

Dermatite atopique

A. Taïeb

Généralités

Le terme de *dermatite atopique* (DA) ou eczéma atopique désigne les manifestations inflammatoires cutanées chroniques et/ou récidivantes associées à l'atopie, trait héréditaire polygénique très prévalent, dont les diverses manifestations cliniques (dermatite atopique, rhinite allergique et asthme) touchent environ un tiers de la population générale. Si le phénotype cutané de l'atopie (dermatite/eczéma) est facilement identifiable, il nécessite, si on le soumet à une analyse descriptive, de proposer des critères de diagnostic qui sont cliniques et surtout anamnestiques. Les critères de Hanifin et Rajka [1] ont été revus, simplifiés et validés [2] (tableau 2.11).

Tableau 2.11 – Critères de diagnostic de l'United-Kingdom working party [2]

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte

Associé à trois ou plus des critères suivants :

1. Antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplitée, face antérieure des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans.
2. Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans).
3. Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année.
4. Eczéma des grands plis visible ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans.
5. Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans uniquement).

L'*atopie* est une prédisposition héréditaire du système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilité médiées par les immunoglobulines E (IgE) vis-à-vis d'antigènes communs dans l'alimentation, l'environnement extérieur ou domestique.

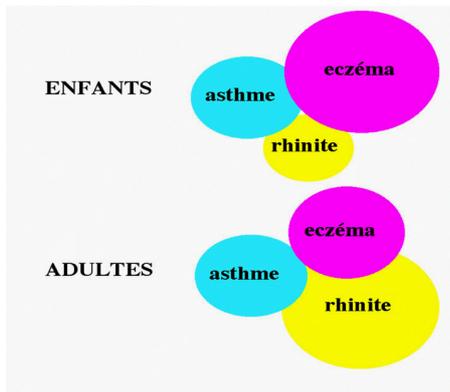
Facteurs allergiques

Les antigènes susceptibles de déclencher une hypersensibilité IgE-dépendante, ou allergènes, sont suffisamment spécifiques du phénomène atopique pour être dénommés *atopènes*. Ils varient cependant selon les conditions socioculturelles et d'environnement des populations étudiées. Ainsi, le riz est un atopène au Japon et le pollen de bouleau en Scandinavie. Cependant, certains atopènes sont ubiquitaires dans les zones tempérées, comme l'allergène majeur de l'acarien domestique (*Dermatophagoides pteronyssinus*). La pénétration des atopènes est possible à travers la peau et les muqueuses, malgré un poids moléculaire élevé, en raison d'une activité protéasique intrinsèque.

En fonction de la voie de pénétration, on distingue les *aéroallergènes* qui peuvent être inhalés ou agir au contact de la peau et les *trophallergènes* ingérés, des réactions croisées pouvant survenir entre des atopènes inhalés et ingérés (pollen de bouleau et pomme, par exemple). Dans une population déterminée, les sensibilisations aux atopènes ont une prévalence variable selon l'âge, qui tient grossièrement compte du mode, de la chronologie et de la fréquence d'exposition : les trophallergènes sont les plus prévalents chez le nourrisson, puis les aéroallergènes deviennent majoritaires chez l'enfant et l'adulte. La peau est facilement pénétrée en raison de prédispositions génétiques, mieux identifiées récemment dans la population européenne, et un lien de causalité existe par ce biais entre l'atteinte cutanée et les atteintes muqueuses –asthme et rhinite- (3).

Cette évolution chronologique des sensibilisations (et des tolérances) est à corrélérer à l'atteinte des organes cibles de l'atopie. La notion de cible variable dans le temps (**fig. 2.10**) de l'atopie reste cependant globalement une énigme (*cf. infra* «Physiopathologie»). Elle pourrait être en relation avec la maturation, le délai et le degré d'exposition des diverses barrières épithéliales (digestive, respiratoire, cutanée). Celles-ci comportent chacune un système immunitaire spécifique et sont soumises à des facteurs locaux particuliers d'irritation ou d'inflammation non spécifiques (par exemple, textiles, irritants de contact et flore microbienne pour la peau, aliments et agents infectieux pour le tube digestif, pollution atmosphérique et virus pour les bronches et les voies aériennes supérieures).

Fig. 2.10 – Atteinte des organes cibles de l'atopie en fonction de l'âge (d'après [4]).



Dermatite atopique intrinsèque. Pour éviter d'être trop schématisé, il faut signaler que, de façon minoritaire, le phénotype «dermatite atopique» peut être dissocié de réactions IgE-dépendantes chez certains patients surtout adultes. On a suggéré le terme de *dermatite atopique intrinsèque* ou non allergique pour ces patients, en les opposant comme pour l'asthme aux formes extrinsèques communes, au mode de déclenchement allergénique prépondérant. Ces patients, par ailleurs atteints d'une forme de dermatite cliniquement indiscernable, pourraient avoir une inflammation cutanée de déclenchement différent, irritant, neurogène, ou auto-immun.

Comment met-on en évidence l'hypersensibilité IgE-dépendante? Les tests cutanés aux atopènes à lecture immédiate (*prick tests*) mettent en évidence directement la dégranulation des mastocytes cutanés porteurs d'IgE spécifiques. Le dosage des IgE sériques spécifiques reflète indirectement cette hypersensibilité. Celle-ci peut conduire à des *réactions allergiques immédiates*, de démonstration clinique par des tests de provocation orale par exemple pour les allergies alimentaires [5]. Des *réactions retardées* peuvent être mises en évidence par des tests épicutanés aux aéroallergènes (atopy patch test). Chez le nourrisson, la positivité des tests épicutanés précède la positivité des prick tests et des IgE spécifiques (6).

Facteurs génétiques et environnementaux

Les études génétiques de l'atopie sont difficiles du fait de la variabilité du phénotype selon la chronologie, mais aussi la gravité, ce qui rend plus difficile l'identification des formes frustes. Cinquante à 70 % des patients atteints de dermatite atopique ont un parent au premier degré atteint de dermatite atopique, d'asthme ou de rhinite allergique, en comparaison avec 20 à 35 % pour les sujets non atopiques. Il existe un certain degré de spécificité d'organe cible dans la transmission du trait atopique : dans leur descendance, les patients atteints de DA ont 50 % de leurs enfants atteints de DA et jusqu'à 80 % en cas de mariage entre deux parents atteints de DA; 72 % des jumeaux homozygotes sont concordants pour le phénotype atopique contre 23 % pour les jumeaux dizygotes [7]. Les mutations perte de fonction de la filaggrine associées à l'ichtyose vulgaire, sont trouvées à l'état hétérozygote ou homozygote chez 30% des patients européens, sans lien évident avec la gravité de la maladie (3, 8).

Toutes les études épidémiologiques menées en particulier en Europe indiquent une augmentation rapide de prévalence des maladies rattachées à l'atopie. La dermatite atopique est présente chez 10 à 25 % des enfants dans les études nord-européennes récentes, alors que les enquêtes des années soixante indiquaient des prévalences aux environs de 5 % . Ces données sont interprétées comme reflétant l'*influence de l'environnement sur le génotype*. Les pays à haute prévalence sont en train de voir celle-ci se stabiliser, ce qui correspond peut-être à une saturation de l'atteinte de la population génétiquement à risque (9).

L'hypothèse la plus souvent avancée pour expliquer la prévalence accrue de l'atopie concerne l'urbanisation des populations et le style de vie dit occidental. En période périnatale, la microflore intestinale et plus généralement les stimulus microbiens de l'immunité innée, comme le lipopolysaccharide (LPS) présent dans les endotoxines abondantes en milieu rural, ont un rôle globalement protecteur [10]. Le rôle de la colonisation cutanée staphylococcique, quasi constante chez l'atopique, est probablement majeur dans la polarisation TH2 de la réponse immunitaire (11). D'autres facteurs interviennent : le mode d'habitat occidental mieux isolé et moins bien ventilé favorise l'exposition aux atopènes d'intérieur (acariens, animaux domestiques), les habitudes alimentaires et hygiéniques (introduction précoce de trophallergènes, lavage souvent excessif de la peau), l'exposition aux irritants comme le tabac et aux polluants automobiles ou industriels...

Les études sont rendues difficiles par le nombre de facteurs à prendre en compte, et qui peuvent biaiser l'analyse, et les facteurs génétiques majeurs n'ont pas pu être pris en compte en raison de leur découverte récente. Un niveau socioéconomique élevé est par exemple un facteur de risque démontré mais d'explication non univoque, car associant des comportements complexes : grossesses plus tardives, enfants gardés en communauté en bas âge quand la mère travaille, confort thermique de l'habitation, expositions allergéniques accrues alimentaires (diversification précoce) ou aéroallergéniques (voyages plus fréquents)...

Histologie

Le mot dermatite ou eczéma est commode pour regrouper des aspects sémiologiques divers, mais qui ont un trait histopathologique commun. Il est rare cependant, compte tenu de la spécificité de la combinaison des critères sémiologiques

et anamnestiques, d'avoir à pratiquer une biopsie pour diagnostiquer une DA. Ce geste a plutôt pour but d'éliminer une autre affection.

L'aspect histologique comporte une atteinte épidermique prédominante avec un afflux de lymphocytes T (exocytose) qui s'accompagne d'un œdème intercellulaire (spongieuse) réalisant des vésicules microscopiques. Ces vésicules sont exceptionnellement visibles macroscopiquement et c'est leur rupture à la surface de la peau qui détermine le caractère suintant et croûteux des lésions, et constitue un excellent milieu de culture pour les contaminants bactériens. Du fait du grattage, l'épiderme s'épaissit (lichénification) et devient, chez l'enfant et l'adulte moins susceptible à un suintement issu de vésicules microscopiques. Dans ce cas, les excoirations peuvent cependant déterminer des brèches épidermiques et une exsudation secondaire.

Le derme superficiel comporte un infiltrat mononucléé périvasculaire. La dilatation des capillaires superficiels est responsable de l'érythème et l'extravasation de protéines plasmatiques de l'œdème cutané (papules œdémateuses). De façon plus caractéristique dans la DA que dans des eczémats de contact, des éosinophiles dégranulés sont objectivables mais uniquement par immunohistochimie (présence de *major basic protein*).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Hanifin J.M. et coll., *Acta Dermatovener.*, 1980, suppl. 92, 44.
- [2] Williams H.C. et coll., *Br. J. Dermatol.*, 1994, 131, 406.
3. Palmer CN et coll. *Nat Genet.* 2006;38:441-6
- [4] Rajka G., *Essentials aspects of atopic dermatitis*, Springer, Berlin, 1990.
- [5] Sampson S.A. et coll., *J. Pediatr.*, 1989, 115, 23.
6. Boralevi T et coll, *Allergy*, 2008
- [7] Schultz-Larsen F. et coll., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 719.
8. Hubiche T. et coll, *Acta Derm. Venereol.*2007;87:499.
9. Williams H et coll *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Dec 20
- [10] Braun-Fahrlander C et coll, *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 869.
11. Mandron M et coll. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1141

Physiopathologie -----

A.Hennino, F. Bérard, J.-F. Nicolas

L'eczéma de la dermatite atopique est du à l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes. L'eczéma est donc une réaction d'hypersensibilité retardée. Les antigènes sont des pneumallergènes capables de pénétrer l'épiderme dans le cas des DA extrinsèques ou des autoantigènes épidermiques dans le cas des DA intrinsèques [1-3]. D'autres facteurs non spécifiques concourent au développement et à la pérennisation des poussées (infectieux, neuromédiateurs).

Les avancées les plus remarquables sont :

- la caractérisation de l'anomalie génétique de la DA extrinsèque. Elle touche la production de la filaggrine, une molécule nécessaire à la constitution de la couche cornée [4]. Ceci explique que les patients DA ont un trouble de la barrière cutanée autorisant le passage de molécules de haut poids moléculaire dont les pneumallergènes. Cette pénétration facilitée des allergènes est à l'origine de la sensibilisation et du déclenchement des poussées.

- l'analyse des LT à l'origine des lésions d'eczéma. Les travaux dans les modèles expérimentaux de DA, comme ceux dans l'asthme, montrent que les LT CD8+ sont nécessaires à l'initiation des lésions [5]. Ces observations confirment les similitudes entre eczéma allergique de contact et eczéma de la DA [6] et remettent en cause le dogme Th1/Th2 dans la physiopathologie de la DA et de la maladie atopique en général [7].

ÉVOLUTION DES CONCEPTS

Le paradoxe. La compréhension des mécanismes immunologiques à l'origine des lésions d'eczéma s'est heurtée pendant de nombreuses années à l'absence de lien établi entre l'aspect anatomoclinique et les anomalies biologiques et immunologiques caractéristiques de l'affection. En effet, la lésion d'eczéma correspond à une réaction d'hypersensibilité (HS) retardée (hypersensibilité de type IV de Gell et Coombs encore dénommée immunité cellulaire) et l'hyper-IgE observée chez la majorité des patients atopiques est habituellement responsable de manifestations d'HS immédiate (immunité humorale). La présence d'IgE sériques à taux élevés pourrait expliquer les troubles vasomoteurs et l'urticaire mais en aucun cas l'eczéma. C'est pour cela que la DA ne peut être assimilée à une maladie allergique IgE [8]

Les progrès. La connaissance de la physiopathologie de l'eczéma de la DA a connu des progrès remarquables en raison de plusieurs observations qui confirment que la peau peut être le site de sensibilisation et d'expression de la maladie:

- la caractérisation des lymphocytes T spécifiques d'allergène a souligné les similitudes et les différences entre DA et eczéma de contact [7, 9];
- l'effet thérapeutique spectaculaire des *immunosuppresseurs* systémiques (ciclosporine, méthotrexate) et topiques (tacrolimus, pimecrolimus) a démontré que l'eczéma de la DA est dû à l'activation de lymphocytes T dans la peau des patients;
- l'observation d'eczéma au site du contact des tests épicutanés aux allergènes a permis de définir l'eczéma de la DA comme un *eczéma de contact aux protéines de l'environnement* [10]. Ces DA correspondent aux DA dites «extrinsèques» (allergiques) par analogie à la maladie asthmatique; il faut cependant noter que seul un nombre restreint de patients présentent de tels tests cutanés positifs. Ces DA sont volontiers associées à d'autres manifestations atopiques (asthme, rhinite et conjonctivite). On comprend ainsi facilement que la DA soit permanente chez les patients sensibilisés aux allergènes perannuels (dermatophagoides de la poussière de maison, allergènes des moisissures, allergènes d'animaux domestiques) et qu'elle soit saisonnière chez les patients sensibilisés aux allergènes saisonniers (pollens);
- la caractérisation de DA dites «intrinsèques» (non allergiques) associées à la présence d'autoanticorps (et probablement de LT autoréactifs) dirigés contre des antigènes épidermiques, en particulier des kératinocytes [11]. Ces DA correspondraient en fait à des maladies autoimmunes et seraient fréquemment en cause chez l'adulte. Il est en effet possible que l'inflammation cutanée de la DA évoluant depuis plusieurs années aboutisse à une immunisation contre des protéines épidermiques avec génération de LT et d'anticorps spécifiques d'autoantigènes. Le rôle de cette autoréactivité dans le développement des lésions cutanées est encore inconnu;
- la sensibilisation allergénique par voie cutanée induit des réponses immunitaires systémiques [9]. Une étape majeure dans la compréhension des réponses immunologiques initiées au niveau de la peau a été récemment franchie par des travaux expérimentaux chez la souris, montrant que l'application de protéine (ovalbumine) ou d'allergène (dermatophagoïdes de la poussière de maison) sur le tégument d'animaux aboutit à la génération d'IgE et de LT spécifiques et au développement d'une dermatite atopique de contact, ce qui signifie qu'il y a eu pénétration des protéines dans la peau saine et activation de LT induisant une inflammation cutanée mixte Th1/Th2 [5, 12]. Ces animaux sont capables alors de développer une crise d'asthme lorsque l'antigène est administrée par voie bronchique. Ces travaux démontrent qu'il est possible de se sensibiliser et de développer des maladies allergiques systémiques par immunisation cutanée. La voie muqueuse respiratoire et digestive sont d'autres voies de sensibilisation vis-à-vis d'allergènes à l'origine de la DA.

SCHEMA PHYSIOPATHOLOGIQUE

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions d'eczéma sont similaires à ceux de l'eczéma allergique de contact et impliquent *trois partenaires* : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigène du groupe des cellules dendritiques (DC) et les lymphocytes T (LT) spécifiques [3,6,9].

Alors que dans la réaction d'eczéma de contact, les molécules prises en charge par les DC sont des haptènes (molécules de faible poids moléculaire), qui diffusent très facilement à travers l'épiderme, les allergènes (pneumallergènes, pollens, poils d'animaux, poussières de maison) sont des protéines de plusieurs milliers de daltons, capables de pénétrer dans les couches superficielles de l'épiderme des patients DA en raison de l'altération de la barrière cutanée.

La DA extrinsèque doit être considérée actuellement comme une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement (**fig. 2.11**). Cette définition est très certainement réductrice mais permet au moins de pouvoir raisonner sur les différentes étapes qui conduisent un individu donné à développer une DA. Comme pour l'eczéma de contact, il faut considérer trois phases :

- sensibilisation, asymptomatique, qui peut durer des mois ou des années;
- expression de l'eczéma qui survient chaque fois que le patient est en contact cutané avec l'allergène (les allergènes) auquel il est sensibilisé ;
- résolution de l'inflammation par mise en jeu de mécanismes régulateurs/suppresseurs

L'expérience clinique et de nombreuses études démontrent que beaucoup de facteurs non immunologiques (psychologiques, physiques, chimiques, alimentaires) vont permettre ou non le développement des lésions d'eczéma chez un individu sensibilisé porteur d'une DA.

Fig. 2.11 – Physiopathologie schématique de la dermatite atopique.

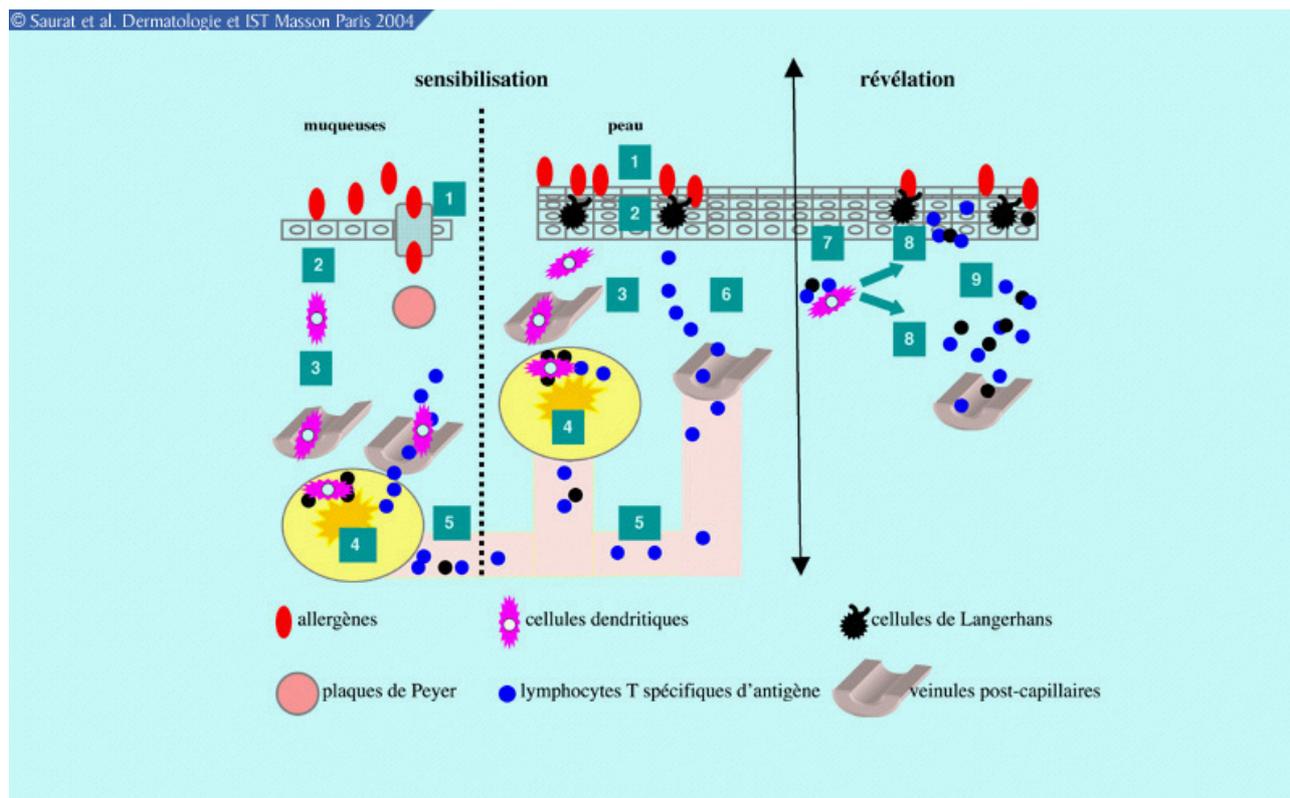
Comme toute réaction immunitaire due aux lymphocytes T (LT) spécifiques d'antigène, la réaction inflammatoire de l'eczéma de la DA comporte trois phases.

Phase de sensibilisation. Elle est cliniquement muette et aboutit à la génération de LT spécifiques qui se retrouvent au niveau cutané. La sensibilisation se fait classiquement pendant la petite enfance par pénétration des allergènes de l'environnement au niveau cutané et muqueux (respiratoire, digestif) (étape 1). Quelle que soit la voie de pénétration, les protéines allergéniques sont alors prises en charge par les cellules dendritiques des épithéliums cutanéomuqueux, d'autant qu'il existe des IgE spécifiques d'allergènes sur la membrane des cellules dendritiques (étape 2). Les cellules dendritiques migrent dans les ganglions lymphatiques drainants (étape 3) où la présentation de peptides aux LT a lieu (étape 4), suivie de l'expansion clonale des LT spécifiques. Les LT effecteurs/mémoires émigrent des ganglions, passent dans le canal thoracique puis dans le sang (étape 5) et se retrouvent dans les tissus muqueux et dans le derme (étape 6).

Phase de déclenchement des lésions d'eczéma. La prise en charge des allergènes par les cellules de Langerhans, après pénétration des couches superficielles de l'épiderme, aboutit à leur migration dans le derme et à l'activation des LT CD4+ et CD8+ spécifiques (étape 7) producteurs de cytokines de type 2 et de type 1, capables d'activer d'autres types cellulaires dont les kératinocytes et les cellules endothéliales (étape 8). Ceci aboutit à la production de cytokines inflammatoires et de chimiokines assurant le recrutement des leucocytes des capillaires au derme puis à l'épiderme où les kératinocytes subissent une intense apoptose (étape 9).

Phase de résolution des lésions. Elle est encore mal comprise et n'est pas représentée sur le schéma.

© Saurat et al. Dermatologie et IST Masson Paris 2004



Phase de sensibilisation

Elle aboutit à la génération de LT spécifiques d'allergènes. La sensibilisation s'effectue dans l'enfance. Les lésions d'eczéma de la DA nécessitent une présentation de peptides d'allergènes par des cellules dendritiques à des LT spécifiques au niveau des ganglions lymphatiques. L'allergène pouvant pénétrer par voie respiratoire, digestive ou cutanée, la sensibilisation peut avoir lieu au niveau des ganglions lymphatiques drainant ces différents épithéliums de revêtement. Il est certain que l'inhalation ou l'ingestion d'allergènes peut induire des poussées de lésions d'eczéma dans la DA. Il est prouvé aussi que la peau est un site de prise en charge d'allergènes, comme le montre l'induction de lésions d'eczéma chez des patients atopiques par application de tests épicutanés aux aéroallergènes [10]. Au niveau de la peau, la prise en charge de l'allergène est favorisée par la présence d'IgE spécifiques sur les CL.

La question principale qui reste posée est de savoir si le nourrisson porteur de DA peut s'immuniser uniquement par pénétration d'allergènes au niveau cutané ou si les muqueuses sont indispensables à la mise en place de la sensibilisation. Malgré des débats passionnés, rien n'est encore formellement démontré. En revanche, il existe de plus en plus d'arguments en faveur du rôle de la pénétration cutanée des pneumallergènes dans l'induction d'une immunisation systémique, responsable de maladie asthmatique [1-3].

Pénétration des allergènes de l'environnement. La pénétration des allergènes au niveau cutané est favorisée par les anomalies de la barrière qui caractérisent les patients atopiques [14]. La peau atopique est sèche (xérose) et il manque le film hydrolipidique naturel protecteur qui limiterait le contact direct des molécules de l'environnement avec la couche cornée. Des anomalies de cohésion des cellules cornées majorent ce déficit de la barrière cutanée. Le prurit de l'eczéma atopique en dehors des poussées d'eczéma est lié à la xérose cutanée et aboutit à la pénétration des molécules en contact direct avec la peau. Les allergènes peuvent alors être pris en charge par les DC. Il est donc logique de penser que la pénétration des allergènes à travers l'épiderme puisse suffire à générer une sensibilisation lors des premiers contacts, puis des lésions d'eczéma lors des contacts ultérieurs.

La pénétration des allergènes est favorisée par les propriétés enzymatiques de la plupart d'entre eux [15]. Les allergènes les plus étudiés sont ceux de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus*) (DerP). Ce sont des serine protéases dont les cibles moléculaires sont les occludines, protéines transmembranaires des jonctions serrées assurant l'adhésion des cellules épithéliales [26].

Néanmoins, la pénétration des allergènes n'est pas limitée au tissu cutané mais peut se faire à travers toute interface milieu extérieur/épithélium de revêtement, en particulier les muqueuses respiratoires (aéroallergènes) et digestive (allergènes alimentaires). L'allergène est alors pris en charge par des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes de ces différents épithéliums.

Prise en charge des allergènes par les cellules de Langerhans. Les allergènes qui pénètrent les couches superficielles de l'épiderme sont pris en charge (internalisés) par les cellules de Langerhans épidermiques et les DC dermiques délivrant alors un « signal de danger » responsable de la maturation et de l'activation des DC. Une particularité des cellules dendritiques des

épithéliums de revêtement des patients atopiques est l'existence de récepteurs pour les IgE qui facilite la prise en charge des allergènes ayant pénétré l'épiderme. Au niveau des CL cutanées, trois types différents de molécules capables de fixer les Fc des IgE ont été décrits. Le récepteur de forte affinité, FcεRI, aussi présent sur les mastocytes et les basophiles, est certainement celui doué des propriétés fonctionnelles les plus importantes [13].

Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules d'IgE aboutissant à deux phénomènes : l'internalisation des allergènes et l'activation des CL, aboutissant à leur migration .

L'activation des CL serait similaire à celle des mastocytes et basophiles qui suit le pontage des molécules d'IgE par fixation de l'allergène [13]. L'activation induite par le pontage des FcεR aboutirait à la production de cytokines inflammatoires comme les IL-1, IL-6 et IL-8 ou le TNFα.

Activation des lymphocytes T précurseurs spécifiques d'antigène. La prise en charge de l'allergène est suivie de sa dégradation en peptides dans les compartiments cellulaires associés aux voies de biosynthèse des molécules du CMH de classe I et II et par l'émigration des CL de l'épiderme ou des muqueuses vers les ganglions drainants, où l'activation de LT CD4+ et CD8+ spécifiques de peptides d'allergènes aurait lieu. Les LT CD4+ et CD8+ effecteurs et mémoires quittent alors le ganglion et se retrouvent dans la circulation générale. La migration préférentielle dans les tissus cutanés serait liée à l'expression des antigènes CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*) par les LT spécifiques autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques.

Phase d'expression de l'eczéma

L'inflammation cutanée de la DA est secondaire à l'activation de LT spécifiques d'allergène au niveau du derme et de l'épiderme. Une fois l'individu sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse, les contacts ultérieurs avec l'allergène en cause peuvent induire des lésions d'eczéma. L'allergène qui pénètre les couches superficielles de l'épiderme, est pris en charge par les DC. Cette prise en charge facilitée par l'existence d'IgE spécifiques membranaires aboutit à l'apprêtement des protéines et à l'expression de peptides d'allergènes dans les niches «présentoirs» des molécules du CMH de classe II et de classe I. Les DC migrent dans le derme où elles sont alors capables de présenter les peptides aux LT spécifiques.

La nature des LT à l'origine des lésions est encore mal connue. Les LT spécifiques d'allergène retrouvés dans le sang sont majoritairement de type 2 (Th2), produisant de l'IL-4 et de l'IL-5 [3]. Ces cytokines sont responsables de l'hyper-IgE caractéristique de l'état atopique puisque l'IL-4 est le facteur principal de commutation isotypique IgG vers IgE. La production d'IL-5 serait responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles. Les études cinétiques de production de cytokines au cours du développement des réactions d'eczéma ont montré que la physiopathologie de l'activation lymphocytaire T ne pouvait se résumer à une activation des LTh2. Si, 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT recrutés sont de type 2 (Th2), dès 48 heures les LT Th1 infiltrent la peau et produisent des cytokines de type 1 (IFNγ, IL-2), ou des cytokines partagées par les deux types 1 et 2, correspondant alors aux LT de type 0 (Th0) [3]. Les travaux utilisant des modèles animaux de DA montrent que les LT CD8+ (et non pas les LT CD4) sont indispensables à l'initiation des lésions en induisant l'apoptose des kératinocytes et le recrutement des LT CD4+ Th1 et Th2 [5]. L'activation des lymphocytes T est suivie de l'activation d'autres types cellulaires, kératinocytes et cellules endothéliales principalement, ce qui aboutit à la production de cytokines inflammatoires et à la production de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires du sang vers la peau [9]. Les kératinocytes apparaissent comme la cible principale de la réponse inflammatoire avec induction précoce et massive d'apoptose, aboutissant à leur séparation et à l'apparition de la spongiose [16].

Régulation de l'inflammation cutanée

L'eczéma de la DA évolue par poussées entrecoupées de rémissions spontanées. Les mécanismes en cause dans la régulation de l'inflammation sont très mal connus. Deux types d'hypothèses sont proposés : (1) l'équilibre Th1/Th2. Des arguments indirects ou expérimentaux suggèrent que la résolution de l'eczéma de la DA passerait par l'activation de LTh1 producteurs d'IFNγ, molécule inhibitrice de l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2 [17]. (2) la régulation négative par des sous-populations de LT à activité régulatrice/suppressive. Les LT régulateurs comprennent plusieurs sous-types, parmi lesquels les LT CD4⁺CD25⁺ et les LT régulateurs de type 1 (producteurs d'IL-10) sont les mieux caractérisés. Dans la DA, le nombre de LT régulateurs circulant ne paraît pas diminué. Par contre au niveau lésionnel, il existerait un déficit en LT CD4⁺CD25⁺ qui expliquerait la pérenité des lésions [18]. L'importance de la compréhension des mécanismes de régulation de l'inflammation cutanée réside dans la mise au point de nouveaux traitements basés non plus sur le blocage de la réponse inflammatoire mais plutôt sur la stimulation des mécanismes de régulation/suppression naturelle que nous possédons tous [19].

PERSPECTIVES

La DA, comme les autres maladies atopiques, est en augmentation constante de fréquence dans les pays riches et industrialisés [20]. Beaucoup d'études ont été consacrées à l'analyse des raisons de cette augmentation. De très nombreux facteurs paraissent en cause touchant les allergènes, la barrière cutanée et le système immunitaire :

– les allergènes sont modifiés qualitativement (nouveaux aliments exotiques, alimentation industrielle avec des additifs chimiques et protéiques — arachide, gélatine) et quantitativement (habitats confinés riches en moquettes permettant l'augmentation des charges en acariens);

– la barrière cutanée altérée dans la DA est encore fragilisée par les nouvelles habitudes de lavage (lavages fréquents, détergents, décapants). La barrière respiratoire est fragilisée par la pollution tabagique, industrielle et automobile. La barrière digestive est fragilisée par l'alimentation stérile que nous consommons, les antibiotiques et antiseptiques qui détruisent la flore saprophyte;

– le système immunitaire s'est développé pour lutter contre les infections. En l'absence d'infection (comme c'est le cas aujourd'hui dans les populations occidentales vaccinées, médicalisées et à très bonne hygiène), le système immunitaire serait alors capable de réagir contre les antigènes qui se trouvent dans son environnement naturel (allergènes) et de développer une réponse immune effectrice allergique. Cette théorie hygiéniste de la DA est étayée par plusieurs études épidémiologiques qui montrent une corrélation inverse entre la fréquence d'infections chroniques (tuberculose) et celle de maladies atopiques [21]. Des études en cours visent à inverser le cours naturel des maladies atopiques en induisant chez les sujets à risque une réponse inflammatoire anti-infectieuse par vaccination.

Sur le plan immunologique les maladies atopiques (dont la DA) doivent être considérées comme une rupture de tolérance immunitaire aux antigènes de l'environnement. Les sujets non atopiques ont un système immunitaire qui peut être considéré comme normal : (1) il est capable de réagir vis-à-vis des micro-organismes en développant une réponse effectrice qui va permettre de lutter contre les infections; (2) il tolère les autoantigènes et les antigènes (allergènes) présents dans l'environnement habituel de l'individu. On sait maintenant que cette tolérance est un mécanisme actif et non pas une simple non reconnaissance ou ignorance des allergènes par le système immunitaire. Cette tolérance immunitaire spécifique met en jeu probablement plusieurs mécanismes mais la régulation dévolue à la sous-population de LT CD4⁺CD25⁺ (LTreg) apparaît essentielle. Ces LTreg sont responsables de la régulation (suppression) des lésions d'eczéma de la dermatite allergique de contact [6]. Il est certain que les travaux des prochaines années permettront de caractériser la place et l'importance des phénomènes de tolérance immune dans la physiopathologie de la DA et dans celle des eczémas allergiques de contact et ainsi de proposer de nouvelles thérapeutiques basées sur une ré-induction de tolérance immunitaire [22,23].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Akdis CA et coll., *Allergy*. 2006 Aug;61(8):969-87
- [2] Gianetti A. et coll., *Eur J Dermatol*. 2007 Nov 13;17(6):566
- [3] Mainz L., *Eur J Dermatol*. 2007 Jul-Aug;17(4):267-83.
- [4] Sandilands A et coll. *J Invest Dermatol*. 2007 Jun;127(6):1282-4
- [5] Hennino A et coll. *J Immunol*, 2007, 178:5571-5577.
- [6] Saint-Mezard P. et coll., *Eur. J. Dermatol.*, 2004, 14: 131-138.
- [7] Mamessier E et coll. *Eur J Dermatol*. 2006 Mar-Apr;16(2):103-13.
- [8] Hennino A et coll., *Presse Med*. 2005 Jan 29;34(2 Pt 1):78-80.
- [9] Hennino A et al. *Rev Prat*. 2006 Feb 15;56(3):249-57.
- [10] Samochocki Z et coll, *Eur J Dermatol*. 2006 Mar-Apr;16(2):151-4.
- [11] Mittermann I. et coll., *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004 Oct;4(5):367-71.
- [12] Spengel J.M. et coll., *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 1614.
- [13] Bieber T. *Immunobiology*. 2007;212(6):499-503.
- [14] Callard RE et coll., *Trends Immunol*. 2007 Jul;28(7):294-8.
- [15] Shakib F. et coll., *Clin. Exp. Allergy*, 2000, 30, 751.
- [16] Pastore S et coll., *Eur J Dermatol*. 2006 Mar-Apr;16(2):125-31
- [17] Van der Velden V.H. et coll., *Clin. Exp. Allergy*, 2001, 31, 997.
- [18] Verhagen J et coll., *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jan;117(1):176-83.
- [19] Akdis M. et coll., *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):961-8;
- [20] Fukiwake N et coll., *Eur J Dermatol*. 2006 Jul-Aug;16(4):416-9.
- [21] Zutavem A et coll., *Clin Exp Allergy*. 2005 Oct;35(10):1301-8.
- [22] Jutel M et coll., *Allergy*. 2006 Jul;61(7):796-807.
- [23] Vocanson et coll., *Med Sci (Paris)*. 2006 Feb;22(2):158-163.

Aspects cliniques et diagnostic différentiel selon l'âge

A. Taïeb

PHASE INFANTILE (JUSQU'À 2 ANS) (FIG. 2.12)

Fig. 2.12 – Dermatite atopique du nourrisson.



Aspect clinique

La DA commence communément dans les premiers mois de vie généralement vers 3 mois, mais parfois dès le premier mois [1], et comporte une atteinte grossièrement symétrique des convexités des membres, du visage avec un respect assez net de la partie médiane, en particulier la pointe du nez. Sur le tronc, les lésions s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches-culottes, témoignant d'un facteur de protection sur l'expression de la maladie. L'atteinte des plis est parfois notée dès cet âge. Au cuir chevelu, certains enfants ont une atteinte initialement «séborrhéique», comportant des squames jaunâtres, grasses, et la xérose cutanée n'est pas toujours au premier plan.

Dans la deuxième année, la peau tend à devenir sèche de façon plus constante. L'aspect des lésions est variable selon la gravité de la DA et le moment de l'examen (poussées ou rémission). Les lésions aiguës sont suintantes puis croûteuses, et souvent impétiginisées. Elles sont mal limitées dans la plupart des cas. Cependant, les lésions plus chroniques peuvent prendre un aspect nummulaire (bien limité en pièce de monnaie) au tronc chez le nourrisson, et touchent souvent le mamelon et le dos. Des aspects figurés, comportant des éléments circinés à guérison centrale, s'observent plus rarement. Dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités.

Les éléments de description les plus utiles pour établir *un score lésionnel d'intensité* chez le nourrisson sont : l'érythème, l'œdème (papules œdémateuses), les excoriations qui témoignent objectivement du prurit, et le suintement associé aux croûtes qui témoigne de l'acuité des poussées vésiculeuses. Le prurit est souvent net et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. Le grattage manuel est souvent précédé de mouvements équivalents dès le deuxième mois (frottement des joues contre les draps et les vêtements, agitation et trémoussement des membres et du tronc). Les lichénifications ne commencent à apparaître que dans l'enfance, mais parfois plus tôt dans la deuxième année chez les enfants noirs ou asiatiques.

Diagnostic différentiel

Il inclut la gale et l'acropustulose infantile, l'histiocytose langerhansienne, la dermatite séborrhéique et le psoriasis, des dermatoses transitoires comme les éruptions sudorales, certains prurigos ectoparasitaires, le syndrome de Gianotti-Crosti à forme papulovésiculeuse, la kératose pilaire, la dermatite de friction, et l'érythème périflexural asymétrique de l'enfant [2] dans les formes d'évolution prolongée.

Un examen physique complet incluant l'inspection des muqueuses, la palpation des aires ganglionnaires, la palpation abdominale et l'auscultation pulmonaire est impératif pour ne pas porter par excès un diagnostic de DA devant toute dermatose «eczématiforme». La notion de chronicité et d'évolution à rechute est importante pour le diagnostic : les formes

débutantes sont d'interprétation difficile. En cas de doute, une biopsie sera effectuée en particulier pour éliminer une histiocytose langerhansienne, affection rare mais souvent diagnostiquée avec retard malgré des lésions cutanées spécifiques. En cas de point d'appel supplémentaire : infections cutanées et/ou profondes répétées, anomalie de la croissance, purpura, fièvre inexpliquée, des examens complémentaires immunologiques seront nécessaires à la recherche d'une DA ou d'un tableau eczématiforme révélateur d'un syndrome génétique impliquant surtout le système immunitaire ou la barrière cutanée (tableau 2.12). Le gène du syndrome de Wiskott-Aldrich a été cloné et son produit, WASp, intervient dans la motilité, la polarisation et la prolifération de lymphocytes T et des plaquettes. Les mutations de SPINK5 qui causent à l'état homozygote le syndrome de Netherton [3] ont été associées à l'état hétérozygote à la dermatite atopique [4]. Des manifestations eczématiformes ont été décrites au cours d'autres déficits immunitaires primaires [5] (cf. partie 19).

Tableau 2.12 – Syndromes génétiques pouvant être associés à une dermatite atopique

<p>1. Touchant essentiellement l'épiderme ou ses annexes</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ichtyose vulgaire AD (cf. partie 5). Gène <i>FLG</i> de la filaggrine – Dysplasie ectodermique hypohidrotique type Christ-Siemens-Touraine XLR, AR (cf. partie 15). Gènes <i>EDA/EDAR/XEDAR/NEMO</i> impliqués dans une signalisation de type TNF/TNFR/NF-κB pendant le développement cutané
<p>2. Touchant le système immunitaire (cf. partie 19)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de Wiskott-Aldrich XLR (thrombopénie associée) – Déficit sélectif en IgA – Déficit combiné sévère (SCID) AR – Syndrome hyper-IgE (Job-Buckley) gène <i>STAT3</i> (forme dominante): abcès cutanés, cuir chevelu en particulier, infections profondes, faciès grossier, ostéoporose - Syndrome IPEX Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-Linked (XLR) : gène <i>FoxP3</i>: diarrhée, diabète, pelade, autres maladies auto-immunes par déficit en cellules T régulatrices
<p>3. Mixtes ou de statut incertain</p> <ul style="list-style-type: none"> – Syndrome de Netherton (AR) gène <i>SPINK5</i> codant une activité antiprotéasique LEKTI présente dans les épithéliums et le thymus (cf. parties 5 et 15) – Syndrome de Dubowitz (AR) : retard de croissance et psychomoteur, syndrome dysmorphique facial

CHEZ L'ENFANT (APRES 2 ANS)

Au-delà de deux ans, quand il coexiste avec la dermatite atopique, l'*asthme* patent (ou les équivalents asthmatiques, sous forme de toux sèche nocturne, gêne respiratoire avec sifflement expiratoire — *wheezing* — au froid, à l'effort, au rire ou lors d'épisodes infectieux ORL ou respiratoires) devient souvent plus gênant pour l'enfant que l'eczéma.

Aspect clinique

Les lésions cutanées d'eczéma sont volontiers plus localisées aux plis (cou, coudes, genoux), ou comportent des «zones bastion» (mains et poignets, chevilles, mamelon, rhagades sous-auriculaires) qui subsistent de façon chronique et, parfois, isolée (fig. 2.13). Des poussées saisonnières sont notées le plus souvent en automne et en hiver. Certains enfants restent handicapés par des poussées plus généralisées qui peuvent revêtir un aspect de prurigo aux membres.

Dans les formes graves, une atteinte inversée pour l'âge peut encore toucher les faces d'extension des membres en particulier aux coudes et aux genoux. La lichénification prédomine sur l'érythème et l'œdème.

Fig. 2.13 – Dermatite atopique de l'enfant; lichénification et excoriations du pli du coude; un tel aspect doit parfois faire soupçonner une surinfection herpétique.



Fig. 2.14 – Pli sous palpébral de Dennie-Morgan.



Les signes mineurs comme la *pigmentation infraorbitaire*, les *plis sous-palpébraux* (signe de Dennie-Morgan) sont plus nets (fig. 2.14). La *sécheresse cutanée* (xérose) est un élément plus constant que chez le nourrisson et pose fréquemment le problème d'une ichtyose vulgaire transmise en dominance associée d'après les enquêtes génétiques dans 20 à 50% des cas des séries européennes. Ce trait est fréquemment retrouvé chez un des parents associant parfois une kératose pilaire (aspect râpeux noté sur la face externe des bras et des cuisses), un état squameux en petites écailles des jambes, et des paumes sèches avec une accentuation des plis (hyperlinéarité palmaire). L'amélioration de cette xérose est constante en été et nécessite des soins émollients redoublés en hiver.

Aux pieds, l'aspect de *pulpite sèche* et fissuraire est fréquent chez l'enfant et, parfois, isolé. Au visage, mais aussi parfois de façon plus diffuse, des *eczématides sèches achromiantes* (*pityriasis alba*) constituent un motif de consultation esthétique, en particulier après l'été. De façon plus fréquente chez l'enfant noir, l'accentuation folliculaire des lésions est marquée en particulier au tronc (dermatite atopique folliculaire ou eczéma périfolliculaire).

D'autres éléments sémiologiques traduisent des altérations fonctionnelles du tégument : *pâleur faciale*, *dermographisme blanc* (fig. 2.15) (raie blanche de vasoconstriction après grattage), crises de sudation labiles.

Fig. 2.15 – Raie vasomotrice; dermographisme blanc après frottement avec une pointe mousse.



Diagnostic différentiel

Il est d'autant plus restreint que la notion de chronicité avec évolution à rechutes est bien établie. Outre la difficulté déjà notée de distinguer une xérose associée à la DA d'une ichtyose vulgaire dominante), les *formes localisées ou mineures* soulèvent la question de leur rattachement à la DA : dermatite péri-orale, dermite plantaire juvénile, dyshidrose, chéilite, vulvite, eczéma pénoscrotal. Le diagnostic d'*eczéma de contact* et, parfois, de *psoriasis* doit être évoqué et les tests allergologiques de contact, éventuellement la biopsie, sont utiles pour faire progresser l'enquête diagnostique. La possibilité d'une intrication avec une autre dermatose doit être soulevée dans certains cas : psoriasis concomitant ou consécutif chez plus de 16 % des patients [6], lichen plan sous forme d'une poussée prurigineuse inhabituelle à différencier d'une lichénification banale, véritable vitiligo qui peut épouser les zones de topographie de la DA.

CHEZ L'ADOLESCENT ET L'ADULTE

La DA manifeste une période de recrudescence à l'adolescence souvent à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress. Le début de l'affection est parfois situé à cette époque de la vie, mais les critères anamnestiques pour la période infantile sont souvent pris en défaut pour pouvoir l'affirmer.

Un début tardif à l'âge adulte, bien que difficile à exclure, n'est pas exceptionnel, mais doit faire effectuer des examens complémentaires et une biopsie avec étude en immunofluorescence directe, pour éliminer une autre affection (gale, eczéma de contact, réaction à des allergènes ingérés comme le nickel, dermatite à la progestérone ou aux œstrogènes, dermatite herpétiforme ou pemphigoïde, lymphome cutané, néoplasie profonde...). Le début de la maladie après 60 ans est possible.

Parmi les aspects symptomatiques, les formes graves peuvent se manifester à l'extrême sous un aspect érythrodermique, ou plus communément sous forme de prurigo lichénifié (type Besnier) prédominant aux membres. Des aspects cliniques similaires à la période de l'enfance sont associés, en particulier l'atteinte lichénifiée des plis de flexion.

Des aspects nummulaires peuvent coexister. Un aspect particulier est l'*atteinte tête et cou prédominante* qui fait rechercher une aggravation par des allergènes aéroportés et/ou une sensibilisation aux levures du genre *Malassezia*.

Évolution et complications

ÉVOLUTION GLOBALE : FACTEURS DE PRONOSTIC ET DE GRAVITE

Facteurs cliniques. Les éléments cités habituellement pour un mauvais pronostic incluent : la gravité pendant l'enfance, des antécédents familiaux de dermatite atopique, une association précoce avec de l'asthme, un début tardif après 2 ans, une topographie inversée pour l'âge, une atteinte des mains et une xérose persistante à l'âge adulte. L'indépendance de ces facteurs avec les mutations du gène de la filaggrine est à reconsidérer. Celles-ci ne sont pas un marqueur indépendant de gravité (7). La période du nourrisson est celle qui comporte le plus de formes étendues et graves mais l'évolution est spontanément bonne dans la majorité des cas, les formes persistant dans l'enfance étant plus localisées.

La persistance de la DA au-delà de la période infantile est appréciée de façon variable car le paramètre de gravité (ou d'impact sur la qualité de vie) n'est pas pris en compte. En fonction des données d'une enquête portant sur la population, l'incidence établie pour la DA à l'âge de 7 ans de 15 % en Allemagne, Danemark et Suède laisse à penser que cette persistance est sous-évaluée. En termes de retentissement sur la vie quotidienne (qualité de vie), cette période est globalement plus affectée par l'asthme que par la DA [8].

On estime que pour une DA ayant débuté avant un an, il y a 50 % de chances pour qu'à l'âge de 5 ans la DA ne pose plus de problème (atteinte infraclinique ou cliniquement insignifiante). Le pourcentage de persistance après la puberté est de 10 à 15 %. Pour un nourrisson atteint de DA avec un parent au premier degré atteint de DA, d'asthme ou de rhinite, le risque de développer un asthme est d'environ 40 % [9]. Les formes débutant plus tardivement dans l'enfance sont plus tenaces. Les formes débutant à l'adolescence ou à l'âge adulte ont un pronostic réservé. De nombreux patients consultant en médecine du travail pour des dermites des mains sont atopiques depuis l'enfance [10].

Marqueurs biologiques. En dehors du taux des IgE sériques, qui est statistiquement proportionnel à la gravité de la DA, divers marqueurs solubles ont été étudiés dans la DA. Ils correspondent à des protéines relarguées dans la circulation par les diverses cellules impliquées dans l'inflammation cutanée : cytokines, leucotriènes, protéines des granules des polynucléaires et des mastocytes, molécules d'adhérence. Bien que des corrélations aient été détectées, aucune de ces mesures n'a actuellement sa place en routine [11].

COMPLICATIONS

Infections

Dans toutes les périodes d'activité de la maladie, les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus communes.

Le staphylocoque doré colonise habituellement la peau de l'atopique, comme le montrent les études bactériologiques qualitatives ou quantitatives en peau lésée mais aussi cliniquement non inflammatoire. On ne sait pas si la colonisation staphylococcique précède ou suit l'apparition de l'eczéma mais elle a un retentissement sur l'entretien de la réaction inflammatoire par des mécanismes immunologiques et non immunologiques (12). Elle est probablement secondaire à l'anomalie génétique ou post-inflammatoire de la barrière épidermique chez l'atopique. En effet, le traitement dermocorticoïde seul permet de diminuer la colonisation staphylococcique [13]. Il a été montré que, contrairement au psoriasis, la production en peau lésée de peptides antimicrobiens, actifs contre le staphylocoque doré, était diminuée [14]. Le seuil d'impétiginisation clinique est difficile à apprécier en particulier dans les formes aiguës exsudatives. La présence de lésions vésiculobulleuses inhabituelles fera évoquer le diagnostic de surinfection et prescrire un traitement antibiotique local ou général pour éviter une infection systémique. Des complications bactériennes sous-cutanées (ostéomyélites des phalanges distales, bursites olécrâniennes et pré-tibiales) ont été décrites à titre exceptionnel.

L'herpès (HSV-1 essentiellement) est responsable de poussées aiguës parfois dramatiques, mais qui semblent actuellement plus rares. Un déficit en production de cathélicidine est en cause (15). Une modification rapide de l'aspect des lésions et/ou la

présence de vésiculopustules varioliformes, en association avec de la fièvre, doivent suggérer cette complication et faire mettre en œuvre un traitement antiviral en urgence, pour éviter un tableau de pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg (fig. 2.16) autrefois décrite lors de la vaccination antivariolique, et actuellement d'étiologie herpétique quasi-exclusive, mais qu'il faudrait redouter à nouveau en cas de conflit utilisant les armes biologiques et de campagne de vaccination. Ce tableau peut compliquer une primo-infection typiquement associée à une gingivostomatite, ou bien un herpès récurrent. Des infections herpétiques torpides sur placards lichénifiés ont été signalées.

Fig. 2.16 – Surinfection herpétique d'une dermatite atopique : début de pustulose varioliforme.

La varicelle n'a pas de gravité particulière, contrairement à certaines idées reçues.

Le *molluscum contagiosum* est fréquemment disséminé chez l'enfant atteint de DA, même en l'absence de déficit immunitaire associé. Typiquement, il y a une prépondérance sur les lésions de DA témoignant du rôle de l'auto-inoculation par grattage.

Les verrues vulgaires ne semblent pas être plus fréquentes chez les atopiques.

Les infections fongiques sont rarement impliquées dans les surinfections cutanées chez l'enfant. Il a été signalé à titre exceptionnel des dermatophyties rebelles chez l'adulte atopique (syndrome de Jones).



Autres complications

Un retard de croissance peut être associé dans les DA sévères. Il impose une surveillance de routine des paramètres auxologiques chez les enfants atteints de DA. Compte tenu de la prévalence de la DA, il est nécessaire d'éliminer les causes habituelles de retard staturopondéral avant d'attribuer les anomalies à la DA (retard de croissance intra-utérin, déficit en hormone de croissance, maladie cœliaque, mucoviscidose...). Il faut se méfier des faux positifs des tests de dépistage de mucoviscidose chez le nourrisson atopique [16]. Les retards de croissance sans étiologie commune retrouvée se corrigent souvent de façon spectaculaire quand la DA est traitée efficacement, ce qui est en faveur d'un rôle majeur des troubles du sommeil. Le rôle des dermocorticoïdes dans le retard de croissance n'est en revanche pas établi.

Complications ophtalmologiques. Kératoconjonctivite, kératocône, cataracte et détachement rétinien sont connus dans le contexte de l'atopie et plus particulièrement de la dermatite atopique. La kératoconjonctivite, la plus fréquente, peut être aggravée par le port de lentilles de contact, nécessite une prise en charge spécialisée. Le rôle des corticoïdes locaux ou systémiques dans la cataracte atopique est controversé.

Eczémas de contact. Les atopiques en poussée ne sont guère susceptibles de développer un eczéma de contact, même avec des allergènes puissants. Cependant, une sensibilisation est possible en dehors des poussées [17]. Compte tenu de l'importance des soins locaux dans cette affection, il y a un risque important de sensibilisation de contact au long cours [18]. Il est donc nécessaire d'évoquer cette hypothèse et de tester les patients qui répondent mal aux traitements habituels, y compris pour les dermocorticoïdes et le pimecrolimus. Ces données obligent à une attitude préventive dans l'utilisation des topiques potentiellement à risque (conservateurs, parfums, néomycine...), et des métaux, nickel en particulier (perçement d'oreilles, bijoux de fantaisie, *piercing* chez l'adolescent).. Par ailleurs, l'orientation professionnelle doit tenir compte de ce paramètre pour éviter les eczémas des mains en particulier.

Prévention

L'atopie est un problème émergent de santé publique en particulier pour les pays riches. Les coûts directs et indirects liés à la dermatite atopique et à l'asthme sont importants en raison du nombre des patients et de la chronicité des symptômes [19]. Il est donc important de développer des stratégies à l'échelon de la population et des individus à risque [20]. Les études épidémiologiques n'ont pas permis jusqu'à présent d'identifier avec certitude un ou des facteurs pouvant faire l'objet d'une prévention à l'échelle de la population, mais des recommandations générales sur l'habitat, l'alimentation infantile et les facteurs adjuvants qui accroissent de façon non spécifique la réponse IgE comme le tabagisme passif font l'objet d'un certain

consensus. Du fait de la concordance des études génétiques montrant la pertinence de l'anomalie primaire de la barrière cutanée, une nouvelle stratégie de prévention ciblant la peau est à l'étude.

Prévention primaire

Elle concerne les enfants à risque avant toute manifestation clinique. Il existe des arguments montrant une sensibilisation allergénique *in utero*, qui obligerait à anticiper les tentatives de prévention primaire pendant la grossesse. À partir des données épidémiologiques actuelles sur l'ensemble des manifestations cliniques de l'atopie, la prévention primaire devrait concerner environ un tiers des nouveau-nés. Cependant, les critères prédictifs cliniques et anamnestiques sont insuffisants : d'une part, dans la population européenne, s'il n'existe aucun antécédent familial, le risque individuel de développer une affection liée à l'atopie est évalué à 10 %; d'autre part, un nombre significatif des enfants nés dans un groupe à risque ne deviennent pas atopiques. Une amélioration du dépistage des sujets à risque est donc nécessaire, ce qui devrait être possible avec la recherche des mutations communes de la filaggrine. Les études épidémiologiques concernant les expositions précoces aux animaux domestiques ont donné des résultats contradictoires, probablement en rapport avec la complexité des facteurs à analyser (définition des groupes à risque), mais l'attitude actuelle est plus permissive, la concentration d'allergènes domestiques n'étant pas nettement liée au phénomène de sensibilisation (21). L'effet préventif de l'introduction de probiotiques (*Lactobacillus* BB) chez des nouveau-nés afin de promouvoir une immunomodulation intestinale en stimulant les cytokines régulatrices IL-10 et TGFβ n'a pas été confirmée.

Prévention secondaire

En pratique, le dermatologiste intervient rarement dans la prévention primaire, sauf lorsqu'un des parents bénéficie d'un suivi. Il est en première ligne pour mettre en place la prévention secondaire, chez les nourrissons atteints de dermatite atopique.

Prévention et diététique. Actuellement, pour les familles à risque élevé, en particulier quand un des parents ou un premier enfant est un atopique connu, peu d'approches ont été réellement validées. Les informations sur la prévention diététique sont les plus controversées et des biais existent en fonction de conflits d'intérêt. Les efforts de marketing des producteurs de laits maternisés «hypoallergéniques» à base d'hydrolysats partiels de protéines de lait de vache ont brouillé les messages essentiels concernant l'allaitement maternel. Les études publiées avec ce groupe de substituts n'ont pas montré de bénéfice net à court ni long terme. Les hydrolysats complets de caséine sont coûteux, souvent peu appréciés des nourrissons, et ont montré des effets très modestes sur la diminution de la prévalence de la DA, quand ils ont fait l'objet d'études comparatives avec des laits adaptés classiques [22].

Les études sur les laits de soja ne sont pas plus convaincantes [23]. De plus, des critiques ont été formulées sur la composition en acides gras essentiels provenant d'huiles végétales des substituts hypoallergéniques, du fait de leur importance dans certaines théories physiopathologiques de l'atopie, et de leur importance pour la maturation optimale du système nerveux.

L'allaitement maternel garde, malgré des données discordantes, un intérêt préventif sur les sensibilisations alimentaires, et assure une prévention anti-infectieuse démontrée. Son rôle sur la prévention des manifestations respiratoires de l'atopie est très débattu, et il faut souligner que toutes les études auxquelles on se réfère ne prennent pas en compte le facteur majeur de prédisposition génétique cutanée (24). L'impact négatif des mesures d'éviction alimentaire sur la qualité de vie des mères allaitantes et la nécessité d'une supervision diététique adéquate sont des facteurs très limitants au vu des maigres bénéfices escomptés. La diversification alimentaire précoce augmente la fréquence de la DA et des allergies alimentaires, ce qui justifie la diversification retardée de l'alimentation..

Prévention aéroallergénique. Il existe une précession démontrée des sensibilisations IgE dépendantes alimentaires par rapport aux sensibilisations aéroallergéniques et leur rôle de marqueur ou d'inducteur (pour l'œuf de poule en particulier) de réactions aux aéroallergènes est discuté [25]. Les aéroallergènes domestiques comme les acariens contribuent aux symptômes cutanés en tant qu'allergènes de contact, ainsi que le démontrent les tests épicutanés chez les très jeunes enfants. Ces données suggèrent que la dermatite atopique du nourrisson est pour une proportion importante de cas, un véritable syndrome de pénétration aéroallergénique, en raison d'une barrière cutanée plus permissive dans les premiers mois de vie [21, 26].

La priorité de la prévention primaire et secondaire devrait donc être les aéroallergènes d'intérieur (acariens, animaux à fourrure), en raison à la fois du temps passé à l'intérieur par les enfants et de la fréquence et de la gravité des manifestations allergiques respiratoires secondaires. Cependant, cette prévention aéroallergénique d'intérieur devrait idéalement s'associer à une prévention primaire cutanée visant à limiter les anomalies de barrière de perméabilité cutanée et la pénétration des atopènes. Ce type d'approche est en train d'être évalué

L'utilisation préventive de housses d'oreiller et de matelas en polyuréthane est efficace pour diminuer l'exposition aux acariens. La stratégie classique pour réduire la concentration d'acariens au-dessous de 2 µg/g de poussière a été bien définie [27]. Il serait souhaitable de vérifier l'observance par des dosages répétés au domicile (test à la guanine, test ELISA).

Prise en charge thérapeutique

ÉDUCATION ET OBSERVANCE

Dans une affection chronique comme la dermatite atopique, la demande des malades ou de leurs parents est importante à cerner pour obtenir une adhésion au projet thérapeutique. Souvent, les familles sont désemparées en raison d'une carence d'informations, de conseils contradictoires, ou d'ordonnances complexes et non expliquées. Les perturbations du sommeil — de l'enfant mais aussi de ses parents — et de la vie familiale causées par l'eczéma peuvent créer des difficultés pour un développement harmonieux de la personnalité de l'enfant. Une information sur la nature de la maladie et son évolution, suivie d'une explication ou mieux d'une démonstration pratique du traitement, ont un effet de dédramatisation salutaire. Les explications doivent être simples et spécifiques sur les divers segments du traitement, et répétés pour les points clés. Des documents de vulgarisation, des projections vidéo peuvent être d'un appoint utile. Il est important de procéder à une évaluation très soigneuse de la prise en charge antérieure et à une analyse structurée de l'histoire de la maladie, car la dimension individuelle du problème, en particulier des facteurs d'aggravation, est essentielle. Les points majeurs sont les suivants.

La dermatite atopique est une affection chronique. Son traitement doit l'être également. Ceci doit être clair dans l'exposé du projet thérapeutique, qui vise à améliorer significativement l'état cutané ce qui peut être objectivé par des mesures répétées de score au cours du suivi [28]. La «guérison» peut être discutée, mais n'est pas l'objectif proche.

Les soins locaux sont indispensables. Ils permettent de rétablir la barrière cutanée compromise par l'eczéma. L'exemple du traitement par corticoïdes inhalés d'une affection liée, l'asthme, peut être utilisé pour persuader que ce traitement local est en fait l'équivalent d'un traitement de fond.

Les dermocorticoïdes sont efficaces et non dangereux quand ils sont utilisés judicieusement, sous surveillance médicale. Ils ne favorisent pas l'apparition de l'asthme. Leur utilisation inadéquate ou leur sous-utilisation est la cause majeure de la sensation d'impuissance ou de refus thérapeutique de certaines familles. Les médecins ont leur part de responsabilité dans cette mauvaise utilisation de traitements actifs. La nouvelle classe d'immunomodulateurs topiques macrolactames (tacrolimus et pimecrolimus) peut-être considérée comme une alternative ou un complément des dermocorticoïdes en particulier pour le visage, le cou et les plis[29].

Les alternatives aux traitements locaux associés au contrôle de l'environnement sont limitées et doivent être pesées en fonction de l'observance de cette prise en charge de base. Les traitements généraux, en dehors des antibiotiques et antiviraux, qui sont parfois nécessaires, ne viennent qu'en complément lors des poussées ou en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué. Cette notion (*échec d'un traitement local correctement effectué*) est également décisive pour l'indication des explorations allergologiques qui peuvent avoir pour conséquence de modifier l'environnement ou l'alimentation, à condition que les arguments pour une telle attitude soient médicalement étayés. Dans les formes graves, une hospitalisation reste justifiée pour parfaire l'éducation ou pour réaliser correctement certains tests. Les formes graves de DA, pour lesquelles une approche allergologique est justifiée et un traitement systémique envisageable, doivent être définies dans ce contexte. Des index de gravité ont été établis [30, 31], et l'on sait que les formes graves de DA représentent environ 5 % de la population affectée par la maladie chez l'enfant de 6-7 ans .

Une information sur les facteurs aggravants doit être donnée. Ces explications et conseils doivent être adaptés aux possibilités de compréhension des interlocuteurs, et un climat d'écoute bienveillante et de confiance doit être entretenu. Le facteur temps est crucial et une consultation prolongée, même complétée par des documents écrits ou audiovisuels, est insuffisante. Il est souhaitable d'avoir la possibilité de vérifier au cours d'une consultation ultérieure si les principes éducatifs ont été intégrés, et l'aide d'infirmières et puéricultrices spécialisées est précieuse. Le soutien psychologique, les encouragements de l'équipe soignante, l'exemple des autres, les résultats obtenus sont des éléments pour poursuivre les efforts. En cas de succès de la prise en charge, une autonomisation et une responsabilisation de la famille ou du patient signe le «transfert de technologie» réussi. Des programmes structurés d'éducation thérapeutique ont montré leur efficacité chez le jeune enfant et chez l'adolescent (32).

REALISATION PRATIQUE DU TRAITEMENT

Une revue systématique des traitements de la dermatite atopique a été réalisée par Hoare et coll. [33]. Peu de traitements ont été correctement validés selon les canons de l'*evidence-based medicine*. Le lecteur intéressé par une discussion approfondie de la thérapeutique de la DA pourra s'y référer avec profit.

Réduire l'inflammation et le prurit

C'est la mesure essentielle pour soulager le patient.

Soins locaux. Dans la majorité des cas, les soins locaux permettent de traiter efficacement les poussées de DA. La peau doit être soigneusement nettoyée pour éliminer les croûtes et effectuer ainsi une désinfection de surface. Un syndet surgras pourra être utilisé d'emblée pour ce nettoyage qui se fait chez le nourrisson de façon plus efficace sur le matelas à langer que dans la baignoire. Un rinçage rapide est effectué dans le bain ou sous la douche tiède pour éviter la déshydratation de la couche cornée et le prurit à la chaleur. Les produits topiques sont appliqués sur la peau encore humide.

Un traitement *antibiotique local* biquotidien (fusidate de sodium) poursuivi sur 2 à 3 jours améliore nettement le score lésionnel au stade aigu, en particulier chez le nourrisson et le jeune enfant. Il ne doit pas être poursuivi de façon chronique pour éviter l'émergence de souches résistantes. Cette étape peut être omise en cas de poussée chez le grand enfant ou l'adulte, sauf surinfection clinique. Un *dermocorticoïde* puissant ou modérément puissant en fonction de la gravité pourra ensuite être introduit (une seule application quotidienne jusqu'à amélioration franche, généralement 4 à 8 jours). L'utilisation de *pansements type Tubegaze* est très utile dans la phase d'attaque du traitement, dans les formes graves du nourrisson et du jeune enfant. Une variante utilisée surtout en Grande-Bretagne est la technique des bandages (*Tubifast*) imprégnés de dermocorticoïdes faibles (hydrocortisone) qui est réservée aux formes aiguës.

Le traitement de maintenance topique comprend des applications intermittentes de dermocorticoïdes sur les zones inflammatoires (1 à 3 fois par semaine) et des quantités importantes d'émollients. Des quantités de l'ordre de 15 à 30 grammes de dermocorticoïdes peuvent être utilisées sur une base mensuelle sans effet adverse systémique ou cutané pour un enfant de moins de 2 ans. La quantité de dermocorticoïdes utilisée par mois jointe à l'utilisation de scores cliniques de type SCORAD permet l'ajustement du traitement. L'utilité de passer à des dermocorticoïdes moins puissants après la phase d'attaque ou d'utiliser systématiquement deux classes de dermocorticoïdes (visage et autres sites) ne fait pas l'objet d'un consensus.

Les immunomodulateurs macrolactames, introduits sur le marché international depuis 2001, à la suite d'essais cliniques chez l'adulte et l'enfant, sont considérés officiellement comme une deuxième ligne après les dermocorticoïdes, même si la notion de résistance aux dermocorticoïdes chez l'enfant reste controversée parmi les experts. Le tacrolimus pommade (*FK 506, Protopic, Astellas*), reste, à la concentration la plus faible (0,03%) d'un usage limité à l'enfant de plus de deux ans en France. Chez l'enfant de plus de 12 ans et l'adulte, la concentration la plus élevée est autorisée (0,1%). L'utilisation du tacrolimus pommade est en pratique souvent en première ligne dans les formes tête et cou de l'adolescent et de l'adulte pour lesquelles l'utilisation chronique de dermocorticoïdes est plus délicate. Le traitement d'attaque par le tacrolimus pommade est effectué sur la base de 2 applications par jour jusqu'à amélioration franche, puis, après une phase à une application par jour d'une durée au moins égale, le traitement chronique optimal sera ajusté en fonction de la réponse clinique (34).

De nombreuses questions restent posées, outre l'impact médicoéconomique de ces molécules, pour le maniement optimal des immunomodulateurs macrolactames par rapport aux dermocorticoïdes, auxquels ils nécessitent parfois d'être associés selon les zones à traiter (réponses meilleures aux dermocorticoïdes sur les extrémités par exemple). (35)

. En puissance comparée aux dermocorticoïdes, le tacrolimus est comparable au 17-butyrate d'hydrocortisone à 0,1 % (dermocorticoïde puissant) chez l'adulte, et plus puissant que l'acétate d'hydrocortisone à 0,1 % (dermocorticoïde faible) chez l'enfant. Il est supérieur en puissance au pimecrolimus (SDZASM 981, *Elidel*, Novartis). Le risque d'herpès cutané ne semble pas accru dans les publications utilisant le produit dans les essais cliniques, mais une surveillance reste nécessaire. À plus long terme, des observatoires ont été créés pour estimer le risque de cancers cutanés. La crainte des cancers causée par les immunomodulateurs topiques s'est développée de façon phobique à la suite d'un avertissement émanant de la FDA (Food and Drug Administration, USA) en 2005, basé sur une interprétation très large du principe de précaution. Dans l'immédiat, l'efficacité et le caractère non atrophogène des immunomodulateurs macrolactames contrebalancent les effets désagréables des premières applications (brûlures, prurit) et la présentation sous forme pommade qui est cosmétiquement peu agréable pour le Protopic. Le *pimecrolimus*, qui est présenté en crème à 1 %, a passé avec succès le stade des essais cliniques chez l'adulte et l'enfant, incluant le nourrisson. Ceux-ci ont démontré l'efficacité du produit. L'*Elidel* a été développé pour être appliqué en première ligne chez le nourrisson, mais sa prescription a été largement freinée par l'avis secondaire de la FDA. Ce produit n'est toujours pas disponible pour le prescripteur en France.

Les *imidazolés* peuvent être une alternative thérapeutique pour les formes «tête et cou» .

Les inhibiteurs des récepteurs aux opiacés sont en cours d'évaluation pour limiter par voie locale le prurit (36).

Traitements généraux. Les *antihistaminiques* oraux donnés seuls sont habituellement insuffisants pour traiter une poussée de DA. À titre d'appoint, ils peuvent être indiqués pendant quelques jours. Les produits à composante sédatrice sont jugés généralement plus efficaces. Cependant, il n'y a pas d'étude qui emporte la conviction sur leur efficacité en prescription au long cours. Certains patients atteints de formes graves peuvent devenir dépendants de ces médicaments. Les risques cardiaques des antihistaminiques (terfénaire, astémizole) ont fait réévaluer la notion d'innocuité qui leur était attachée.

La *photothérapie UVB à spectre étroit* (37) ou la *photothérapie combinée UVAB* permettent de délivrer des doses faibles avec un bon résultat thérapeutique en 6 semaines de traitement. L'accessibilité à ce type de traitement est un facteur limitant chez des enfants scolarisés pouvant en bénéficier (à partir de 7-8 ans) et chez l'adulte. La *PUVAthérapie* peut également être utilisée en deuxième choix [38]; la *thérapie UVA₁* à dose forte ou moyenne représente une alternative thérapeutique dans les formes graves de l'adulte [39].

Les autres thérapies systémiques sont à réserver aux formes résistantes aux soins locaux, et sont exceptionnellement nécessaires chez le jeune enfant.

La *corticothérapie générale* est actuellement abandonnée par la majorité des spécialistes, car elle ne permet pas comme dans l'asthme des traitements courts efficaces sans rebond et les effets secondaires sont constants. La *ciclosporine* est utilisée chez l'adulte et beaucoup plus rarement dans les formes très graves de l'enfant avec une bonne efficacité. Ce médicament peut être une possibilité pour faire passer un cap quand tout a échoué dans une DA grave, sur une période de quelques mois seulement,

pour éviter les effets secondaires rénaux [40]. La dose initiale efficace est située autour de 4-5 mg/kg, soit le plus souvent une dose fixe de 300 mg par jour en deux prises chez l'adulte. En cas d'efficacité, le bénéfice sur la qualité de vie et la simplicité du traitement rendent difficile le sevrage. Des essais de diminution progressive ou de traitement intermittent de maintenance ont été proposés. La tolérance est très variable individuellement, mais globalement ce traitement est, comme pour le psoriasis, à réserver à l'adulte jeune. (cf. partie 22).

L'azathioprine est un médicament sous-utilisé dans les formes graves de DA de même que le méthotrexate (doses de type psoriasis). Le génotypage de l'enzyme thiopurine méthyltransferase (TPMT) a tendance à s'imposer comme un standard de sécurité pour la mise en route du traitement à doses efficaces (41,42). L'efficacité de l'azathioprine et du méthotrexate quand des doses standard ont été atteintes, se juge au bout d'un à deux mois de traitement. La surveillance est la même que dans les autres affections traitées par ces médicaments. Un traitement de un à deux ans permet souvent une amélioration très importante des formes graves et ainsi de revenir à des mesures plus simples de prise en charge.

Améliorer la barrière cutanée

Il existe une augmentation des pertes insensibles d'eau transcutanées au cours de la DA, liée à une anomalie de la barrière de perméabilité cutanée, qui est en rapport avec des mutations perte de fonction de la filaggrine dans un tiers des cas environ (7,24). Il a été noté également des anomalies dans les lipides épidermiques — céramides en particulier [43] —. Ces anomalies prédisposent à l'irritation et probablement à l'initiation d'une cascade inflammatoire. Une meilleure connaissance biochimique de ces anomalies devrait déboucher sur les produits barrière substitutifs dans la DA, et des essais cliniques prometteurs le démontrent [44]. Pour corriger la fonction barrière et limiter le passage des irritants et allergènes, l'usage des émoullients devra être d'autant plus important que la xérose cutanée est plus marquée. Le coût des produits émoullients de bonne qualité est souvent un obstacle à l'observance d'une prescription, d'autant que les quantités appliquées doivent être importantes pour un effet adjuvant sur le traitement de fond de la DA, de l'ordre de 250 ml par semaine pour un enfant de 2 ans. Il est souhaitable d'appliquer les émoullients après le traitement de la poussée aiguë, car leur tolérance est médiocre sur peau inflammatoire.

Les savons sont à éviter en raison de l'irritation causée par la libération de bases et les syndets surgraissés seront préférés. À titre adjuvant, en phase d'entretien, le bain peut être additionné de préparations à base de céréales (après l'âge de deux ans à cause du risque de sensibilisation (45)) ou d'huile de bain, ces dernières étant parfois dangereuses (baignoire glissante pour les huiles) ou mal supportées.

Contrôler les facteurs d'aggravation et conseiller une hygiène de vie adaptée (tableau 2.13)

Il s'agit d'une part importante de la prise en charge, qui nécessite du temps pour passer en revue une série de situations et répondre aux questions soulevées par les patients et/ou leurs parents. Globalement, le patient doit pouvoir mener une vie la plus normale possible et il n'est pas souhaitable d'introduire des mesures trop contraignantes. Il faut donc adapter les mesures à la gravité de la symptomatologie. Chez le nourrisson, la détection précoce et les mesures de prévention de l'asthme sont une partie importante de l'information. Les vaccinations, y compris contre la rougeole chez les enfants allergiques à l'œuf, peuvent être effectuées sans risque sur peau non infectée.

Tableau 2.13 – Conseils

<i>Habillement</i> : éviter les textiles irritants (laine, synthétiques à grosses fibres) en contact direct avec la peau; préférer coton et lin. Habiller ample et pas trop chaudement pour éviter la transpiration. De nouvelles fibres textiles non irritantes (soie) et antiinfectieuses (textiles argentés) sont proposées..
<i>Éviter l'exposition au tabac</i>
<i>Maintenir une température fraîche dans la chambre à coucher.</i> Ne pas trop couvrir la nuit
<i>Exercice physique, sports</i> : pas de restriction en général. Si la transpiration déclenche des poussées, adaptation progressive des efforts. Douche et émoullients après la piscine en particulier (irritation des désinfectants chlorés)
<i>Soleil</i> : pas de restriction spécifique. Exposition progressive avec maintien des soins habituels et crème solaire selon le phototype. Encourager les vacances d'été à la plage ou en altitude
Augmenter les applications d'émoullients par temps froid et sec
<i>Se méfier des surinfections herpétiques</i> : avertir de consulter rapidement en cas de poussée aiguë d'aspect inhabituel
<i>Vacciner normalement en peau non atteinte</i> , y compris chez les sujets allergiques à l'œuf (cf. texte)

Trophallergènes

- prévention pour enfant à risque : allaitement maternel prolongé (6 mois si possible) et pas de diversification précoce, en particulier pour œuf, arachide, poisson, fruits exotiques jusqu'à un an. Éviter en particulier les produits alimentaires pouvant introduire précocement de l'arachide (indication «graisses végétales»)
- régime libre en général, sauf indication contraire du fait d'une enquête allergologique spécialisée

Aéroallergènes d'intérieur :

- Acariens : mesures de routine
- contrôler l'humidité par une ventilation efficace de l'habitation. Bien aérer même en hiver
- éviter les tapis et moquettes dans les chambres
- dépoussiérer régulièrement à l'éponge humide
- passer l'aspirateur (avec filtre adéquat) une fois par semaine sur le sol et les meubles tapissiers
- éviter les peluches dans le berceau ou le lit, sauf modèles antiacariens lavables
- lavage des draps à température > 55° tous les dix jours
- Acariens : sujets à haut risque et mesures maximales
- housses de matelas et d'oreiller en *GoreTex* ou équivalent
- traitement acaricide à intervalles réguliers selon produit; efficace surtout sur tapis et moquettes
- Animaux à fourrure : sujet actuellement en débat ; éviter néanmoins leur introduction à titre préventif. À titre curatif, être ferme sur les mesures d'éviction

Pollens : fermer les fenêtres en période pollinique maximale les jours secs et chauds et éviter les activités extérieures. Aérer la nuit et le matin tôt ou par temps pluvieux. Éviter les situations à risque (tonte de pelouse). Douche après exposition. Filtre à pollen dans la voiture. Animaux et vêtements peuvent vectoriser les pollens

Identifier et/ou éviter certains allergènes

Certains auteurs doutent que les phénomènes allergiques démontrés au cours de la DA soient pertinents par rapport aux symptômes, et font poser la question de l'intérêt d'une enquête allergologique. Il est d'autre part difficile de faire des études contrôlées montrant l'efficacité des mesures d'éviction, et la conviction des uns et des autres provient essentiellement de données d'observation. Les housses antiacariens ont toutefois fait l'objet d'essais cliniques partiellement probants. Compte tenu de la fréquence de la DA, il est également opportun de contrôler le coût de ces investigations et mesures préventives. Une solution envisageable est de conseiller d'éviter l'exposition aux allergènes les plus communs chez les patients atteints de formes mineures ou modérées, sur une base probabiliste et préventive, et de réserver une enquête approfondie aux formes graves ou résistant aux traitements conventionnels bien conduits. Pour les nourrissons, l'œuf, l'arachide et le poisson peuvent être introduits de façon retardée à la fin de la première année sans difficulté diététique majeure.

Dans les formes graves de dermatite atopique, les régimes sévères prescrits à l'aveugle sont rarement efficaces. Pour les aéroallergènes, une approche probabiliste est également envisageable, en particulier vis-à-vis des acariens et des animaux domestiques. La réalisation des tests allergologiques doit être effectuée dans des conditions permettant une interprétation fiable. Les tests épicutanés pour rechercher des réactions retardées sont généralement impraticables sans un traitement préalable permettant d'obtenir une rémission cutanée. Une prise en charge en milieu spécialisé est donc très souhaitable, en particulier pour la prescription et la surveillance des régimes d'éviction alimentaire chez l'enfant, qui nécessitent l'aide d'une diététicienne. Une hospitalisation est parfois nécessaire.

On reproche aux bilans allergologiques de ne pas déboucher, comme pour les manifestations respiratoires de l'atopie, sur des immunothérapies spécifiques, comme la désensibilisation. Il est toutefois très utile de dépister les sensibilisations de contact pour mettre en place des mesures d'éviction ou réorienter professionnellement le patient. D'autre part, les réactions épicutanées retardées aux atopènes constituent un argument solide pour renforcer les mesures d'éviction dans les réactions aux pollens ou aux atopènes domestiques. La désensibilisation reste d'indication très limitée dans la dermatite atopique isolée. Un essai récent probant a toutefois relancé le débat sur la désensibilisation monospécifique aux acariens chez l'adulte (46). Les séjours climatiques en altitude peuvent constituer une alternative thérapeutique dans les formes cutanéorespiratoires graves d'atopie chez l'enfant avec sensibilisation aux acariens, quand la maladie retentit sérieusement sur la scolarité.

Crénothérapie, traitements médicaux divers

Les cures thermales sont fréquemment prescrites, en particulier par les généralistes, mais leurs résultats ne sont pas évalués scientifiquement. Pour avoir un impact durable, il est souhaitable qu'elles soient organisées pour améliorer la prise en charge globale des patients, en particulier la qualité des soins externes et l'éducation du patient et de sa famille.

L'homéopathie est essayée par nombre de nos patients, et rarement seule pour qu'un bénéfice puisse lui être imputé avec certitude. La relation thérapeute-malade est probablement plus importante que le médicament dans cette approche comme dans d'autres thérapies dites alternatives (médicales ou non) dans les bénéfices ressentis par le patient.

Les suppléments en acides gras essentiels par voie orale n'offrent pas de bénéfice évident aux patients.

Les médecines traditionnelles chinoises et en particulier les décoctions d'herbes ont fait l'objet de travaux cliniques montrant leur efficacité chez l'adulte et l'enfant. Cependant, des effets secondaires graves ont été rapportés et la standardisation des produits est un obstacle pour leur commercialisation.

La psychothérapie peut être associée dans l'approche de formes rebelles de l'adolescent et de l'adulte. Des thérapies mère-enfant ont été aussi proposées pour les formes du jeune enfant. Les diverses techniques incluent les thérapies comportementales, la relaxation, le training autogène, l'hypnose, les psychothérapies de groupe, l'approche psychosomatique (cf. partie 21).

ENCADRE DE THERAPEUTIQUE (FACULTATIF, MAIS INDIQUE DANS LES CONSEILS AUX AUTEURS)

Je suggère d'adapter ce tableau du position paper européen (ref Darsow et coll (11))

Phase	Therapy
Baseline	Educational programmes, emollients, bath oils, elimination diet (in food-allergic patients), allergen avoidance (encasings, if diagnosed by allergy tests)
1 Mild (SCORAD \leq 15)/transient	First line: topical glucocorticosteroids. Second line: topical calcineurin inhibitors, antiseptics, non-sedating antihistamines (controversial)
2 Moderate (SCORAD 15–40)/recurrent	Sedating antihistamines (doxepin, hydroxyzine), UV-therapy (UVB 311 nm, UVA1), psychosomatic counselling, climate therapy
3 Severe (SCORAD \geq 40)/persistent	Hospitalization, systemic immunosuppression: oral glucocorticosteroids, azathioprin, cyclosporin A, oral tacrolimus, PUVA

Table 2 Treatment of atopic dermatitis

For every phase, additional therapeutic options are given. Consider compliance, if therapy has no effect. Antiseptics/antibiotics in cases of superinfection.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Queille-Roussel C. et coll., *Acta. Derm. Venereol.*, 1992, 89, 1046.
- [2] Taïeb A. et coll., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 29, 391.
- [3] Chavanas S. et coll., *Nat. Genet.*, 2000, 25, 141.
- [4] Walley A.J. et coll., *Nat. Genet.*, 2001, 29, 175-8.
- [5] Saurat J.-H., *Acta. Derm. Venereol.*, 1985, 114, 125.
- [6] Beer W.E. et coll., *Dermatology*, 1992, 184, 265.
- [7] Hubiche T et coll. *Acta Derm. Venereol.* 2007;87:499.
- [8] Schultz-Larsen F. et coll. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34, 760.
- [9] ETAC study group, *Pediatr. Allergy Immunol.*, 1998, 9, 116.
- [10] Rystedt I., *Contact Dermatitis*, 1985, 12, 247.
- [11] Darsow U et coll. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:286.
- [12] Baker BS. *Clin Exp Immunol.* 2006;144:1.
- [13] Stalder J.-F. et coll., *Ann. Dermatol. Vénéreol.*, 1989, 116, 341..
- [14] Ong et coll., *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1151.
15. Howell MD et coll. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:836-41.
- [16] Brand P.L.P. et coll., *Lancet.*, 1996, 348, 932.
- [17] Uehara M. et coll., *Arch. Dermatol.*, 1989, 125, 366.
- [18] Cronin E. et coll., *Contact Dermatitis*, 1993, 28, 225.
- [19] Herd R.M. et coll., *Br. J. Dermatol.*, 1996, 135, 20.
- [20] Taïeb A., in : *Epidemiology and prevention of skin diseases*, Grob J.J. et coll., eds, Blackwell, London, 1997.
- [21] Boralevi F et coll, Allergy 2008 sous presse
- [22] Mallet E. et coll., *J. Pediatr.*, 1992, 121, S95.
- [23] Businco L. et coll., *J. Pediatr.*, 1992, 121, S21.
- [24] Palmer CN et coll. *Nat Genet.* 2006;38:441-6
- [25] Guillet G. et coll., *Arch. Dermatol.*, 1992, 128, 187.
- [26] Taïeb A. *Contact Dermatitis*, 1999, 41, 177-80.
- [27] Platts-Mills T.A.E. et coll., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 1046.

- [28] Taïeb A., Stalder J.F., Atopic dermatitis : severity scoring, in : *Cutaneous Biometrics*, Schwindt D.A., Maibach H., Plenum Press, New York, 1998.
- [29] Taïeb A, Boralevi F. Arch Pediatr. 2005;12:491.
- [30] Rajka G. et coll., *Acta Derm. Venereol.*, 1989, 144, 13.
- [31] Kunz B. et coll., *Dermatology*, 1997, 195, 10.
- [32] Staab D et coll. *BMJ*. 2006;332:933.
- [33] Hoare C. et coll., *Health Technol Assess*. 2000;4:1.
- [34] Ruzicka T. et coll., *Arch. Dermatol.*, 1999, 135, 574.
- [35] Orlow SJ. Paediatr Drugs. 2007;9:289.
- [36] Bigliardi PL J Am Acad Dermatol. 2007;56:979.
- [37] Reynolds N.J. et coll., *Lancet*, 2001, 357, 2012
- [38] Sheehan M.P. et coll., *Br. J. Dermatol.*, 1993, 129, 431.
- [39] Krutmann J. et coll., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, 26, 225..
- [40] Camp R.P.D. et coll., *Br. J. Dermatol.*, 1993, 129, 217.
- [41] Berth-Jones J. et coll., *Br. J. Dermatol.*, 2002, 147, 324.
42. Meggitt SJ et coll. *Lancet*. 2006;367:839.
- [43] Cui C.Y. et coll., *J. Invest. Dermatol.*, 1997, 109, 319.
- [44] Chamlin S.L. et coll., *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2002, 47, 198.
45. Boussault P et coll. *Allergy*. 2007;62:1251.
46. Werfel T et coll. *Allergy*. 2006;61:202-5.