L'Année thérapeutique

Dermatite atopique : quoi de neuf ?

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

Physiopathologie

1. Microbiome cutané : un nouveau monde à explorer [1]

Il existe un million de bactéries par cm^2 de peau représentant plus de 100 espèces. Des études récentes montrent que les microbes sont non seulement responsables d'infections spécifiques mais aussi de maladies par déséquilibre des écosystèmes commensaux. Ce déséquilibre peut être primitif ou consécutif aux changements immunitaires. Il peut entraîner des altérations épidermiques ou immunologiques et une prolifération excessive de microbes pathogènes.

Autrefois, la façon la plus courante d'isoler les microbes reposait sur la culture. Mais celle-ci n'identifiait que moins de 1 % des espèces bactériennes. Cela explique que les variétés bactériennes ou fongiques les plus faciles à cultiver (staphylocoque, *Malassezia*) étaient surreprésentées dans les premières études. Les progrès dans l'amplification de l'ADN et du séquençage permettent d'apprécier l'ensemble du matériel génétique de la flore microbienne (ou microbiote). Le microbiome est ainsi défini comme la somme du contenu génique d'un écosystème microbien. La métagénomique est une méthode s'affranchissant de la culture, permettant l'analyse génomique des microbes d'un écosystème. Elle repose le plus souvent sur l'analyse de gène codant l'ARN ribosomal 16S par PCR. Le gène codant l'ARN ribosomal 16S est présent chez tous les procaryotes et les archéobactéries mais pas chez les eucaryotes.

Les études métagénomiques montrent que la grande majorité des bactéries de la flore cutanée et digestive appartiennent à quatre *phyla* (*phylum* ou embranchement) : *Actinobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes* et *Proteobacteria*. Les *Firmicutes* contiennent la classe des *Clostridia* et des *Bacilli* (qui comprennent les genres des staphylocoques). Les *Actinobacteria* ou actinomycètes comportent deux genres présents sur la peau : *Propionibacterium* et *Corynebacterium*. *Propionibacterium* prédomine sur les zones séborrhéiques telles que le front, la région rétro-auriculaire et le dos. *Staphylococcus* et *Corynebacterium* dominent sur les zones moites comme les aisselles. Une surprise a été de constater que les Gram négatifs, hôtes normaux du tube digestif, colonisaient les zones cutanées sèches, notamment sur les avant-bras et les jambes.

Au cours de la dermatite atopique (DA), les méthodes de culture classique avaient déjà montré que les staphylocoques colonisaient largement les plages d'eczéma. Les études métagénomiques ont confirmé que la part dans le microbiome des staphylocoques augmentait de 35 à 90 % au cours des poussées. Elles ont aussi montré de façon surprenante que les deux espèces de staphylocoque augmentaient : *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*. *S. epidermidis* produit des molécules (peptides antimicrobiens, bactériocine, sérine protéases) qui pourraient inhiber sélectivement *S. aureus*, ce qui en ferait un antagoniste de ce dernier. Outre cette augmentation des *Firmicutes*, les études métagénomiques ont montré une sous-représentation des *Proteobacteria*. Après traitement, on observait une augmentation des *Streptococcus, Propionibacterium* et *Corynebacterium*.

2. Immunité innée [2]

La barrière épidermique comporte quatre systèmes de défense :
– la première barrière est la barrière physique constituée par le *stratum corneum* et juste en dessous dans le *stratum granulosum* les jonctions serrées ;
– la deuxième barrière est la barrière chimique faite d'une grande variété de protéines antimicrobiennes, notamment des peptides antimicrobiens, la famille des protéines S100 et les produits de dégradation de la filaggrine ;
– la troisième barrière est la flore microbienne cutanée ;
– la dernière barrière est immunologique, à la fois innée (rapide mais non

spécifique) et adaptative (plus spécifique mais retardée).

L'immunité innée est une stratégie de défense utilisée par les plantes, les champignons, les invertébrés et les vertébrés depuis des millions d'années. C'est la première ligne de défense contre les pathogènes avant la mise en œuvre de l'immunité adaptative. Les kératinocytes possèdent des récepteurs immunitaires innés appelés *pattern recognition receptors* (PRR). Les PRR peuvent se diviser en quatre sous-classes : *toll-like receptor* (TLR), *NOD-like receptors* (NLRs), *retinoic acid-inducible gene (RIG)-like receptors* (RLRs) et *C-type lectin receptors* (CLRs). Ils permettent de répondre à une agression microbienne en libérant de nombreux médiateurs inflammatoires (cytokines, chémokines et peptides antimicrobiens).

3. Les PRR peuvent agir sur ces quatre niveaux de barrière

Les PRR peuvent aussi agir sur la barrière physique par action sur les jonctions serrées. Ainsi, les agonistes de TLR2 augmentent la cohésion des jonctions serrées et empêchent la pénétration des protéines ou des microbes. À l'état normal dans les kératinocytes, TLR1, TLR2 et TLR3 sont surtout exprimés au niveau de la couche basale et du *stratum spinosum*. Cette voie de l'immunité innée ne pourrait donc être activée qu'en cas de perte de l'intégrité physique de la barrière épidermique permettant aux PAMP (*pathogen-associated molecular pattern*) de traverser pour atteindre les PRR. Les patients atteints de DA ont une altération chronique de leur barrière épidermique (portant à la fois sur le *stratum corneum* et les jonctions serrées) et une anomalie de la voie TLR2, conduisant à une inflammation locale chronique.

>>> Les peptides antimicrobiens ont une action de défense contre les microbes pathogènes et jouent un rôle important dans la réparation cutanée. Les kératinocytes expriment à l'état de base *human β-defensin* (HBD) 1 alors que HBD2, HBD3 et LL-37 ne sont exprimées qu'après stimulation par les cytokines inflammatoires ou activation des PRR. Ainsi, l'activation de TLR2 par *S. aureus, S. epidermidis* et *M. furfur* ou une blessure cutanée entraîne la production épidermique de HBD2, HBD3 et LL-37. Les patients atteints de DA ont une baisse de HBD2, HBD3 et LL-37, ce qui les rend plus vulnérables aux infections par *S. aureus* et le virus de l'herpès (augmentation du risque d'*eczema herpeticum*). D'autres peptides antimicrobiens n'appartenant pas à la famille des cathélicidines et des défensines sont impliqués : ribonucléases (exprimées à l'état basal par les kératinocytes mais augmentées par l'inflammation et l'exposition aux bactéries), famille des protéines S100 (S100A7, S100A8 et S100A9), dermcidine présente dans les glandes eccrines, activité antimicrobienne large et induction de cytokines inflammatoires et *regenerating islet-derived protein 3α* (REG3 α). Les produits de dégradation de la filaggrine ralentissent la croissance de *S. aureus*. Les patients atteints de DA, porteurs d'une mutation du gène de la filaggrine, sont plus souvent colonisés par *S. aureus*. C'est l'exemple type d'une altération physique de la barrière qui entraîne une altération chimique.

>>> Outre leur activité antimicrobienne, les peptides antimicrobiens ont un rôle dans la réparation de la barrière physique. La surexpression de HBD3 accélère la cicatrisation cutanée. Inversement, la neutralisation de LL-37 inhibe la réépithélialisation. Il n'est pas surprenant de constater que de nombreux PRR sont stimulés durant la cicatrisation, notamment TLR2 et CD14. Cette expression est dépendante d'une enzyme CYP27B1, qui transforme la 25-hydroxyvitamine D en sa forme active : la 1,25-dihydroxyvitamine D. Cela souligne le rôle inattendu de la vitamine D dans les réponses immunes innées au niveau des plaies. L'administration de vitamine D pourrait augmenter la réponse immune innée et faciliter la cicatrisation. Des patients atteints de DA ayant reçu 4 000 UI/j de cholécalciférol pendant 21 jours ont exprimé significativement plus de LL-37 que ceux qui n'en avaient pas reçu.

Les microbes de la flore cutanée ne sont pas des habitants passifs mais interagissent avec les cellules épithéliales et inflammatoires pour modifier la réponse immunitaire. Il est connu que la densité de *S. aureus* augmente durant les poussées de DA. Ce qui est moins connu est que la densité de *S. epidermidis* augmente également durant les poussées. Cette augmentation pourrait être un mécanisme compensateur face à *S. aureus*. En effet, *S. epidermidis* produit deux peptides antimicrobiens : phénol soluble moduline gamma et delta qui ont une action similaire aux peptides antimicrobiens de nombreux mammifères contre *S. aureus*, *Streptococcus* du groupe A et *Escherichia coli* mais pas contre *S. epidermidis*. De plus, l'acide lipotéichoïque libéré par *S. epidermidis* inhibe l'inflammation cutanée en passant par la voie TLR2. Enfin, une petite molécule de moins de 10 kD produite par *S. epidermidis* augmente l'expression des HBD par la voie de TLR2. Ces données montrent que la flore microbienne normale peut inhiber la survie des pathogènes locaux.

Les kératinocytes produisent de nombreux médiateurs à l'état basal et en réponse aux stimuli environnementaux. L'épiderme ne peut plus être considéré comme un répondeur passif aux signaux des cellules hématopoïétiques. Ce sont les cytokines produites par les kératinocytes qui orientent l'immunité Th2 de la DA : *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), IL-25 et IL-33. L'activation du système immunitaire inné est grandement responsable de la production de ces cytokines pro-Th2. Ainsi, le seul *stripping* de la peau entraîne la production de TSLP et d'IL-33. Cette activation est TLR-dépendante. L'expression épidermique de TSLP est augmentée via

l'activation du PAR2 (*protease-activated receptor 2*) par les protéases exogènes allergènes (acariens, staphylocoques) et par les protéases endogènes, notamment kallikréine 5 qui est augmentée au cours de la DA. IL-33 et son récepteur ST2 sont augmentés après exposition épicutanée à l'entérotoxine B du staphylocoque. Enfin, la diminution de la filaggrine dans le *stratum corneum* augmente la production épidermique de TSLP et d'IL-33. Toutes ces données montrent que l'activation du système immunitaire inné par des microbes pathogènes, des allergènes, des blessures ou des altérations épidermiques entraîne une cascade de réactions favorisant une réponse Th2.

4. Lymphocytes du cordon, allergie maternelle et DA [3]

L'élévation des IgE dans le cordon a été considéré comme un marqueur intéressant pour prédire une DA chez un enfant de mère allergique mais, malheureusement, ce marqueur manque de sensibilité. Une équipe sino-américaine, dans une étude prospective sur 70 femmes enceintes (allergiques et non allergiques), a tenté d'apprécier la valeur prédictive du dosage des T régulateurs (CD4 + CD25 + Foxp3 + T *cells*) dans le sang du cordon. Il existait une augmentation significative des Th2 dans le sang du cordon des nouveau-nés dont les mères étaient allergiques. Le rapport Treg/Th2 était significativement diminué chez les enfants de mère allergique. Une DA a été observée chez 15,7 % des enfants. Les enfants qui avaient une baisse du rapport Th1/Th2 ($p = 0,001$; OR = 0,37) et du rapport Treg/Th2 ($p = 0,001$; OR = 0,47) dans le sang du cordon avaient un risque accru de développer une DA.

5. Cytokines du lait maternel et DA [4]

Le rôle protecteur ou aggravant de l'allaitement maternel dans la survenue d'une DA reste encore controversé. Cette incertitude est probablement liée à la complexité de la composition du lait maternel. Le lait maternel contient de nombreuses cytokines et chémokines. Leurs taux sont susceptibles d'être plus élevés chez les mères allergiques. Certaines cytokines du lait maternel ne sont pas dégradées dans l'estomac de l'enfant, mais continuent à exercer leur activité biologique dans le tube digestif du nourrisson. Ces cytokines peuvent être soit pro-inflammatoires, soit anti-inflammatoires (TGF-bêta). Une équipe japonaise a dosé les cytokines dans le colostrum (4-5 jours après la naissance) et dans le lait mature (1 mois après la naissance) destinés à 49 enfants atteints ou non de DA. Il avait été constaté une augmentation significative de la concentration d'interleukine (IL)-1 bêta et d'IL-12p40 dans le colostrum et d'IL-4, éotaxine, *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), interféron (IFN)-alpha 2 et MIP-1 alpha dans le lait mature chez les enfants ayant présenté une DA à 6 mois par rapport aux sujets contrôle. Les antécédents atopiques et les IgE totales de la mère n'étaient pas corrélés aux concentrations des chémokines et cytokines du lait maternel. Une analyse de régression logistique a montré que des taux élevés d'éotaxine dans le lait mature était un facteur de risque de développer une DA à 6 mois. L'éotaxine augmente la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles ; en synergie avec les cytokines Th2, elle aggrave la DA.

Actualité des facteurs de risque de la DA

1. Exposition précoce aux antibiotiques [5]

Une grande méta-analyse a confirmé le rôle aggravant dans la survenue d'une DA de l'administration précoce (*in utero* et la première année de vie) des antibiotiques. Chaque nouvelle cure d'antibiotique augmente le risque de 7 %. L'augmentation peut aller jusqu'à 40 % avec un effet délétère plus prononcé pour les antibiotiques à large spectre. Une explication serait que ces antibiotiques perturbent la flore digestive. Le tube digestif contient plus de 60 % des lymphocytes totaux de l'organisme. La réduction précoce de la diversité de la flore digestive pourrait provoquer des perturbations immunologiques responsables de rupture de tolérance et d'allergies.

2. Prématurité [6]

Le système immunitaire des enfants prématurés n'est pas complètement développé, ce qui peut avoir un rôle dans la sensibilisation ou la tolérance. De plus, la barrière cutanée des enfants prématurés de moins de 29 semaines n'est pas mature ; elle ne le devient que 4 semaines après la naissance. Il était donc particulièrement intéressant d'étudier le risque de DA en cas de prématurité. Barbarot *et al.* ont étudié la corrélation entre âge gestationnel et DA chez 2 329 prématurés dont 479 avaient moins de 29 semaines. La très grande prématurité (moins de 29 semaines) était associée à une réduction du risque de DA par rapport aux enfants nés à terme et aux prématurés de 29 à 34 semaines. Les antécédents familiaux d'allergie et un haut niveau d'éducation étaient également des facteurs de risque. Aucune association en revanche n'avait été trouvée pour une famille peu nombreuse et des facteurs périnataux : césarienne, allaitement maternel et administration intraveineuse d'antibiotiques.

Les auteurs proposent plusieurs explications à cet effet protecteur de la très grande prématurité. Premièrement, la stimulation continue du système immunitaire par les saprophytes via la peau est nécessaire pour induire une tolérance par activation des T régulateurs. L'immaturité de la barrière cutanée pourrait favoriser la pénétration des antigènes puis de la tolérance. Deuxièmement, on ne connaît pas l'impact de la flore digestive réduite des prématurés sur la

L'Année thérapeutique

tolérance immunitaire. Troisièmement, la post-maturité et l'augmentation du poids de naissance sont associées à une augmentation des IgE totales.

3. Diversification alimentaire [7]

Contrairement aux données anciennes, les études les plus récentes montrent le bénéfice d'une diversification alimentaire précoce dans la prévention des allergies. Une étude finlandaise a été réalisée sur une cohorte de 3 781 enfants concernant leur alimentation et leurs allergies à 5 ans. Une durée courte d'allaitement maternel réduisait le risque d'allergie au pollen de bouleau. L'introduction de l'avoine à moins de 5,1 mois et de l'orge à moins de 5,5 mois réduisait l'allergie au blé et à l'œuf. L'introduction du seigle à moins de 7 mois réduisait le risque d'allergie au pollen de bouleau. L'introduction de poisson à moins de 6 mois et de l'œuf à moins de 11 mois diminuait l'allergie vis-à-vis de tous les allergènes étudiés. L'introduction de moins de trois aliments avant l'âge de 3 mois augmentait le risque de sensibilisation. Toutefois, ces résultats étaient encore plus prononcés chez les enfants à haut risque atopique, ce qui pourrait indiquer un effet de causalité inversée (c'est-à-dire que les parents des enfants voyant apparaître des manifestations atopiques chez leur enfant auraient pu réduire spontanément la diversification alimentaire).

4. Travail maternel [8]

Aucune étude n'avait apprécié l'influence du travail maternel sur la DA. Une publication taïwanaise a étudié l'impact du travail chez 24 200 femmes. Durant la grossesse, 61,7 % femmes travaillaient. Les mères qui travaillaient étaient plus âgées au moment de la naissance de leur enfant, avaient un plus haut niveau culturel, avaient plus d'antécédents atopiques mais fumaient moins. Les enfants dont les mères travaillaient présentaient une augmentation du risque de DA (*odds ratio* [OR] 1,38 ; 95 % intervalle de confiance : 1,25-1,53). Le risque était encore plus important chez les enfants dont les mères avaient une profession "technique" (OR 1,64 ; IC 95 % : 1,44-1,87). Le risque de DA était proportionnel au stress de la mère durant le travail. Les mères des enfants atteints de DA avaient travaillé plus longtemps que celles dont les enfants n'avaient pas de DA ($p < 0,0001$). Cette augmentation persistait après ajustement pour le sexe des enfants, l'atopie maternel, le niveau culturel maternel, le tabagisme, les revenus du foyer, la fratrie ou le lieu d'habitation.

5. Facteurs climatiques [9]

Les données classiques concernant l'impact du climat sur la DA sont parfois contradictoires. La DA avait été trouvée plus fréquente en cas d'humidité faible, de temps froid et sec, de temps chaud et humide. Une étude espagnole avait trouvé pour la DA une relation inverse avec la température et les jours ensoleillés et une relation positive avec la pluie et l'humidité extérieure. Une équipe américaine a étudié l'impact du climat sur 91 642 enfants. La prévalence de la DA était plus basse dans les zones de plus grande humidité, à ensoleillement plus important, à températures plus élevées, à plus faible précipitation et avec moins de jour de chauffage.

Le rôle protecteur de l'humidité avait déjà été noté. Une humidité plus élevée protège la barrière épidermique. L'effet négatif du chauffage est explicable par la diminution de l'humidité intérieure. L'effet protecteur des températures plus élevées a déjà été rapporté par l'étude ISAAC. Il n'y a pas d'explication d'un effet direct de la température sur la peau. L'explication la plus probable est que la baisse des températures entraîne une utilisation du chauffage et donc une baisse de l'humidité intérieure. La prévalence de la DA diminuait avec l'augmentation de l'exposition aux UV et augmentait avec l'élévation de l'ozone stratosphérique. Des études antérieures avaient montré une augmentation de la DA et de l'asthme avec l'ozone troposphérique ou de basse altitude, lequel est considéré comme un polluant. L'ozone stratosphérique filtre les UVB et les UVC et est considéré comme protecteur pour la photo-carcinogénicité. Les UVB stimulent la synthèse de vitamine D et ont une action immunosuppressive. La carence en vitamine D contribue à aggraver la DA. Ainsi, il est concevable d'imaginer que des taux élevés d'ozone stratosphérique filtrent d'avantage les UVB et sont responsables d'une diminution de synthèse de vitamine D et d'une moindre immunosuppression, contribuant à l'aggravation de la DA. L'effet délétère des précipitations est probablement lié à la réduction de l'ensoleillement et donc des UV et à l'obligation de rester à l'intérieur avec le chauffage. Une autre explication est qu'un temps humide est un facteur favorisant de prolifération des acariens et des moisissures. L'étude des facteurs combinés montre que l'association forte d'exposition UV et hautes températures est protectrice alors que l'association forte d'humidité et précipitations est nuisible.

Infections

1. *Eczema herpeticum* [10]

L'*eczema herpeticum* est une forme particulièrement grave de surinfection herpétique au cours de la DA. Il a été précédemment montré que l'*eczema herpeticum* était plus fréquente en cas de polarisation Th importante, déficit en filaggrine et en cathélicidine. Mais les liens entre l'altération de la barrière épidermique et la surinfection herpétique n'étaient pas encore élucidés. L'IL-25 est une cytokine produite par les kératinocytes augmentant les réponses Th2. Son expression est augmentée en peau atopique et en peau psoriasique

par rapport à la peau normale. Elle est toutefois davantage exprimée dans les peaux de DA avec *eczema herpeticum* que dans les DA sans *eczema herpeticum*. Il vient d'être montré que l'IL-25 augmente la réplication de HSV-1 et de la vaccine par inhibition de la filaggrine. IL-25 agit en synergie avec IL-4 et IL-13 pour augmenter la réplication de HSV-1 *in vitro*, alors que l'interféron gamma l'inhibe. De plus, les produits de dégradation de la filaggrine inhibent la réplication de HSV-1 *in vitro*.

2. Sensibilisation à *Malassezia*

Les sensibilisations à *Malassezia* sont fréquentes chez l'adulte, notamment dans les formes cervico-céphaliques. Elles étaient beaucoup moins connues chez l'enfant. Une équipe finlandaise a montré que les enfants atteints de DA sévère et d'allergie alimentaire avaient plus de risque de se sensibiliser à *Malassezia*. Dans une série de 187 enfants atteints de DA, il était trouvé des IgE *Malassezia* mix dans 27 %. En cas de positivité pour IgE *Malassezia*, le risque d'allergie alimentaire était multiplié par 3,11 [11].

La sueur est un facteur aggravant classique de DA ; mais, jusqu'à présent, aucun allergène responsable n'avait été clairement identifié. Il avait été montré une positivité du test à la sueur autologue chez la majorité des patients atteints de DA. Un antigène sudoral semi-purifié déclenchait une histaminolibération chez 77 % des DA et 66 % des urticaires cholinergiques. Une publication japonaise et allemande a identifié l'allergène en cause : il s'agit d'une protéine MGL_1304 produite par *Malassezia globosa*. Il existe 14 *Malassezia*. *M. globosa* pousse plus facilement à la température de 37 °C, avec une forte concentration de NaCl et d'acide lactique, ce qui explique qu'il pousse plus facilement dans les aires sudorales.

On ignore encore pourquoi seul cet allergène MGL_1304 a été identifié dans les glandes sudorales mais pas les nombreux autres allergènes de *M. globosa*. On ignore également la voie de pénétration de MGL_1304 (pénétration par la glande sudorale ou par les microlésions de la barrière épidermique ?). On aurait pu imaginer que les IgE MGL_1304 puissent réagir de façon croisée avec des substances endogènes. C'est le cas pour Mala s 11 de *M. sympodialis* qui réagit de façon croisée avec la superoxydase dismutase humaine. Mais jusqu'à présent aucune réactivité croisée n'a été détectée entre MGL_1304 et une protéine de mammifères, notamment d'*Homo sapiens*. En attendant ces éclaircissements, MGL_1304 peut être considéré comme l'allergène majeur de la sueur humaine et peut entraîner des réactions immédiates de type 1 chez les patients atteints de DA [12].

Diagnostic différentiel : dermite systémique et aéroportée à la méthylisothiazolinone [13]

Une allergie de contact peut être confondue avec une DA. O. Aerts *et al.* rapportent le cas d'une fillette de 4 ans ayant pour antécédent une petite DA depuis la naissance qui a commencé sa dermatose par une dermite papuleuse du visage sur les sillons nasogéniens et les paupières, puis l'éruption s'est étendue sur tout le corps en prédominant aux plis des genoux et des coudes. Les parents avaient repeint peu de temps auparavant la chambre de leur fille. Les tests épicutanés montraient une positivité pour le mélange de conservateurs méthylchloroisothiazolinone (MCI) et méthylisothiazolinone (MI). Après les tests, on apprenait que la patiente avait développé un eczéma de contact après utilisation d'une lingette contenant de la méthylisothiazolinone. L'interrogatoire du fabricant de peinture montrait que celle-ci contenait également de la méthylisothiazolinone. Il s'agit donc d'une pseudo-DA liée à une dermite par voie et par inhalation liée à une allergie à la méthylisothiazolinone.

La méthylisothiazolinone est fréquemment utilisée comme conservateur dans les cosmétiques. Elle est également utilisée dans des produits industriels, notamment des peintures hydrosolubles. Les peintures contenant ce conservateur peuvent le libérer par évaporation pendant de nombreuses semaines, expliquant la persistance de la dermatose malgré un traitement théoriquement efficace. Un rapport danois indique que la quasi-totalité des peintures hydrosolubles contiennent de la méthylchloroisothiazolinone, de la méthylisothiazolinone ou de benzisothiazolinone.

Traitement

1. Topicop : un marqueur d'évaluation de la corticophobie [14]

La corticophobie est fréquente chez les patients et leurs parents. Elle constitue un frein à l'adhésion thérapeutique. Son appréciation est indispensable dans la prise en charge de la DA. Pour cela, l'équipe essentiellement nantaise a mis au point un questionnaire comportant 12 items dont ; 6 inquiétudes et 6 croyances. Les 6 croyances sont : les dermocorticoïdes passent dans le sang, conduisent aux infections, font grossir, abîme la peau, peuvent nuire à ma santé, entraîne un asthme. Les 6 inquiétudes sont : *je ne connais pas les effets secondaires mais j'ai peur des dermocorticoïdes* ; *j'ai peur d'appliquer trop de crème* ; *j'ai peur d'appliquer les dermocorticoïdes sur certaines zones comme les paupières où la peau est fine* ; *j'attends le plus possible avant de me traiter* ; *j'arrête le traitement le plus rapidement possible* ; *j'ai besoin qu'on me rassure sur les dermocorticoïdes*.

L'Année thérapeutique

2. Traitement de la DA au cours de la grossesse [15]

Plus de la moitié des patients atteintes de DA voit leur dermatose s'aggraver pendant la grossesse, surtout au 2e et 3e trimestre. La grossesse est un état immunologique particulier où coexistent deux tissus antigéniquement différents : la mère et son fœtus. Pour éviter le rejet du fœtus, l'immunité Th1 est abaissée et l'immunité Th2 largement stimulée.

Une excellente mise au point sur le traitement de la DA maternelle vient de paraître. Il faut s'efforcer de ne pas nuire à l'enfant. On distingue les traitements sûrs (ou presque) (émollients, dermocorticoïdes, antihistaminiques, UVB), les traitements relativement sûrs (corticoïdes oraux, ciclosporine, azathioprine, inhibiteurs de la calcineurine topiques) et les traitements à éviter (MTX, mycophénolate mofétil, PUVA).

>>> Les antihistaminiques n'ont théoriquement pas d'indication dans la DA en général. La loratadine et la cétirizine n'ont pas montré d'augmentation de la tératogénicité dans l'expérimentation animale. Ils doivent être utilisés prudemment au dernier mois de grossesse en raison d'un possible syndrome de manque chez l'enfant : trémulation, irritabilité, anorexie, diarrhée, crises tonico-cloniques pouvant persister 4 semaines après la naissance. Ils ont été accusés de fibroplasie rétrolentale (rétinite du prématuré), surtout s'ils sont administrés dans les 2 semaines précédant une naissance prématurée.

>>> Les UVB sont sans danger pour le bébé en raison de leur absence de pénétration. Toutefois, de fortes doses d'UVB diminuent l'acide folique, ce qui expose au risque d'anomalie de fermeture du tube neural.

>>> Les corticoïdes systémiques sont classés en catégorie C au cours de la grossesse. Ils exposent à l'arrêt au risque de rebond de la DA et d'insuffisance surrénale. La plupart des études concernant l'administration des corticoïdes durant la période anténatale ne montre pas d'anomalie majeure. Il a été rapporté une diminution du poids de naissance, un retard de croissance intra-utérin, des paralysies cérébrales, des troubles de l'attention, une augmentation du risque de 3,6 des fentes labiales en cas d'exposition pendant le premier trimestre. En cas d'allaitement, le pic de corticoïdes survenant dans le lait 2 heures après l'ingestion, on recommande d'attendre 4 heures pour allaiter après avoir ingéré les comprimés.

>>> Le tacrolimus est catégorie C au cours de la grossesse. La grande majorité des investigations sur le tacrolimus pendant la grossesse concerne la prise systémique du produit au cours des transplantations. Il existe un risque de prématurité, mais dans la majorité des cas l'évolution est favorable. Après administration topique, le risque est difficile à évaluer car les taux systémiques sont très faibles.

>>> La ciclosporine est, outre les corticoïdes, l'immunosuppresseur systémique le plus sûr. Elle est catégorie C et traverse la barrière placentaire. Elle augmente le risque de prématurité et de petit poids de naissance mais n'expose pas à des anomalies congénitales. En cas d'apparition d'insuffisance rénale ou d'HTA, la ciclosporine doit être arrêtée. Elle est sécrétée dans le lait.

>>> L'azathioprine est catégorie D. Elle traverse la barrière placentaire. Elle est responsable de fausse couche, de prématurité, de retard de croissance intra-utérin et de petit poids de naissance. Il ne semble pas y avoir d'anomalies congénitales. Elle est excrétée dans le lait et peut entraîner chez l'enfant : pancréatite, myélotoxicité et infections.

>>> Le méthotrexate est tératogène. Il est responsable d'anomalies congénitales des membres, du système nerveux et de la région craniofaciale. Il doit être arrêté un minimum de 3 mois avant la conception (comme pour le psoriasis).

>>> Le mycophénolate mofétil est tératogène.

>>> La PUVA est catégorie C. Elle doit être évitée durant la grossesse en raison de ses risques théoriques de mutagénicité et de tératogénicité, même si aucune investigation clinique n'a encore montré d'anomalies congénitales ou de mortalité infantile.

3. Désensibilisation [16]

Une méta-analyse a été réalisée sur les huit études exploitables. Les résultats sont à interpréter avec la plus extrême circonspection étant donné le faible nombre des effectifs et la proportion importante de perdus de vue. La désensibilisation montrait une efficacité significative à long terme (OR 6,42 ; IC 95 % : 1,50-27,52) pour les patients atteints de DA sévère. (OR 3,13 ; IC 95 % : 1,31-7,48) en cas d'administration sous-cutanée (OR 4,27 ; IC 95 % : 1,36-13,39).

4. Éviction des acariens [17]

Une revue critique de l'intérêt de l'éviction des acariens a été réalisée par Garritsen *et al.* Quatre études seulement sont exploitables. Trois d'entre elles ne montrent pas de différence entre le groupe contrôle et le groupe éviction. Quand une amélioration clinique était détectée, elle était faible.

Bibliographie

1. Chen YE, Tsao H. The skin microbiome: current perspectives and future challenges. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:143-155.
2. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
3. Fu Y, Lou H, Wang C *et al.* T cell subsets in cord blood are influenced by maternal allergy and associated with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013;24:178-186.

4. Ochiai S, Shimojo N, Morita Y *et al.* Cytokine biomarker candidates in breast milk associated with the development of atopic dermatitis in 6-month-old infants. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013;160: 401-408.
5. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L *et al.* Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol,* 2013;169:983-991.
6. Barbarot S, Gras-Leguen C, Colas H *et al.* Lower risk of atopic dermatitis among infants born extremely preterm compared with higher gestational age. *Br J Dermatol*, 2013;169:1257-1264.
7. Nwaru BI, Craig LC, Allan K *et al.* Breastfeeding and introduction of complementary foods during infancy in relation to the risk of asthma and atopic diseases up to 10 years. *Clin Exp Allergy*, 2013;43:1263-1273.
8. Wang IJ, Wen HJ, Chiang TL *et al.* Maternal employment and atopic dermatitis in children: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*, 2013;168:794-801.
9. Silverberg JI, Hanifin J, Simpson EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*, 2013;133: 1752-1759.
10. Kim BE, Bin L, Ye YM *et al.* IL-25 enhances HSV-1 replication by inhibiting filaggrin expression, and acts synergistically with Th2 cytokines to enhance HSV-1 replication. *J Invest Dermatol*, 2013;133: 2678-2685.
11. Kekki OM, Scheynius A, Poikonen S *et al.* Sensitization to Malassezia in children with atopic dermatitis combined with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013;24:244-249.
12. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M *et al.* Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:608-615.
13. Aerts O, Cattaert N, Lambert J *et al.* Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermatitis*, 2013;68:250-251.
14. Moret L, Anthoine E, Aubert-Wastiaux H *et al.* TOPICOP©: a new scale evaluating topical corticosteroid phobia among atopic dermatitis outpatients and their parents. *PLoS ONE*, 2013;8:e76493.
15. Babalola O, Strober BE. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatol Ther*, 2013;26:293-301.
16. Bae JM, Choi YY, Park CO *et al.* Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:110-117.
17. Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol*, 2013; 168:688-691.

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