

Quoi de neuf dans les dermatoses allergiques ?



→ **O. BAYROU**
Service de Dermatologie
et d'Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Dermatite atopique

1. L'hypothèse hygiénique actualisée

La guerre contre les maladies infectieuses menée au cours du siècle dernier a globalement été une victoire de santé publique grâce aux campagnes d'hygiène ainsi qu'aux mesures thérapeutiques et préventives. Toutefois, cette victoire a probablement eu son revers : l'explosion des maladies allergiques en Occident [1].

Avoir grandi dans une ferme protège des allergies grâce à l'exposition précoce aux microbes des animaux domestiques. L'étude des Amish est à ce titre particulièrement démonstrative. Les Amish sont une communauté d'anabaptistes originaires de Suisse ayant émigré en Amérique du Nord au XVIII^e siècle. Ils ont un mode de vie traditionnel exempt de technologie moderne, équivalant au mode de vie d'une ferme européenne d'il y a 150 ans. Les Amish ont un risque bien moindre d'allergie si on les compare à leurs "cousins" suisses travaillant dans une ferme ou non. Ainsi, la prévalence de l'asthme chez les enfants était respectivement de 5,2 % vs 6,8 % vs 11,2 % ; celle de la rhinite allergique de 0,6 % vs 3,1 % vs 11,6 % ; celle de la dermatite atopique (DA) de 1,3 % vs 7,6 % vs 12,1 % ; celle de la sensibilisation aux aéroallergènes de 7,2 % vs 25,2 % vs 44,2 %.

L'hygiène peut intervenir de manières très différentes. L'hygiène personnelle (lavage des mains, douche) entraîne une réduction des endotoxines (marqueur bactérien) et de l'acide muramique (marqueur fongique). Le ménage domestique (lavage des surfaces et des salles de bains, aspiration des poussières, changement

des serviettes) entraîne une réduction des poussières de maison, mais pas des marqueurs microbiens. L'exposition aux endotoxines dans la petite enfance est associée à une moindre sensibilisation allergique quand les enfants atteignent l'âge scolaire. En revanche, l'exposition à l'acide muramique pendant la période scolaire, mais pas pendant la petite enfance, est associée à un risque moindre d'asthme et de DA chez les enfants d'âge scolaire.

Deux comportements peuvent exposer aux microbes oraux. Une étude suédoise a montré que la pratique de la vaisselle à la main (par opposition à la machine à laver, qui élimine davantage les microbes) était associée à un risque plus faible de DA et d'allergie globale. L'effet protecteur de la vaisselle à la main était encore plus grand chez les enfants mangeant des aliments fermentés et des produits achetés à la ferme. La même équipe a montré que 48 % des parents "lavaient" la tétine de leur bébé en la mettant préalablement dans leur bouche dans les 6 premiers mois de vie. Les enfants qui bénéficiaient de cette hygiène particulière développaient significativement moins de DA, d'asthme et de sensibilisation allergique à 18 mois. La transmission parent-enfant de microbes oraux aurait ainsi un effet protecteur contre l'atopie. Néanmoins, on ne sait pas encore si ces comportements d'échange microbien ont réellement un effet protecteur contre l'atopie ou s'ils sont seulement le marqueur comportemental d'autres facteurs protecteurs encore non élucidés.

Il y a moins d'atopie dans les familles nombreuses. Cette diminution est encore

plus marquée dans les pays riches. Le tube digestif des enfants les plus jeunes de fratries nombreuses contient surtout des *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia* et *Bacteroides*, mais moins de *Clostridia*. On trouve également plus de *Bacteroides* et moins de *Clostridia* dans le tube digestif des enfants nés par voie vaginale et non par césarienne. Cette modification du microbiome digestif à la naissance expliquerait également la plus grande fréquence des allergies chez les enfants nés par césarienne. Une étude sud-coréenne a, en effet, montré que la césarienne augmentait le risque de DA de 1,5 (IC 95 % [1,01-2,22]). L'association restait significative, même après ajustement, pour l'indice de masse corporelle, l'allaitement et les taux de vitamine D. En revanche, l'asthme n'était pas influencé par la césarienne [2].

2. Disparités ethniques

L'étude épidémiologique des populations nord-américaines montre une franche disparité entre les patients d'origine européenne, les Afro-Américains et les Hispaniques [3-5]. L'interprétation des données doit tenir compte du fait que les facteurs de risque environnementaux (climat, urbanisation, dureté de l'eau, infections précoces, régime, obésité...) peuvent varier selon les régions et

DERMATOSES ALLERGIQUES

selon les groupes socio-économiques, et influencer sur l'apparition d'une DA. Ainsi, une alimentation "occidentale" excessive, une obésité et un plus faible taux de couverture vaccinale précoce – qui sont des facteurs de risque de DA – se rencontrent plus souvent chez les Afro-Américains que chez les Caucasiens. Sur le plan physiologique, la peau noire contient moins de céramides que la peau caucasienne ou asiatique. La perte insensible transépidermique en eau est plus importante chez les Noirs que chez les Blancs. Ces deux différences augmentent encore plus le risque de DA.

Les Afro-Américains/Noirs ont un risque plus important de présenter une DA par rapport aux Blancs (*odds ratio* [OR] 1,574). Au contraire, les Hispaniques ont un risque moindre par rapport aux Blancs (OR 0,767). Les Noirs et les Hispaniques développent des formes plus sévères que les Blancs. Néanmoins, en analyse multivariée, la sévérité n'était pas liée à l'ethnie, mais aux faibles revenus du foyer. Sur le plan génétique, les anomalies biologiques sont différentes. Les mutations de la filaggrine sont présentes chez 27,5 % des Blancs atteints de DA, mais chez seulement 5,8 % des Noirs. En revanche, il existe chez les Afro-Américains des mutations de la filaggrine 2 qui sont absentes chez les patients d'origine européenne.

La filaggrine 2 ressemble à la filaggrine. Son déficit entraîne une diminution de l'épaisseur des couches épineuses et granuleuses, une cornification prématurée, une diminution des NMF (*Natural moisturizing factor*) et une augmentation du pH. Sur le plan clinique, l'érythème est remplacé, chez les Noirs, par une hyperpigmentation ou des nappes violacées. Une série nigérienne montrait la présence de lésions lichénoïdes dans 54,1 % des cas et un *rash* micropapuleux périfolliculaire dans 70,3 % des cas. Enfin, les Afro-Américains ont un plus grand risque de présenter des maladies allergiques associées : asthme, rhinite

allergique, allergie alimentaire et positivité des tests IgE.

Des différences existent également entre les Asiatiques et les Européens. Les Asiatiques ont des plaques érythémateuses en relief, bien limitées. Les Blancs ont des lésions moins surélevées et plus mal limitées. L'histologie et le profil génomique de patients atteints de DA d'origine européenne et de patients Japonais et Coréens ont été comparés. Chez les Asiatiques, une histologie plus psoriasiforme a été trouvée, avec une hyperplasie épidermique plus importante, une élévation des crêtes épidermiques, une hypogranulose et une parakératose. En outre, on retrouvait plus fréquemment des taux élevés de cytokines Th17 et Th22 (comme au cours du psoriasis) chez les Asiatiques. Ces résultats pourraient laisser supposer que les cibles thérapeutiques de ces formes asiatiques (IL-17/IL-23) ne sont pas les mêmes que les formes européennes. Il reste à savoir si ces résultats observés chez les Japonais et les Coréens seront aussi observés chez les autres populations asiatiques (Asie du Sud-Est, Chine et ouest de l'Asie)

Facteurs aggravants et facteurs protecteurs

1. Allaitement maternel

Le rôle protecteur ou non de l'allaitement maternel dans la prévention de la DA est controversé. Alors que les premières études avaient trouvé un rôle plutôt protecteur, les dernières études ont mis en évidence un rôle plutôt aggravant en rapport avec la durée de l'allaitement. Certains ont interprété cette aggravation en incriminant un effet de rétrocausalité, les mamans prolongeant l'allaitement devant l'apparition de signes d'allergie chez leur enfant. Une équipe danoise avait montré un effet protecteur de l'allaitement exclusif sur l'asthme, mais une augmentation du risque de DA à 2 ans.

La même équipe a montré que les enfants ayant bénéficié d'un allaitement maternel exclusif n'étaient pas protégés pour la DA et les sensibilisations allergiques arrivés à l'âge de 7 ans. Un ajustement pour éliminer un effet de rétrocausalité a été réalisé en excluant de l'étude les enfants qui avaient présenté un asthme, une DA ou une sensibilisation allergique avant la fin de l'allaitement maternel. Cela n'a pas modifié les résultats. Pour les auteurs, ces résultats permettent de déculpabiliser les mères et de les rassurer en démontrant que l'apparition d'une DA ou d'une allergie n'est pas liée à l'absence d'allaitement [5].

La composition du lait maternel peut influencer sur l'apparition d'allergies. Les enfants de mère allergique qui recevaient du lait maternel plus riche en oméga-3 avaient un risque moindre de développer un asthme ou une DA. En revanche, les enfants de mère non allergique recevant du lait maternel plus riche en oméga-6 avaient un risque augmenté d'asthme et de DA [6].

2. Pollens d'herbacées

L'expérience clinique témoignait que des poussées d'eczéma pouvaient survenir après l'exposition aux aéroallergènes, notamment lors des périodes polliniques [7]. Cela a été démontré expérimentalement pour la première fois chez des patients souffrant de DA extrinsèques IgE dépendantes. Des patients atteints de DA avec une sensibilisation IgE aux pollens d'herbacées ont été soumis, en double aveugle, à une exposition pollinique pendant 2 jours. Celle-ci a entraîné une poussée d'eczéma sur les lésions exposées non couvertes par les vêtements. La réponse Th2 était induite par l'exposition aux pollens d'herbacées, car on observait une augmentation significative de CCL17, CCL22 et d'IL-4 avant et 5 à 6 jours après la provocation.

La voie de pénétration est cutanée, comme en témoignent la prédominance

sur les zones découvertes et le respect des zones couvertes par les vêtements. La voie respiratoire est moins probable, car les particules polliniques de grande taille se déposent préférentiellement au niveau des voies aériennes supérieures et ont ainsi moins de chances de gagner la peau après pénétration bronchique.

3. Pollution

Les polluants aériens internes tels que le formaldéhyde et les composés organiques volatiles sont émis par les immeubles de construction récente ou fraîchement décorés. Une étude sud-coréenne a montré que le score de prurit au cours de la DA était corrélé avec le niveau de ces polluants, notamment du toluène [8]. La diminution des polluants internes par la ventilation ou la *bake-out* (ventilation sous forte chaleur pour permettre l'évaporation rapide) permettait de réduire le score des DA. Le toluène fait partie des composés organiques volatiles. Il est libéré par les peintures et les revêtements. Le mécanisme d'action de ces polluants sur la DA est encore obscur. Il avait été montré précédemment que l'exposition à l'oxyde d'azote et au formaldéhyde aggravait la perte insensible en eau des enfants atopiques. Les applications cutanées de formaldéhyde entraînent la libération d'IL-4, d'IL-13 et d'interféron γ chez la souris.

Les phtalates sont utilisés dans de nombreux cosmétiques. Ils ne sont théoriquement plus présents dans les plastiques alimentaires, les jouets pour enfants et les articles de puériculture en France. Les phtalates aggravent la DA chez la souris. L'exposition prénatale aux phtalates favorise l'apparition d'une DA dans la petite enfance. Une équipe taïwanaise a montré que les enfants atopiques avaient des taux de métabolites urinaires plus importants que les témoins. Ce taux était encore plus important en cas de déficit en filaggrine [9]. Pour les auteurs, cela signifie que le déficit en filaggrine amplifierait l'absorption des phtalates,

lesquels en retour favoriseraient l'apparition d'une DA.

Une autre étude taïwanaise a tenté de déterminer si l'exposition à différents polluants atmosphériques pouvait favoriser une DA dans les premiers âges de la vie [10]. Cinq polluants ont été mesurés – NO₂, CO, O₃, SO₂ et les particules fines PM10 – pendant les trois trimestres de la grossesse et les trois premiers mois de vie. Le NO₂ et le CO sont des marqueurs de pollution automobile. Le SO₂ et les PM10 proviennent de la combustion du fuel. L'augmentation de la DA était significativement associée à l'exposition au CO pendant toute la grossesse (OR ajusté 1,37 ; IC 95 % [1,06-1,78]) et surtout pendant le premier trimestre, qui semble le plus important (OR ajusté 1,51 ; IC 95 % [1,16-1,97]).

Le mécanisme par lequel le CO pourrait favoriser une DA est inconnu. Le CO altère la barrière épidermique en produisant des radicaux libres oxygène et azote. Il pénètre facilement le placenta et provoque chez le fœtus une lipoperoxydation dans le cerveau et les poumons. Il pourrait provoquer une inflammation chronique susceptible d'altérer l'expression de la filaggrine et ainsi favoriser les DA de début précoce.

[Infection

1. Eczéma *coxsackium*

Le syndrome main-pied-bouche est une infection le plus souvent due au coxsackie A16 ou à l'entérovirus 71. Depuis quelques années, des épidémies importantes ont été rapportées avec le coxsackie A6. L'homme en est le seul réservoir. La transmission se fait par voie oro-fécale ou par les sécrétions respiratoires. L'incubation est de 3 à 6 jours. Les épidémies sont classiquement printanières et estivales. La maladie a pris une nouvelle actualité en raison de la description de quatre formes atypiques

probablement davantage liées à coxsackie A6 qu'à coxsackie A16.

>>> La première, présente surtout chez les enfants de moins de 1 an, se manifeste par des lésions typiques à évolution bulleuse, avec une distribution plus extensive touchant le tronc et les extrémités.

>>> La deuxième, présente chez 1/3 des patients, est une éruption ressemblant à un Gianotti-Crosti, avec une atteinte des joues, des faces d'extension des extrémités et des fesses, mais respectant le tronc. L'éruption est plus papulo-vésiculeuse et érosive qu'un Gianotti-Crosti classique.

>>> La troisième est une éruption acrale purpurique et pétéchiale retrouvée plutôt chez les enfants de plus de 5 ans.

>>> La quatrième forme est l'eczéma *coxsackium*. Elle se manifeste par une poussée d'eczéma atopique souvent généralisée, papulo-vésiculeuse ou papuleuse, prédominant sur les zones qui avaient été atteintes par la DA sur les membres et le visage. Elle ressemble à un eczéma *herpeticum*, mais l'éruption est plus généralisée, et les lésions individuelles sont plus discrètes et moins groupées en amas. La surinfection staphylococcique est fréquente. Dans la série londonienne de Lynch [11], le virus responsable était le coxsackie A6.

Les corticoïdes systémiques sont contre-indiqués, car ils favorisent le passage à des formes sévères. La recherche de virus herpès peut être nécessaire pour affirmer un eczéma *herpeticum* et mettre en route un traitement herpétique. Dans les formes sévères, l'entérovirus peut être isolé par RT-PCR (*Transcriptase reverse PCR*) dans les vésicules cutanées, les sécrétions oro-pharyngées et les selles. Les complications neurologiques sont liées à l'entérovirus 71. Elles surviennent surtout en Asie. Elles peuvent être graves : méningite aseptique très

DERMATOSES ALLERGIQUES

fréquente, paralysie aiguë flaccide (ressemblant à la poliomyélite) courante, encéphalite du tronc cérébral responsable de défaillance cardiopulmonaire [12, 13].

2. Eczéma herpeticum

Cette année encore, de nouvelles anomalies immunologiques favorisant l'eczéma herpeticum ont été mises en évidence. Des mutations du gène codant pour le récepteur de l'interféron γ IFNGR1 ont été associées à un risque accru d'eczéma herpeticum. Cela expliquerait la vulnérabilité aux infections virales disséminées en raison d'une mauvaise réponse immunitaire par l'interféron γ [14].

L'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO1) est une enzyme catabolisant le tryptophane. Les agents microbiens nécessitent des concentrations de tryptophane 40 supérieures à celles nécessaires pour les lymphocytes T. L'augmentation de l'activité d'IDO1 bloque, dans un premier temps, les microbes pathogènes puis, dans un second temps, la prolifération des lymphocytes T et la production d'interféron. Il a été montré une augmentation de la dégradation de tryptophane au cours de poussées d'eczéma herpeticum. Les cellules dendritiques des patients ayant des antécédents d'eczéma herpeticum ont une activité IDO1 augmentée après stimulation virale. Cela pourrait expliquer le manque de défense antivirale chez ces patients [15].

Formes cliniques

1. Pityriasis alba

Le pityriasis alba [16] est une dermatose fréquente du sujet jeune. Une récente et excellente mise au point a permis d'approfondir les connaissances sur cette maladie en apparence banale. Le pityriasis alba peut être considéré comme une forme mineure

de DA. Il survient plus fréquemment sur les phototypes foncés et sur les zones cutanées exposées au soleil. La dermatose est aggravée par les bains longs et fréquents, et par l'exfoliation mécanique et serait plus fréquente en cas de bas niveau socio-économique. Elle serait associée à une baisse du cuivre sérique.

Trois formes cliniques sont décrites :

>>> Le pityriasis alba classique est la forme la plus fréquente. Il atteint les enfants d'âge scolaire, et se manifeste par des zones de dépigmentation de 0,5 à 2 cm autour des lèvres et sur les joues avec une bordure squameuse. L'achromie est parfois précédée d'une phase érythémateuse. Deux formes sont isolées : l'une liée à l'atopie, l'autre à un bas niveau socio-économique.

>>> Le pityriasis alba extensif atteint les adolescents et les adultes jeunes, le plus souvent de sexe féminin. Il s'agit de lésions achromiques symétriques de plus de 2 cm du visage, du cou, du tronc, des épaules et des faces d'extension des membres.

>>> Le pityriasis alba pigmenté est la forme la plus rare. Il n'est pas décrit chez les Caucasiens. Il atteint les enfants et les adolescents, surtout de sexe féminin. Les lésions sont bleuâtres au centre et entourées d'un halo dépigmenté. D'un diamètre de 2,5 cm, elles siègent sur le front et les joues. Le pityriasis alba pigmenté est souvent associé à un pityriasis alba classique. Dans la publication princeps, une dermatophytie du cuir chevelu était présente dans 65 % des cas et l'évolution était favorable sous griséofulvine dans la moitié des cas.

Le traitement repose sur la suppression des facteurs aggravants : exposition solaire excessive, bains trop nombreux. Les émoullissants sont prescrits en première intention. Les dermocorticoïdes n'ont qu'une efficacité limitée : de plus, les

localisations sur le visage et la nécessité d'un traitement long en limitent l'utilisation. Le tacrolimus topique est sûr et efficace dans les formes d'évolution longue sur le visage. Le pimécrolimus est également efficace mais indisponible en France. Le calcitriol serait aussi performant que le tacrolimus. Le laser excimer 308-nm a eu de bons résultats.

2. Eczéma unilatéral du mamelon

L'eczéma du mamelon est le plus souvent bilatéral au cours de la DA. Il fait partie des critères mineurs de DA selon Hanifin et Rajka. Une publication anglaise à partir de 5 patients montre qu'il peut parfois être unilatéral [17]. Le diagnostic est facile quand il s'intègre dans le cadre d'autres signes de DA, mais est beaucoup plus difficile quand il est isolé. Il faut éliminer un eczéma allergique de contact, une dermatite séborrhéique, un psoriasis, une dermatophytie et un érythème pigmenté fixe. Une maladie de Paget doit systématiquement être évoquée chez l'adulte, mais elle est exceptionnelle chez l'enfant.

Parmi les autres causes tumorales, on pensera à un adénome papillaire du mamelon, un acanthome à cellules claires ou un *nævus* épidermique. Pour les auteurs, un eczéma unilatéral du mamelon doit faire pratiquer un prélèvement bactériologique et mycologique. Une exploration par *patch test* ne sera proposée qu'en cas de non-réponse au traitement. Le plus souvent, la biopsie n'est pas nécessaire. Dans leur expérience, cette topographie unilatérale témoigne surtout de DA insuffisamment traitées.

3. DA du sujet âgé

Les DA du sujet âgé (plus de 60 ans) sont en augmentation. Trois modes évolutifs sont possibles : survenue tardive au troisième âge, récurrence d'une DA ayant commencé dans l'enfance, ou

encore récidive ou persistance d'une forme de l'adulte. Une série japonaise de 60 patients a permis d'en dresser quelques caractéristiques [18]. L'âge moyen était de 77 ans. Les hommes étaient plus souvent touchés (2/3 des cas). Les IgE étaient élevées dans 2/3 des cas, avec une sensibilisation contre les acariens dans 80 % des cas.

Cliniquement, les classiques lichénifications des plis, fréquentes dans les autres groupes d'âge, étaient peu fréquentes. Un signe de Hertoghe (perte de la partie externe des sourcils) était présent dans 30 % des cas. Des formes érythrodermiques, des eczéma numulaires et des prurigos avaient été relevés. Sur le plan évolutif, la DA persistait jusqu'à la fin de vie, mais il est intéressant de noter une étonnante baisse de l'incidence des cancers (2,6 % vs 31,9 %) et une absence de mortalité par cancer (0 % vs 44,4 %) dans les formes IgE dépendantes par rapport aux contrôles. L'âge moyen du décès était de 86 ans (81 ans pour les contrôles).

4. DA photo-aggravée

La majorité des DA sont soulagées par le soleil (s'il n'est pas trop chaud). Toutefois, une minorité est aggravée par le rayonnement UV. Ces DA sont parfois difficiles à différencier d'autres photodermatoses, notamment la dermatite actinique chronique et les photo-allergies de contact.

Une équipe germano-israélienne a précisé les principales caractéristiques de ces DA photo-aggravées, souvent sous-diagnostiquées, chez 17 patients [19]. Les DA photo-aggravées représentaient 1,4 % de l'ensemble des DA de leur centre (contre 3 % dans une étude précédente). On dénombrait 70,6 % de femmes et 29,4 % d'hommes. Le diagnostic était fait 31,5 mois après le début de la maladie. L'éruption prédominait sur les zones exposées à la lumière : visage, décolleté et mains. Il s'agissait de

papules ou de plaques érythémateuses squameuses bien limitées. Un élément clinique important était l'association de cette éruption photodistribuée avec des lésions d'eczéma sur les sites classiques de DA, sur les zones couvertes par les vêtements. La présence de ces dernières lésions permet d'éliminer une dermatite actinique chronique.

Toutefois, des formes de passages semblent exister entre les deux affections. L'histologie des lésions photo-provoquées montrait une spongieuse épidermique et un infiltrat dermique lympho-histiocytaire. L'exploration photobiologique ne montrait pas de changement de la DEM (dose érythémale minimale). L'épreuve de photoprovocation était positive en 2 à 4 jours. Deux types de réaction étaient constatés : eczémateuse dans 87,5 % des cas et papuleuse pure chez les autres. La majorité (56 %) réagissait aux UVA1 seuls, les autres (44 %) réagissaient aux UVA1 et aux UVB. Pour la majorité des patients, le traitement reposait sur les dermocorticoïdes et une stricte protection solaire. En cas d'échec, il était proposé une photothérapie (PUVA, UVB à spectre étroit) à très petites doses, accompagnée d'un traitement immunosuppresseur par ciclosporine pour éviter les poussées.

Biomarqueurs de sévérité et DA

L'appréciation de la sévérité d'une DA au moyen des scores cliniques (SCORAD, EASI) prend du temps. Elle manque en outre de fiabilité et de reproductibilité, car elle est sujette aux variations intra et inter-observateur. De nombreux marqueurs biologiques ont été proposés pour faciliter cette tâche. Une publication récente en a fait une revue systématique et une méta-analyse [20]. Les IgE totales sont les marqueurs les plus étudiés, mais n'ont qu'une corrélation médiocre avec la sévérité de la maladie

(0,45 ; IC 95 % [0,32-0,57]) et ne peuvent plus être considérées comme un biomarqueur fiable de sévérité d'une DA.

TARC/CCL17 est une chimiokine clé impliquée dans la chimiotaxie des lymphocytes T cutanés exprimant CCR4. Le taux sérique de TARC a une forte corrélation avec la sévérité ($r = 0,60$; IC 95 % [0,48-0,70]) et peut actuellement être considéré comme l'un des meilleurs marqueurs de sévérité d'une DA.

CTACK/CCL27 est une chimiokine produite par les kératinocytes qui se fixe sur le récepteur CCR10 des *skin-homing T cells*. Ses taux sériques ont un fort coefficient de corrélation avec la sévérité ($r = 0,68$; IC 95 % [0,47-0,82]).

La sélectine E est une molécule d'adhésion de l'endothélium. Elle est impliquée dans la migration des cellules inflammatoires du sang vers les tissus. Ses taux sériques montrent un coefficient de corrélation moyen (0,44 ; IC 95 % [0,23-0,62]).

L'ECP, marqueur de dégranulation des éosinophiles, est un des premiers marqueurs à avoir été étudié dans la DA. Sa corrélation avec la sévérité est médiocre (0,43 ; IC 95 % [0,28-0,56]).

MDC/CCL22 est chimiotactique pour les lymphocytes T cutanés exprimant CCR4. Ses taux sériques ont une forte corrélation avec la sévérité (0,66 ; IC 95 % [0,52-0,77]).

Les LDH sont libérées lors des dommages tissulaires. Elles sont utilisées comme marqueurs dans les cancers, les maladies cardiaques et les hémolyses. Leur corrélation avec la sévérité est moyenne (0,5 ; IC 95 % [0,38-0,62]).

L'IL-18 fait partie de la famille de l'IL-1. Elle stimule la production d'interféron γ par les T. Elle stimule les Th1 pour produire de l'IL-13 et, en synergie

DERMATOSES ALLERGIQUES

avec l'IL-12, elle stimule la production d'IgE et de cytokines Th2. Elle a une bonne corrélation avec la sévérité (0,68 ; IC 95 % [0,15-0,91]).

[Facteurs pronostiques

1. Facteurs prédictifs de persistance des DA infantiles

Une équipe taïwanaise a réalisé une étude de cohorte sur des enfants atteints de DA à partir de la naissance jusqu'à 6 ans. Parmi les DA présentes durant la première année de vie, 19,5 % étaient toujours présentes à la sixième année. Les facteurs de risque de persistance à 6 ans étaient :

- chez la mère : la sensibilisation aux acariens ;
- chez l'enfant : des IgE totales élevées, une sensibilisation contre le blanc d'œuf à 6 mois de vie et l'atteinte d'au moins deux territoires cutanés (divisés en tête, cou, tronc, membres).

Les facteurs non significatifs étaient :

- chez la mère : les IgE totales et la sensibilisation contre les cafards ou les crevettes, tous les facteurs paternels, les IgE du cordon, le mode d'accouchement, l'âge gestationnel, le sexe de l'enfant ;
- chez l'enfant : la sensibilisation à 6 mois contre les acariens, les cafards, l'arachide ou les crevettes, et l'allaitement maternel exclusif à 4 ou 6 mois [21].

2. IgE totales

Une équipe finlandaise a étudié la valeur pronostique des IgE totales chez 169 patients âgés de 14 à 78 ans. Les patients ayant des IgE totales supérieures à 10 000 UI/mL avaient une mauvaise réponse au traitement : seuls 14,3 % avaient une bonne réponse au traitement. Les patients ayant des IgE totales inférieures à 1 000 UI/mL avaient une bonne réponse au traitement dans

79,7 % des cas. Les IgE totales peuvent donc être considérées comme un moyen facile et fiable d'apprécier l'évolution à long terme d'une DA [22].

[Traitement

1. Corticophobie des pharmaciens

La corticophobie, souvent constatée chez les patients et leurs parents, peut être encore amplifiée par les pharmaciens [23]. C'est ce qui ressort d'une étude réalisée à partir d'un questionnaire soumis à 500 pharmaciens français. La confiance moyenne dans les dermocorticoïdes (DC) pour le traitement de la DA était de 4,46/10. Le résultat était le même chez les pharmaciens urbains ou ruraux, chez les pharmaciens de plus de 40 ans ou ceux récemment diplômés. Les hommes étaient significativement plus confiants (4,90) que les femmes (3,65).

Concernant l'efficacité, 27,7 % pensaient que les DC devaient être réservés aux poussées sévères. Concernant la sécurité, 24,5 % des pharmaciens pensaient que les DC étaient plus dangereux que les corticoïdes oraux chez l'enfant de moins de 2 ans et 20,6 % chez l'enfant entre 2 et 18 ans. Ils étaient 61,5 % à les interdire chez les nouveau-nés. Ils considéraient à 79,5 % que les émoullients constituaient un meilleur traitement que les DC dans les poussées minimales à moyennes. De même, ils étaient 62,9 % à penser que les DC ne devaient pas être appliqués plus de 5 jours. Enfin, 52,8 % réduisaient occasionnellement ou souvent la durée prescrite du traitement ; 16,1 % l'allongeaient. Les auteurs concluent que le manque de confiance des pharmaciens vis-à-vis des dermocorticoïdes ne peut malheureusement que renforcer la corticophobie des parents. Pour faciliter l'adhésion au traitement, l'éducation thérapeutique doit donc aussi concerner ces professionnels de santé.

2. Application de lait humain frais

Les parents corticophobes sont prêts à tenter des traitements moins conventionnels. En Norvège, des infirmières ont remarqué que des parents étaient satisfaits de l'application de lait humain dans les yeux de leurs enfants pour traiter des conjonctivites ainsi que sur des lésions de DA [24]. Le lait humain contient des facteurs antimicrobiens et anti-inflammatoires qui pourraient théoriquement être utiles en application locale dans l'eczéma. Une équipe norvégienne a réalisé une étude randomisée en double aveugle pour apprécier sa réelle efficacité dans la DA. Aucune amélioration n'a été constatée avec le lait humain frais.

3. Eau de Javel

L'eau de Javel, ou hypochlorite de sodium, est utilisée depuis longtemps comme antiseptique et désinfectant. L'eau de Javel diluée est active contre les staphylocoques dorés, y compris les MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). Les bains d'eau de Javel diluée ont un large spectre antibactérien et n'entraînent aucune résistance microbienne. Une étude antérieure avait montré que les bains d'eau de Javel diluée et la mupirocine intranasale amélioraient la sévérité de la DA sans engendrer de résistance au staphylocoque doré. Toutefois, l'étude était entachée de plusieurs défauts : utilisation d'antibiotiques oraux et non-précision des dermocorticoïdes utilisés.

Une équipe de Hong Kong a réalisé une étude en double aveugle contre placebo chez 40 patients atteints de DA moyenne à sévère [25]. Elle comparait les bains d'eau de Javel à 0,005 % à raison de 2 × semaine à un bain d'eau du robinet pendant 4 semaines. Les bains d'eau de Javel n'ont pas permis de réduire la colonisation de staphylocoques dorés ni d'améliorer la DA. En revanche, les bains

d'eau standard ont amélioré la symptomatologie et la qualité de vie.

4. Dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la sous-unité du récepteur de l'IL-4 : IL-4R α . Il bloque la signalisation à la fois d'IL-4 et d'IL-13. Une précédente publication avait montré 70 % d'amélioration pour la plus grosse dose (300 mg/semaine) contre 20 % dans le groupe placebo, et une diminution des biomarqueurs (TARC, IgE totales).

Une nouvelle étude randomisée contre placebo a permis de préciser les doses efficaces [26]. Une amélioration du score EASI était constatée pour toutes les posologies vs placebo ($p < 0,0001$):

- 300 mg 1 \times semaine (- 74 %);
- 300 mg toutes les 2 semaines (- 68 %);
- 200 mg toutes les 2 semaines (- 65 %);
- 300 mg toutes les 4 semaines (- 64 %);
- 100 mg toutes les 4 semaines (- 45 %);
- placebo (- 18 %).

L'amélioration est donc dose-dépendante. Les infections herpétiques étaient plus fréquentes dans le groupe dupilumab que dans le groupe placebo (8 % vs 2 %). Elles étaient minimes à modérées. Elles étaient plus fréquentes avec les faibles doses de dupilumab.

5. Tofacitinib

Le tofacitinib est un inhibiteur oral des *janus kinase 1/3*. Il en résulte une diminution de STAT6, puis de l'IL-4 et enfin de l'immunité Th2. Il est utilisé sous le nom de Xeljanz[®] dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les effets secondaires rapportés au cours de la PR sont des lymphomes, des tumeurs solides et des infections opportunistes. Il a été utilisé chez 6 patients atteints de DA modérée à sévère ayant résisté aux traitements classiques. Il a permis une réduction du SCORAD de 66 % [27].

Bibliographie

1. LIU AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:860-865.
2. YU M, HAN K, KIM DO H *et al*. Atopic dermatitis is associated with Caesarean sections in Korean adolescents, but asthma is not. *Acta Paediatr*, 2015;104:1253-1258.
3. SILVERBERG JI. Racial and Ethnic Disparities in Atopic Dermatitis. *Curr Derm Rep*, 2015;4:44-48.
4. NODA S, SUÁREZ-FARIÑAS M, UNGAR B *et al*. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*, 2015; 136:1254-1264.
5. JELDING-DANNEMAND E, MALBY SCHOOS AM, BISGAARD H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1302-1308.
6. VAN ELTEN TM, VAN ROSSEM L, WIJGA AH *et al*. Breast milk fatty acid composition has a long-term effect on the risk of asthma, eczema, and sensitization. *Allergy*, 2015; 70:1468-1476.
7. WERFEL T, HERATIZADEH A, NIEBUHR M *et al*. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:96-103.
8. KIM EH, KIM S, LEE JH *et al*. Indoor air pollution aggravates symptoms of atopic dermatitis in children. *PLoS One*, 2015; 10:e0119501.
9. WANG IJ, KARMAUS WJ. The effect of phthalate exposure and filaggrin gene variants on atopic dermatitis. *Environ Res*, 2015; 136:213-218.
10. HUANG CC, WEN HJ, CHEN PC *et al*. Prenatal air pollutant exposure and occurrence of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2015;173: 981-988.
11. LYNCH MD, SEARS A, COOKSON H *et al*. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:525-528.
12. NASSEF C, ZIEMER C, MORRELL DS. Hand-foot-and-mouth disease: a new look at a classic viral rash. *Curr Opin Pediatr*, 2015;27:486-491.
13. VENTAROLA D, BORDONE L, SILVERBERG N. Update on hand-foot-and-mouth disease. *Clin Dermatol*, 2015;33:340-346.
14. GAO L, BIN L, RAFAELS NM *et al*. Targeted deep sequencing identifies rare loss-of-function variants in IFNGR1 for risk of atopic dermatitis complicated by eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1591-1600.
15. STAUDACHER A, HINZ T, NOVAK N *et al*. Exaggerated IDO1 expression and activity in Langerhans cells from patients with atopic dermatitis upon viral stimulation: a potential predictive biomarker for high risk of Eczema herpeticum. *Allergy*, 2015;70:1432-1439.
16. MIAZEK N, MICHALEK I, PAWLOWSKA-KISIEL M *et al*. Pityriasis Alba-Common Disease, Enigmatic Entity: Up-to-Date Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*, 2015; 32:786-791.
17. JENKINS D, COOPER SM, Mc PHERSON T. Unilateral Nipple Eczema in Children: Report of Five Cases and Literature Review. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:718-722.
18. TANEI R. Clinical Characteristics, Treatments, and Prognosis of Atopic Eczema in the Elderly. *J Clin Med*, 2015;4:979-997.
19. ELLENBOGEN E, WESSELMANN U, HOFMANN SC *et al*. Photosensitive atopic dermatitis - a neglected subset: Clinical, laboratory, histological and photobiological workup. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:270-275.
20. THIJS J, KRASTEVA T, WEIDINGER S *et al*. Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015;15:453-460.
21. GUO MM, TSENG WN, OU CY *et al*. Predictive factors of persistent infantile atopic dermatitis up to 6 years old in Taiwan: a prospective birth cohort study. *Allergy*, 2015;70:1477-1484.
22. KIISKI V, KARLSSON O, REMITZ A *et al*. High serum total IgE predicts poor long-term outcome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2015;95:943-947.
23. RAFFIN D, GRAUDEAU B, SAMIMI M *et al*. Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:177-180.
24. BERENTS TL, RONNEVIG J, SOYLAND E *et al*. Topical treatment with fresh human milk versus emollient on atopic eczema spots in young children: a small, randomized, split body, controlled, blinded pilot study. *BMC Dermatol*, 2015;15:7.
25. HON KL, TSANG YC, LEE VW *et al*. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *J Dermatolog Treat*, 2016;27:156-162.
26. THAGI D, SIMPSON EL, BECK LA *et al*. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*, 2016;387:40-52.
27. LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.