent d'entremetteuse ;))

À **mes co internes**, Jérem, Elena, Manu, Floriane, Bertrand, Christophe, Claver, Isaure et tous les autres.

À **l'équipe de l'ANPAA**, merci pour le grand soutien que vous m'avez apporté au cours de mon stage d'interne, et ce quotidien que vous m'offrez dans la bonne humeur, c'est un immense plaisir de travailler à vos côtés.

Aux équipes qui m'ont accompagné durant mon internat, en particulier celles de **Clémentel** et **Mag 1**.

Au Pr Brousse, aux Dr Noton-Durand, Dr Béringuier et Dr Lassis, Dr Perrier, Dr Berthon et Dr Alexei, Dr Rance, Dr Galimard, Dr Verschave, Dr Kassa et Pr Authier, merci pour la richesse de votre enseignement.

À **Sophie Lauron et Fabien Rondepierre**, merci pour votre aide si précieuse dans la réalisation de ce travail.

À **Elise**, tu nous manques ici-bas.

À **mon Auvergne**, si belle, pour tout ce que tu me donnes depuis maintenant six ans.

.....

« — Quant à moi, je suis simpliste. Si je m'observe, je trouve... qu'il y a des choses que l'on peut dire aux autres ; et d'autres, qu'on, ne peut dire qu'à soi-même... Et d'autres, qu'on ne peut même pas se dire à soi-même. Il y a quelques saletés, évidentes, — et d'ailleurs universelles... Cela n'a donc pas un immense intérêt. Et il y a encore des choses... qui semblent puissantes, indistinctes...

— Tout à fait d'accord. Des choses qui ne ressemblent à rien... J'entrevois ici la vie des viscères...

— Halte. Défense d'entrer. Danger de mort... Restons à la surface... A propos de surface, est-il exact que vous ayez dit ou écrit ceci : **Ce qu'il y a de plus profond dans l'homme, c'est la peau ?**

— C'est vrai.

— Qu'entendiez-vous par là ?

— C'est simplicissime... Un jour, agacé que j'étais par ces mots de *profond* et de *profondeur*...

— Que nous venons d'employer à notre aise... Écoutez : je constate que vous manifestez une sensibilité exagérée à l'endroit des mots. Vous vous cabrez à chaque instant. Ce sont des expédients, que diable !... La vie n'a pas le temps d'attendre la rigueur. On se débrouille. Napoléon disait qu'à la guerre, on s'engage de partout, et puis l'on voit...

— Oh ! sur la guerre, il en a dit de toutes les couleurs... D'ailleurs, tous ceux qui ont pratiqué quelque chose, quand ils veulent exprimer ou transmettre leur expérience... Règle générale, ils émettent les préceptes les plus contradictoires... Vous en trouverez jusque dans l'Évangile...

— J'avoue qu'en médecine même...

— Même dans Hippocrate... Essayez de combiner : *Principiis obsta*, avec : *Quieta non movere*...

— On fait ce qu'on peut. Mais j'en reviens à vous. Vous butez à chaque mot... On ne peut pas parler tranquillement avec vous. On verse à chaque instant. Vous arrivez à ne plus pouvoir causer avec vous-même. Comment diable pouvez-vous parvenir à former la moindre pensée, dans ces conditions ? Je me le demande !

— Mon cher docteur, j'aime mieux n'arriver à rien consciemment, que de n'arriver à rien... sans m'en douter... Donc, j'étais agacé. *Profond et profondeur* m'exaspéraient.

— Je parie que vous aviez lu quelque article sur Pascal.

— Je ne tiens pas ce pari. Pas plus que celui de Pascal...

— Et alors ?

— Alors ?... Il m'est souvenu de ce qu'on trouve dans les livres de médecine au sujet du développement de l'embryon. Un beau jour, il se fait un repli, un sillon dans l'enveloppe externe...

— L'ectoderme. Et cela se ferme...

— Hélas !... Tout notre malheur vient de là... *Chorda dorsalis* ! Et puis, moelle, cerveau, tout ce qu'il faut pour sentir, pâtir, penser..., *être profond* : Tout vient de là...

— Et alors ?

— Eh bien, ce sont des inventions de la *peau* !... Nous avons beau creuser, docteur, nous sommes... ectoderme. »

.....

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	16
PARTIE THÉORIQUE	18
I. Dépression	18
1. Épidémiologie.....	18
2. Hypothèses étiologiques et concept de neuro-inflammation.....	18
3. Caractéristiques cliniques.....	20
4. Cadres nosographiques.....	21
5. Particularités chez l'enfant et l'adolescent.....	22
6. Complications.....	23
7. Outils d'aide au diagnostic.....	23
8. Prise en charge.....	25
II. Dermatite atopique	25
1. Histoire et étymologie.....	25
2. Définition.....	26
3. Notion de terrain atopique.....	27
4. Épidémiologie.....	28
5. Physiopathologie.....	29
5.1. Facteurs génétiques.....	30
5.2. Dysfonctionnement immunitaire.....	30
5.3. Microbiote cutané.....	32
5.4. Environnement.....	33
6. Clinique.....	34
6.1. Chez le nourrisson.....	36
6.2. Chez l'enfant (après 2 ans).....	37
6.3. Chez l'adolescent et l'adulte.....	38
7. Diagnostic différentiel.....	39
8. Évolution et complications.....	39
9. Échelles d'évaluation.....	40
10. Prise en charge.....	42
III. Lien entre psychiatrie et dermatologie	43
1. Fonctions de la peau.....	43

2.	Une origine embryonnaire commune.....	45
3.	Concept de psycho-dermatologie.....	46
4.	Définition de l'inflammation.....	48
5.	Le « Sickness Behavior »	49
6.	Le système neuro-immuno-endocrino-cutané.....	50
IV.	Dermatite atopique et dépression.....	54
1.	Dépression et pathologies inflammatoires de bas grade.....	54
2.	Dermatite atopique et autres pathologies psychiatriques.....	55
3.	Intérêt pour la prise en charge et les thérapeutiques.....	55
4.	Données de prévalence de la dépression dans la dermatite atopique : intérêt d'une méta-analyse.....	56
	PARTIE ÉTUDE	57
I.	Objectifs de l'étude.....	57
II.	Matériel et Méthodes.....	57
1.	Stratégie de recherche.....	57
2.	Sélection des articles.....	58
3.	Extraction des données.....	58
4.	Analyse statistique.....	59
5.	Qualité des articles.....	59
6.	Évaluation de la dépression.....	60
7.	Résultats attendus.....	60
III.	Résultats.....	61
1.	Flowchart.....	61
2.	Description des études.....	62
3.	Résultats sur la population totale des études.....	64
3.1.	Description de la population totale.....	64
3.2.	Prévalence totale.....	65
3.3.	Facteurs modifiant la prévalence.....	69
4.	Résultats sur les études cas-témoins.....	70
4.1.	Description des études cas-témoins.....	70
4.2.	Description de la population.....	71
4.3.	Odds Ratio (OR)	72
4.4.	Facteurs modifiant l'Odds Ratio.....	75

5.	Prévalence de la dépression dans les études cas-témoins.....	77
DISCUSSION		78
I.	Principaux résultats de la prévalence de la dépression dans la dermatite atopique.....	78
1.	Prévalence de la dépression totale.....	78
1.1.	Études aux prévalences faibles.....	79
1.2.	Études aux prévalences élevées.....	81
1.3.	Une grande hétérogénéité.....	84
1.4.	Facteurs de confusion.....	86
2.	Prévalence de la dépression actuelle selon la population étudiée.....	87
3.	Prévalence de la dépression en fonction de la sévérité de la maladie.....	90
4.	Odds ratio des études cas-témoins.....	90
5.	Prévalence de la dépression actuelle dans les études cas-témoins.....	91
II.	Comparaison avec les prévalences en population générale française, européenne et mondiale.....	91
III.	Prévalence de la dépression dans d'autres pathologies inflammatoires.....	93
IV.	Substrat biologique.....	94
V.	Points forts de la méta-analyse.....	95
VI.	Qualité des études.....	96
VII.	Perspectives.....	97
CONCLUSION.....		99
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES		101
ANNEXES.....		114
SERMENT D'HIPPOCRATE		130

INTRODUCTION

La dépression est la pathologie psychiatrique la plus fréquente, qui touche tous les âges. C'est un véritable problème de santé publique, sa prévalence vie entière est proche de 20 %.

Son étiologie n'est pas bien connue. Plusieurs hypothèses sont décrites notamment celle de la neuro-inflammation qui est de plus en plus étudiée. En effet des prévalences plus élevées de dépression sont retrouvées dans différentes pathologies inflammatoires de bas grade.

La dermatite atopique est une pathologie dermatologique inflammatoire chronique qui se caractérise par une xérose cutanée associée à des lésions de type eczéma, à savoir rougeurs et prurit, vésicules, suintement et croûtes, qui évoluent par poussées. Cette dermatose se développe préférentiellement chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister voire apparaître parfois chez l'adolescent et l'adulte. C'est une pathologie qui a des répercussions importantes sur la qualité de vie des patients, et parfois aussi un fort retentissement au niveau social, familial et professionnel.

La prévalence de la dépression est-elle plus élevée chez les patients atteints de dermatite atopique qu'en population générale ?

Nous tenterons de répondre à cette question au travers d'une méta-analyse ayant pour objectif principal de déterminer la prévalence de la dépression chez les patients souffrant de dermatite atopique.

Ce travail de thèse s'inscrit dans une recherche d'envergure visant à évaluer la prévalence de la dépression dans plusieurs pathologies dermatologiques inflammatoires. Nous cherchons à identifier le lien entre la dépression et l'inflammation. Notre travail pourrait contribuer à une réflexion sur la mise en place de conduites à tenir plus spécifiques dans la prise en charge de patients atteints de dermatose.

Dans une première partie théorique, au travers d'une revue de la littérature, nous exposerons les données épidémiologiques, étiologiques, cliniques et thérapeutiques de la dépression. Nous définirons ensuite la dermatite atopique, sa physiopathologie, sa clinique et sa prise en charge. Nous nous intéresserons enfin au lien entre dermatologie et psychiatrie, puis plus précisément au lien entre dépression, inflammation et pathologies dermatologiques inflammatoires de bas grade.

La deuxième partie sera consacrée à notre méta-analyse et à ses résultats : après une description de notre méthodologie de recherche, nous exposerons les résultats détaillés des données de prévalence de la dépression chez les patients présentant une dermatite atopique. Enfin, dans une troisième partie, nous discuterons ces résultats, et nous comparerons la prévalence de la dépression de cette catégorie de population particulière avec celle de la population générale, ainsi que celle d'autres pathologies dermatologiques inflammatoires, en nous basant sur les données de la littérature et les travaux déjà effectués en amont.

PARTIE THÉORIQUE

I. Dépression

1. Épidémiologie

La dépression est un problème majeur de santé publique, c'est le trouble psychiatrique le plus fréquent en France et dans le monde.

Selon l'OMS 350 millions d'individus dans le monde sont concernés chaque année par la dépression, avec trois fois plus de femmes atteintes que d'hommes (1).

La prévalence en France est aux alentours de 21,4% sur la vie entière (2).

Sur les 12 derniers mois, elle était d'environ 8 % dans les années 2000 et semble avoir augmenté à 10 % dans les années 2010 (3).

Le risque le plus redouté est le passage à l'acte suicidaire. Avec plus d'un million de décès chaque année, le suicide est la 14^{ème} cause de mortalité dans le monde (4).

2. Hypothèses étiologiques et concept de neuro-inflammation

On retient actuellement un modèle étiopathogénique polyfactoriel. La survenue d'un épisode dépressif résulte de l'interaction entre une vulnérabilité biologique, des facteurs psychologiques et des facteurs environnementaux, avec notamment la survenue d'événements stressants, de traumatismes précoces, ou encore le mode et l'hygiène de vie.

Au niveau biologique, plusieurs hypothèses ont été mises en évidence (1).

Selon l'hypothèse génétique, les apparentés de premier degré de patients souffrants d'un trouble dépressif ont un risque accru de développer des troubles dépressifs par rapport à la population générale. D'après l'hypothèse neuro-biologique, la dépression pourrait être provoquée par un déséquilibre et un hypo-fonctionnement des voies de neurotransmission monoaminergique (sérotonine, dopamine, noradrénaline).

Une hypothèse neuro-endocrine décrit une altération de certains axes hormonaux chez certains sujets dépressifs, notamment pour l'axe corticotrope.

Enfin, une hypothèse neuro-inflammatoire semble s'ajouter. En effet, l'hyper-activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien apparaît impliqué dans la survenue d'un épisode dépressif. Les cytokines pro-inflammatoires affectent la plasticité neuronale et la stimulation de la neurotransmission dans les circuits impliqués dans l'expression des émotions, et l'exposition répétée au stress sensibilise cet axe. Les réponses inflammatoires au niveau cérébral liée à la libération de médiateurs pro inflammatoires tels que cytokines, prostanoïdes, monoxyde d'azote et facteurs de transcription contribuent aux dommages cellulaires associés aux pathologies neuropsychiatriques liées au stress (5).

L'augmentation des cytokines pro-inflammatoires due à l'activation des macrophages à la suite d'un stress psychologique, ou de facteurs environnementaux, entraîne un stress oxydatif avec une augmentation des radicaux libres qui contribue à une diminution de la tétrahydrobioptérine BH4 intervenant dans les réactions enzymatiques au cours de la production de monoamines. Ceci conduit à une diminution de la production de dopamine et noradrénaline via la voie du tryptophane, entraînant finalement une diminution de la synthèse des monoamines dont la sérotonine et cela pourrait favoriser l'apparition des troubles dépressifs (6).

La voie de la kynurénine est aussi étudiée pour son rôle dans la neuro inflammation, des études ayant montré une corrélation significative entre le taux de kynurénine et les scores plus élevés de dépression (7), (8).

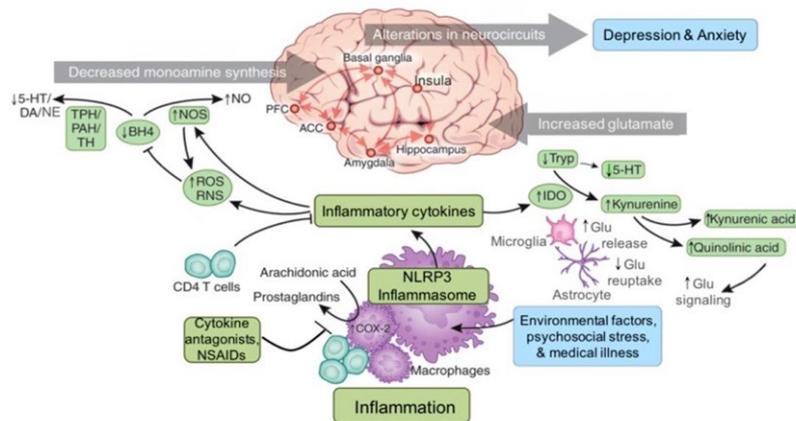


Figure 1 : Lien biologique entre inflammation et dépression (7)

3. Caractéristiques cliniques

Le diagnostic de l'épisode dépressif caractérisé est clinique. Il repose sur une rupture franche avec l'état antérieur au cours d'une période de deux semaines minimum, avec au moins un des signes cardinaux : l'humeur triste et la perte d'intérêt et de plaisir pour les activités habituelles (1).

La tétrade symptomatique de la dépression comporte :

- Une altération pathologique de l'humeur, avec une tristesse de l'humeur, un sentiment pénible, douloureux et envahissant ou encore une athymhormie.
- Des cognitions dépressives avec une aboulie, une anhédonie et un apragmatisme, une idéation dépressive avec dévalorisation et sentiment de culpabilité ou encore une labilité émotionnelle ou une anesthésie affective.
- Un ralentissement psychomoteur avec bradypsychie, troubles de la mémoire et de la concentration, bradykinésie, hypomimie, bradyphémie, ou encore clinophilie.

- Des symptômes physiques et signes associés comme des troubles du sommeil et de l'appétit, une asthénie, une baisse de la libido, de l'anxiété et des angoisses, ou encore une incurie, un isolement social.

Ces symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement socioprofessionnel et ils ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale (cf annexe I).

Un épisode dépressif peut être léger, moyen ou sévère en fonction de son retentissement fonctionnel.

4. Cadres nosographiques

L'anamnèse, l'entretien et l'examen clinique vont rechercher une cause organique avant de poser un diagnostic psychiatrique.

Les dépressions sont classées dans trois grands cadres nosographiques : épisode dépressif isolé, épisode dépressif dans le cadre d'un trouble bipolaire et trouble dépressif récurrent, ou trouble unipolaire.

Contrairement à la rechute, l'épisode dépressif récurrent ou récurrence commence après que le sujet ait été considéré comme guéri, c'est-à-dire après au moins six à neuf mois de rémission suivant l'état dépressif précédent (9).

Le risque de faire un nouvel épisode dépressif augmente progressivement après chaque décompensation. Le meilleur prédicteur du risque de rechute est alors le nombre d'épisodes antérieurs. Ainsi, après une première décompensation, plus de 50 % des sujets développeront un deuxième épisode dépressif. Après deux épisodes, le taux de rechute augmente à 70 % et au-delà de trois épisodes, à 90 % (10).

La répétition des épisodes dépressifs modifie également l'évolution de la maladie dépressive. À chaque épisode dépressif récurrent, environ 10 % des sujets présenteront une évolution chronique, avec un état dépressif persistant plus de deux ans (10).

La dysthymie est un trouble dépressif chronique d'intensité plus faible qu'un épisode dépressif caractérisé évoluant de manière insidieuse depuis au moins deux ans.

Elle peut être secondaire à une affection somatique ou à une autre affection psychiatrique non thymique comme les troubles de la personnalité borderline, histrionique ou évitante.

5. Particularités chez l'enfant et l'adolescent

Chez les enfants et les adolescents, la dépression n'est pas toujours caractérisée par la tristesse, mais plutôt par l'irritabilité, l'ennui ou une incapacité à éprouver du plaisir, pendant plusieurs semaines, avec également des difficultés dans les rapports familiaux ou à l'école.

Du fait des changements cognitifs et physiques qui ont lieu pendant la puberté, il est particulièrement problématique de poser le diagnostic de troubles de l'humeur chez les adolescents. Ils ont tendance à ressentir les choses particulièrement intensément, les sauts d'humeur marqués sont communs, et ils confondent souvent des émotions comme la colère et la tristesse, avec des difficultés à exprimer leur ressenti (11).

L'état dépressif chez l'enfant et l'adolescent peut alors se manifester par des signes évocateurs tels qu'une agitation psychomotrice, des troubles du comportement, des plaintes physiques vagues et non spécifiques fréquentes, un absentéisme ou une diminution des performances scolaires, des débordements de colère, une irritabilité inexpliquée, un abus d'alcool ou de substances, un isolement social ou des difficultés relationnelles, une sensibilité extrême au rejet ou à l'échec, un sentiment d'infériorité ou encore des comportements à risque (11), (12).

6. Complications

La dépression conduit à un retentissement néfaste sur le plan familial et socioprofessionnel, un isolement social est fréquent.

Sur le plan somatique, la dépression conduit fréquemment à négliger sa santé et à adopter une mauvaise hygiène de vie, avec notamment une consommation plus fréquente d'alcool ou de substances psychoactives, et une possible dépendance aux anxiolytiques (13).

La dépression a un effet négatif sur le plan cardiovasculaire et elle altère le pronostic des patients souffrant de maladies chroniques (13).

Le risque le plus redouté est celui lié au passage à l'acte suicidaire. Les personnes souffrant de dépression présentent un risque multiplié par 20 de suicide par rapport à la population générale (1).

La dépression est une pathologie évolutive, dans 75% des cas elle présente des récurrences, et 20% des dépressions sont persistantes (1).

7. Outils d'aide au diagnostic

Plusieurs outils sont disponibles pour faciliter le dépistage d'un épisode dépressif caractérisé et évaluer sa sévérité. Nous décrivons les échelles utilisées dans les articles inclus dans notre méta-analyse :

- La HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale (cf annexe II)

L'échelle HAD est un auto-questionnaire qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores. Pour chacun des scores A et D, un score allant de 8 à 10 correspond à une symptomatologie dépressive ou anxieuse douteuse et un score de 11 et plus à une symptomatologie certaine.

- Le BDI : Beck Depression Inventory (cf annexe III)

C'est un auto-questionnaire qui comporte 21 items de symptômes et d'attitudes spécifiques de la dépression, gradués de 0 à 3. Un score de 10 à 18 indique une dépression légère, de 19 à 29 une dépression modérée et de 30 à 63 une dépression sévère.

- Le PHQ : Patient Health Questionnaire (cf annexe IV)

Il est composé de 9 items cotés chacun sur une échelle de 0 à 3. Un score de 5 à 9 correspond à une dépression légère, de 10 à 14 à une dépression modérée, de 15 à 19 à une dépression modérément sévère et de 20 à 27 à une dépression sévère.

D'autres instruments sont aussi utilisés pour dépister ou évaluer un épisode dépressif caractérisé comme la CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale), la HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) ou la MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale).

Il existe par ailleurs des outils d'aide au diagnostic spécifiques à l'enfant comme le Children's Depression Inventory. D'autres sont spécifiques au sujet âgé (14).

8. Prise en charge

En fonction du degré de sévérité, les moyens à disposition pour traiter l'épisode dépressif caractérisé sont essentiellement les psychothérapies, les conseils sur le mode de vie avec des règles hygiéno-diététiques, les traitements médicamenteux, avec notamment les antidépresseurs qui ciblent essentiellement le système mono-aminergique, ou encore l'électroconvulsivothérapie et la stimulation magnétique transcrânienne (15).

Il est également nécessaire de prendre en charge les comorbidités, comme par exemple l'anxiété, les troubles somatiques ou encore les addictions.

II. Dermatite atopique

1. Histoire et étymologie

La dermatite atopique était déjà décrite dans l'Antiquité par Hippocrate ou encore Galien. Elle n'était pas considérée comme une pathologie mais comme le reflet de l'évacuation d'humeurs négatives, et donc un signe plutôt positif (16).

C'est plus tard en l'an 543 que le terme d'eczéma est créé par Aëtius d'Amida, défini par « des phlyctènes chaudes et douloureuses qui ne se transforment pas en ulcérations » (16).

Le terme « atopie » provient du grec *a* (privatif) et *topos* (lieu) signifiant alors « *sans lieu* », « inclassable », « étrange ». Il est utilisé pour la première fois en 1923 par les professeurs immunologistes américains Arthur F. Coca et Robert A. Cooke pour décrire « un état

d'hypersensibilité *étrange* de la peau et des muqueuses face à des facteurs environnementaux avec une prédisposition familiale » (17). Il s'agit alors d'une prédisposition génétique à présenter des réactions excessives aux allergènes, les « atopènes », antigènes responsables de la sensibilité anormale (18). Elle correspond notamment à la production de manière plus importante d'anticorps spécifiques : les immunoglobuline E (IgE). L'atopie se manifeste sous diverses formes : asthme, eczéma, rhinite, conjonctivite.

Le terme « dermatite » est une contraction du terme « dermatose » englobant toutes les pathologies dermatologiques, et du suffixe « -ite » qui indique une inflammation.

La notion de « dermatite atopique » est créée par Sulzberger et Wise en 1933, faisant suite aux appellations plus anciennes de « neurodermatite disséminée » en 1891, « eczématose » en 1909 ou encore « prurigo de Besnier » en 1913.

2. Définition

La dermatite atopique, ou eczéma atopique, est une dermatose chronique, inflammatoire et prurigineuse. Elle appartient à la famille des atopies et se caractérise par une altération de la barrière cutanée autorisant la pénétration des molécules de notre environnement en contact avec la peau (19).

Elle fait partie des hypersensibilités de type IV à lymphocyte CD4 Th2. Ces lymphocytes T, dirigés contre des allergènes externes et/ou des auto-antigènes cutanés, déclenchent une inflammation cutanée (19).

Elle évolue par alternance de phases de poussées et de rémissions, et peut atteindre jusqu'à la quasi-totalité de la surface corporelle dans les cas les plus graves.

Elle touche essentiellement les nourrissons et les jeunes enfants avec des localisations spécifiques en fonction de l'âge. Elle tend à disparaître spontanément dans l'enfance mais peut parfois persister chez l'adolescent et l'adulte (20).

Elle se caractérise par une xérose constante et des lésions cutanées telles que rougeurs, vésicules et croûtes, associées à un prurit qui est à l'origine d'une détérioration de la qualité de vie du patient.

3. Notion de terrain atopique

L'atopie est un terrain, une prédisposition génétique à développer une réponse lymphocytaire Th2 et à produire des anticorps d'isotype IgE lors de l'exposition à certains antigènes environnementaux appelés allergènes (21). L'atopie peut concerner divers organes : la peau avec la dermatite atopique, les muqueuses respiratoires avec l'asthme, les muqueuses des voies aériennes avec la rhinite allergique, et les muqueuses digestives avec des allergies alimentaires. La dermatite atopique peut cependant en être la seule manifestation.

La maladie atopique évolue souvent de manière bien définie dans le temps, la première manifestation étant la dermatite atopique qui débute dès les premiers mois de vie. Ensuite, vers l'âge de 2 à 4 ans, c'est généralement l'asthme qui apparaît puis dans un dernier temps la rhino-conjonctivite qui touche essentiellement l'adulte. Ce continuum est alors désigné sous le terme de marche atopique (22).

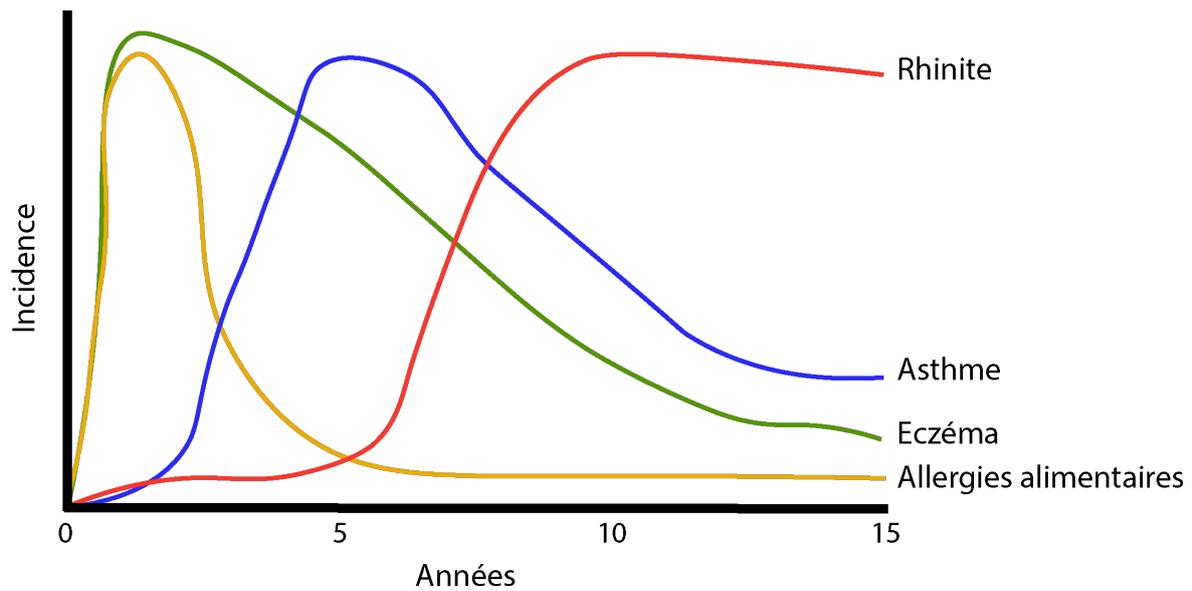


Figure 2 : La marche atopique (23)

Certains facteurs de risques ont été mis en évidence en faveur de la marche atopique et donc de l'apparition de signes respiratoires ultérieurs :

- La présence d'antécédents familiaux parentaux d'asthme ou de rhinite allergique
- Le début précoce de la dermatite atopique
- La gravité de la dermatite atopique évaluée par le SCORing of Atopic Dermatitis (SCORAD)
- L'exposition au tabagisme maternel qui favorise l'hyperréactivité bronchique.

4. Épidémiologie

La dermatite atopique est une maladie fréquente, mais il est difficile de connaître sa prévalence exacte. C'est la dermatose la plus fréquente chez les enfants, avec une forte augmentation au cours des dernières décennies : elle a été multipliée par trois en trente ans dans les pays industrialisés (24).

Elle touche 10 à 20 % des enfants et débute le plus souvent chez le nourrisson entre 3 et 6 mois. On estime que 1 à 3 % des adultes sont atteints de cette pathologie (25), (26).

5. Physiopathologie

Il existe deux formes physiopathologiques distinctes de la dermatite atopique, même si les formes cliniques sont considérées identiques :

La forme extrinsèque correspondant à la dermatite atopique allergique est la forme la mieux connue sur le plan physiopathologique et clinique. Elle correspond à une immunisation face aux allergènes de l'environnement avec production de lymphocytes T et d'IgE spécifiques. Les antigènes proviennent de molécules de notre environnement : ces allergènes sont surtout les pneumallergènes comme les acariens, les pollens ou encore les poils d'animaux ou encore les trophallergènes ou allergènes alimentaires (arachide, lait, œufs).

La forme intrinsèque correspond à une dermatite atopique sans aucun terrain atopique associé. Les antigènes proviennent alors de molécules du soi (auto-antigènes cutanés) (27).

Les mécanismes à l'origine de la dermatite atopique sont multiples. Le développement d'une réponse immunitaire inflammatoire résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Ainsi sont impliqués les gènes qui contribuent à l'intégrité de la barrière cutanée, et les gènes de l'immunité innée et adaptative.

5.1. Facteurs génétiques

Il existe un terrain génétique pour la dermatite atopique.

Des études ont montré que si un parent est sujet à l'atopie, il y a 30% de risque pour que le nourrisson en soit également atteint. Si les deux parents sont sujets à l'atopie, ce risque augmente à 70% (28).

Des mutations génétiques apparaissent impliquées notamment au niveau des gènes codants pour les éléments de structure de l'épiderme et des gènes codants pour les éléments majeurs du système immunitaire.

Une mutation sur le gène de la filaggrine apparaît comme étant la prédisposition génétique principale de l'altération de la barrière cutanée. La filaggrine est une protéine clé du complexe de différenciation des cellules épidermiques permettant l'agrégation des filaments de kératine. Elle est ensuite dégradée sous forme d'urée, d'acide urocanique et autres facteurs naturels hydratants de la peau (29), (30).

5.2. Dysfonctionnement immunitaire

Les mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique impliquent trois éléments : l'antigène appelé allergène, les cellules présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans et cellules dendritiques) et les lymphocytes T.

La dermatite atopique est considérée comme une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes environnementaux. La réaction inflammatoire de la dermatite atopique se compose de deux phases : la phase de sensibilisation et la phase de déclenchement des lésions.

La phase de sensibilisation a lieu principalement lors de la petite enfance par la pénétration des allergènes au niveau cutané et muqueux (respiratoire, digestif). Celle-ci est favorisée par les anomalies de la barrière cutanée des patients atopiques : xérose, détérioration du film hydrolipidique, anomalies de cohésion cellulaire. Les antigènes sont alors pris en charge par les cellules de Langerhans épidermiques et par les cellules dendritiques dermiques présentatrices d'antigènes. Ces dernières possèdent des récepteurs pour les IgE qui facilitent la prise en charge des allergènes. Elles migrent dans les ganglions lymphatiques drainants et sont présentées aux lymphocytes T qui vont entrer en phase d'expansion clonale. Ces cellules T spécifiques pro-inflammatoires vont migrer ensuite dans les tissus muqueux et le derme. Cette phase de sensibilisation ne peut exister que chez des sujets génétiquement prédisposés (31), (32).

La phase de déclenchement des lésions survient ensuite à chaque fois que le sujet est exposé à l'allergène auquel il est sensibilisé. Il va activer les cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques qui vont produire des cytokines capables d'activer d'autres types cellulaires dont les kératinocytes et les cellules endothéliales, aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. L'IL-4 entraîne une hyperIgE caractéristique de l'état atopique. L'IL-5 est responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles.

Toutes ces cytokines assurent le recrutement des leucocytes des capillaires vers le derme et l'épiderme où les kératinocytes subissent l'apoptose (31), (32).

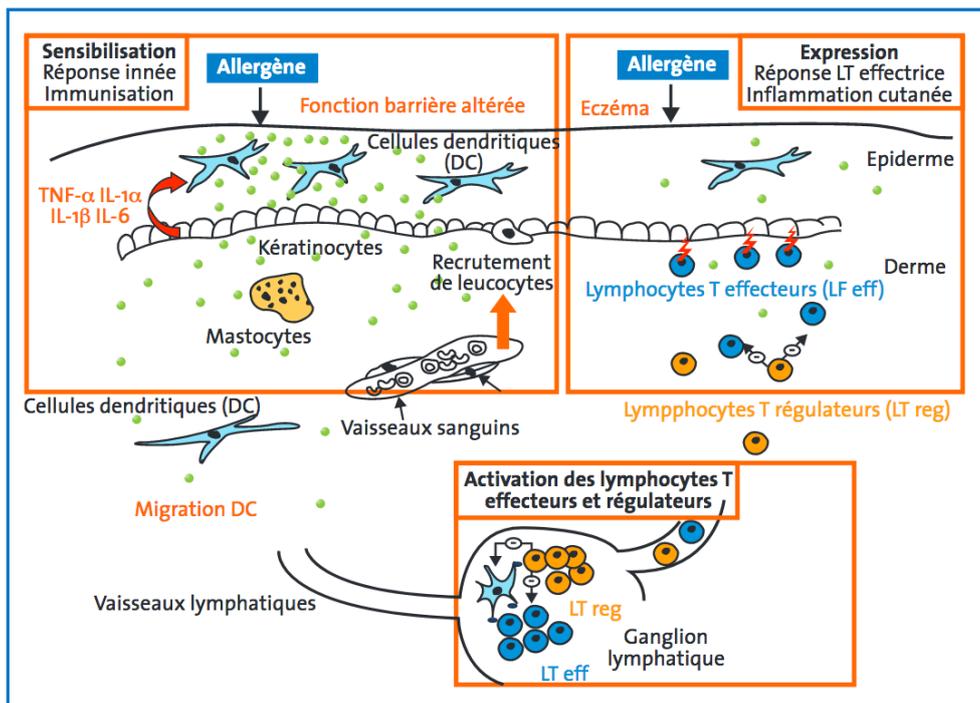


Figure 3 : Physiopathologie de la dermatite atopique (19)

5.3. Microbiote cutané

Chaque région cutanée possède son propre ensemble de microorganismes. La bactérie la plus représentée au sein du microbiote cutané aérobie est *Staphylococcus epidermidis*, à plus de 90 %. Cette dernière, tout comme les kératinocytes, est productrice de peptides antimicrobiens qui possèdent une activité bactéricide, notamment contre *Staphylococcus aureus*, le streptocoque A et *Escherichia coli*.

Il existe une colonisation par *Staphylococcus aureus* chez 90 % des patients atteints de dermatite atopique, alors que seuls 5 % de la population générale sont colonisés (18).

La colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus* amplifie l'inflammation cutanée ce qui aggrave les symptômes de dermatite atopique.

5.4. Environnement

Plusieurs facteurs environnementaux sont susceptibles de déclencher, pérenniser ou aggraver la maladie ou les poussées, notamment les aéro-allergènes et polluants, les allergènes alimentaires ou encore les allergènes de contact. Ces allergènes sont irritatifs (stress, froid, sécheresse, chaleur, sueur, savons, détergents, matières synthétiques), allergiques (allergènes cutanés, ingérés ou inhalés) ou infectieux. Certains changements de situation ou le stress peuvent aussi engendrer une poussée de dermatite atopique, notamment les poussées dentaires chez le nourrisson.

De plus, la théorie hygiéniste pourrait expliquer l'impact qu'a notre mode de vie occidental sur le développement de cette maladie en pleine expansion dans les pays industrialisés ces trente dernières années. En effet, un excès d'hygiène et l'utilisation des antibiotiques dès le plus jeune âge, associée à une alimentation moins variée et équilibrée, semble entraîner une diminution qualitative et quantitative des microbes colonisant l'intestin, ou microbiote. Ceci pourrait alors expliquer un déséquilibre du système immunitaire normal conduisant à l'apparition de manifestations atopiques (33).

Plusieurs études ont ainsi montré que les enfants nés et élevés à la campagne et notamment dans une ferme, dont le système immunitaire est stimulé par des antigènes nombreux et variés, sont moins allergiques que ceux qui grandissent en ville. L'exposition à des animaux domestiques serait également un facteur protecteur (34).

Par ailleurs, l'hygiène trop fréquente de la peau affecte le microbiote cutané et amène également à une fragilisation des épithéliums de revêtement qui favorise la pénétration d'allergènes de contact, comme par exemple les produits d'hygiène (35).

6. Clinique

Le diagnostic de dermatite atopique repose essentiellement sur l'examen clinique et l'anamnèse du patient et de sa famille. Il est nécessaire de rechercher à l'interrogatoire des arguments en faveur d'un terrain atopique. Le tableau est caractéristique et aucun examen complémentaire n'est nécessaire. Des critères diagnostiques ont été suggérés en 1979 par Hanifin et Rajka, avec nécessité de trois critères majeurs et trois critères mineurs (17), (36). Ceux-ci ont été simplifiés et validés en 1994, au plan international au cours de la United Kingdom Working Party (37).

Le critère obligatoire correspond à un prurit, qui doit être associé à trois critères ou plus parmi une liste de cinq critères.

<p>Critères majeurs (au moins 3) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Prurit- Aspect et localisation typiques :<ul style="list-style-type: none">• Lichénification des plis (adultes)• Atteinte du visage et des faces d'extension des membres (nourrissons et enfants)- Dermatite chronique- Antécédents personnels ou familiaux d'atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)
<p>Critères mineurs (au moins 3) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Xérose- Ichtyose / hyperlinéarité des paumes / kératose pilaire- Positivité des tests cutanés d'hypersensibilité immédiate (type I)- Élévation des IgE sériques- Début précoce- Tendance aux infections cutanées (staphylocoque, herpès) / Déficit de l'immunité cellulaire- Tendance aux dermites non spécifiques des mains et des pieds- Eczéma des mamelons- Chéilite- Conjonctivite récidivante- Pli sous orbitaire de Dennie-Morgan- Kératocône- Cataracte antérieure sous-capsulaire- Pigmentation orbitaire- Pâleur du visage / érythème du visage- Pityriasis alba- Plis cervicaux antérieurs- Prurit à la sueur- Intolérance à la laine et aux solvants des lipides- Accentuation périfolliculaire- Intolérance alimentaire- Évolution influencée par des facteurs environnementaux et émotionnels- Dermographisme blanc / blanchiment retardé

Figure 4 : Critères diagnostiques de Hanifin et Rajka (1979)

<p>Critère obligatoire : Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte</p>
<p>Associé à trois ou plus des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (plis des coudes, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans. - Antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédent de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans). - Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année. - Eczéma des grands plis visible ou eczéma des joues, du front, et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans. - Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans uniquement).

Figure 5 : Critères diagnostiques de la United Kingdom Working Party (1994)

Sur le plan anatomoclinique, la dermatite atopique se traduit par une atteinte épidermique avec afflux de lymphocytes T (exocytose) et œdème intercellulaire (spongiose) réalisant des vésicules microscopiques.

Au niveau clinique, elle se manifeste par des plaques érythémato-papuleuses très prurigineuses associées à une xérose. Lors des poussées, les lésions peuvent être vésiculeuses et suintantes, puis devenir croûteuses et desquamantes. Enfin, vient la phase de guérison sans cicatrice en l'absence de grattage.

Lorsque la dermatite atopique se chronicise, le grattage entraîne un épaissement de la peau qui devient quadrillée et pigmentée : elle est dite « lichénifiée ».

Le prurit est constant quel que soit l'âge, c'est le symptôme le plus caractéristique de cette dermatose. Lors des périodes de rémission, la peau reste très sèche par déficit constitutionnel en lipides et en eau.

Les formes cliniques et la topographie des lésions sont spécifiques selon l'âge du patient (38).

6.1. Chez le nourrisson

La dermatite atopique débute généralement vers l'âge de 3 mois, mais peut commencer dès les premiers jours de la vie.

L'atteinte est symétrique, prédominant sur les zones convexes du visage comme les joues, le front et le menton, puis par la suite également sur les convexités des membres (faces externes des cuisses et des bras), sur le tronc, et au niveau des plis de flexion à partir d'un an. Les plis des poignets et les faces dorsales des mains sont souvent atteints. Le cuir chevelu peut aussi être touché avec des lésions suintantes et des croûtes.

En revanche, la zone médiane du visage est épargnée, en particulier la pointe du nez. Il en est de même pour le siège, où les lésions s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches.

La xérose est parfois déjà associée, mais c'est à partir de la deuxième année qu'elle tend à devenir constante.

Le prurit du nourrisson peut être difficile à identifier et se manifester par une agitation et un trémoussement des membres et du tronc ainsi qu'un frottement des joues contre les vêtements ou les draps, ou encore des troubles du sommeil (17).



Figure 6 : Dermatite atopique chez un nourrisson (39)

6.2. Chez l'enfant (après 2 ans)

La dermatite atopique peut apparaître d'emblée à cet âge ou plus fréquemment faire suite à l'évolution d'un eczéma du nourrisson.

Le visage est nettement moins atteint que chez le nourrisson.

Les lésions prédominent surtout au niveau des plis de flexion : cou, coudes, creux poplités, plis rétro et sous-auriculaires mais aussi au niveau des mains, poignets, chevilles et mamelons.

La xérose est plus nette que chez le nourrisson.

Les poussées sont plus fréquentes en automne et en hiver.

Les poussées aiguës vésiculeuses deviennent plus rares et moins intenses.

L'épaississement de la peau, ou lichénification, est plus présent, en raison du caractère chronique du prurit.

Les enfants atopiques peuvent être anxieux voire irritables et agressifs en période de poussée, avec un retentissement sur la scolarité parfois important (17).



Figure 7 : Dermatite atopique chez un enfant de plus de 2 ans (40)

6.3. Chez l'adolescent et l'adulte

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

Cependant la maladie peut réapparaître plus tard au moment de l'adolescence à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress, avec le plus souvent des lésions lichénifiées au niveau des plis de flexion, ou bien même encore plus tard à l'âge adulte.

En cas de persistance de la dermatite atopique à l'âge adulte, l'ensemble du corps peut être touché, mais l'atteinte concerne principalement le visage, le cou et les plis de flexion.

La xérose et la lichénification sont particulièrement présentes.

Chez certains patients adultes, la chronicisation de la maladie peut conduire à la survenue d'une érythrodermie.

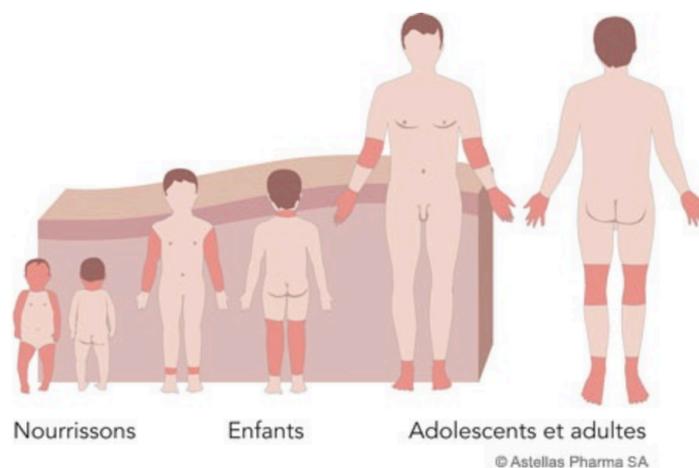


Figure 8 : Localisation des lésions dans la dermatite atopique selon l'âge du patient

7. Diagnostic différentiel

Chez le nourrisson, il existe d'autres dermatoses de type eczématiforme, à savoir la dermatite séborrhéique dont les lésions sont érythémato-squameuses mais non prurigineuses, et la gale très prurigineuse.

Chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, les pathologies à éliminer sont essentiellement la dermatite ou eczéma de contact dont les lésions sont vésiculeuses et de topographie typique, la gale et le psoriasis.

8. Évolution et complications

La dermatite atopique évolue par poussées qui alternent avec des périodes de rémission.

Chez le nourrisson, l'évolution est le plus souvent spontanément favorable avec disparition totale des lésions vers l'âge de 5 ans dans la majorité des formes légères à modérées.

Les formes modérées à sévères peuvent persister dans l'enfance dans environ 10 % des cas, et sont plus fréquemment associées à un asthme (41).

La réapparition ou la persistance à l'adolescence ou à l'âge adulte est possible, dans un contexte de stress la plupart du temps (23).

Les complications les plus fréquentes de cette dermatose viennent de la colonisation des lésions cutanées par le staphylocoque doré ou le virus de l'herpès (42).



Figure 9 : surinfection par le staphylocoque doré

Par ailleurs, un retard de croissance peut être associé à une dermatite atopique sévère, ainsi que des complications ophtalmologiques comme la kératoconjonctivite, le kératocône ou la cataracte (31).

L'eczéma de contact est également fréquent en raison d'une pénétration plus aisée des allergènes liée à la fragilité de la peau et à l'application répétée de traitements topiques (43).

Comme de nombreuses maladies chroniques, la dermatite atopique peut également avoir un retentissement psychologique important, source de troubles du sommeil, d'irritabilité ou encore de syndrome dépressif.

9. Échelles d'évaluation

Il existe des scores qui permettent d'évaluer la gravité de la dermatite atopique et son impact sur le quotidien des patients.

Le score clinique nommé SCORAD (SCORing of Atopic Dermatitis) est un outil de référence qui facilite l'évaluation et le suivi de la pathologie (44).

Il prend en compte la surface cutanée atteinte, l'intensité de l'atteinte évaluée par les signes d'inflammation et la sécheresse cutanée, et enfin les signes subjectifs tels que le prurit et la perte de sommeil.

Lorsque l'enfant est âgé de moins de 7 ans, la cotation est réalisée par les parents.

Ce score est détaillé en annexe V (45).

<p>SCORAD < 15</p>	<p>Gravité mineure :</p> <p>Sécheresse cutanée mineure, eczéma peu étendu et peu inflammatoire, prurit mineur, peu ou pas de trouble de sommeil.</p> <p>Qualité de vie peu altérée.</p>
<p>15 < SCORAD < 40</p>	<p>Gravité modérée :</p> <p>Sécheresse cutanée modérée, eczéma modérément étendu et inflammatoire, prurit modéré à sévère, trouble modéré du sommeil.</p> <p>Qualité de vie altérée.</p>
<p>SCORAD > 40</p>	<p>Gravité sévère :</p> <p>Sécheresse cutanée sévère, eczéma étendu et/ou inflammatoire, prurit sévère, trouble de sommeil important.</p> <p>Qualité de vie très altérée.</p>

Figure 10 : Gravité de la dermatite atopique déterminée par le score clinique SCORAD

Il existe un inconvénient à ce score clinique qui est de ne pas prendre en compte l'état cutané entre deux consultations.

Un score d'auto-évaluation, le PO-SCORAD, permet alors au patient et son entourage d'évaluer l'évolution de la dermatose (46). Ce score est détaillé en annexe VI (47).

Un second score d'évaluation, l'EASI (Eczema Area and Severity Index) est également utilisé.

Par ailleurs, le DLQI (Dermatology Life Quality Index) évalue le retentissement de la maladie sur la qualité de vie du patient : troubles du sommeil et des activités quotidiennes du fait des démangeaisons et des traitements, troubles de l'humeur causés par l'aspect inesthétique de la maladie. Ce score est détaillé en annexe VII (48).

10. Prise en charge

De nos jours, il n'existe pas de traitement curatif permettant de guérir de la dermatite atopique. Cependant, un traitement symptomatique bien mené entraîne une amélioration significative des signes cliniques et donc de la qualité de vie du patient. L'écoute et l'éducation du malade et de son entourage sont fondamentales pour obtenir une adhésion au projet thérapeutique.

Le traitement médicamenteux repose principalement sur l'application de dermocorticoïdes et d'émollients. En cas d'échec et après avoir éliminé un défaut d'observance, des alternatives locales voire systémiques sont disponibles. Le choix de la molécule se fait en fonction de l'âge, de la sévérité, du site et de l'étendue des lésions.

En traitement d'entretien, l'application d'émollients permet de lutter contre la xérose et de rétablir la fonction barrière de l'épiderme en restaurant le film hydrolipidique et limitent ainsi le passage des allergènes à l'origine du le phénomène inflammatoire.

En périodes de poussées, la prise en charge de l'inflammation se fait essentiellement par des dermocorticoïdes. Des immunosuppresseurs sont aussi utilisés comme les inhibiteurs de la calcineurine en traitement topique, et la ciclosporine en traitement systémique. Le méthotrexate et la photothérapie peuvent également être indiqués dans certains cas (49), (43).

L'usage des antihistaminiques permet de soulager le prurit et les troubles du sommeil.

Les complications telles que les surinfections cutanées sont traitées par des traitements antibiotiques et antiviraux.

Le dupilumab est un nouvel anticorps monoclonal humain ciblant les interleukines 4 et 13, deux cytokines majeures impliquées dans la dermatite atopique.

Il s'agit de la première biothérapie systémique indiquée dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique (50), (51).

Enfin, la considération de la dimension psychologique du patient est essentielle de par l'impact de la maladie sur la qualité de vie ainsi qu'une image de soi bien souvent altérée. Le recours à des psychothérapies ou des traitements anxiolytiques et antidépresseurs sont parfois nécessaires.

III. Lien entre psychiatrie et dermatologie

1. Fonctions de la peau

La peau est un des organes les plus importants du corps en regard de sa surface et de sa masse avec environ 2 m² pour 5 kg. Elle est constituée de 70 % d'eau, 27,5 % de protéines, 2 % de matières grasses et 0,5 % de sels minéraux et oligo-éléments. Composée de plusieurs couches de tissus ; l'épiderme, le derme et l'hypoderme, elle forme une barrière de protection entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps. C'est un organe complexe dont le

fonctionnement a deux finalités : assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant et protéger notre organisme des agressions extérieures.

Les fonctions de la peau sont multiples, et toute altération de celle-ci retentit sur une ou plusieurs de ces fonctions. Barrière de protection du milieu extérieur, elle participe à l'homéostasie thermique du corps. C'est un organe sensoriel, avec de multiples terminaisons nerveuses qui permettent à l'organisme d'explorer son environnement par le toucher, et ainsi d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur (52).

C'est aussi un organe immunitaire à part entière. Les cellules de Langerhans sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, de ce fait, sont susceptibles d'activer les lymphocytes T. Après avoir capturé des antigènes dans l'épiderme, les cellules de Langerhans migrent à travers l'épiderme et le derme vers le système lymphatique de voisinage, où elles prennent le nom de cellules interdigitées et présentent l'antigène au lymphocyte T CD4+ qui se retrouve ainsi activé. Elles sécrètent par ailleurs plusieurs types de cytokines qui interviennent dans la modulation de l'environnement. Les kératinocytes sont aussi des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II, et ainsi de présenter des antigènes extérieurs aux lymphocytes T et d'induire leur activation. De plus, les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines et notamment des cytokines pro-inflammatoires qui interviennent dans la réaction inflammatoire cutanée (52).

La peau a une fonction de réserve vasculaire. En effet, les vaisseaux sanguins du derme représentent 10 % du sang chez l'adulte. Lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle (52).

Elle permet aussi la synthèse de substances essentielles à notre organisme, les kératinocytes soumis aux UV participant à la synthèse de la vitamine D. Elle serait alors capable de moduler notre thymie, les kératinocytes produisant des endorphines sous l'action des UV, qui

interviennent dans la régulation de l'humeur (syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver) (52).

Enfin, véritable interface entre l'individu et les autres, elle joue un rôle prépondérant dans les relations sociales et la communication. Elle est liée à la sensualité, la sexualité et au plaisir (52).

2. Une origine embryonnaire commune

Pendant la première semaine de vie embryonnaire, l'œuf fécondé se clive ce qui aboutit à la formation du blastocyste au bout du 5^{ème} jour après la fécondation. Durant la deuxième semaine de vie embryonnaire, le blastocyste se transforme et donne le disque embryonnaire (épiblaste et endoderme primitif).

Au cours de la 3^{ème} semaine de vie embryonnaire apparaissent deux feuillets initiaux. L'ectoderme donnera naissance à la peau et plus particulièrement à l'épiderme et aux annexes cutanées ainsi qu'au système nerveux central. Le mésoderme formera quant à lui le derme, les vaisseaux et les muscles pilo-moteurs et l'hypoderme (53).

Ces deux feuillets sont mis en place à partir de l'épiblaste au moment de la gastrulation qui a lieu au cours de la 3^{ème} semaine de la vie embryonnaire, où le système nerveux et les phanères vont alors se différencier. Il sera ainsi possible de diviser l'ectoderme en ectoderme de surface et en neurectoderme. Le neurectoderme de la plaque neurale donnera le tube neural et les crêtes neurales. Le tube neural est à l'origine de l'ensemble du système nerveux central (53).

La peau et le système nerveux central ont ainsi une origine embryologique commune, ces deux systèmes étant confondus au niveau de l'ectoderme jusqu'à la troisième semaine de vie embryonnaire. S'en suit une différenciation mais la peau et le système nerveux central

conservent des liens étroits au travers d'une innervation très dense et d'une communication permanente par l'intermédiaire de plusieurs médiateurs communs comme les cytokines (53).

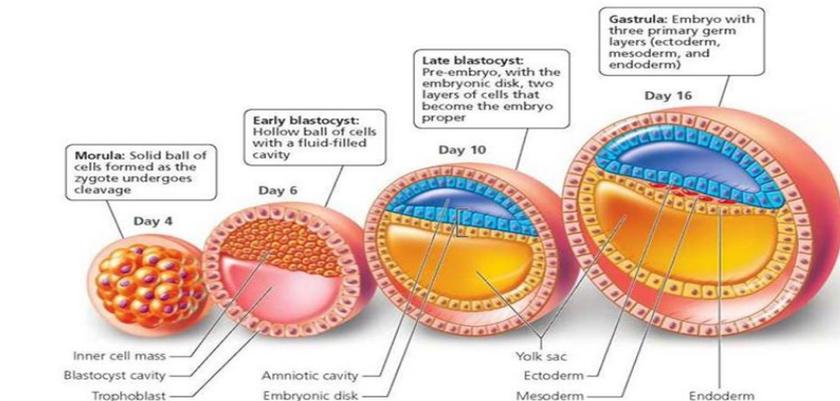


Figure 11 : Évolution embryonnaire de la morula jusqu'à la formation des trois feuillets embryonnaires (53)

3. Concept de psycho-dermatologie

La psycho-dermatologie est une discipline en plein essor, elle traite des relations entre la dermatologie et la psychiatrie. Elle propose une approche psychosomatique spécifique aux affections de la peau. À côté des facteurs biologiques, des facteurs psychosociaux interviennent effectivement dans la genèse et l'évolution des dermatoses, tels que des événements vécus, des facteurs de stress ainsi que les caractéristiques de la personnalité ou de l'environnement social de l'individu.

Jusqu'à 30 à 40 % de comorbidités psychiatriques sont retrouvés chez les patients suivis en dermatologie, et 85 % des patients présentant une pathologie dermatologique rapportent que l'aspect psychologique de leur dermatose joue un rôle important dans leur maladie (54), (55).

La psychodermatologie explore plusieurs domaines intriqués (56):

- Le rôle des facteurs psychosociaux dans le déclenchement ou l'évolution des dermatoses (57),
- les troubles psychiatriques aux expressions dermatologiques, comme la dépression ou l'anxiété,
- le retentissement psycho-affectif et social des dermatoses, comme pour le psoriasis ou la dermatite atopique (57),
- les manifestations psychiatriques de certaines affections organiques, comme pour le lupus,
- et les manifestations somatiques purement fonctionnelles, comme le prurit psychogène (58).

La prise en compte de l'aspect psychologique des maladies cutanées concerne un individu caractérisé par une histoire singulière, considéré dans son contexte affectif et social (59).

Le professeur Laurent Misery a proposé une classification des troubles étudiés en psychodermatologie (60) :

- Les troubles psychophysiologiques ; les troubles cutanés sont influencés par des troubles psychiques : les pathologies dermatologiques sont alors précipitées ou exacerbées par un stress psychologique, les patients décrivent un lien clair et chronologique entre le stress et l'évolution de la maladie, avec notamment des poussées en période de stress, comme c'est le cas pour la dermatite atopique.
- les troubles psychiques responsables de troubles cutanés,
- les troubles psychiques secondaires aux pathologies dermatologiques, psychologiques ou psychiatriques,
- les troubles psychiques et cutanés associés sans relation évidente.

Il existe alors un aspect bidirectionnel des relations, de la dermatologie à la psychiatrie et de la psychiatrie à la dermatologie, avec un probable trait d'union psychosomatique (61), (62).

La spécificité des affections cutanées réside dans l'interférence avec le paraître, avec parfois une image de soi altérée. Plusieurs études rapportent que le retentissement psychique des affections dermatologiques est un des facteurs responsables de l'altération de la qualité de vie chez les patients. En revanche, le retentissement psychoaffectif d'une dermatose inflammatoire n'est pas toujours corrélé à l'intensité des manifestations cutanées (63).

La thérapeutique des pathologies dermatologiques avec une part psychologique se concentre alors de plus en plus sur le diagnostic et la prise en charge de dépression ou d'anxiété, l'amélioration de la qualité de vie, le renforcement de l'estime de soi et l'évitement de l'isolement social (64).

4. Définition de l'inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression. Elle fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoire et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire (65).

La réaction inflammatoire est une composante de la réponse immune. Les leucocytes (neutrophiles, éosinophiles, monocytes) recrutés lors de la réaction inflammatoire entraînent la production de chimiokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α . Celles-ci favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire (65).

5. Le « Sickness Behavior »

Le rôle de l'inflammation et notamment des cytokines dans la dépression est de plus en plus étudié (66), (67), (68).

L'inflammation joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre les agressions. C'est une réaction protectrice, mais qui peut s'avérer délétère si elle devient excessive dans le temps comme dans certaines pathologies dermatologiques chroniques (69).

Le système immunitaire est coordonné par l'interaction de médiateurs spécifiques, les cytokines, prostaglandines et chimiokines, qui génèrent des réponses non spécifiques comme le « sickness behavior » et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (70).

Le médiateur principal en est les cytokines pro-inflammatoires, sécrétées par les lymphocytes auxiliaires Th2, dont les principales sont l'interleukine-1 β , l'interleukine-6, et le facteur de nécrose tumoral- α (71).

Le « sickness behavior » correspond à l'ensemble des changements comportementaux induits par une infection ou une inflammation (72).

La barrière hémato-encéphalique présentant une perméabilité qui favorise le passage des médiateurs de l'inflammation, les cytokines vont moduler l'activité de certaines régions cérébrales comme l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex cérébral (73).

Le « sickness behavior » se manifeste alors par des symptômes neurovégétatifs: une fatigue, une athymhormie, une anhédonie, un ralentissement psychomoteur, une anorexie, des troubles du sommeil, un repli sur soi et une diminution de la sensibilité à la douleur (6), (74).

Il se poursuit ensuite par les symptômes psychologiques et cognitifs de la dépression (75).

En effet, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires modifieraient le métabolisme de la sérotonine : elle pourrait entraîner une augmentation de la dégradation du tryptophane, une diminution de la synthèse de sérotonine à l'origine de l'apparition d'éléments dépressifs et

anxieux (76).

L'induction du « sickness behavior » par les cytokines est un phénomène réversible en raison de la régulation fine de l'expression des cytokines. Celui-ci peut devenir pathologique si un déséquilibre se crée entre synthèse des cytokines pro-inflammatoires et synthèse des cytokines anti-inflammatoires, un déséquilibre vers l'inflammation favorisant alors la survenue d'un épisode dépressif et/ou d'un trouble anxieux (77).

La survenue d'une symptomatologie dépressive chez des patients souffrant d'un « sickness behavior » semble favorisée par la présence de facteurs de vulnérabilité (78) :

- Une mauvaise régulation des gènes contrôlant la synthèse de cytokines
- Une mauvaise régulation des gènes impliqués dans la neurotransmission sérotoninergique
- Des caractéristiques psychologiques particuliers et la présence d'antécédents de troubles anxio-dépressifs.

6. Le système neuro-immuno-endocrino-cutané

Comme nous l'avons vu précédemment, la peau n'est pas qu'une barrière nous protégeant de l'environnement extérieur. C'est un organe complexe qui communique avec plusieurs autres systèmes comme le système immunitaire, le système nerveux central et le système endocrinien. C'est ce que l'on appelle le système neuro-immuno-endocrino-cutané. Ceci explique l'influence du psychisme dans le maintien de l'homéostasie de la peau et dans la genèse de certaines pathologies dermatologiques.

Ces différents systèmes communiquent entre eux par l'intermédiaire de messagers tels que des neuropeptides, cytokines et neuro-hormones. Les cellules cutanées et les cellules immunitaires en transit dans la peau produisent des neuromédiateurs dont des cytokines.

Elles expriment aussi des récepteurs aux neuromédiateurs et sont donc également sensibles à l'action de ceux-ci (79), (80).

On retrouve plus précisément au niveau de la peau des cellules du système immunitaire en transit comme les mastocytes et des cellules de Langerhans qui sont des cellules mobiles capables de présenter l'antigène aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques. Elles sont donc responsables de l'immunisation contre les antigènes présentés localement au niveau de la peau. Ces cellules produisent de nombreux neuropeptides, comme la substance P, des neurohormones, comme l'ACTH, des catécholamines ou des endorphines qui vont avoir une action au niveau local mais aussi sur le système nerveux central en retour.

Les cellules de Merkel quant à elles localisées dans la couche basale de l'épiderme sont non seulement des mécanorécepteurs mais également des cellules neuroendocrines produisant des neuropeptides comme le VIP, le CGRP, la sérotonine, ou la somatostatine (81).

Un autre marqueur de ces interactions multidirectionnelles entre la peau et le système nerveux central est la réponse au stress. Comme nous l'avons vu précédemment, la réponse à un stress est composée d'une cascade d'événements où différents organes et différentes neurohormones sont impliqués, comme l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore les glandes surrénales. Le système immunitaire est une des cibles de cette cascade. En effet les catécholamines ainsi que les glucocorticoïdes produits sont responsables d'un déséquilibre de la balance entre les lymphocytes Th1 et Th2 en influençant la production de cytokines, favorisant la réponse immunitaire à médiation humorale et diminuant la réponse immunitaire cellulaire au long cours. Le stress affecte donc la régulation des cytokines et il peut en résulter une surexpression de ces dernières (56).

D'autres facteurs neuroendocriniens sont également sécrétés en réponse à un stress et peuvent moduler la réponse immunitaire, comme la prolactine, l'hormone de croissance et le facteur de croissance.

À long terme, un stress peut induire des modifications de l'homéostasie de la peau en modulant les grandes fonctions cutanées. La peau exprime des facteurs impliqués dans la cascade réactionnelle au stress comme la CRH et le récepteur CRH-R. Le récepteur CRH-R1 α est le principal récepteur exprimé dans la peau et majoritairement au niveau des cellules épidermiques, dermiques et hypodermiques (82). L'activation des récepteurs à la CRH augmente la différenciation des kératinocytes. La CRH peut agir comme un agent pro-inflammatoire et induire une dégranulation des mastocytes grâce à son action sur le système immunitaire. En réponse à un stress psychologique, il est alors observé une augmentation de la libération de cytokines au niveau cutané (IL-1, TNF- α , IL-10). Le stress psychologique induit donc l'activation des cellules mastocytaires et la libération d'IL-6 qui peut aussi traverser la barrière hématoencéphalique et activer l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien. Le cerveau n'est ainsi pas totalement hermétique aux médiateurs de l'inflammation produits en périphérie. Le système nerveux central et le système immunitaire communiquent également par le nerf vague et par les voies adrénergiques et noradrénergiques du tronc cérébral (83).

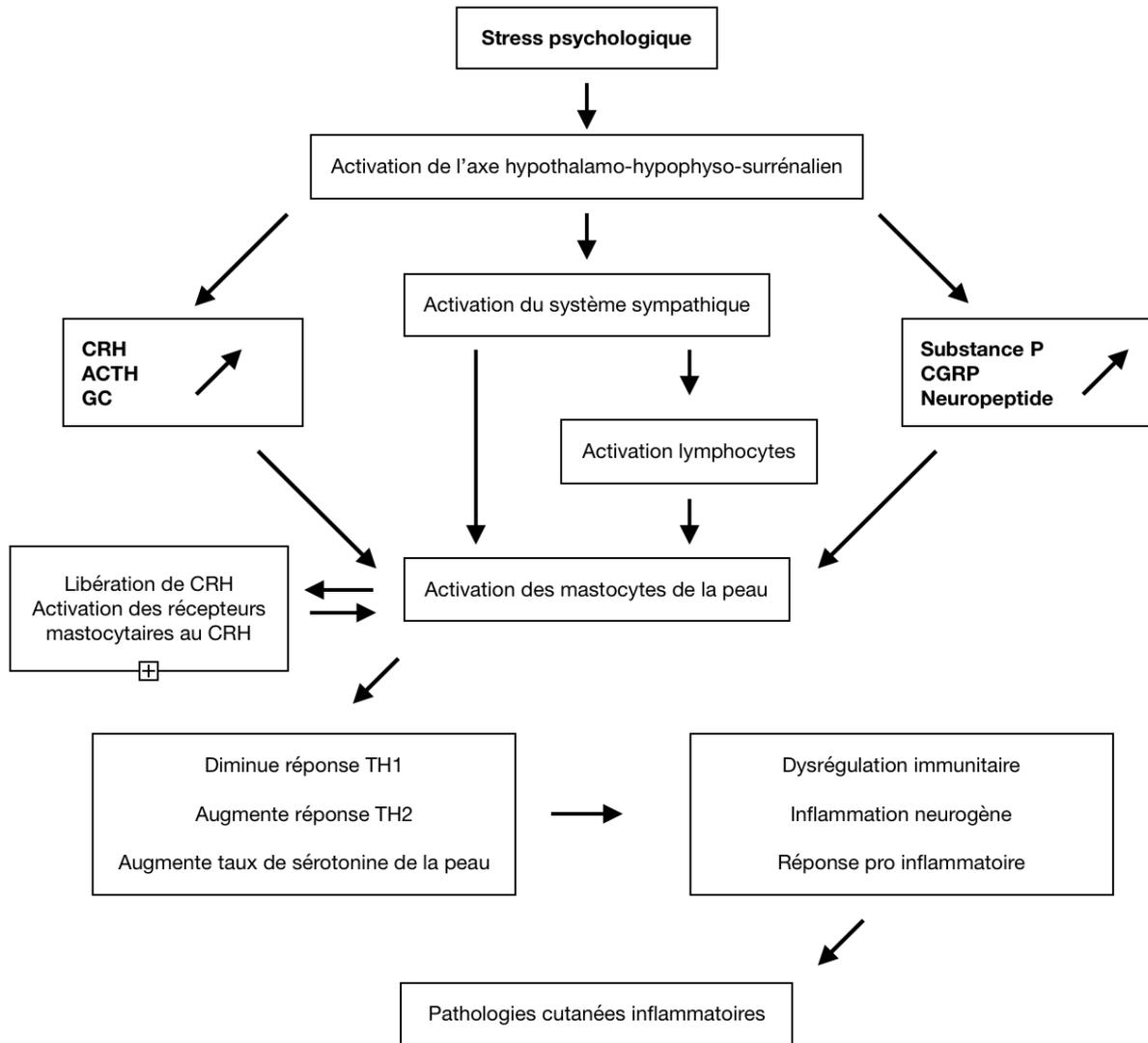


Figure 12 : Lien entre stress psychologique, réponse inflammatoire et pathologies dermatologiques inflammatoires (84)

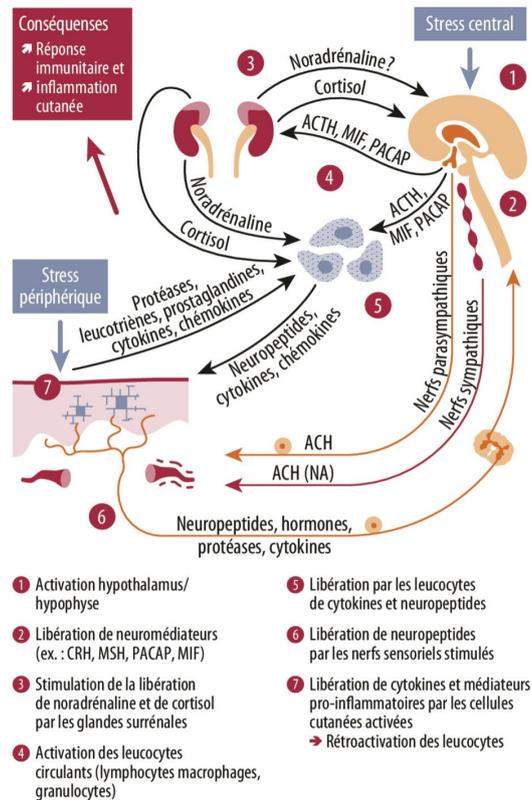


Figure 13 : Le système neuro-immuno-endocrino-cutané (85)

IV. Dermatite atopique et dépression

1. Dépression et pathologies inflammatoires de bas grade

La découverte du lien entre inflammation et dépression au début des années 1990 repose sur trois observations : l'élévation de marqueurs inflammatoires systémiques chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé, la mise en évidence d'une prévalence accrue de troubles dépressifs au cours de certaines maladies inflammatoires, et l'augmentation du risque de développer un épisode dépressif au cours d'un traitement par cytokine (86). On parle alors de « théorie inflammatoire » de la dépression (87).

Les preuves expérimentales et cliniques montrent que le stress peut produire une réaction inflammatoire, indiquée par une augmentation des concentrations circulantes de cytokines pro-inflammatoires (88), (89). Des taux élevés d'interleukine-1, d'interleukine-6, du facteur de nécrose tumoral- α et de la protéine C réactive sont retrouvés dans certains cas de dépression (90). Ces cytokines pro-inflammatoire produites en grand nombre affectent le fonctionnement des systèmes de neurotransmissions mono-aminergiques que l'on sait impliqués dans la dépression, notamment dans les processus cognitifs et neurovégétatifs (91).

2. Dermatite atopique et autres pathologies psychiatriques

L'anxiété est, après la dépression, le trouble le plus fréquemment associé à la dermatite atopique, dans un contexte d'altération de la qualité de vie des patients, notamment due au prurit envahissant et à une image de soi bien souvent altérée. Par ailleurs, le stress et l'anxiété apparaissent comme des facteurs aggravants le nombre et l'intensité des poussées de dermatite atopique (92), (93).

3. Intérêt pour la prise en charge et les thérapeutiques

La dermatite atopique est une pathologie nécessitant une prise en charge prolongée et spécifique, c'est une maladie dermatologique affectant un organe visible et jouant un rôle important dans la vie relationnelle de la personne. Cette dermatose est également caractérisée par un prurit très présent au quotidien. Il faut donc envisager la prise en charge des facteurs psychologiques dans la dermatite atopique en prenant en compte ces éléments. Le traitement des troubles psycho-dermatologiques nécessite en effet une approche multidisciplinaire. La collaboration mutuelle entre dermatologues et professionnels de santé

mental est indispensable afin d'éviter les retards diagnostics des pathologies associées, et mettre en place le traitement adapté, qu'il s'agisse de psychothérapies et/ou d'un traitement médicamenteux, afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

En plus des répercussions psychologiques importantes de la dermatose, certains traitements dermatologiques ont aussi des effets indésirables d'ordre psychiatriques qu'il faut prendre en considération (94).

Par ailleurs, les immunomodulateurs pourraient avoir un effet bénéfique dans le traitement de la dépression associée aux pathologies inflammatoires de bas grade (95). Certains médicaments psychotropes ont quant à eux montré des propriétés anti-inflammatoires intrinsèques (96).

Les antidépresseurs pourraient modifier la réactivité immunitaire en modulant certains substrats neuronaux, ils sont susceptibles de modifier la production de cytokines endogènes induite par l'immunothérapie (97).

4. Données de prévalence de la dépression dans la dermatite atopique : intérêt d'une méta-analyse

Un nombre important d'études épidémiologiques ont été réalisées afin d'évaluer le lien entre dermatite atopique et dépression. Il existe cependant de grands écarts dans les résultats des données de prévalence de la dépression pour cette population spécifique. Cette constatation nous a conduit à réaliser une méta-analyse dans le but de déterminer le plus précisément possible la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique.

PARTIE ÉTUDE

I. Objectifs de l'étude

Différentes études rapportent une prévalence plus élevée de la dépression chez des patients atteints de dermatite atopique, mais les résultats varient d'une étude à l'autre avec une hétérogénéité qui semble importante.

Pour ce travail de thèse, nous avons cherché à déterminer la prévalence de la dépression dans la population atteinte de cette maladie afin de la comparer à la prévalence en population générale.

II. Matériel et Méthodes

1. Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été effectuée à partir de la base de données Pubmed.

Les mots clés utilisés pour cette recherche étaient : atopic dermatitis and depression.

L'extraction des articles à partir de ces mots clés a été réalisée par l'attaché de recherche clinique F. Rondepierre et le Pr I. Jalenques. La présélection des articles sur résumés a été effectuée par le Pr I. Jalenques et le Dr S. Lauron. Aucune exclusion n'a été faite sur la langue de rédaction de l'article. Les articles ont été publiés entre 1976 et janvier 2020.

2. Sélection des articles

La recherche par mots clés a identifié 365 articles. Parmi ceux-ci, 248 articles ont été exclus sur la lecture du titre et du résumé et 117 articles ont été sélectionnés. Sur ces 117 articles, 109 ont pu être obtenus pour la lecture intégrale des articles.

3. Extraction des données

Pour les articles sélectionnés, une demande de texte intégral a été faite, 109 articles ont alors été obtenus et lus intégralement à la recherche de données de prévalence de la dépression chez des patients atteints de dermatite atopique.

Pour ce qui est du design des articles, nous avons conservé les études observationnelle et interventionnelles, prospectives et rétrospectives. Sont alors exclus les revues de la littérature, les résumés de congrès publiés et les articles pour lesquels seuls un résumé sont accessibles.

Au final, 40 articles ont pu être inclus en collaboration avec notre attaché de recherche clinique F. Rondepierre afin de réaliser notre méta-analyse sur la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique.

La donnée principale était la prévalence de la dépression pour les patients atteints de dermatite atopique.

Chaque fois qu'il était possible, les données concernant la population, les outils diagnostiques et les cut-off utilisés, ainsi que de certaines comorbidités comme le tabagisme, étaient extraites.

4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station, USA).

Les caractéristiques de chacune des études considérées dans le cadre de cette méta-analyse ont été résumées et présentées sous la forme de moyennes \pm écart-type et nombre (%). Des modèles à effets aléatoires (approche de DerSimonian et Laird) ont été considérés afin d'estimer la prévalence l'anxiété et l'intervalle de confiance à 95%.

Les analyses stratifiées selon l'âge des patients ont considéré la même approche statistique, tout comme celles concernant la comparaison entre cas et témoins.

Des méta-régressions considérant les covariances nombre de patients, outil, risque de biais et âge des patients ont été proposées. L'hétérogénéité statistique entre les essais a été évaluée par l'examen des forest plot, des intervalles de confiance et du test d'hétérogénéité reposant sur le critère le plus couramment utilisé pour mesurer l'importance de l'hétérogénéité entre les études à savoir la statistique I^2 . Les valeurs de I^2 sont comprises entre 0 % et 100 % et sont généralement considérées comme : faibles si $I^2 < 25$ %, modestes si $I^2 > 25$ % et $I^2 < 50$ % et élevées si $I^2 > 50$ %.

Enfin, une analyse de sensibilité a été réalisée pour étudier l'estimation de la prévalence uniquement pour les études pour lesquelles une comparaison cas/témoins était possible, afin de garantir la représentativité en termes de prévalence de ce sous-échantillon.

5. Qualité des articles

La qualité de chaque article, et donc le risque de biais a été évalué par le Risk of Bias Tool (annexe VIII). Les principaux éléments étudiés étaient la représentativité de la population et la validité de l'outil permettant d'évaluer la dépression. Le risque de biais de chaque article a

été évalué par deux personnes et en cas de désaccord une troisième personne était sollicitée. Les niveaux de risque étaient répartis entre faible, modéré ou haut.

6. Évaluation de la dépression

Toutes les études ont été incluses quel que soit l'outil pour évaluer la dépression, comme par exemple les auto-questionnaires quels qu'ils soient, le « self report », le « self report medical diagnosis », l'étude du dossier médical, l'entretien clinique ou encore la présence d'un traitement par antidépresseur.

7. Résultats attendus

Nous nous attendons à retrouver chez les patients atteints de dermatite atopique une prévalence plus élevée de la dépression qu'en population générale.

III. Résultats

1. Flowchart

Articles identifiés par la recherche sur Pubmed n= 365 → Articles exclus après lecture du titre et du résumé n= 248



Articles sélectionnés sur titre et résumé n= 117



Articles en texte intégral évalués pour éligibilité n= 109 → Articles exclus n= 69



Articles inclus n= 40

Figure 14 : Flowchart de l'étude

109 articles ont été sélectionnés sur la base de données Pubmed en fonction du titre et du résumé, pour ensuite être lus en entier par mes soins. Sur les 109 articles, au total 40 articles ont pu être inclus dans notre méta-analyse avec analyse des études par extraction de données, effectuée en collaboration avec F. Rondepierre et Dr S. Lauron, pour déterminer la prévalence actuelle de la dépression chez les patients présentant une dermatite atopique. Le tableau résumé des principales caractéristiques de ces études se trouve en annexe IX.

Au final, 69 articles ont été exclus. En effet, 59 articles ne présentaient pas de données de prévalence actuelle. 6 articles n'étudiaient pas spécifiquement la population qui nous intéresse (patients atteints de dermatite atopique). 3 études ont été exclues du fait du design de l'article, et il y avait 1 doublon data.

2. Description des études

Parmi les 40 études incluses, pour ce qui est du design des études : 33 études soit 82,5 % sont prospectives et 7 études soit 17,5 % sont rétrospectives.

En ce qui concerne la population étudiée, la majorité des études concerne des patients adultes : 29 études soit 72,5 % concernent uniquement des adultes, 8 études soit 20 % uniquement des enfants, et 3 études soit 7,5 % à la fois des enfants et des adultes.

Les effectifs, d'une étude à l'autre, sont très variables. La majorité des études présente un effectif supérieur à 100 patients ; 14 études avec 100 à 499 patients et 17 études avec plus de 500 patients. Le détail est donné dans le tableau suivant.

Effectif de patients	Nombre d'études	Pourcentage d'études
< 20	1	2,5 %
20 - 49	5	12,5 %
50 - 99	3	7,5 %
100 - 499	14	35 %
> 500	17	42,5 %

Tableau I : Répartition des études selon les effectifs des patients

En ce qui concerne l'outil psychiatrique utilisé pour établir le diagnostic de dépression dans les articles retenus, les auto-questionnaires sont les outils les plus utilisés. En effet, la moitié des études incluses utilisent cette catégorie d'outil. Parmi celles-ci, 8 études utilisent plus précisément l'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), soit 20 % des études.

Six études utilisent le « self report », c'est-à-dire que ce sont les patients eux-mêmes qui se disent dépressifs, et 6 études le « self report medical diagnosis », les patients rapportent alors le diagnostic de dépression établi par un professionnel.

Les autres outils étaient la consultation des dossiers médicaux pour quatre études et l'entretien clinique (DSM-IV) pour une seule étude. Une étude utilise la présence d'un traitement antidépresseur, et pour deux études l'outil est inconnu. Tous les outils ont été gardés pour effectuer la méta-analyse.

Outil	Nombre d'études	Pourcentage d'études
Auto-questionnaire	20	50 %
Déclaration du patient	6	15 %
Diagnostic médical rapporté par le patient	6	15 %
Dossier médical	4	10 %
Entretien clinique	1	2,5 %
Inconnu	2	5 %

Tableau II : Outils de diagnostic utilisés pour la dépression

Pour ce qui est de la répartition géographique des études : 16 études (40 %) ont été faites en Europe, 12 études (30 %) en Asie, 9 études (22,5 %) en Amérique du Nord. 2 études (5 %) sont internationales et une étude (2,5 %) en Océanie.

En ce qui concerne le risque de biais des études évalué par deux personnes, 15 études ont un risque de biais élevé, 17 ont un risque de biais modéré, et 8 études ont un risque faible de biais.

3. Résultats sur la population totale des études

3.1. Description de la population totale

Le nombre total de patients atteints de dermatite atopique dans les 40 articles retenus étudiant la prévalence de la dépression est de 548 254, avec un nombre minimal de 10 patients dans l'étude de Attah Johnson et al., 1995 (98) et un nombre maximal de 436 918 dans l'étude de Cheng et Silverberg, 2019 (99).

Le nombre moyen de patients par article est de $13\,706 \pm 69\,165$. La médiane est de 361 [91-1314].

L'âge moyen des patients est de 36,2 ans, avec un intervalle de confiance à 95 % : IC95% [32,3-40,0].

58 % des patients sont des femmes, [0,56-0,60].

Le taux de fumeurs est de 24 %, [0,18-0,30]. Cette donnée est retrouvée dans 10 études.

La durée moyenne de la dermatite atopique est de 24,6 ans, [19,1-30,1].

L'âge moyen de début de la dermatite atopique est de 7,1 ans, [5,6-8,7], mais il n'y a que 4 articles mentionnant cette donnée.

Variables	Patients
Nombre total de patients avec DA	548 254
Âge moyen (en années)	36,2
Pourcentage de femmes (en %)	58
Pourcentage de fumeurs (en %)	24

Tableau III : Caractéristiques socio-démographiques des patients avec dermatite atopique dans les 40 études évaluant la prévalence de la dépression

Variables	Patients
Durée moyenne de la pathologie dermatologique (en années)	24,6
Âge moyen de début de la dermatite atopique (en années)	7,1

Tableau IV : Caractéristiques dermatologiques des patients atteints de dermatite atopique dans les études évaluant la prévalence de la dépression

3.2. Prévalence totale

La méta-analyse de l'ensemble des 40 articles retrouve une prévalence globale de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique de **16 %**, [10-23].

On observe une grande hétérogénéité entre les différentes études, avec un I^2 de 99,98 %, sur l'ensemble des articles.

Le détail de l'analyse est montré dans la figure suivante.

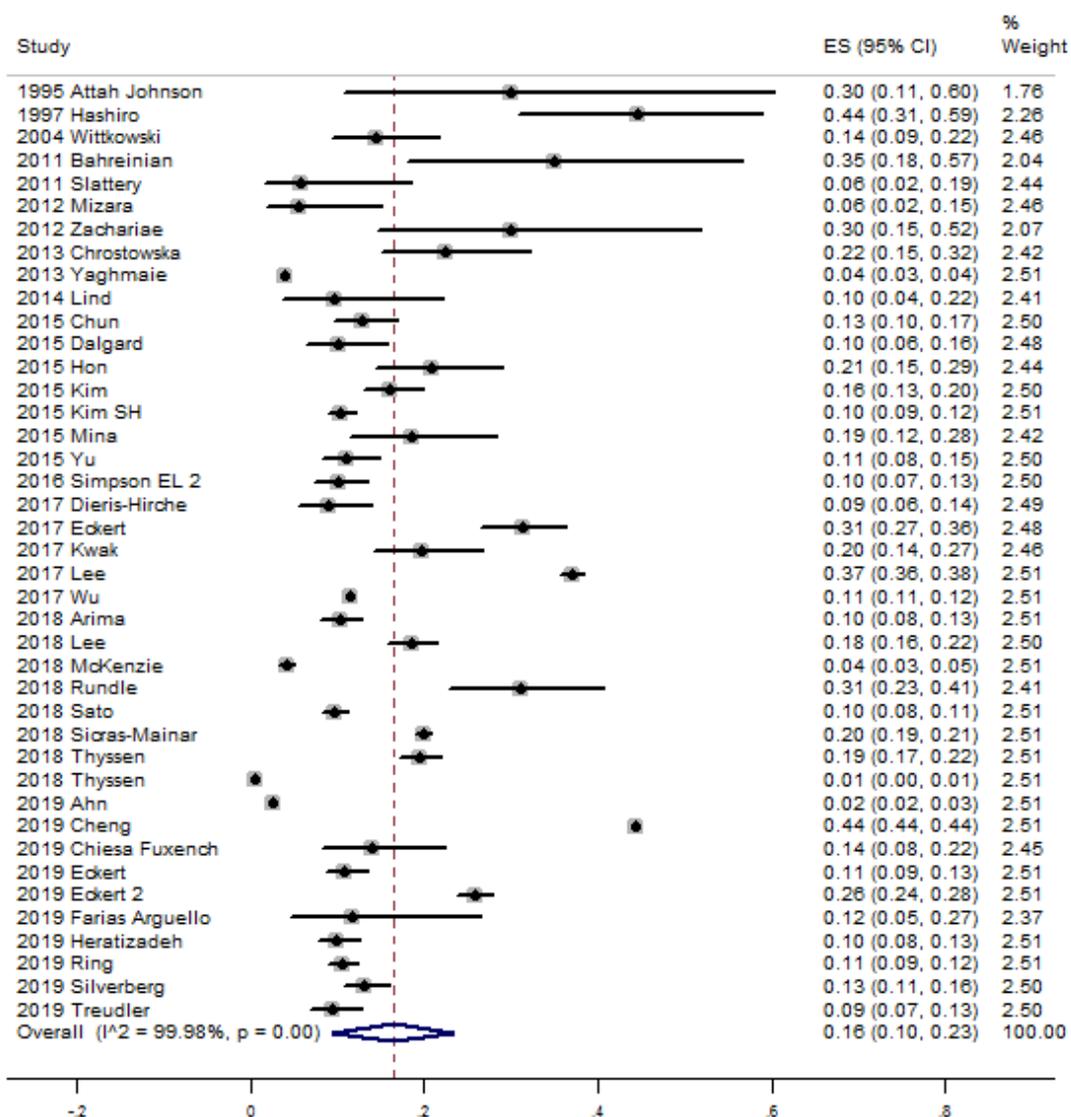


Figure 15 : Prévalences de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique

Une analyse par Funnel Plot a mis en évidence que 9 études avaient des résultats très éloignés des autres, ce que nous aborderons dans la partie discussion. Il s'agit des études Hashiro 1997, Yaghmaie 2013, Eckert 2017, Lee 2017, McKenzie 2018, Thyssen 2018, Ahn 2019, Cheng 2019 et Eckert 2 de 2019.

Après la suppression de ces 9 études de l'analyse statistique, la prévalence de la dépression est alors de **13 %**, [12-15].

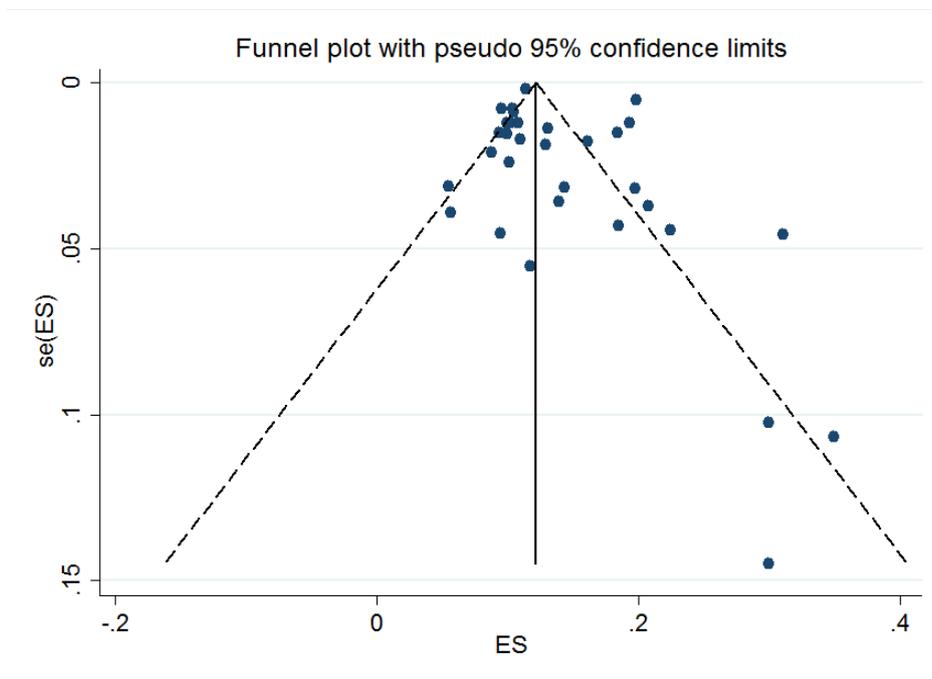
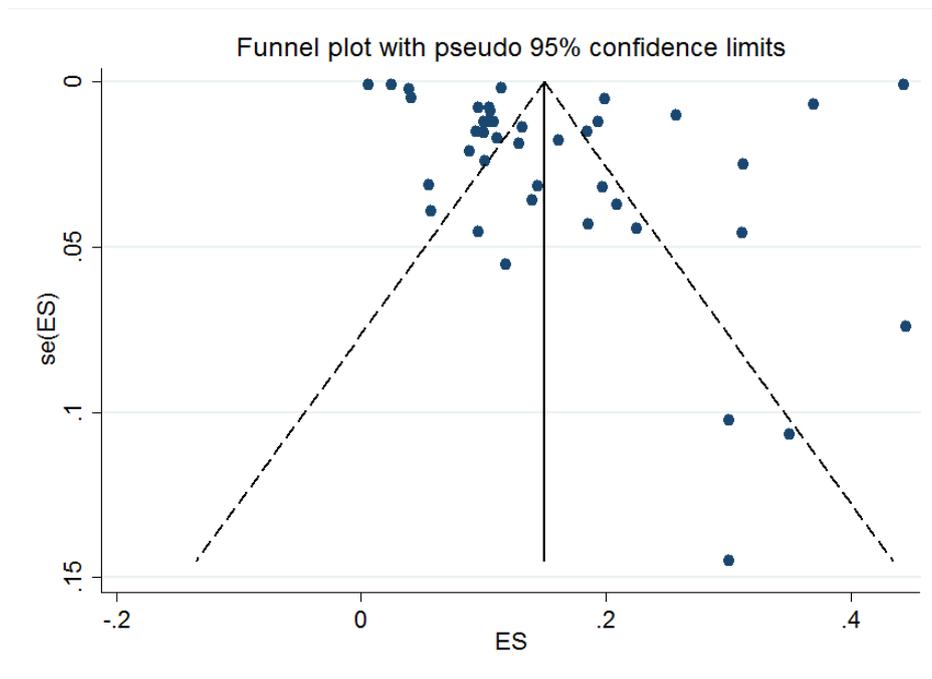


Figure 16 : Funnel plot avant et après suppression de 9 études

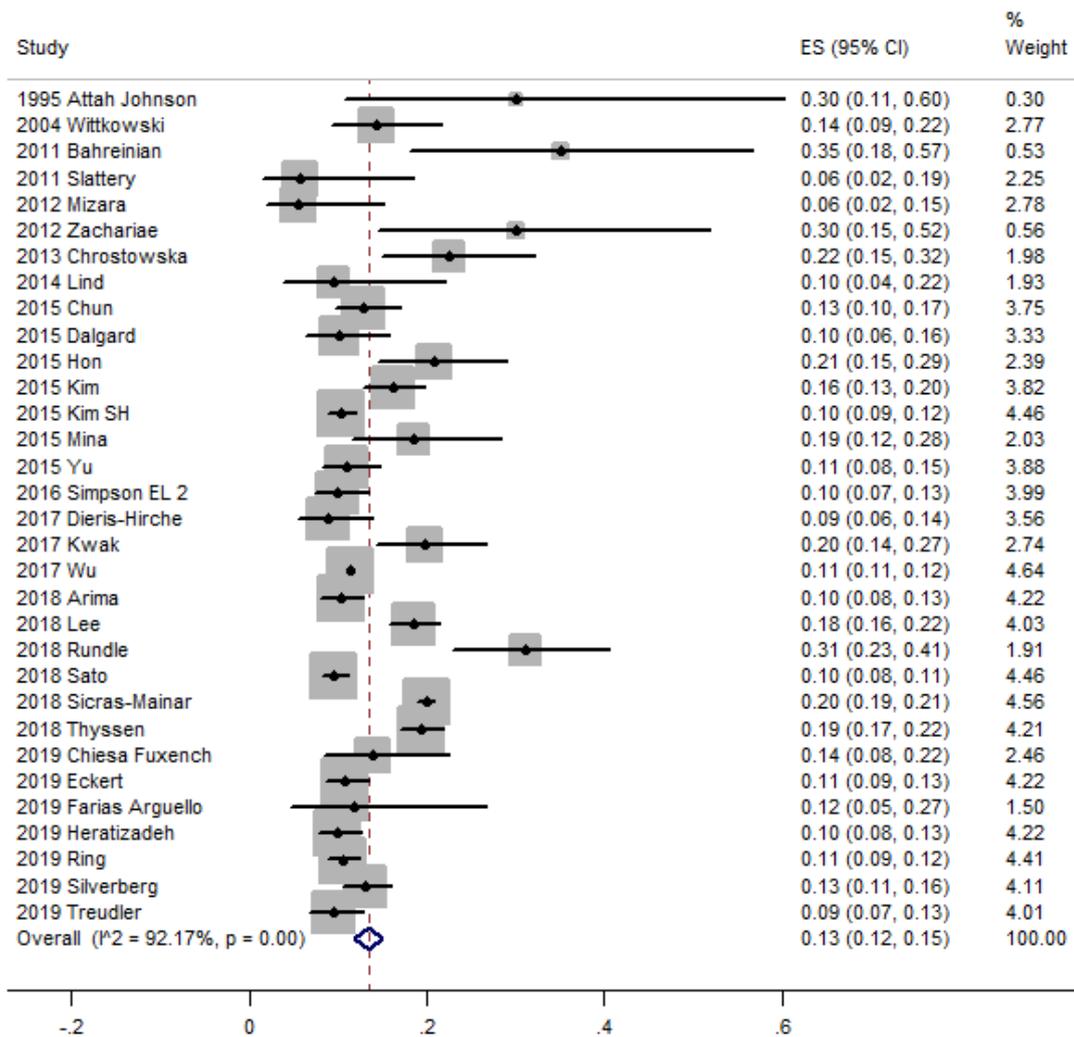


Figure 17 : Prévalences de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique, après exclusion

On observe une amélioration de l'hétérogénéité I^2 qui passe de 99,98 % à 92,17 %. Elle reste cependant importante avec une prévalence allant de 0,06 pour l'étude de Mizara et al., 2012 (100) à 0,35 pour l'étude de Bahreinian et al., 2011 (101), [0,02-0,15] et [0,18-0,57] respectivement.

Nous verrons dans la partie suivante au cours de la discussion les différentes hypothèses pouvant être évoquées afin d'expliquer cette hétérogénéité dans les résultats de prévalence entre les différentes études.

En effet, de nombreux facteurs peuvent influencer la prévalence de la dépression comme la population étudiée ou l'outil diagnostic.

3.3. Facteurs modifiant la prévalence

Une méta-régression permet d'identifier les facteurs qui influencent la prévalence. On constate alors que l'outil psychiatrique utilisé, la proportion de femmes dans l'étude, le risque de biais, le design de l'étude, le nombre de patients inclus, et le continent où a été réalisée l'étude n'ont pas d'impact sur la prévalence, elle n'est pas modifiée par ces facteurs. En revanche, la catégorie d'âge a une influence sur la prévalence : le fait d'inclure à la fois enfants et adultes augmente de 18 % la prévalence de la dépression de manière statistiquement significative ($p = 0,005$) par rapport aux adultes seuls, alors utilisés comme référence ou gold standard. En effet, lorsque les études ne s'intéressent qu'à une population composée d'adultes, la prévalence de la dépression est de 13 % [0,11-0,15], alors que dans les études menées à la fois chez des enfants et des adultes la prévalence de la dépression est de 31 % [0,22-0,39].

Par ailleurs, il n'y a pas d'impact significatif sur les prévalences des études avec enfants uniquement.

Pour les 5 études qui ont été menées chez des enfants exclusivement, la prévalence de la dépression est de 15 % [0,08-0,21]. Elle est un peu plus homogène avec une hétérogénéité I^2 de 66,97 %.

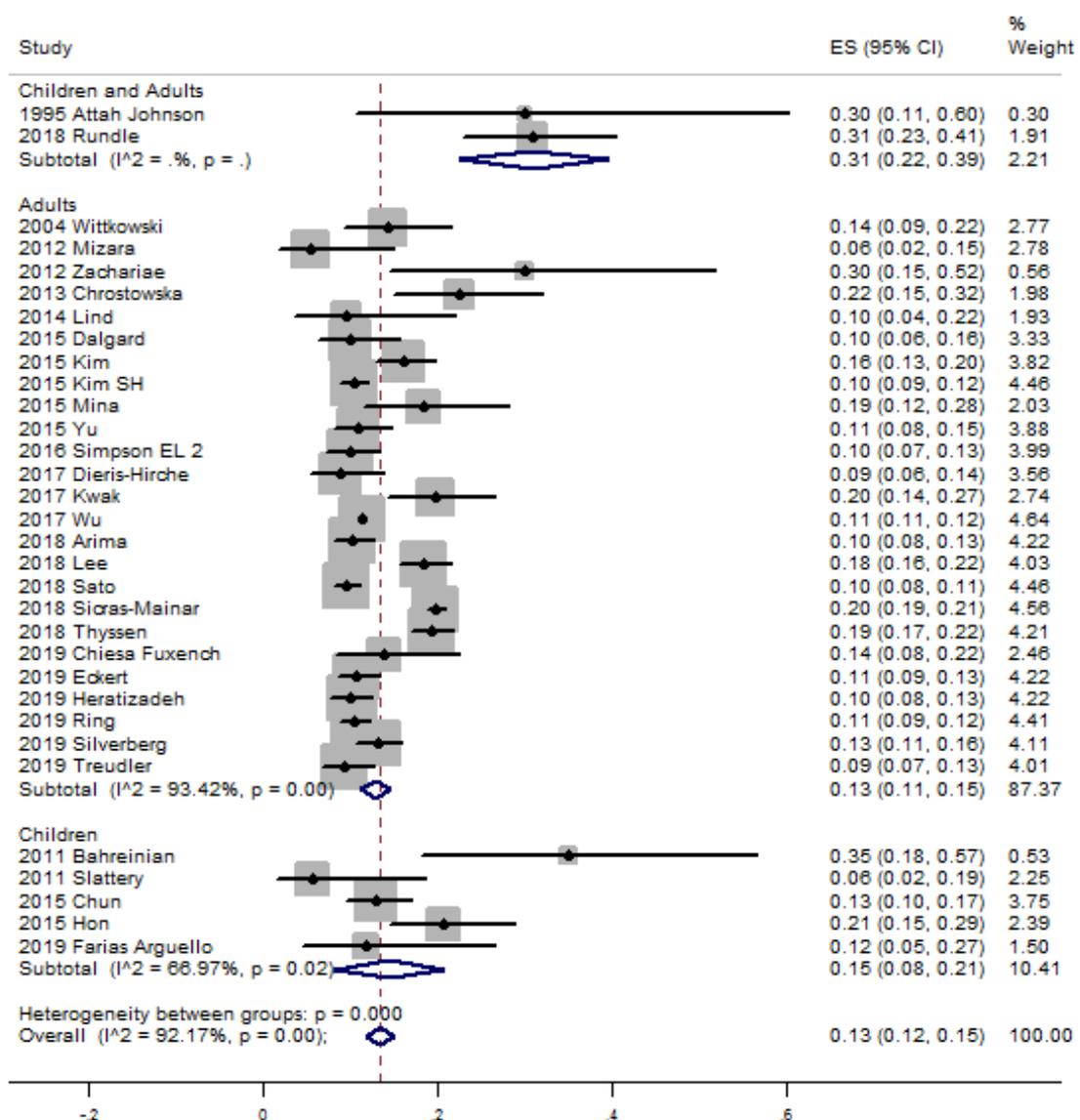


Figure 18 : Prévalence de la dépression selon la population étudiée

4. Résultats sur les études cas-témoins

4.1. Description des études cas-témoins

27 études cas-témoins ont été incluses dans notre méta-analyse.

Parmi ces 27 études, 22 sont prospectives tandis que 5 sont rétrospectives.

22 études concernent des adultes et 5 études s'intéressent aux enfants.

22 études ont inclus plus de 100 patients, dont 13 études qui ont plus de 500 patients.

Pour ce qui est des outils utilisés dans les différentes études pour le diagnostic de dépression, on compte 12 études qui utilisent les auto-questionnaires, 5 études qui se basent sur la déclaration par le patient (self report), et enfin pour 6 études le diagnostic médical rapporté par le patient est recherché.

4.2. Description de la population

Les 27 études concernent 506031 patients présentant une dermatite atopique et plus de 2 millions de témoins.

Le nombre médian de patients par article dans les études cas-témoins est de 434 [157 ; 1603], celui des témoins est de 2876 [1185 ; 36901].

C'est dans l'article de Zachariae et al., 2012 (102) que le nombre de témoins est le plus faible, il est de 20. L'étude de Cheng et Silverberg, 2019 (99), représente la plus grosse cohorte avec 436918 patients et 2340848787 témoins.

L'âge moyen des patients est de 38,4 ans, avec un intervalle de confiance à 95 % [33,7-43,0].

L'âge moyen des témoins est de 41,4 ans, [36,2-46,7].

La proportion de femmes chez les patients est de 60 %, [0,58-0,62].

Chez les témoins, la proportion de femmes est de 55 %, [0,54-0,57].

Le taux de fumeurs chez les patients est de 23 %, [0,18-0,28].

Chez les témoins, le taux de fumeurs est de 23 % également, [0,16-0,29].

Trois articles mentionnent la durée moyenne de la dermatite atopique, elle est de 19,3 ans, [14,9-23,8].

Deux articles mentionnent l'âge moyen de début de la dermatite atopique, il est de 7,3 ans, [4,1-10,5].

Seulement 6 études sur les 27 études cas témoins présentent un appariement des cas et témoins.

Parmi les 27 études, 18 ont des témoins non atteints de dermatite atopique, et 9 études ont des témoins sains.

Variables	Cas	Témoins
Nombre total	506031	2,35 e+9
Âge moyen (en années)	38,4	41,4
% de femmes	60	55
% de fumeurs	23	23

Tableau V : Caractéristiques socio-démographiques des patients et des témoins dans les 27 études cas-témoins

4.3. Odds Ratio (OR)

L'Odds ratio (OR) global de la dépression chez les patients présentant une dermatite atopique par rapport à des témoins sains est de **1,94** [1,63-2,30], avec une hétérogénéité I² de 97,7%.

L'odds ratio correspond au risque de développer une maladie pour une catégorie de patients particulière par rapport à la population générale. C'est à dire que les patients avec une dermatite atopique ont 1,94 fois plus de risque d'avoir un épisode dépressif caractérisé.

Le fait d'être atteint de dermatite atopique augmente le risque de présenter une dépression.

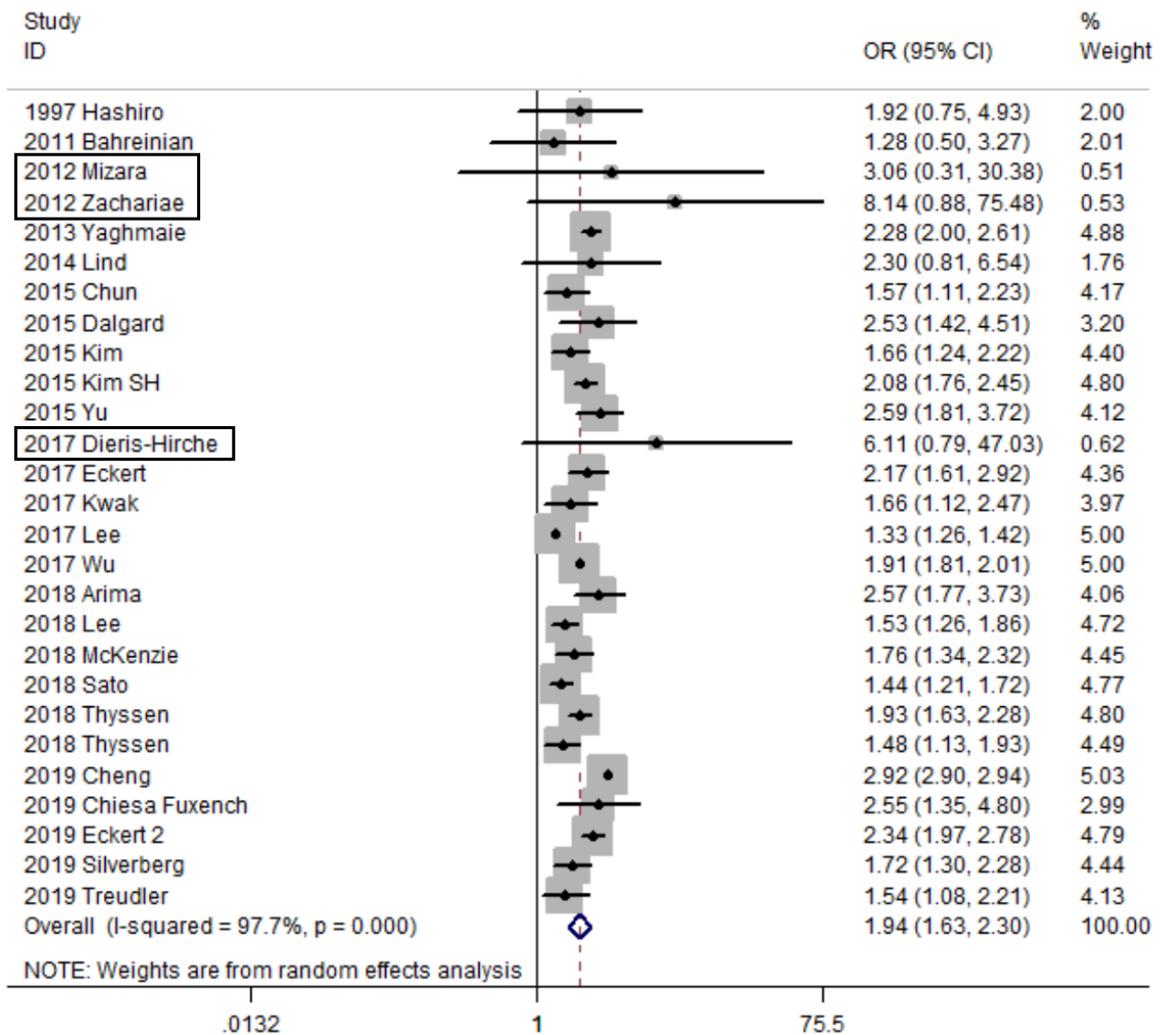


Figure 19 : Odds Ratio des 27 études cas-témoins

Il apparaît que 3 études se détachent des autres par un OR anormalement élevé par rapport à la tendance générale de l'ensemble des études cas-témoins. En effet, dans l'étude de Zachariae et al., 2012 (102), l'OR est de 8,14 [0,88-75,48], dans l'étude de Dieris-Hirche et al., 2017 (103), l'OR est de 6,11 [0,79-47,03], et dans celle de Mizara et al., 2012 (100), il est de 3,06 [0,31-30,38], ce qui pourrait alors surestimer l'OR global.

L'analyse par Funnel Plot a alors permis d'exclure ces trois articles. Nous étudierons dans la discussion des hypothèses pour expliquer ces prévalences extrêmes ne pouvant être prises en compte.

Une nouvelle analyse statistique a été réalisée en excluant ces trois études aux résultats d'OR aberrants.

Elle retrouve un OR moyen total de **1,90** [1,60-2,27] avec une hétérogénéité I² de 98,0 %.

Soit 1,90 fois plus de risque pour les patients présentant une dermatite atopique de développer une dépression.

Ces données sont donc en faveur d'un risque plus important de développer une dépression chez les patients porteurs de dermatite atopique que dans la population générale.

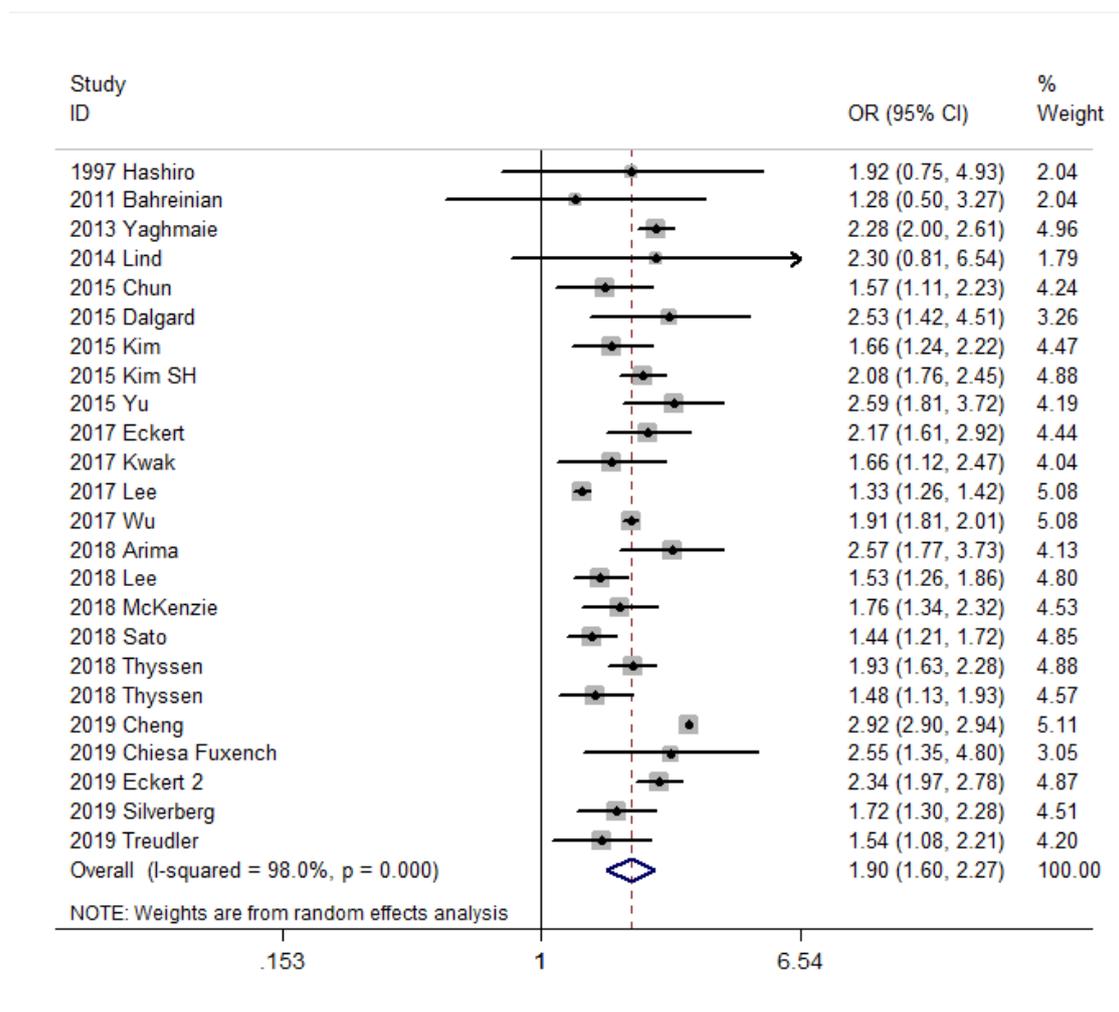


Figure 20 : OR des études cas-témoins après suppression des 3 études aberrantes

4.4. Facteurs modifiant l'Odds Ratio

La méta-régression permet d'évaluer l'impact éventuel de certaines caractéristiques sur les résultats retrouvés.

Plusieurs paramètres ont été évalués mais nous nous pencherons plus précisément sur le design de l'étude et le risque de biais.

Il apparaît que le design modifie l'OR, ce dernier est plus faible dans les études rétrospectives.

En effet, l'OR est de 1,77 [1,51-2,07] pour les études rétrospectives et de 1,96 [1,56-2,46] pour les études prospectives, comme nous pouvons le voir sur la figure 21.

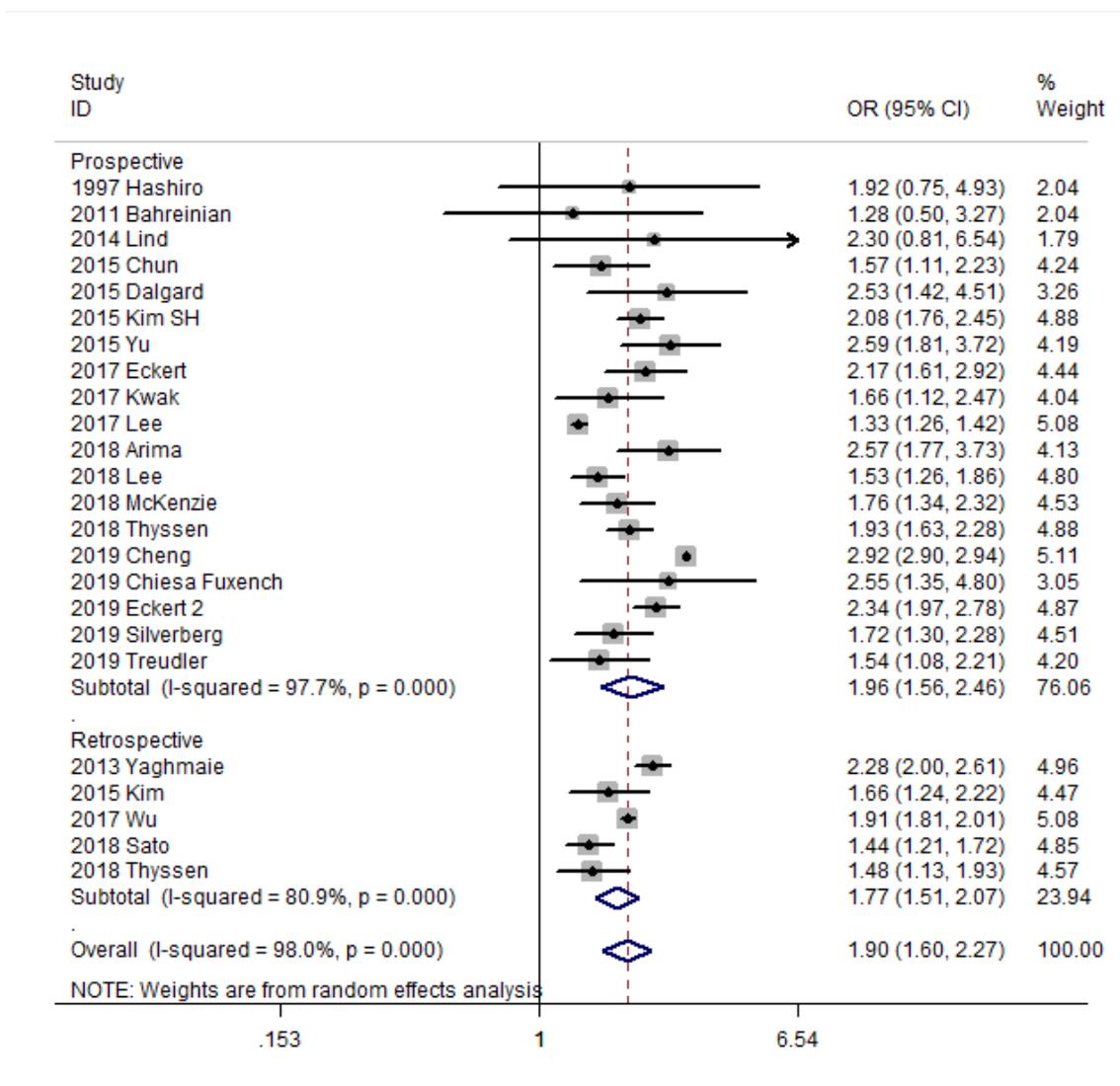


Figure 21 : OR selon le design

Par ailleurs, le risque de biais modéré est associé à un OR plus élevé.

Pour le risque de biais modéré, l'OR est égal à 1,99 [1,46-2,72] contre un OR de 1,89 [1,62-2,20] pour un risque de biais faible et 1,80 [1,53-2,12] pour un risque de biais élevé.

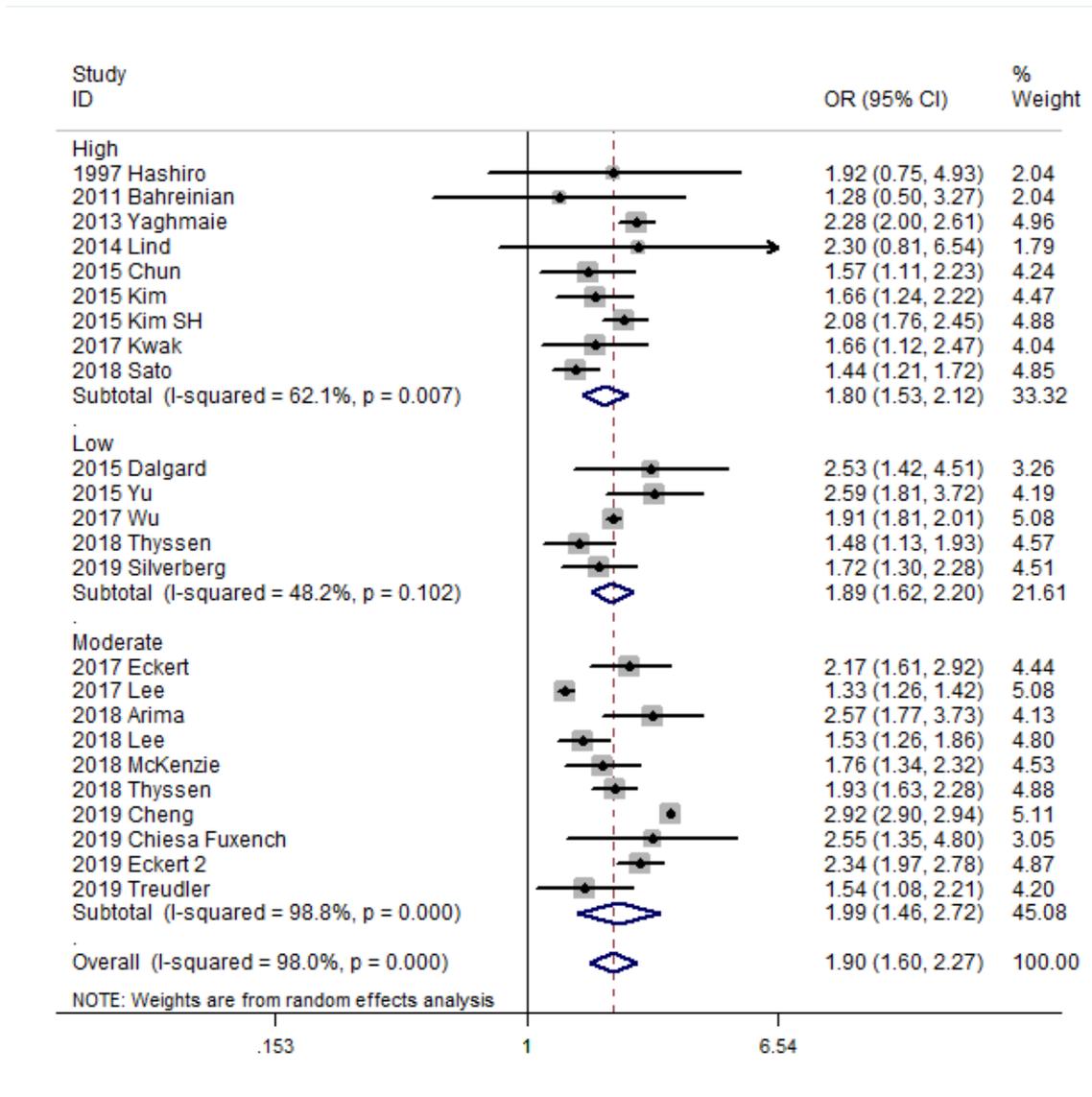


Figure 22 : OR selon le risque de biais

5. Prévalence de la dépression dans les études cas-témoins

Nous nous intéressons maintenant à la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique uniquement dans les études cas témoins.

La prévalence moyenne de la dépression des patients inclus dans les études cas-témoins est de 17 % [0,07- 0,27], et toujours de **17 %** [0,07- 0,28] après suppression des trois études aberrantes.

Ce résultat est similaire à celui retrouvé avec les 40 études de départ de notre méta-analyse, à savoir 16% [0,10-0,23].

La prévalence de ces 27 études cas-témoins correspond bien à la prévalence globale des 40 études ; les études cas-témoins sont ainsi bien représentatives des cas et sont donc valides.

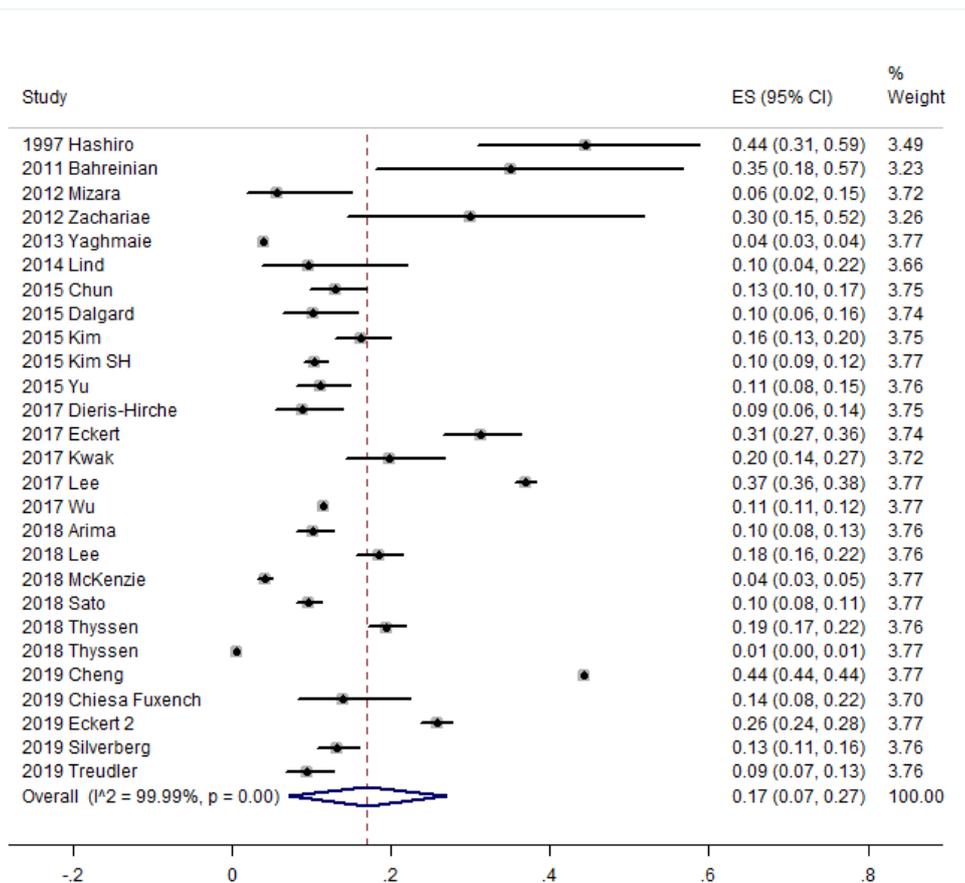


Figure 23 : Prévalence de la dépression dans les 27 études cas-témoins

DISCUSSION

I. Principaux résultats de la prévalence de la dépression dans la dermatite atopique

1. Prévalence de la dépression totale

Au travers de notre méta-analyse, nous avons mis en évidence une prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique de 16 % [0,10 ; 0,23], et de 13 % [0,12 ; 0,15] après suppression des études aux résultats aberrants. En effet, neuf études ont été exclues dans un second temps pour une nouvelle analyse, car présentant des résultats de prévalence trop extrêmes.

Si l'on se base sur la prévalence de la dépression de 13 %, retenue après exclusion des neuf études dont les résultats sont trop éloignés, dix-sept études ont alors un résultat proche de la prévalence moyenne de la dépression, à 3 % près :

- Wittkowski et al, 2004 avec une prévalence de 0,14 [0,09-0,22].
- Lind et al, 2014 avec une prévalence de 0,10 [0,04-0,22].
- Chun et al, 2015 avec une prévalence de 0,13 [0,10-0,17].
- Dalgard et al, 2015 avec une prévalence de 0,10 [0,06-0,16].
- Kim et al, 2015 avec une prévalence de 0,16 [0,13-0,20].
- Kim SH et al, 2015 avec une prévalence de 0,10 [0,09-0,12].
- Yu et al, 2015 avec une prévalence de 0,11 [0,08-0,15].
- Simpson EL et al, 2016 avec une prévalence de 0,10 [0,07-0,13].
- Wu et al, 2017 avec une prévalence de 0,11 [0,11-0,12].
- Arima et al, 2018 avec une prévalence de 0,10 [0,08-0,13].

- Sato et al, 2018 avec une prévalence de 0,10 [0,08-0,11].
- Chiesa Fuxench et al, 2019 avec une prévalence de 0,14 [0,08-0,22].
- Eckert et al, 2019 avec une prévalence de 0,11 [0,09-0,13].
- Farias Arguello et al, 2019 avec une prévalence de 0,12 [0,05-0,27].
- Heratizadeh et al, 2019 avec une prévalence de 0,10 [0,08-0,13].
- Ring et al, 2019 avec une prévalence de 0,11 [0,09-0,12].
- Silverberg et al, 2019 avec une prévalence de 0,13 [0,11-0,16].

Ces études sont de grande ampleur dans l'ensemble, avec un nombre de patients relativement grand. Ce sont par ailleurs des études récentes qui vont de 2004 à 2019, avec une méthodologie plus précise et utilisant le plus souvent des auto-questionnaires et non pas du self report. Ces éléments peuvent expliquer une plus grande justesse pour le calcul de la prévalence.

En revanche, certaines études présentaient des résultats de prévalence très éloignés de la prévalence moyenne.

Nous allons exposer les hypothèses pouvant expliquer ces écarts extrêmes, notamment pour les neuf études aux résultats aberrants.

1.1. Études aux prévalences faibles

Dans le cas d'une prévalence très faible, comme c'est le cas notamment pour les études de Yaghmaie et al. 2013, McKenzie et al. 2018, Thyssen et al. 2018 et Ahn et al. 2019, dont les prévalences retrouvées sont respectivement de 0,04 [0,03-0,04], 0,04 [0,03-0,05], 0,01 [0,00-0,01] et 0,02 [0,02-0,03], plusieurs hypothèses pourraient expliquer une sous-estimation de la prévalence.

Pour ces quatre études, on observe un biais de sélection, les populations étudiées n'étant pas représentatives de la population générale.

En effet, les études de Yaghmaie et al. 2013 (104) et de McKenzie et al. 2018 (105) ne s'intéressent qu'à une population composée uniquement d'enfants.

Or, la prévalence de la dépression en population générale est plus faible chez les enfants que chez les adultes, avec une prévalence de la dépression chez les enfants de 0,5 et 4% en fonction des outils utilisés, contre près de 6 % pour les adultes (106). Par ailleurs, le diagnostic de dépression est souvent plus difficile à repérer chez un enfant, la prévalence peut ainsi s'en trouver minimisée.

L'étude de Ahn et al. 2019 (107) s'intéresse à la fois aux enfants et aux adultes mais ne donne pas les proportions d'enfants et d'adultes, ce qui est une faiblesse pour l'analyse des prévalences obtenues.

Par ailleurs, la population n'est pas bien décrite dans ces études : dans les études de Yaghmaie et al. 2013 (104), McKenzie et al. 2018 (105) et Ahn et al. 2019 (107), nous n'avons pas de donnée sur l'âge moyen de l'échantillon ni sur les limites d'âge des patients inclus.

De plus, les études de Yaghmaie et al. 2013 (104), Thyssen et al. 2018 (108) et Ahn et al. 2019 (107) sont rétrospectives : ce type de design est plus à risque d'oubli, le rappel des symptômes passés peut se montrer moins précis et conduire ainsi à une sous-estimation de la prévalence. De surcroît, une étude rétrospective ne peut pas établir une relation temporelle entre la dermatite atopique et le développement d'un épisode dépressif, donc la causalité est plus difficile à établir pour ce type de design.

Pour ce qui est de l'outil utilisé pour le diagnostic de dépression, en ce qui concerne la consultation des dossiers médicaux, la prévalence peut s'en trouver minimiser car le diagnostic de dépression n'a pas forcément été recherché et établi au cours du suivi du

patient, ce qui est une limite de cet outil utilisé dans les études de Thyssen et al. 2018 (108) et Ahn et al. 2019 (107).

Quand il s'agit d'un diagnostic médical rapporté par le patient ou ses parents, comme dans les études de Yaghmaie et al. 2013 (104) et McKenzie et al. 2018 (105), la prévalence peut être sous-estimée. En effet, cela implique que le patient ou les parents aient été clairement informés et convaincus du diagnostic, et bien entendu qu'ils s'en souviennent. Cela nécessite également une bonne compréhension et interprétation de la part du patient ou des parents. Dans l'étude de McKenzie et al. 2018, le diagnostic de dermatite atopique est lui aussi rapporté par le parent et non par un professionnel, ce qui peut également biaiser les résultats.

Une autre explication à la prévalence très basse de l'étude de Ahn et al. 2019 (107) pourrait aussi être le pays d'origine de cette étude, la Corée du Sud. En effet, l'évaluation de la symptomatologie peut être différente selon les pays et les cultures. Dans ce pays comme dans beaucoup de pays d'Asie, la prévalence retrouvée de la dépression est plus basse, le diagnostic de neurasthénie étant plus souvent posé que celui de dépression, la maladie mentale y étant encore très stigmatisée (109).

1.2. Études aux prévalences élevées

Dans le cas d'une prévalence très élevée, comme c'est le cas notamment pour les études de Hashiro et al. 1997, Cheng et al. 2019, Lee et al. 2017, Eckert et al. 2017 et Eckert 2 et al. 2019, dont les prévalences sont respectivement de 0,44 [0,31-0,59], 0,44 [0,44-0,44], 0,37 [0,36-0,38], 0,31 [0,27-0,36] et 0,26 [0,24-0,28], plusieurs explications semblent se détacher.

Dans ces études, la population étudiée n'est pas toujours bien représentative de la population générale. L'étude de Hashiro et al. 1997 (110) s'intéresse à un petit échantillon, avec

seulement 34 patients. Dans l'étude de Eckert 2 et al. 2019 (111), la population n'est pas bien représentative de la population générale car l'étude devait se remplir sur internet et non sur papier. Il y a alors eu peu de participation, avec un taux de réponse à l'étude beaucoup plus élevé chez les jeunes de 18 à 29 ans. La population active, avec un emploi et/ou une vie de famille, peut ne pas avoir pris le temps d'y répondre. En revanche, les patients inactifs peuvent avoir répondu en plus grand nombre, ce qui biaise les résultats.

Il faut aussi noter que la moyenne d'âge des patients de l'étude de Hashiro et al, 1997 est plutôt basse, à savoir 24,4 ans ce qui correspond à un âge de fin d'études ou d'entrée dans la vie active qui peut être plus à risque de dépression, notamment au Japon. Pour les études de Eckert et al. 2017 (112) et Eckert 2 et al. 2019 (111), l'âge moyen des patients inclus est respectivement de 45,8 ans et 43,9 ans. Pour celle de Lee et al. 2017 (113), la population étudiée est composée uniquement d'adolescents. Il s'agit dans tous ces cas de tranches d'âge plus à risque de dépression (13), ce qui peut alors surestimer la prévalence.

De plus, les outils utilisés dans ces études pour le diagnostic de dépression ne sont pas forcément valides, comme le self report ou des auto-questionnaires peu standardisés tels que le SDS ou le PHQ-2, qui peuvent avoir tendance à surestimer la prévalence. En effet, les réponses aux auto-questionnaires étant subjectives, cela peut ainsi conduire à une prévalence de la dépression surévaluée. Pour l'étude de Hashiro et al 1997 (110), l'outil utilisé est un auto-questionnaire que l'on ne retrouve pas dans les autres études de notre méta-analyse : le Self-rating Depression Scale ou SDS, les autres études privilégiant dans la grande majorité des cas l'HADS, qui est retrouvée dans huit études de notre méta-analyse. De plus, le cut-off utilisé dans cette étude pour la SDS est de 40, ce qui d'après la description de l'échelle, indique seulement un état dépressif, incluant la « névrose dépressive » pour un résultat supérieur à 40, mais pas une dépression majeure qui n'est représentée que par un score supérieur ou égal à 50. Cela entraîne alors une surévaluation de la prévalence. Dans l'étude de Cheng et al. 2019

(99), l'auto-questionnaire utilisé est le Patient Health Questionnaire PHQ-2. Là encore, ce questionnaire est peu retrouvé dans les études de notre méta-analyse. Le PHQ-2 est composé des deux premiers items du PHQ-9, le diagnostic de dépression ne repose alors que sur la présence de deux symptômes : une humeur dépressive et une anhédonie dans les deux dernières semaines. Le PHQ-2 a l'avantage d'avoir une bonne sensibilité mais a donc tendance à surévaluer la prévalence de la dépression. L'utilisation du PHQ-9 aurait été plus fiable, avec une plus grande spécificité pour porter le diagnostic de dépression.

Lorsque que l'outil est un report simple par le patient, ou « self report » donc du déclaratif pur, la prévalence peut être surestimée. C'est le cas pour les études de Lee et al. 2017 (113) et Eckert et al. 2017 (112). Cela peut être expliqué par le fait que le self report consiste à recueillir seulement la présence ou non de dépression selon le patient, sans questionnaire ni entretien clinique conduit par un professionnel pouvant poser réellement un diagnostic. Certains patients pourraient alors répondre positivement alors qu'ils ne présentent pas de réelle dépression mais plus des traits dépressifs à un moment donné. Dans l'étude de Lee et al. 2017 (113), cela pourrait être d'autant plus le cas chez les adolescents qui traversent une période particulière avec bien souvent des symptômes passagers d'allure dépressive. De plus, l'altération de la qualité de vie et le regard des autres peut impacter le quotidien de l'adolescent avec une dimension plus importante à cet âge du fait de la scolarité, conduisant parfois à un repli sur soi, un isolement et donc un risque accru de dépression. La question posée aux adolescents recherche des « sentiments dépressifs », en évoquant « une tristesse » ou « une perte d'espoir » ce qui ne suffit pas à poser un réel diagnostic d'épisode dépressif caractérisé, surtout à cet âge où les manifestations d'une dépression sont souvent différentes.

Une autre explication à ces prévalences anormalement élevées est que pour la majorité de ces études, il y a plus de femmes que d'hommes dans la population étudiée. C'est le cas pour les études de Hashiro et al. 1997 (110), de Cheng et al. 2019 (99) avec 62,4 % de femmes, de

Lee et al. 2017 (113) avec 57 % de femmes, Eckert et al. 2017 (112) avec 65,3 % de femmes et Eckert 2 et al. 2019 (111) avec 70,5 % de femmes.

Or, nous savons que la dépression est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes comme le montrent les données de la littérature (114). Cela pourrait ainsi concourir à une augmentation de la prévalence.

En ce qui concerne la zone géographique, les études de Cheng et al. 2019 (99) et Eckert et al. 2017 (112) ont été menées aux États-Unis. Or, comme nous l'avons vu plus haut, la prévalence de la dépression est élevée dans ce pays, environ deux fois plus qu'en France et en Europe. L'étude de Hashiro et al. 1997 (110) s'intéresse à la population japonaise. Or, la prévalence de la dépression au Japon est plus élevée que dans d'autres pays d'Asie ou que sur d'autres continents, comme pour la plupart des pays industrialisés. Ceci pourrait s'expliquer par un rythme de vie stressant, avec une attente constante de performances notamment au cours de la scolarité, des études et dans le monde du travail, conduisant à des taux de suicides particulièrement élevés (115).

1.3. Une grande hétérogénéité

Malgré l'exclusion des neuf études aux résultats extrêmes, il persiste une grande hétérogénéité dans les résultats de prévalence entre les différentes études, avec un I^2 de 92,17 %. Plusieurs paramètres peuvent expliquer cette hétérogénéité :

- la population étudiée : elle est hétérogène sur l'âge. En effet, pour la majorité des études, seulement des adultes sont inclus, et dans d'autres, seulement des enfants, avec des enfants de tous âges et avec des limites d'âge variables, ou parfois uniquement des adolescents (101), (116), (117). Deux études s'intéressent à la fois aux enfants et aux adultes (98), (118). La

population n'est pas toujours bien décrite. En effet, l'âge moyen, les limites d'âge, et le nombre de sujets selon les tranches d'âge ne sont pas toujours donnés. De plus, l'âge de début de la dermatite atopique n'est donnée que dans quatre études et la durée moyenne de la maladie n'est rapportée que dans sept études.

- le sexe : la proportion de femmes et d'hommes varient selon les études, avec dans la majorité des études une prédominance féminine. Par ailleurs, une étude n'inclut que des hommes (119), une autre seulement des femmes (101). Certaines études ne fournissent pas cette donnée.

- le pays : la sensibilité clinique sera différente selon les régions et continents malgré les classifications internationales, avec ainsi des prévalences différentes à travers le monde.

- l'outil utilisé pour établir le diagnostic de dépression : il varie d'une étude à l'autre. L'auto-questionnaire, utilisé dans la moitié des études sélectionnées (20 études sur 40), et le self report (6 études) semblent surestimer la prévalence de la dépression du fait sans doute d'une plus grande subjectivité. Un outil plus pertinent qu'est l'entretien clinique n'est utilisé que dans une seule étude. La consultation du dossier médical (4 études) et le diagnostic médical rapporté par le patient (6 études) sont également moins retrouvés, alors qu'ils semblent avoir au contraire une plus grande objectivité dans le diagnostic. De plus, pour deux autres études, l'outil utilisé n'est pas connu.

- l'objectif principal de l'étude : selon les études, l'objectif n'est pas toujours de déterminer la prévalence de la dépression en cas de dermatite atopique. La prévalence de la dépression est alors rapportée dans l'article en donnée complémentaire, avec une méthode et un protocole flous pour évaluer la dépression, comme dans les articles de Lee et al 2017, Eckert et al 2017,

McKenzie 2018, Thyssen 2018 et Eckert 2019. Les résultats de la prévalence s'en trouveront alors forcément impactés.

- le type d'étude : les designs des études sont variés, avec des études observationnelles ou interventionnelles, prospectives ou rétrospectives. Or, les critères d'inclusion semblent différents en fonction des types d'études. De surcroît, dans les études cas-témoins, les cas et les témoins ne sont pas toujours appariés. En effet, sur les 27 études cas témoins, seulement sept études ont recours à un appariement entre les cas et les témoins.

- des techniques de recrutement variables avec des critères d'inclusions et des tailles d'échantillons bien différentes d'une étude à l'autre.

1.4. Facteurs de confusion

Nous pouvons constater que dans la plupart des études de notre méta-analyse, nous manquons de données sur la population étudiée notamment vis-à-vis de facteurs qui pourraient influencer la survenue de la dermatite atopique et de la dépression, et qui sembleraient ainsi être des facteurs de confusion. Il s'agit notamment d'éléments relatifs au mode de vie : les addictions avec notamment le tabagisme et le trouble lié à l'usage d'alcool (120) (121), (122), l'alimentation, le stress chronique et la pratique d'une activité physique régulière ou au contraire une sédentarité.

En effet, le nombre de patients fumeurs est retrouvé dans un quart des études seulement, soit dix études au total. Le nombre de patients consommateurs d'alcool est donné dans sept études. Dans les études de notre méta-analyse, certaines prennent en compte le stress et la pratique d'une activité physique régulière dans les caractéristiques de la population étudiée, mais aucune ne s'intéresse à l'alimentation qui semble pourtant avoir un rôle majeur dans les

pathologies à composante inflammatoire comme la dermatite atopique ou encore la dépression (123), (124), (125), (126).

L'indice de masse corporelle serait aussi une donnée intéressante, l'obésité générant également une inflammation chronique via notamment l'augmentation de la taille du tissu adipeux, s'accompagnant d'une synthèse plus importante de molécules pro-inflammatoires (127), (128).

Concernant le sexe des patients inclus, après la méta-régression, nous avons pu voir que le sexe n'avait pas d'incidence statistiquement significative sur la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique alors que les données de prévalence en population générale dans la littérature retrouvent une surreprésentation féminine du trouble dépressif. En effet, la prévalence de la dépression sur 12 mois, en France, est deux fois plus élevée chez les femmes (13,0 %) que chez les hommes (6,4 %) d'après l'étude de Léon et al. (129). Cette prévalence est également près de deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes en Europe, d'après l'étude d'Alonso et al. (130).

2. Prévalence de la dépression actuelle selon la population étudiée

Après analyse par méta-régression, on constate que la catégorie d'âge de la population étudiée a une influence sur la prévalence : le fait d'inclure à la fois enfants et adultes augmente de 18 % la prévalence de la dépression de manière statistiquement significative ($p = 0,005$) par rapport aux adultes seuls, utilisés comme gold standard.

On observe que lorsque les études ne s'intéressent qu'à une population composée d'adultes, la prévalence de la dépression est de 13 % [0,11-0,15], alors que dans les études menées à la fois chez des enfants et des adultes la prévalence de la dépression est de 31 % [0,22-0,39].

Ce résultat de la méta-régression est en contradiction avec les données de la littérature qui montrent que la prévalence de la dépression en population générale est plus élevée chez les adultes que chez les enfants, avec une prévalence de la dépression chez les enfants entre 0,5 et 4% en fonction des outils utilisés, ce qui est plus bas que chez les adultes où elle est plus proche des 6% (106).

Il est à noter qu'il existe seulement deux études dont la population concerne ces deux catégories d'âge à la fois : celle de Attah Johnson et al. 1995 (98) et celle de Rundle et al. 2018 (118). Dans ces deux études, la proportion d'enfants et d'adultes n'est pas connue : l'absence de précision des proportions de patients selon l'âge peut conduire à des résultats moins pertinents. La moyenne d'âge n'est pas donnée non plus. De plus, il apparaît que ces deux études incluant enfants et adultes sont plutôt petites, notamment celle de Attah Johnson et al, 1995 qui n'a inclus que 10 patients : la population de cette étude est donc peu représentative de la population générale, du fait de la petite taille de l'échantillon. Le poids de ces deux études est faible : elles ne représentent que 2,21 % de l'ensemble de la méta-analyse alors que les études avec adultes seulement représentent 87,37 %. Les outils utilisés pour le diagnostic de dépression dans ces études sont un auto-questionnaire, le Harding Self-Rating Q, qui n'est pas des plus classiques, et le self report. L'étude de Rundle et al. 2018 est par ailleurs une étude avec un profil méthodologique particulier, se basant sur des données renseignées directement par le patient sur un site internet. Ces deux études sont aussi à risque de biais élevé. Ces arguments peuvent alors expliquer que l'on retrouve des prévalences élevées qui ont sans doute été surestimée pour cette catégorie de population.

Pour les cinq études menées exclusivement chez des enfants, la prévalence moyenne de la dépression est de 15 % [0,08-0,21]. Or, dans la population générale de 6 à 12 ans, la prévalence de la dépression de l'enfant est inférieure à 3 %, elle varie selon les études entre 0 et 2,5 % (131). La prévalence de la dépression chez les enfants atteints de dermatite atopique apparaît alors plus de cinq fois plus élevée que dans la population générale d'enfants. Cependant, les

limites d'âge de nos cinq études ne sont pas toutes comprises entre 6 et 12 ans, ce qui rend ces résultats difficilement comparables. En effet, certaines études de notre méta-analyse donnent les résultats de la prévalence de la dépression pour une population composée d'enfants mais également d'adolescents, avec une limite d'âge allant jusqu'à 18 ans, ou encore pour une population composée uniquement d'adolescents. Or, les cas de dépressions sont bien plus fréquents dans la période de l'adolescence que dans l'enfance, avec une prévalence de 2,1 à 3,4 % chez les enfants et de 14 % chez les adolescents (114), ce qui peut alors surestimer les résultats de la prévalence chez les enfants. En effet, un rapport de l'HAS estime que près de 8 % des adolescents entre 12 et 18 ans souffriraient d'une dépression (132), soit environ trois fois plus que les enfants de 6 à 12 ans.

Par ailleurs, on constate que la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique est plus élevée chez les enfants (15 %) que chez les adultes (13 %). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que nous disposons de peu d'études chez les enfants uniquement, par rapport aux adultes. En effet, seulement cinq études de notre méta-analyse comportaient une population composée uniquement d'enfants, contre 25 études chez les adultes (après suppression des neuf études aux résultats extrêmes). Dans ces cinq études s'intéressant aux enfants uniquement, les tranches d'âge étudiées diffèrent d'une étude à l'autre ; certaines incluent tous les patients ayant moins de 18 ans, d'autres ne s'intéressent qu'à l'adolescence qui est une période particulière de l'enfance, ou encore à une tranche d'âge spécifique. Une autre explication pourrait être que la symptomatologie de la dermatite atopique est plus forte dans l'enfance qu'à l'âge adulte, avec des formes sévères plus fréquentes (38). L'altération de la qualité de vie peut être plus difficile à vivre par un enfant, avec des symptômes tels que le prurit, l'atteinte du corps plus étendue, de multiples lésions dermatologiques ou encore les troubles du sommeil, qui peuvent être plus intenses et donc plus invalidants au quotidien. De plus, le milieu scolaire peut conduire à des moqueries, un

harcèlement scolaire ou encore une mise à l'écart ou un rejet. L'enfant peut également s'isoler de lui-même à cause de sa pathologie et de son handicap.

3. Prévalence de la dépression en fonction de la sévérité de la maladie

La sévérité de la dermatite atopique peut avoir un lien étroit avec la survenue d'une dépression. Elle est évaluée dans seulement six études de notre méta-analyse, et nous ne disposons que de très peu de données concernant la prévalence de la dépression en fonction du degré de sévérité de la pathologie dermatologique, nous n'avons alors pas pu étudier ce critère.

4. Odds ratio des études cas-témoins

Notre méta-analyse met donc en avant une prévalence plus importante de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique, avec un odds ratio proche de 2. En effet, l'odds ratio moyen de toutes les études cas-témoins est de 1,94 [1,63-2,30]. Il montre que les patients souffrant de dermatite atopique ont ainsi presque deux fois plus de risque de développer une dépression par rapport aux témoins. Ce résultat est comparable à celui obtenu pour d'autres pathologies inflammatoires chroniques.

Lorsqu'on analyse les odds ratio des 27 études cas témoins, trois études semblent présenter des résultats aberrants. En effet, dans l'étude de Zachariae et al., 2012 (102), l'OR est de 8,14 [0,88-75,48], dans l'étude de Dieris-Hirche et al., 2017 (103), l'OR est de 6,11 [0,79-47,03], et dans celle de Mizara et al., 2012 (100), il est de 3,06 [0,31-30,38]. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats extrêmes. En effet, pour ces trois études, les cas et les témoins ne sont pas appariés, ils ne sont alors pas comparables. On remarque également un

grand écart type pour ces études. Ce sont par ailleurs de petites études avec un poids très faible (respectivement 0,53 - 0,62 - 0,51). De plus, l'outil psychiatrique utilisé est un auto-questionnaire, deux études utilisant l'HADS et une le BDI-13, ce qui peut expliquer une surestimation de la prévalence et donc de l'OR.

Une nouvelle analyse statistique avec calcul de l'OR, sans les trois études avec les OR extrêmes, a été réalisée. Le nouvel OR trouvé est de 1,90 [1,60-2,27]. Les patients avec dermatite atopique ont donc 1,90 fois plus de risque que les témoins de développer une dépression.

5. Prévalence de la dépression actuelle dans les études cas-témoins

Pour les 27 études cas-témoins, la prévalence moyenne de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique est de 17 % [0,07- 0,27], et toujours de 17 % [0,07- 0,28] après exclusion des trois études aux résultats aberrants. Or, au travers de notre méta-analyse, nous avons mis en évidence une prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique de 16 % [0,10 ; 0,23] toutes études confondues. Ces prévalences étant sensiblement les mêmes, nous pouvons dire que les cas des études cas-témoins sont donc bien représentatifs des patients souffrant de dermatite atopique.

II. Comparaison avec les prévalences en population générale française, européenne et mondiale

La prévalence moyenne de la dépression chez les patients souffrant de dermatite atopique a été évaluée à 16 % dans notre méta-analyse, 13 % après exclusion des études aux résultats aberrants.

Ce résultat est, comme attendu, supérieur à la prévalence de la dépression en population générale.

En effet, d'après Lépine et al, 2005 (2), la prévalence de la dépression en population générale, sur 12 mois, est de 6,7 % en France et de 3,9 % lorsque plusieurs pays Européens sont pris en compte, à savoir la France, l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, l'Italie et les Pays-Bas.

Plus récemment, en 2010, d'après l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé, la prévalence de la dépression en population générale française est de 7,5 % pour les 15-85 ans.

D'après l'article de Léon et al. 2018, qui donne les résultats du Baromètre Santé 2017 de Santé Publique France, la prévalence de la dépression sur 12 mois chez les sujets âgés de 18 à 75 ans en 2017 est de 9,8 % [9,3 ; 10,2] (129).

Pour ce qui est des États-Unis, la prévalence des troubles dépressifs est de 11,3 % (2).

Par ailleurs, dans une revue de la littérature de Hossain et al. de 2020 réalisée en population asiatique (134), le résultat de prévalence de la dépression en population générale apparaît comme inférieur par rapport aux populations européennes et nord-américaines, en lien avec les différences culturelles. La prévalence de la dépression en Asie est en effet évaluée entre 1,7 à 6,7 % d'après l'étude de Chiu, 2004 (135).

Dans notre méta-analyse regroupant des populations très hétérogènes, la prévalence de la dépression est donc supérieure à la prévalence retrouvée en population générale, que ce soit en France, dans d'autres pays européens, aux États-Unis ou en Asie.

Chez les enfants, la prévalence de la dépression en population générale se situe entre 0,5 et 4 % en fonction de l'outil choisi pour établir le diagnostic (106), (114), (131). Une étude réalisée en 2018 aux États-Unis retrouve une prévalence de la dépression chez les enfants de 3,2 % (136). Dans notre méta-analyse, la prévalence retrouvée chez les enfants est de 15 %, donc également supérieure à la prévalence retrouvée chez les enfants en population générale, de manière encore plus marquée.

Il y aurait donc une surexpression de la pathologie dépressive en cas de dermatite atopique par rapport à la population générale, quel que soit l'âge et la zone géographique étudiée, notre méta-analyse portant sur une cohorte globale de 548 254 patients à travers le monde. Il serait nécessaire de rester vigilant tout de même dans l'interprétation de ces données et les comparaisons que nous pouvons en faire car les études sélectionnées proviennent de zones géographiques diverses avec leurs spécificités, dans la prévalence de la dépression en population générale notamment. De plus, des outils différents ont été utilisés pour évaluer la dépression dans les 40 études sélectionnées, ce qui peut avoir des conséquences sur les résultats.

III. Prévalence de la dépression dans d'autres pathologies inflammatoires

Il a été retrouvé des prévalences de la dépression plus élevées qu'en population générale pour d'autres pathologies dermatologiques inflammatoires telles que le lupus érythémateux cutané et le psoriasis.

En effet, une étude de Jalenques et al., 2016 évalue la prévalence du trouble dépressif majeur actuel en cas de lupus érythémateux cutané à 9 %, la prévalence de l'épisode dépressif au cours de la vie étant de 44 % (137).

La prévalence de la dépression dans le psoriasis varie quant à elle de 10 à 58 % selon les études du fait du choix des échantillons et des méthodes d'évaluation de la dépression qui sont différents (138).

IV. Substrat biologique

L'inflammation pourrait expliquer en partie la prévalence plus élevée de la dépression dans les pathologies dermatologiques inflammatoires de bas grades par rapport à la population générale.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce travail, des taux élevés d'interleukine-1, d'interleukine-6, du facteur de nécrose tumoral- α et de la protéine C réactive sont retrouvés dans certains cas de dépression (71), (90). Ces cytokines pro-inflammatoires produites en grand nombre affectent le fonctionnement des systèmes de neurotransmissions monoaminergiques que l'on sait impliqués dans la dépression (91).

En effet lorsqu'une cytokine telle que l'interféron- α est donnée dans le traitement de pathologies comme certains cancers ou l'hépatite-C, 30 à 50 % des patients développent une symptomatologie dépressive (75), (139), (140).

Dans le cas de la dermatite atopique, certaines cytokines et les lymphocytes T semblent jouer un rôle clé dans la pathogénèse de cette dermatose (32), (141).

Dans le lupus érythémateux cutané, plusieurs interleukines ont des taux augmentés telles que l'interleukine 1- α , le TNF- α et les interleukines 6, 10, 17 et 18 qui sont exprimées en grand nombre dans les lésions cutanées (142).

Dans le psoriasis les taux sanguins d'interleukine 12, de substance P, de facteur de nécrose tumoral- α , d'Interféron- α et les interleukines 1, 2 et 6 sont augmentés alors que le taux de sérotonine est diminué (143). Ce profil est semblable à celui retrouvé dans certains cas de dépression.

Comme nous venons de le voir dans le cas du lupus mais également du psoriasis, la prévalence de la dépression est plus élevée que dans la population générale. Grâce à notre méta-analyse, nous sommes aussi arrivés à cette conclusion pour la dermatite atopique.

Toutes ces pathologies semblent avoir des profils biologiques similaires, les taux de certaines cytokines étant significativement plus élevés en cas de dépression, de lupus, de psoriasis, et de dermatite atopique.

Ces observations nous conduisent à proposer l'hypothèse d'une association possible entre la modification du taux de cytokines de par les mécanismes de l'inflammation, et l'apparition d'une symptomatologie dépressive dans plusieurs pathologies dermatologiques inflammatoires. Des études complémentaires avec dosage des cytokines pour déterminer le profil biologique très précis de ces différentes pathologies seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse de manière plus objective.

V. Points forts de la méta-analyse

Notre méta-analyse a mis en évidence l'état actuel des données de la littérature sur la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique, afin d'obtenir une évaluation de la prévalence moyenne. Celle-ci a aussi pu être comparée à la prévalence moyenne de la dépression en population générale.

Nous avons aussi éliminé certaines études dans un second temps, devant des résultats de prévalence aberrants, avec ensuite une nouvelle analyse pour obtenir un résultat se rapprochant le plus possible de la réalité.

En effet, l'analyse par Funnel Plot a mis en évidence que neuf études avaient des résultats très différents des autres. Ces articles ont alors été exclus, ce qui permet une amélioration de l'hétérogénéité I² qui passe de 99,98 % à 92,17 %.

Nous constatons cependant la persistance d'une grande hétérogénéité entre les études, qui est aussi le témoin d'une bonne représentativité de la population, notamment pour ce qui est de l'âge, enfants et adultes étant inclus. De plus, les études ont été réalisées dans des pays

différents, sur des continents différents, notamment en Amérique du Nord, en Europe et en Asie de l'Est.

Par ailleurs, dans notre méta-analyse, plus de la moitié des études sont des études cas-témoins. Ce design présente l'avantage d'être un outil adapté pour l'étude de pathologies à faible prévalence ce qui est le cas de la dermatite atopique notamment chez l'adulte.

Enfin, nous avons pu voir au cours de la méta-régression que l'outil psychiatrique utilisé, ainsi que le sexe, le risque de biais, le design de l'étude, le nombre de patients inclus, et le continent où a été réalisée l'étude n'avaient pas d'impact sur la prévalence ce qui nous a permis de faire une analyse sans sous-groupe.

VI. Qualité des études

La recherche a été entreprise sans limitation sur les articles, quelle que soit la langue, sur la base de données Pubmed.

Notre méthodologie inclut l'évaluation de la qualité de chaque étude via *the Risk of Bias Tools*. En effet, le risque de biais global de chaque étude a été évalué en utilisant l'outil proposé par Hoy (144) et une méta-régression a été réalisée en tenant compte de ce risque.

En ce qui concerne la validité interne des études, nous avons pu constater qu'il existe des différences importantes dans la façon d'évaluer la dépression entre les différentes études. Certaines ont collecté les données par la consultation de dossiers médicaux sans que le patient ne soit vu, d'autres ont utilisés des questionnaires et échelles de cotation, ou encore simplement le « self report ». Une seule étude utilise l'entretien médical avec un spécialiste

pour poser le diagnostic de dépression. Cette hétérogénéité dans les outils diagnostiques utilisés pose alors la question de la comparabilité. Le taux de réponse toutefois important dans la majorité des études est un point positif. Il existe par ailleurs un problème de temporalité dans les analyses sur dossier médical : certains auteurs n'ont pas spécifié le moment du diagnostic psychiatrique par rapport au diagnostic dermatologique.

Pour ce qui est de la validité externe des études : les articles inclus sont très hétérogènes quant à la population étudiée. C'est un avantage si l'on considère que cela permet d'obtenir un tableau plus large. Cependant, certaines études n'ont inclus que très peu de patients, représentant un sous-groupe de la population : Attah Johnson et al., 1995, ont par exemple étudié une population de 10 habitants en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les résultats en apparaissent alors difficilement représentatifs et généralisables.

De nombreuses études utilisent des patients ou des témoins recrutés à l'hôpital. Ce mode opératoire est fréquent dans les études car il permet une sélection plus facile des cas et témoins, avec le plus souvent un appariement. Cependant cela génère aussi un biais de sélection, la population consultant dans un service hospitalier pouvant présenter des différences avec la population générale, avec notamment des cas plus sévères. A l'inverse, certaines études ont été réalisées sur des bases de données couvrant la population globale.

VII. Perspectives

Le lien entre les pathologies dermatologiques inflammatoires chroniques est de plus en plus étudié en rapport avec le concept de neuro-inflammation. Il pourrait permettre de mieux comprendre comment l'inflammation peut être déclenchée ou exacerbée par un stress physique ou psychique, et comment elle peut favoriser l'apparition de troubles dépressifs ou anxieux par le biais des cytokines et de l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Cela pourrait donc permettre de mieux appréhender la physiopathologie de la dépression et des troubles anxieux. Ces connaissances pourraient également permettre d'améliorer la prise en charge des facteurs psychologiques chez les patients souffrant de dermatite atopique et plus globalement d'autres pathologies dermatologiques chroniques inflammatoires avec notamment un repérage plus précoce et plus systématique de la dépression ou de l'anxiété afin de proposer une prise en charge et un suivi adaptés. Cela permettrait aussi aux psychiatres et aux dermatologues d'être plus vigilants aux intrications entre pathologies psychiatriques et dermatologiques qui peuvent interférer sur le pronostic et la prise en charge de ces pathologies. Ce renforcement de la collaboration interdisciplinaire, en particulier entre psychiatres et dermatologues pourrait ainsi participer à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail pour d'autres pathologies cutanées inflammatoires afin de déterminer si la prévalence de la dépression est également plus élevée, comme c'est le cas dans la dermatite atopique.

Des études devraient également être réalisées pour rechercher le profil inflammatoire précis de ces différentes pathologies. Cela permettrait de déterminer si la prévalence plus élevée de la dépression dans certaines pathologies pourrait être expliquée par un profil inflammatoire commun.

CONCLUSION

Devant l'intérêt croissant de la caractérisation du lien entre pathologies dermatologiques chroniques inflammatoires et dépression dans la littérature, nous avons réalisé pour ce travail de thèse une méta-analyse afin de déterminer la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique.

Quarante articles ont été retenus, et après exclusion des articles avec des prévalences aberrantes, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé chez les patients souffrant de dermatite atopique est estimée à 13 % (IC95% 0,12-0,15).

Lorsque l'on s'intéresse à une population composée exclusivement d'adultes, la prévalence est de 13 % (IC95% 0,11-0,15). Chez les enfants, la prévalence est de 15 % (IC95% 0,08-0,21). Une grande hétérogénéité est retrouvée entre les différentes études incluses dans notre méta-analyse, de multiples facteurs étant impliqués comme nous l'avons vu dans la discussion.

Concernant les études cas-témoins, la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique est de 17 % (IC95% 0,07-0,28), les cas sont donc bien représentatifs des patients souffrant de dermatite atopique.

L'Odds Ratio est de 1,90 (IC95% 1,60-2,27), c'est-à-dire qu'un patient atteint de dermatite atopique a 1,90 fois plus de risque d'avoir un épisode dépressif caractérisé que la population générale.

Notre méta-analyse retrouve une prévalence de la dépression supérieure chez les patients atteints de dermatite atopique par rapport à la population générale. Il y aurait ainsi une surexpression de la pathologie dépressive en cas de dermatite atopique. Ceci est en faveur d'un lien important entre dépression et dermatite atopique, qui pourrait être médié par des mécanismes inflammatoires.

Concernant d'autres dermatoses inflammatoires, des résultats similaires ont été retrouvés, comme pour le lupus ou encore le psoriasis, avec des prévalences de la dépression plus élevées qu'en population générale.

Il apparait alors intéressant de poursuivre d'autres études concernant le lien entre dépression et dermatite atopique, mais également avec toutes les autres pathologies dermatologiques inflammatoires chroniques, afin d'appuyer cette hypothèse.

Cela permettrait de mieux appréhender la physiopathologie de la dépression chez les patients atteints de pathologies dermatologiques inflammatoires chroniques en utilisant des thérapeutiques psychiatriques spécifiques.

Vu, Le Doyen de l'UFR de Médecine

Mr le Professeur Pierre CLAVELOU

Vu, La Présidente du Jury

Mme le Professeur Isabelle JALENQUES



A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. I. Nieto, F. Bellivier. « Troubles dépressifs ». 2017. (EMC-Psychiatrie; vol. 14(3)).
2. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):182-94.
3. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *Presse Médicale*. avr 2019;48(4):365-75.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. nov 2006;3(11):e442.
5. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553014>
6. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun*. févr 2003;17 Suppl 1:S119-124.
7. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders [Internet]. [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5997866/>
8. Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombet W, Bosmans E, Scharpé S. Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci*. 6 sept 2002;71(16):1837-48.
9. Olié E, Courtet P. Dépression récurrente : facteurs de risque, facteurs de vulnérabilité. *L'Encéphale*. déc 2010;36:S117-22.
10. Netgen. Dépression récurrente et prévention de la rechute [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 13 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2002/RMS-2406/22433>
11. Netgen. Les particularités de la dépression à l'adolescence [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2003/RMS->

2425/22784

12. Révah-Lévy A, Falissard B, Moro MR. La dépression de l'adolescent : de la recherche qualitative à la mesure. *Psychiatr Enfant*. 2012;Vol. 55(2):607-35.
13. Dépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression>
14. [depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf) [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_diagnostic.pdf
15. [depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf) [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_recommandations_version_mel.pdf
16. Wallach D, Taieb A, Tilles G. Histoire de la dermatite atopique. Châtenay-Malabry]; Issy-les-Moulineaux: Acanthe ; Masson; 2004.
17. Roguedas-Contios A-M, Lorette G. Dermatite atopique. Rueil-Malmaison [France: Doin; 2007.
18. Lamirand M. La dermatite atopique: savoirs et expérience. Rueil-Malmaison: Arnette; 2006.
19. [Comprendre_Dermatite_Atopique-Long.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Comprendre_Dermatite_Atopique-Long.pdf) [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/fiches_patientes/Comprendre_Dermatite_Atopique-Long.pdf
20. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 3 avr 2008;358(14):1483-94.
21. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2004;113(5):832-6.
22. van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2007;120(3):565-9.
23. Evolution et complications | Fondation Eczéma [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/evolution-et-complications>
24. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Ann Nutr Metab*.

2015;66(1):8-16.

25. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2006;118(1):209-13.
26. Berbari J, Reynolds S, Heil-Ruess M, Iskedjian M. PSS4 SYSTEMATIC REVIEW OF THE EPIDEMIOLOGIC LITERATURE ON ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN. *Value Health*. mai 2011;14(3):A53-4.
27. Nicolas J-F, Rozières A, Castelain M. Pathogénie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 janv 2005;132:44-52.
28. Büchner S. Dermatite atopique. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 9 mai 2001 [cité 24 mars 2020]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2001.0414112.pdf> [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.jird.info/wp-content/uploads/2013/02/12.pdf>
29. Dereure O. Filaggrine et génodermatoses : implications dans l'ichtyose vulgaire et dans la dermatite atopique. */data/revues/01519638/01340004/416/* [Internet]. 27 mars 2008 [cité 24 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/130683>
30. Eczéma de contact - EM|consulte [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/154404>
31. Pathogénèse de la dermatite atopique - *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-246/Pathogenese-de-la-dermatite-atopique>
32. Comment le microbiote intestinal bloque les allergies [Internet]. *Sciences et Avenir*. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/comment-le-microbiote-intestinal-bloque-les-allergies_29286
33. Protection contre l'Allergie : étude du milieu Rural et de son Environnement (PATURE) [Internet]. INSPQ. [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/bise/protection-contre-l-allergie-etude-du-milieu-rural-et-de-son-environnement-pature>
34. Lacour J-P. Microbiote cutané et dermatite atopique : vers une nouvelle prise en charge thérapeutique ? *Ann Dermatol Vénéréologie*. janv 2015;142:S18-22.
35. Hanifin et Rajka [Internet]. *Fondation Eczéma*. 2013 [cité 25 mars 2020]. Disponible

sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/c/hanifin-et-rajka>

37. Sharma L. Diagnostic clinical features of atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* févr 2001;67(1):25-7.
38. Dammak A, Guillet G. Dermatite atopique de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture.* avr 2011;24(2):84-102.
39. 5.Urticaire.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2020]. Disponible sur: <http://allergo.lyon.inserm.fr/dermatologie/5.Urticaire.pdf>
40. Evolution et complications | Eczema Foundation [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/el/node/3885>
41. Dermatite atopique (eczéma atopique) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dermatite-atopique-eczema-atopique>
42. Salah L, Faergemann J. A Retrospective Analysis of Skin Bacterial Colonisation, Susceptibility and Resistance in Atopic Dermatitis and Impetigo Patients. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):532-5.
43. Dermatite atopique. /data/revues/01519638/0130SUP10/87/ [Internet]. 29 avr 2008 [cité 26 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/154403>
44. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8435513>
45. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatol Basel Switz.* 1993;186(1):23-31.
46. Stalder J-F, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy.* août 2011;66(8):1114-21.
47. o10007-u5487-PO_Scorad_Patients_Feuillet-FR.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: https://www.fondation-dermatite-atopique.org/sites/default/files/o10007-u5487-PO_Scorad_Patients_Feuillet-FR.pdf
48. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* mai 1994;19(3):210-6.

49. Netgen. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-7/30212>
50. 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*. 15 déc 2016;375(24):2335-48.
51. DUPIXENT (dupilumab) : premier traitement biologique systémique dans la dermatite atopique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23156/dupixent_dupilumab_premier_traitement_biologique_systemique_dans_la_dermatite_atopique/
52. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. /data/revues/01519638/v136sS6/S015196380972527X/ [Internet]. 19 nov 2009 [cité 1 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/232246/references/#>
53. Poirier J, Poirier J. Leçons d'embryologie humaine. Paris: Maloine; 2005.
54. Marshall C, Taylor R, Bewley A. Psychodermatology in Clinical Practice: Main Principles. *Acta Derm Venereol*. 2014;0.
55. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069507>
56. Gupta MA, Gupta AK. Current Concepts in Psychodermatology. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. juin 2014 [cité 8 sept 2018];16(6). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-014-0449-9>
57. Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Stress and quality of life in psoriasis: an update: Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. juill 2011;50(7):783-92.
58. Consoli S-G, Chastaing M, Misery L. Psychiatrie et dermatologie. *EMC - Dermatol*. janv 2010;5(1):1-18.
59. Psychosomatique en dermatologie (Psychodermatologie) - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1388>
60. Misery L, Feton-Danou N. La psychodermatologie en France. *Ann Dermatol Vénéréologie*. déc 2008;135(12):863-5.

61. Leon A, Levin E, Koo J. Psychodermatology: An Overview. *Semin Cutan Med Surg.* juin 2013;32(2):64-7.
62. Marshall C, Taylor R, Bewley A. Psychodermatology in Clinical Practice: Main Principles. *Acta Derm Venereol.* 2014;0.
63. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(6):383-92.
64. Barrimi M, Aalouane R, Hlal H, Benchat L, Mernissi FZ, Rammouz I. Affections dermatologiques en psychiatrie : étude transversale sur 12 mois. *Inf Psychiatr.* 25 avr 2016;Volume 92(4):317-26.
65. cours.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_3/site/html/cours.pdf
66. Dooley LN, Kuhlman KR, Robles TF, Eisenberger NI, Craske MG, Bower JE. The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;94:219-37.
67. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* févr 2018;30(1):1-16.
68. Jeon SW, Kim Y-K. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol.* 15 2017;313:92-8.
69. Farzanfar D, Dowlati Y, French LE, Lowes MA, Alavi A. Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31:246-51.
70. Allan SM, Rothwell NJ. Inflammation in central nervous system injury. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 29 oct 2003;358(1438):1669-77.
71. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2010;67(5):446-57.
72. Shattuck EC, Muehlenbein MP. Human sickness behavior: Ultimate and proximate explanations. *Am J Phys Anthropol.* mai 2015;157(1):1-18.
73. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* déc

2000;52(4):595-638.

74. Miller AH. Cytokines and sickness behavior: implications for cancer care and control. *Brain Behav Immun.* févr 2003;17 Suppl 1:S132-134.
75. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* mai 2002;26(5):643-52.
76. Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, Aubert A, Higuieret D, Barberger-Gateau P, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry.* 15 juill 2011;70(2):175-82.
77. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2005;90(5):2522-30.
78. Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther.* mai 2011;130(2):226-38.
79. Boulais N, Misery L. The epidermis: a sensory tissue. *Eur J Dermatol EJD.* avr 2008;18(2):119-27.
80. Brazzini B, Ghersetich I, Hercogova J, Lotti T. The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: relationship between mind and skin. *Dermatol Ther.* 2003;16(2):123-31.
81. Méliissopoulos alexandre. La peau. Structure et physiologie. 2ème édition. [Internet]. Lavoisier 2ème édition; 2012 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.nouvelles-esthetiques.com/boutique/livres/la-peau-structure-et-physiologie-2eme-edition->
82. Hall JMF, Cruser desAngles, Podawiltz A, Mummert DI, Jones H, Mummert ME. Psychological Stress and the Cutaneous Immune Response: Roles of the HPA Axis and the Sympathetic Nervous System in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Dermatol Res Pract.* 2012;2012:1-11.
83. Orion E, Wolf R. Psychological stress and epidermal barrier function. *Clin Dermatol.* mai 2012;30(3):280-5.

84. Yadav S, Narang T, Kumaran MS. Psychodermatology: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 3 janv 2013;79(2):176.
85. Pleine conscience et dermatoses inflammatoires : psoriasis, urticaire idiopathique et dermatite atopique - Figure 1 [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/ressources/pleine-conscience-dermatoses-inflammatoires-psoriasis-urticaire-idiopathique-dermatite-atopique-figure-1-1>
86. Krishnadas R, Cavanagh J. Depression: an inflammatory illness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2012;83(5):495-502.
87. Djamila B, Emmanuel H. Inflammation et dépression : revue de la littérature. *PSN.* 10 juin 2015;Volume 13(2):7-14.
88. Cytokines et dépression inflammatoires [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Inflammatory-Cytokines-and-Depression-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Inflammatory-Cytokines-and-Depression-(French).aspx)
89. Felger JC. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(5):533-58.
90. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *J Psychosom Res.* oct 2002;53(4):873-6.
91. Immuno-inflammation dans les maladies psychiatriques : quelles pistes ? | La Revue du Praticien [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/immuno-inflammation-dans-les-maladies-psychiatriques-quelles-pistes-0>
92. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults. *Br J Dermatol.* sept 2019;181(3):554-65.
93. Treudler R, Zeynalova S, Riedel-Heller SG, Zuelke AE, Roehr S, Hinz A, et al. Depression, anxiety and quality of life in subjects with atopic eczema in a population-based cross-sectional study in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 20 janv 2020 [cité 29 janv 2020]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16148>
94. Masson E. Psychiatrie et dermatologie [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/971/psychiatrie-et-dermatologie>

95. Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, Seiler H, Wolfram G, Himmerich S, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* sept 2008;23(6):421-9.
96. Les psychotropes associés à des effets pro- ou anti-inflammatoires chez les schizophrènes [Internet]. [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.encephale.com/Actualites/Breves/Les-psychotropes-associes-a-des-effets-pro-ou-anti-inflammatoires-chez-les-schizophrenes>
97. Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun.* oct 2002;16(5):575-80.
98. Attah Johnson FY, Mostaghimi H. Co-morbidity between dermatologic diseases and psychiatric disorders in Papua New Guinea. *Int J Dermatol.* avr 1995;34(4):244-8.
99. Cheng BT, Silverberg JI. Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* août 2019;123(2):179-85.
100. Mizara A, Papadopoulos L, McBride SR. Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease: Schemas in psoriasis and eczema. *Br J Dermatol.* mai 2012;166(5):986-93.
101. Bahreinian S, Ball GDC, Colman I, Becker AB, Kozyrskyj AL. Depression is more common in girls with nonatopic asthma. *Chest.* nov 2011;140(5):1138-45.
102. Zachariae R, Lei U, Hædersdal M, Zachariae C. Itch Severity and Quality of Life in Patients with Pruritus: Preliminary Validity of a Danish Adaptation of the Itch Severity Scale. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):508-14.
103. Dieris-Hirche J, Gieler U, Petrak F, Milch W, Wildt B, Dieris B, et al. Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(10):1189-95.
104. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2013;131(2):428-33.
105. McKenzie C, Silverberg JI. Association of family structure with atopic dermatitis in US children. *J Am Acad Dermatol.* oct 2018;79(4):638-644.e4.
106. E. Vion. Dépression de l'enfant. *EMC-Psychiatr.* 2016;11 (1).

107. Ahn H-J, Shin MK, Seo J-K, Jeong SJ, Cho AR, Choi S-H, et al. Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1469-78.
108. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, et al. Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide. *Allergy*. janv 2018;73(1):214-20.
109. Zawieja P. Dictionnaire de la fatigue. Librairie Droz; 2016. (Travaux de Sciences Sociales).
110. Hashiro M, Okumura M. Anxiety, depression and psychosomatic symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity. *J Dermatol Sci*. janv 1997;14(1):63-7.
111. Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Am Acad Dermatol*. juill 2019;81(1):187-95.
112. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*. août 2017;77(2):274-279.e3.
113. Lee S, Shin A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2017 [cité 15 sept 2019];17(1). Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1160-7>
114. Xavier. Statistiques et chiffres de la dépression en France et dans le monde [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/la-depression-en-chiffre/>
115. Kitanaka J. De la mort volontaire au suicide au travail. Histoire et anthropologie de la dépression au Japon [Internet]. Ithaque (Editions d'); [cité 25 juill 2020]. Disponible sur: <http://journals.openedition.org/lectures/16102>
116. Slattery MJ, Essex MJ, Paletz EM, Vanness ER, Infante M, Rogers GM, et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. *J Allergy Clin*

Immunol. sept 2011;128(3):668-71.

117. Hon KL, Pong NH, Poon TCW, Chan DFY, Leung TF, Lai KYC, et al. Quality of life and psychosocial issues are important outcome measures in eczema treatment. *J Dermatol Treat.* 2 janv 2015;26(1):83-9.

118. Rundle CW, Dellavalle RP. PatientsLikeMe and atopic dermatitis: characterizing the atopic dermatitis patient profile. *Dermatol Online J.* 15 août 2018;24(8).

119. Kim S-H, Hur J, Jang J-Y, Park H-S, Hong CH, Son SJ, et al. Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *Medicine (Baltimore).* juin 2015;94(23):e949.

120. Jachiet M, Nosbaum A, Staumont-Sallé D, Seneschal J, Viguiier M, Soria A, et al. Comorbidités associées à la dermatite atopique de l'adulte en France : étude nationale multicentrique. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 1 déc 2018;145(12, Supplément):S120-1.

121. Tabac-et-Peau-Dr-Biver-Besançon.pdf [Internet]. [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://asfoder.net/wp-content/uploads/2010/10/Tabac-et-Peau-Dr-Biver-Besan%c3%a7on.pdf>

122. Dupont P, Thomas-Jean F, Pannier B, Danchin N. Association entre tabagisme et état psychologique : impact de la consommation de tabac sur les suicides : la cohorte IPC. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 sept 2016;64:S219.

123. Health And Food : Dépression & alimentation [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <http://www.healthandfood.fr/article/1037/show>

124. Grimm D, Parel N. Alimentation et maladies auto-immunes: existe-t-il des nutriments dont les effets sur la modulation de l'inflammation ou l'immunité auraient été démontrés sur plusieurs maladies auto-immunes différentes ? : travail de Bachelor [Internet]. Haute école de santé Genève; 2019 [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://doc.rero.ch/record/327615>

125. Enaud R, Tétard C, Lamireau T. Liens entre alimentation, microbiote, MICI : bases physiopathologiques et implications thérapeutiques. *Côlon Rectum.* 1 mai 2020;14(2):80-7.

126. Rivière P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'adulte et microbiote. *Côlon Rectum.* 1 mai 2020;14(2):74-9.

127. Masson E. Obésité et inflammation : les adipocytokines [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/75922/obesite-et->

inflammation-les-adipocytokines

128. Un lien entre flore intestinale et inflammation dans l'obésité et le diabète de type 2 [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/obesite/obesite-et-diabete-de-type-2-un-lien-etabli-entre-flore-intestinale-et-inflammation>
129. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html
130. Alonso J, Ferrer M, Romera B, Vilagut G, Angermeyer M, Bernert S, et al. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMED/MHEDEA 2000) project: rationale and methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 24 mars 2006;11(2):55-67.
131. Arbisi C. Le diagnostic clinique de la dépression chez l'enfant en période de latence. *Psychol Clin Proj.* 2003;n° 9(1):29-58.
132. Dépression de l'adolescent : comment repérer et prendre en charge ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795182/fr/depression-de-l-adolescent-comment-reperer-et-prendre-en-charge
133. Mental health and related issues statistics - Statistics Explained [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Mental_health_and_related_issues_statistics#Extent_of_depressive_disorders
134. Hossain MM, Purohit N, Sultana A, Ma P, McKyer ELJ, Ahmed HU. Prevalence of mental disorders in South Asia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Asian J Psychiatry.* 1 juin 2020;51:102041.
135. Chiu E. Epidemiology of depression in the Asia Pacific region. *Australas Psychiatry.* 2004;12(s1):S4-10.
136. Prevalence and Treatment of Depression, Anxiety, and Conduct Problems in US Children - The Journal of Pediatrics [Internet]. [cité 23 juill 2020]. Disponible sur: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(18\)31292-7/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(18)31292-7/abstract)
137. Jalenques I, Rondepierre F, Massoubre C, Haffen E, Grand JP, Labeille B, et al. High prevalence of psychiatric disorders in patients with skin-restricted lupus: a case-control study. *Br J Dermatol.* mai 2016;174(5):1051-60.

138. Bouguéon K, Misery L. Dépression et psoriasis. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 févr 2008;135:254-8.
139. Miller AH, Haroon E, Raison CL, Felger JC. Cytokine Targets in the Brain: Impact on Neurotransmitters and Neurocircuits. *Depress Anxiety*. avr 2013;30(4):297-306.
140. Vignau J, Karila L, Costisella O, Canva V. Hépatite C, Interféron α et dépression : principales hypothèses physiopathologiques. *L'Encéphale*. 1 juin 2005;31(3):349-57.
141. La physiopathologie dans la dermatite atopique [Internet]. Association Française de l'eczéma. 2019 [cité 18 août 2020]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/la-physiopathologie-dans-la-dermatite-atopique/>
142. Masson E. Manifestations cutanées des lupus érythémateux [Internet]. EM-Consulte. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/195767/manifestations-cutanees-des-lupus-erythemateux>
143. Chamoun A, Goudetsidis L, Poot F, Bourdeaud'hui F, Titeca G. [Psoriasis and depression]. *Rev Med Brux*. févr 2015;36(1):23-8.
144. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol*. 1 sept 2012;65(9):934-9.

ANNEXES

Annexe I : Le trouble dépressif caractérisé selon le DSM-5.

A. Au moins cinq symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B. : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalées par la personne (p. ex. se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (p. ex. pleure). (N. B. : Éventuellement irritabilité chez l'enfant et l'adolescent.)
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p. ex. modification du poids corporel excédant 5% en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (N.B. : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue.)
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).

9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

C. L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.

N. B. : Les critères A-C définissent un épisode dépressif caractérisé.

N.B. : Les réponses à une perte significative (p. ex. deuil, ruine, pertes au cours d'une catastrophe naturelle, maladie grave ou handicap) peuvent comprendre des sentiments de tristesse intense, des ruminations à propos de la perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids, symptômes inclus dans le critère A et évoquant un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou jugés appropriés en regard de la perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé, en plus de la réponse normale à une perte importante, doit être considérée attentivement. Cette décision fait appel au jugement clinique qui tiendra compte des antécédents de la personne et des normes culturelles de l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

D. La survenue de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie, ou d'autres troubles psychotiques.

E. Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque.

N. B. : Cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes de type maniaque ou hypomaniaque sont imputables à des substances ou aux effets physiologiques d'une autre pathologie médicale.

Annexe II : Échelle HAD

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Annexe III : Inventaire de Dépression de Beck

A

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

E

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

Annexe IV : QSP-9

Nom : _____ Prénom : _____ Âge: _____

Date : _____ Évaluateur : _____

Veillez répondre à chacune des questions en encerclant l'énoncé qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours des deux dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous été dérangé par les problèmes suivants?	Jamais	Plusieurs Jours	Plus de la moitié du temps	Presque tous les jours
1. Peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses*	0	1	2	3
2. Vous sentir triste, déprimé ou désespéré*	0	1	2	3
3. Difficultés à vous endormir, à rester endormi ou trop dormir	0	1	2	3
4. Vous sentir fatigué ou avoir peu d'énergie	0	1	2	3
5. Peu d'appétit ou trop d'appétit	0	1	2	3
6. Mauvaise perception de vous-même, vous pensez que vous êtes un perdant ou que vous n'avez pas satisfait vos propres attentes ou celles de votre famille	0	1	2	3
7. Difficultés à vous concentrer sur des choses telles que lire le journal ou regarder la télévision	0	1	2	3
8. Vous bougez ou vous parlez si lentement que les autres personnes ont pu le remarquer. Ou, au contraire, vous êtes si agité que vous bougez beaucoup plus que d'habitude.	0	1	2	3
9. Vous avez pensé que vous seriez mieux mort ou pensé à vous blesser d'une façon ou d'une autre ¹ .	0	1	2	3

Score total : somme des scores obtenus à chaque question : _____

Si vous avez coché au moins un des problèmes nommés dans ce questionnaire, répondez à la question suivante : Dans quelle mesure ce ou ces problèmes ont-ils rendu difficiles votre travail, vos tâches à la maison ou votre capacité à bien vous entendre avec les autres?

Pas du tout
difficile

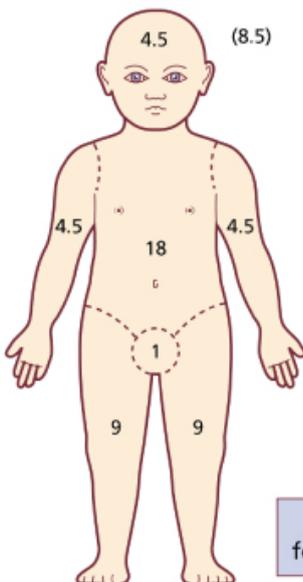
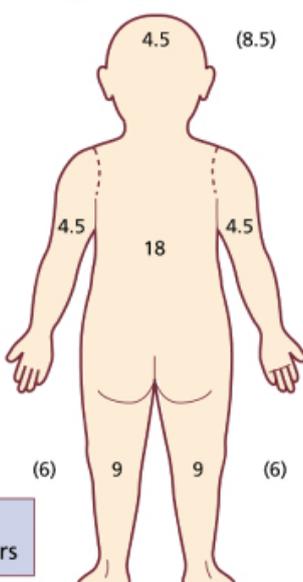
Plutôt
difficile

Très
difficile

Extrêmement
difficile

1. Si le patient répond **oui** à la question 9, une évaluation du risque suicidaire ou de l'auto-agressivité par un professionnel de la santé ou des services sociaux qualifié est conseillée.

Annexe V : Score SCORAD

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS		INSTITUTION																													
PHYSICIAN		Topical steroid used: Potency (brand name) <input style="width: 100%;" type="text"/> Amount/month <input style="width: 80%;" type="text"/> (G) Number of flares/month <input style="width: 80%;" type="text"/>																													
Last Name <input style="width: 100%;" type="text"/>	First Name <input style="width: 100%;" type="text"/>																														
Date of Birth <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> DD/MM/YY	Date of Visit <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>																														
																															
Figures in parenthesis for children under two years																															
A: EXTENT: Please indicate the area involved <input style="width: 100%;" type="text"/>																															
B: INTENSITY <input style="width: 100%;" type="text"/>		C: SUBJECTIVE SYMPTOMS PRURITUS+SLEEP LOSS <input style="width: 100%;" type="text"/>																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">CRITERIA</th> <th style="width: 50%;">INTENSITY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Erythema</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oedema/papulation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Oozing/crust</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Excoriation</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Lichenification</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> <tr><td>Dryness*</td><td><input style="width: 100%;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table>	CRITERIA	INTENSITY	Erythema	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Oedema/papulation	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Oozing/crust	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Excoriation	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>	Dryness*	<input style="width: 100%;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2">MEANS OF CALCULATION</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">INTENSITY ITEMS (average representative area)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">0 = absence</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1 = mild</td> </tr> <tr> <td colspan="2">2 = moderate</td> </tr> <tr> <td colspan="2">3 = severe</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Dryness is evaluated on uninvolved areas</p>	MEANS OF CALCULATION		INTENSITY ITEMS (average representative area)		0 = absence		1 = mild		2 = moderate		3 = severe		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;"> SCORAD $A/5+B/2=C$ </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 5px;"> <input style="width: 100%;" type="text"/> </td> </tr> </table>		SCORAD $A/5+B/2=C$	<input style="width: 100%;" type="text"/>
CRITERIA	INTENSITY																														
Erythema	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
Oedema/papulation	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
Oozing/crust	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
Excoriation	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
Dryness*	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
MEANS OF CALCULATION																															
INTENSITY ITEMS (average representative area)																															
0 = absence																															
1 = mild																															
2 = moderate																															
3 = severe																															
SCORAD $A/5+B/2=C$																															
<input style="width: 100%;" type="text"/>																															
Visual analogue scale (average for the last 3 days or nights)		<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">PRURITUS (0 to 10)</td> <td style="width: 50%;"><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>SLEEP LOSS (0 to 10)</td> <td><input style="width: 100%;" type="text"/></td> </tr> </table>		PRURITUS (0 to 10)	<input style="width: 100%;" type="text"/>	SLEEP LOSS (0 to 10)	<input style="width: 100%;" type="text"/>																								
PRURITUS (0 to 10)	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
SLEEP LOSS (0 to 10)	<input style="width: 100%;" type="text"/>																														
TREATMENT: <input style="width: 100%;" type="text"/>																															
REMARKS: <input style="width: 100%;" type="text"/>																															

PO-SCORAD à J.....

Nom : Prénom :

Date de naissance : Date du jour :

Qui complète ce questionnaire :

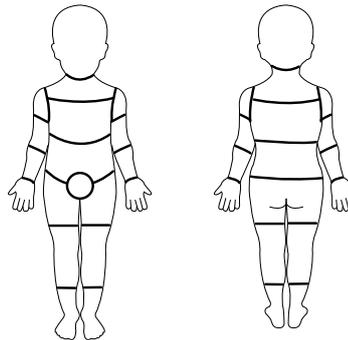
Le patient tout seul Le patient avec l'aide d'un parent

La mère du patient Le père du patient

Un frère/une sœur du patient Autre (merci de préciser)

● Surface atteinte

- patient de - de 2 ans
- patient de + de 2 ans



Sur le dessin,
hachurez les zones d'eczéma.

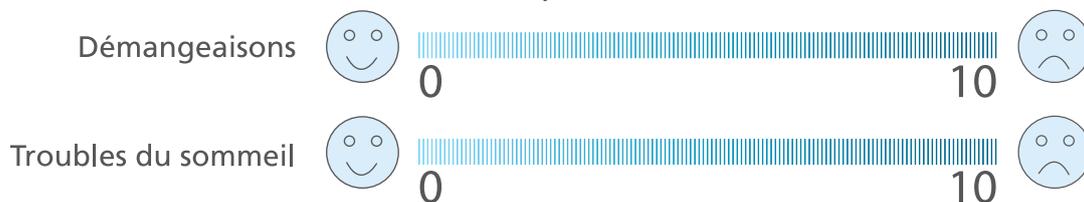
● Intensité des symptômes

Critères	Intensité (de 0 à 3)
Sécheresse *	
Rougeur	
Gonflement	
Suintement / Croûtes	
Lésions de grattage	
Épaississement	

* La sécheresse est évaluée sur la peau sans eczéma.

● Symptômes subjectifs : démangeaisons + troubles du sommeil

échelle visuelle analogique
(moyenne des dernières 48h) (de 0 à 10)



Le calcul de votre POSCORAD sera fait automatiquement sur votre ordinateur ou votre smartphone à l'aide d'une application que vous pouvez télécharger : votre ordinateur créera une courbe selon l'évolution de votre eczéma, vous pourrez l'imprimer et la transmettre à votre médecin.

PO SCORAD du jour :

Rendez vous sur : PoScorad sur Google Play et Apple store
<http://www.opened-dermatology.com>
ou www.fondation-dermatite-atopique.org

Annexe VII : Score DLQI



DLQI

DLQI – Dermatology Life Quality Index

Au cours des 7 derniers jours :

1. Votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout
2. Vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout
3. Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
4. Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix de vos vêtements** que vous portiez ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
5. Votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
6. Avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
7. Votre problème de peau vous a-t-il **complètement** empêché de **travailler** ou **étudier** ?
3 Oui 0 Non 0 Non concerné(e)
Si la réponse est « Non » : votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou vos **études** ?
2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
8. Votre problème de peau a-t-il rendu difficile vos relations avec votre **conjoint(e)**, vos **amis** ou votre **famille** ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
9. Votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)
10. Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?
3 Enormément 2 Beaucoup 1 Un peu 0 Pas du tout 0 Non concerné(e)

Score final DLQI : (0-30)

Annexe VIII : Outil d'évaluation du risque de biais selon Hoy

Risk of bias item	Criteria for answers (please circle one option)	Additional notes and examples
External Validity		
1. Was the study's target population a close representation of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The study's target population was a close representation of the national population. • No (HIGH RISK): The study's target population was clearly NOT representative of the national population. 	<p>The target population refers to the group of people or entities to which the results of the study will be generalised. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The study was a national health survey of people 15 years and over and the sample was drawn from a list that included all individuals in the population aged 15 years and over. The answer is: Yes (LOW RISK). • The study was conducted in one province only, and it is not clear if this was representative of the national population. The answer is: No (HIGH RISK). • The study was undertaken in one village only and it is clear this was not representative of the national population. The answer is: No (HIGH RISK).
2. Was the sampling frame a true or close representation of the target population?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The sampling frame was a true or close representation of the target population. • No (HIGH RISK): The sampling frame was NOT a true or close representation of the target population. 	<p>The sampling frame is a list of the sampling units in the target population and the study sample is drawn from this list. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The sampling frame was a list of almost every individual within the target population. The answer is: Yes (LOW RISK). • The cluster sampling method was used and the sample of clusters/villages was drawn from a list of all villages in the target population. The answer is: Yes (LOW RISK). • The sampling frame was a list of just one particular ethnic group within the overall target population, which comprised many groups. The answer is: No (HIGH RISK).
3. Was some form of random selection used to select the sample, OR, was a census undertaken?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): A census was undertaken, OR, some form of random selection was used to select the sample (e.g. simple random sampling, stratified random sampling, cluster sampling, systematic sampling). • No (HIGH RISK): A census was NOT undertaken, AND some form of random selection was NOT used to select the sample. 	<p>A census collects information from every unit in the sampling frame. In a survey, only part of the sampling frame is sampled. In these instances, random selection of the sample helps minimise study bias. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The sample was selected using simple random sampling. The answer is: Yes (LOW RISK). • The target population was the village and every person in the village was sampled. The answer is: Yes (LOW RISK). • The nearest villages to the capital city were selected in order to save on the cost of fuel. The answer is: No (HIGH RISK).
4. Was the likelihood of non-response bias minimal ?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The response rate for the study was $\geq 75\%$, OR, an analysis was performed that showed no significant difference in relevant demographic characteristics between responders and non-responders • No (HIGH RISK): The response rate was $< 75\%$, and if any analysis comparing responders and non-responders was done, it showed a significant difference in relevant demographic characteristics between responders and non-responders. 	<p>Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • The response rate was 68%; however, the researchers did an analysis and found no significant difference between responders and non-responders in terms of age, sex, occupation and socio-economic status. The answer is: Yes (LOW RISK). • The response rate was 65% and the researchers did NOT carry out an analysis to compare relevant demographic characteristics between responders and non-responders. The answer is: No (HIGH RISK). • The response rate was 69% and the researchers did an analysis and found a significant difference in age, sex and socio-economic status between responders and non-responders. The answer is: No (HIGH RISK).

Internal Validity		
5. Were data collected <u>directly from the subjects</u> (as opposed to a proxy)?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): All data were collected directly from the subjects. • No (HIGH RISK): In some instances, data were collected from a proxy. 	<p>A proxy is a representative of the subject. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All eligible subjects in the household were interviewed separately. The answer is: Yes (LOW RISK). • A representative of the household was interviewed and questioned about the presence of low back pain in each household member. The answer is: No (HIGH RISK).
6. Was an acceptable case definition used in the study?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): An acceptable case definition was used. • No (HIGH RISK): An acceptable case definition was <u>NOT</u> used. 	<ul style="list-style-type: none"> • For a study on low back pain, the following case definition was used: "Low back pain is defined as activity-limiting pain lasting more than one day in the area on the posterior aspect of the body from the bottom of the 12th rib to the lower gluteal folds." The answer is: Yes (LOW RISK). • For a study on back pain, there was no description of the specific anatomical location 'back' referred to. The answer is: No (HIGH RISK). • For a study on osteoarthritis, the following case definition was used: "Symptomatic osteoarthritis of the hip or knee, radiologically confirmed as Kellgren-Lawrence grade 2-4". The answer is: LOW RISK.
7. Was the study instrument that measured the parameter of interest (e.g. prevalence of low back pain) shown to have <u>reliability and validity (if necessary)</u> ?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The study instrument had been shown to have reliability and validity (if this was necessary), e.g. test-retest, piloting, validation in a previous study, etc. • No (HIGH RISK): The study instrument had <u>NOT</u> been shown to have reliability or validity (if this was necessary). 	<ul style="list-style-type: none"> • The authors used the COPCORD questionnaire, which had previously been validated. They also tested the inter-rater reliability of the questionnaire. The answer is: Yes (LOW RISK). • The authors developed their own questionnaire and did not test this for validity or reliability. The answer is: No (HIGH RISK).
8. Was the <u>same mode of data collection</u> used for all subjects?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The same mode of data collection was used for all subjects. • No (HIGH RISK): The same mode of data collection was <u>NOT</u> used for all subjects. 	<p>The mode of data collection is the method used for collecting information from the subjects. The most common modes are face-to-face interviews, telephone interviews and self-administered questionnaires. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All eligible subjects had a face-to-face interview. The answer is: Yes (LOW RISK). • Some subjects were interviewed over the telephone and some filled in postal questionnaires. The answer is: No (HIGH RISK).
9. Was the <u>length of the shortest prevalence period</u> for the parameter of interest appropriate?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The shortest prevalence period for the parameter of interest was appropriate (e.g. point prevalence, one-week prevalence, one-year prevalence). • No (HIGH RISK): The shortest prevalence period for the parameter of interest was not appropriate (e.g. lifetime prevalence) 	<p>The prevalence period is the period that the subject is asked about e.g. "Have you experienced low back pain over the previous year?" In this example, the prevalence period is one year. The longer the prevalence period, the greater the likelihood of the subject forgetting if they experienced the symptom of interest (e.g. low back pain). Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjects were asked about pain over the past week. The answer is: Yes (LOW RISK). • Subjects were only asked about pain over the past three years. The answer is: No (HIGH RISK).
10. Were the <u>numerator(s) and denominator(s)</u> for the parameter of interest appropriate?	<ul style="list-style-type: none"> • Yes (LOW RISK): The paper presented appropriate numerator(s) AND denominator(s) for the parameter of interest (e.g. the prevalence of low back pain). • No (HIGH RISK): The paper did present numerator(s) AND denominator(s) for the parameter of interest but one or more of these were inappropriate. 	<p>There may be errors in the calculation and/or reporting of the numerator and/or denominator. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were no errors in the reporting of the numerator(s) AND denominator(s) for the prevalence of low back pain. The answer is: Yes (LOW RISK). • In reporting the overall prevalence of low back pain (in both men and women), the authors accidentally used the population of women as the denominator rather than the combined population. The answer is: No (HIGH RISK).
11. Summary item on the overall risk of study bias		
<ul style="list-style-type: none"> • LOW RISK OF BIAS: Further research is <u>very unlikely</u> to change our confidence in the estimate. • MODERATE RISK OF BIAS: Further research is <u>likely</u> to have an important impact on our confidence in the estimate and may change the estimate. 		

- **HIGH RISK OF BIAS:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate and is likely to change the estimate.

Annexe IX : Principales caractéristiques des études retenues pour la réalisation de la méta-analyse

Titre	Premier auteur	Année	Pays	Description de la population	Design	Nombre de patients	Nombre de témoins	Outil diagnostic dépression
Depression, anxiety and quality of life in subjects with atopic eczema in a population-based cross-sectional study in Germany	Treudler	2019	Allemagne	Adultes	Prospectif	372	9109	Auto-questionnaire CES-D
Symptoms and diagnosis of anxiety and depression in atopic dermatitis in U.S. adults	Silverberg	2019	États-Unis	Adultes	Prospectif	602	2291	Auto-questionnaire HADS
Atopic eczema: burden of disease and individual suffering – results from a large EU study in adults	Ring	2019	Europe	Adultes	Prospectif	1189	-	Auto-questionnaire HADS
seline characteristics, disease severity and treatment history of Patients with Atopic Dermatitis included in the German AD Registry TREATgermany	Heratizadeh	2019	Allemagne	Adultes	Prospectif	612	-	Inconnu
Funcionamiento familiar y depresión en madres e hijos con dermatitis atópica	Farias Arguello	2019	Espagne	Enfants	Prospectif	34	-	Auto-questionnaire CDI
Treatment patterns in UK adult patients with atopic dermatitis treated with systemic immunosuppressants: data from The Health Improvement Network (THIN)	Eckert	2019	Royaume-Uni	Adultes	Rétrospectif	656	-	Inconnu
Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom	Eckert 2	2019	Europe	Adultes	Prospectif	1860	1860	Self report
Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and	Chiesa Fuxench	2019	États-Unis	Adultes	Prospectif	93	1185	Auto-questionnaire HADS

Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population								
Depression and psychological distress in US adults with atopic dermatitis	Cheng	2019	États-Unis	Adultes	Prospectif	436918	2340848787	Auto-questionnaire PHQ-2
Cross-sectional study of psychiatric comorbidities in patients with atopic dermatitis and nonatopic eczema, urticaria, and psoriasis	Ahn	2019	Corée du Sud	Enfants Adolescents Adultes	Rétrospectif	42641	-	Medical records ICD
Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide	Thyssen	2018	Danemark	Adultes	Rétrospectif	10038	4259457	Medical records ICD
Atopic dermatitis is associated with anxiety, depression, and suicidal ideation, but not with psychiatric hospitalization or suicide	Thyssen	2018	Danemark	Adultes	Prospectif	1044	8612	Inconnu
Economic Impact of Atopic Dermatitis in Adults: A Population-Based Study (IDEA Study)	Sicras-Mainar	2018	Espagne	Adultes	Rétrospectif	6186	-	Medical records International Classification of Primary Care, Second Edition (ICPC-2)
Asthma and atopic diseases in adolescence and antidepressant medication in middle age	Sato	2018	Suède	Adolescents	Rétrospectif	1439	199651	Antidepressant medication
PatientsLikeMe and atopic dermatitis : characterizing the atopic dermatitis patient profile	Rundle	2018	International	Enfants Adultes	Prospectif	103	-	Self report
Association of family structure with atopic dermatitis in United States children	McKenzie	2018	États-Unis	Enfants Adolescents	Prospectif	1603	11658	Self report
Psychological Health Status and Health-related Quality of Life in Adults with Atopic Dermatitis: A Nationwide Cross-sectional Study in South Korea	Lee	2018	Corée	Adultes	Prospectif	677	36901	Self report
Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness	Arima	2018	Japon	Adultes	Prospectif	634	1268	Self report

Survey								
Osteoporosis in adult patients with atopic dermatitis: A nationwide population-based study	Wu	2017	Taiwan	Adultes	Rétrospectif	35229	35229	Medical records ICD-9-CM
Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea : the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey	Lee	2017	Corée du Sud	Adolescents	Prospectif	4904	67531	Self report
Health-related Quality of Life and Mental Health of Adults With Atopic Dermatitis	Kwak	2017	Corée du Sud	Adultes	Prospectif	157	11756	Self report
Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey	Eckert	2017	États-Unis	Adultes	Prospectif	349	698	Self report
Suicidal Ideation in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A German Cross-sectional Study	Dieris-Hirche	2017	Allemagne	Adultes	Prospectif	181	64	Auto-questionnaire HADS
Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults	Simpson EL 2	2016	États-Unis Allemagne	Adultes	Prospectif	380	-	Auto-questionnaire HADS
Association between Atopic Dermatitis and Depression in US Adults	Yu	2015	États-Unis	Adultes	Prospectif	344	5211	Auto-questionnaire PHQ-9
Gender differences in depression and anxiety among atopic dermatitis patients	Mina	2015	Inde	Adultes	Prospectif	81	-	Auto-questionnaire PHQ-9
The Association between Atopic Dermatitis and Depressive Symptoms in Korean Adults: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2012	Kim	2015	Corée du Sud	Adultes	Rétrospectif	434	2170	Inconnu
Psychological Distress in Young Adult Males with Atopic Dermatitis	Kim SH	2015	Corée du Sud	Adultes	Prospectif	1517	118991	Auto-questionnaire Korean Multiphasic Personality Inventory
Quality of life and psychosocial issues are important outcome measures in	Hon	2015	Chine	Adolescents	Prospectif	120	26	Auto-questionnaire DASS

eczema treatment								
The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries	Dalgard	2015	Europe	Adultes	Prospectif	158	1359	Auto-questionnaire HADS
Examining Impacts of Allergic Diseases on Psychological Problems and Tobacco Use in Korean Adolescents: The 2008-2011 Korean National Health and Nutrition Examination Survey	Chun	2015	Corée	Adolescents (10-18 ans)	Prospectif	325	2867	Self report
Psychological distress in asthma and allergy: the Västerbotten Environmental Health Study	Lind	2014	Suède	Adultes	Prospectif	42	2876	Self report
Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis	Yaghmaie	2013	États-Unis	Enfants	Rétrospectif	6972	69204	Self report
Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis	Chrostowska	2013	Pologne	Adultes	Prospectif	89	-	Auto-questionnaire BDI
Itch Severity and Quality of Life in Patients with Pruritus: Preliminary Validity of a Danish Adaptation of the Itch Severity Scale	Zachariae	2012	Danemark	Adultes	Prospectif	20	20	Auto-questionnaire BDI-13
Core beliefs and psychological distress in patients with psoriasis and atopic eczema attending secondary care: the role of schemas in chronic skin disease	Mizara	2012	Royaume-Uni	Adultes	Prospectif	54	53	Auto-questionnaire HADS
Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis	Slattery	2011	États-Unis	Adolescents	Prospectif	35	-	Interview Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL)
Depression is more common in girls with nonatopic asthma	Bahreinian	2011	Canada	Enfants	Prospectif	20	411	Auto-questionnaire CDI short form
The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis	Wittkowski	2004	Angleterre	Adultes	Prospectif	125	-	Auto-questionnaire HADS
Anxiety, depression and psychosomatic	Hashiro	1997	Japon	Adolescents Adultes	Prospectif	45	34	Auto-questionnaire

symptoms in patients with atopic dermatitis: comparison with normal controls and among groups of different degrees of severity								Self-rating Depression Scale (SDS)
Co-morbidity between dermatologic diseases and psychiatric disorders in Papua New Guinea	Attah Johnson	1995	Nouvelle Guinée	Adolescents Adultes	Prospectif	10	-	Auto-questionnaire Harding Self-Rating Questionnaire (SRQ)

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

NOM DE L'AUTEUR : LOCATELLI Ludovic

TITRE DE LA THÈSE :

DERMATITE ATOPIQUE ET DÉPRESSION :
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET MÉTA-ANALYSE DES DONNÉES DE PRÉVALENCE

TH Médecine - Clermont-Ferrand - 2020

RÉSUMÉ :

Introduction : La physiopathologie de la dépression est encore mal connue. De nombreux travaux mettent en évidence le rôle de l'inflammation dans l'étiologie de la dépression. Une prévalence élevée de la dépression est décrite dans diverses pathologies dermatologiques chroniques. L'évaluation de la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique est nécessaire dans l'étude du lien entre ces 2 pathologies. La caractérisation de ce lien présenterait un intérêt sur le plan diagnostique et thérapeutique.

Objectif : Déterminer la prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique.

Matériels et méthodes : Une méta-analyse de 40 articles a été réalisée.

Résultats : Notre méta-analyse a mis en évidence une prévalence de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique de 16 % (IC95% 0,10-0,23) au total en ce qui concerne les 40 études retenues, 13 % (IC95% 0,12-0,15) après suppression de 9 études aux résultats extrêmes, et de 17 % (IC95% 0,07- 0,27) pour les 27 études cas-témoins. L'Odds Ratio global est de 1,94 (IC95% 1,63-2,30).

Conclusion : Nous retrouvons une prévalence moyenne de la dépression chez les patients atteints de dermatite atopique supérieure à la prévalence en population générale. Il est nécessaire de poursuivre l'évaluation de la prévalence de la dépression dans les autres pathologies dermatologiques inflammatoires chroniques.

MOTS-CLÉS : Dermatite atopique, dépression, méta-analyse, revue, prévalence

JURY :

Présidente :

Madame le Professeur JALENQUES Isabelle

Membres :

Madame le Docteur LAURON Sophie

Monsieur le Professeur BROUSSE Georges

Monsieur le Professeur D'INCAN Michel

DATE DE LA SOUTENANCE : Jeudi 10 septembre 2020