

I Revues générales

La dermatite atopique du petit enfant

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA) touche 16 % des enfants en France. Un enfant sur dix a une forme sévère. Les aspects cliniques peuvent être variables et certains diagnostics différentiels sont spécifiques à cette tranche d'âge.

Il est maintenant bien établi que la DA a un retentissement important sur la qualité de vie de l'enfant et de son entourage. De plus, il a été mis en évidence qu'elle est associée à une plus grande fréquence des difficultés d'apprentissage, liées à la sévérité de la DA, indépendamment des caractéristiques socioéconomiques et des autres comorbidités atopiques.

De nombreux progrès thérapeutiques ont été réalisés ces dernières années dans le domaine. Le traitement de première intention reste la corticothérapie locale. Avant d'envisager un traitement systémique, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance et de la bonne réalisation des soins locaux. Seul le dupilumab a l'AMM chez les enfants de moins de douze ans, à partir de six ans. Ce traitement est maintenant disponible en accès précoce à partir de six mois.



H. AUBERT

Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU de NANTES.

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire fréquente, touchant les nourrissons et les enfants. Elle peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur le sommeil et sur la qualité de vie de l'enfant, mais aussi sur celle de son entourage. La prise en charge de la DA a fait ces dernières années un bond en avant considérable, avec l'apparition de nouveaux traitements systémiques qui ont pu rapidement être développés chez l'enfant.

■ Épidémiologie

Alors que la prévalence des maladies allergiques a beaucoup augmenté au siècle dernier, la prévalence de la DA semble plutôt se stabiliser ces dernières années. Son évaluation reste difficile sur de larges échantillons, car basée sur des critères déclaratifs des patients et variables selon les zones géographiques. Néanmoins, des méthodologies précises permettent d'identifier de manière assez fiable les patients atteints de DA.

Dans une étude mondiale de grande envergure menée de 2018 à 2019, la prévalence de la DA était estimée entre 2,3 % en Israël et 20,1 % au Brésil chez les enfants de six mois à dix-huit ans. En France, la prévalence était de 16 % (**fig. 1**), contre 8 % en Allemagne et 15 % en Angleterre. Elle était globalement statistiquement plus importante en milieu urbain que rural. En France, elle était estimée à 18,1 % en milieu urbain *versus* 10,1 % en milieu rural. La sévérité de la DA était autoévaluée par les patients (autoscore POEM, auto-PGA), 11 % des enfants avec DA avaient une DA sévère dans la tranche d'âge six mois-six ans [1].

■ Physiopathologie

Des avancées dans la connaissance de la physiopathologie de la DA ont été réalisées ces dernières années, permettant les innovations thérapeutiques que nous connaissons. Il apparaît également qu'il s'agit d'une pathologie hétérogène avec des phénotypes différents.

Revue générale

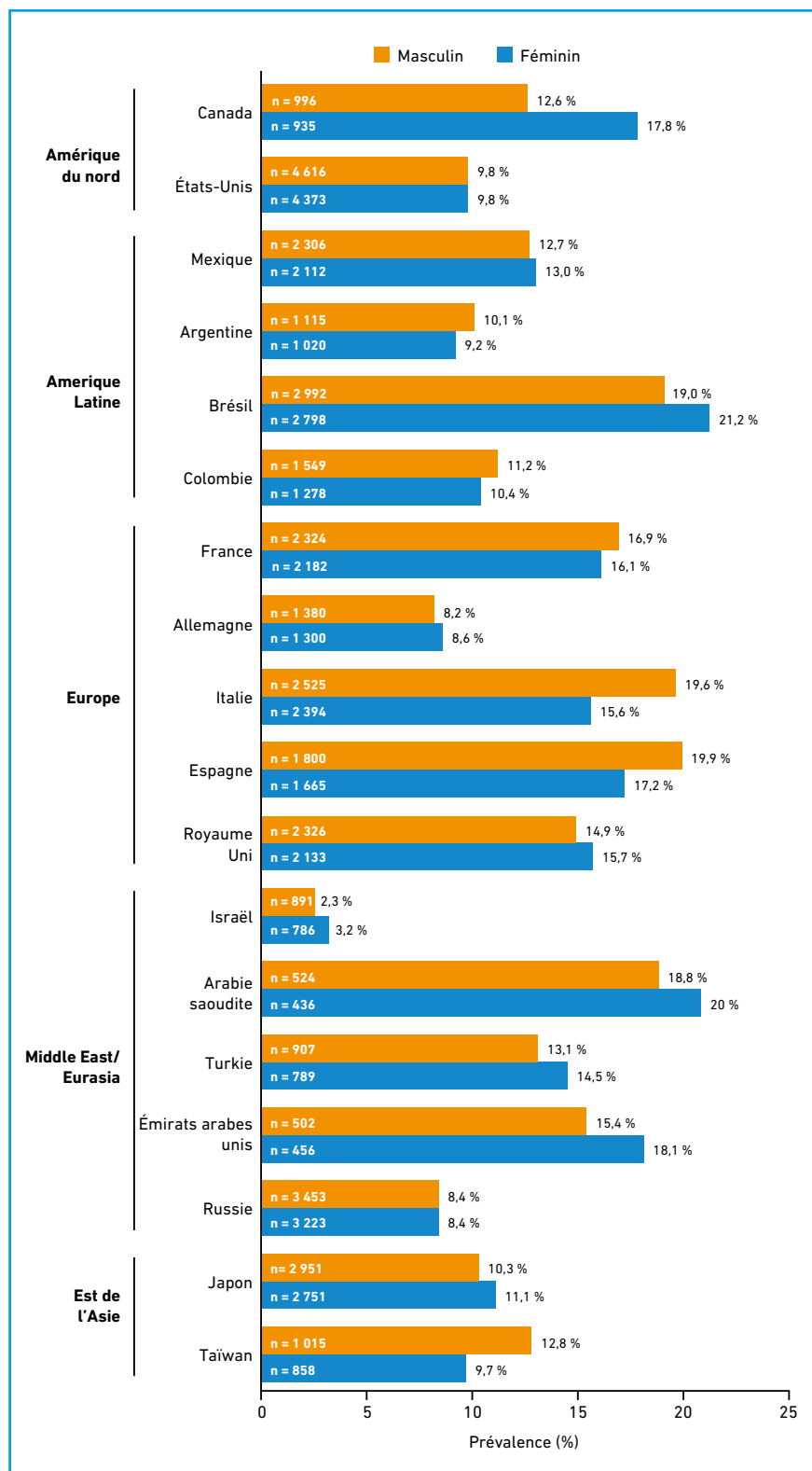


Fig. 1 : Épidémiologie de la DA de l'enfant dans le monde.

La DA est une maladie multifactorielle due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux. En effet, sa physiopathologie fait intervenir plusieurs mécanismes, dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée faisant intervenir l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs environnementaux incomplètement connus et des anomalies de diversité des microbiomes digestif et cutané (fig. 2).

Sur le plan génétique, il s'agit d'une maladie polygénique complexe. Des études pangénomiques ont permis d'identifier deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme comme la filaggrine, et des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative [2]. La concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes est de 77 % vs 15 % chez les jumeaux dizygotes [3] et environ 70 % des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [4].

1. Anomalie de la barrière cutanée

La plupart des patients atteints de DA ont une barrière cutanée défectueuse en peau lésée et non lésée [5-7]. Ce défaut se traduit par une diminution du taux de céramides dans la peau et par une augmentation de la quantité d'eau perdue à travers la peau : cette valeur, qui est mesurable, s'appelle la perte transépidermique en eau (*transepidermal water loss*, TEWL).

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle essentiel dans le maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme, en empêchant la pénétration d'allergènes et en maintenant un niveau d'hydratation cutanée optimal. Une double mutation inactivatrice du gène de la filaggrine est à l'origine de l'ichtyose vulgaire, avec un aspect d'hyperlinéarité palmaire caractéristique. Les sujets atteints de DA ayant

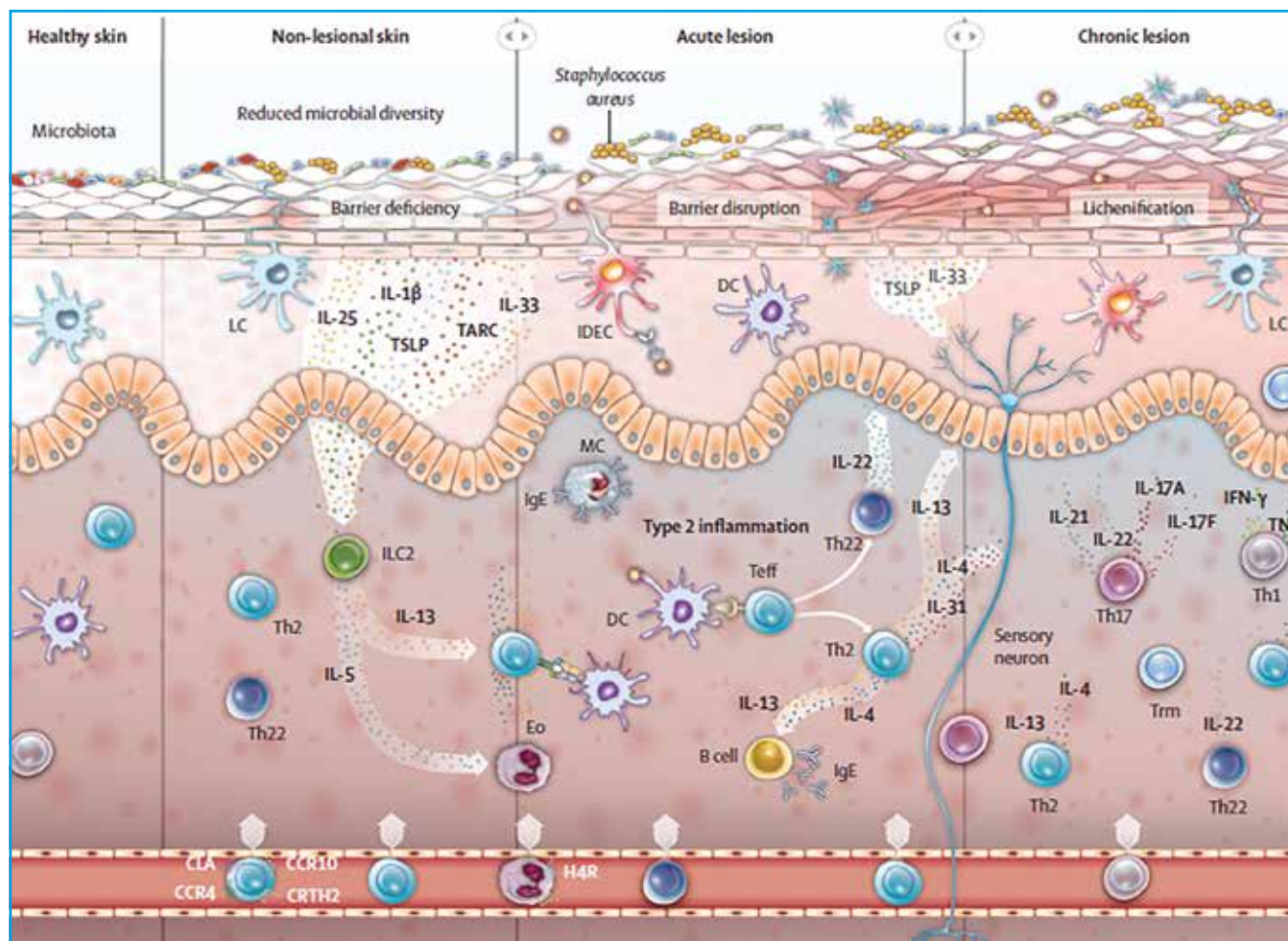


Fig. 2 : Physiopathologie de la DA, Langan *et al.* Lancet, 2020.

une mutation hétérozygote du gène de la filaggrine ont également une hyperlénarité palmaire et plus volontiers une DA précoce et sévère, par rapport aux patients DA sans mutation.

Depuis 2006, des études ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine, fréquentes dans la population générale (10 %), étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par trois le risque de développer une DA [8]. Ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui déclenche une réponse Th2 et parfois une sensibilisation médiée par les immunoglobulines E (IgE) à certains ali-

ments et allergènes environnementaux (risque d'allergie de contact au nickel x 2, arachide x 5) [9-14]. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA, car elles n'existent que chez un tiers des sujets atteints.

D'autres anomalies fonctionnelles innées de la barrière cutanée existent, probablement dues à une diminution de l'expression d'autres protéines épidermiques (loricrine, involucrine, cornéodesmosine, etc.) [15]. Enfin, il a été mis en évidence des anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (*tight junctions*) interkératinocytaires chez les sujets atteints de DA [16]. Les jonctions serrées constituent une

seconde barrière épidermique située sous le *stratum corneum*, dans le *stratum granulosum*.

Il existe une interaction entre l'inflammation cutanée et la fonction barrière épidermique. Ainsi, un déficit en filaggrine est susceptible d'induire une inflammation cutanée. À l'inverse, l'inflammation cutanée médiée par plusieurs cytokines pro-inflammatoires (interleukines [IL] 4, IL13, interféron [IFN] et IL25) tend à réduire l'expression de la filaggrine dans la peau, même chez les patients sans mutation du gène de la filaggrine [17]. De même, les traitements topiques anti-inflammatoires stimulent l'expression de la filaggrine et améliorent la fonction barrière cutanée.

Revue générale

2. Mécanismes de la réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

La pénétration dans la peau d'allergènes de haut poids moléculaire ou de facteurs irritants chimiques externes, dont le passage transcutané est rendu possible par le défaut de la barrière cutanée citée précédemment, a un rôle crucial dans la phase de stimulation de l'inflammation. Des anomalies fonctionnelles de l'immunité adaptative interviennent également à ce stade et contribuent à initier le processus inflammatoire.

À la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans, en partie induite par le contact avec les allergènes, tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'IL4, 5, 9, 13 et 31) et Th22 (associé à la production d'IL22) [18]. À la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'IFN γ , de GM-CSF et d'IL12) s'associe à une activation Th2. Le grattage de la peau aggrave le processus inflammatoire, en provoquant des dommages kératinocytaires. Des études récentes montrent une activation Th17 plus importante chez l'enfant que chez l'adulte [19].

Cependant, les mécanismes immunologiques en jeu chez les patients atopiques semblent varier selon les patients. On distingue ainsi plusieurs profils de patients ou "endotypes" en fonction de l'âge de début de la maladie, de la réponse aux allergènes, de la sévérité, de la présence d'IgE autoréactives et des comorbidités (asthme, rhinite allergique, allergies alimentaires et infections) [20].

3. Environnement et DA

Les études épidémiologiques ont précisé les facteurs associés à un risque plus faible de DA : le mode de vie rural, le mode de garde en crèche, la vie dans une ferme avec des animaux pendant la grossesse et les infections parasitaires

dans l'enfance. L'utilisation répétée d'antibiotiques à large spectre dans l'enfance et la présence d'un chat à domicile augmentent le risque de DA. Cependant, les infections bactériennes et virales précoces, les mesures d'éviction des acariens, l'allaitement au sein et la diversification alimentaire retardée ne modifient pas le risque de survenue de la DA [21, 22].

Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale en milieu rural est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales digestives et probablement cutanées. Le modèle de la théorie de l'hygiène a donc été précisé ces dernières années : les facteurs environnementaux modifient la diversité des microbiomes digestifs et cutanés, et cette diversité semble jouer un rôle majeur dans le développement de l'atopie.

4. Rôle de la flore bactérienne cutanée

En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie, au profit des souches de staphylocoques (dorés et *epidermidis*) [23]. Les sujets atopiques ont un microbiome cutané avec davantage de staphylocoques dorés et moins de bactéries à Gram négatif [24, 25].

La diversité du microbiome cutané et la prolifération du staphylocoque doré sont régulées en partie par le système immunitaire inné et l'expression des peptides antimicrobiens (AMP), qui sont d'importants régulateurs de la prolifération bactérienne. La colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente au cours de la DA (90 % vs 5 % des sujets sains), ainsi que les surinfections à staphylocoque doré. Un déficit de l'immunité innée et une diminution de l'expression des AMP dans la peau semblent en partie en cause [26, 27].

La déviation Th2 du système immunitaire empêche l'augmentation de l'expression des AMP, entraînant une augmentation du staphylocoque doré et une diminution de la diversité du microbiome cutané en peau lésée. Par ailleurs, la déviation Th2 du système immunitaire entraîne la diminution de la production d'IL10 par les cellules dendritiques, qui est une cytokine anti-inflammatoire, favorisant ainsi la chronicité de l'inflammation.

Aspects cliniques

L'eczéma apparaît le plus souvent entre trois et six mois, et 60 % des enfants atteints de DA ont été symptomatiques avant l'âge d'un an. Chez le nourrisson, l'eczéma touche les convexités (joues, membres, tronc), mais l'atteinte des plis plus classique chez l'enfant plus âgé peut également être présente chez le nourrisson [28] (*fig. 3 et 4*). Habituellement, la zone des langes est épargnée, il n'est pas rare néanmoins qu'il y ait un peu d'eczéma au niveau pubien ou testiculaire chez le garçon, sans pour autant suspecter une allergie de contact aux couches ou aux produits d'hygiène utilisés lors du change. L'atteinte des mains est clas-



Fig. 3 : DA du petit enfant ; atteinte des convexités (joues, front, tronc).

sique chez l'enfant de deux à quatre ans, peut être douloureuse en raison des fissures et se surinfecter (**fig. 5**).



Fig. 4 : DA atteinte des plis.



Fig. 5 : DA atteinte des extrémités.

Le prurit, critère nécessaire au diagnostic de DA, est difficile à évaluer chez le tout-petit. Il se manifeste alors par un inconfort, des pleurs, un “tortillement” ou des réveils nocturnes. Un peu plus grand, vers six mois, l'enfant commence à se gratter de manière ciblée.

Comme chez l'adulte, il existe chez le petit enfant plusieurs phénotypes de DA. Certains enfants ont une atteinte de la face d'extension des plis (coudes, genoux), souvent associée à une forme nummulaire de DA, qui peut être prise à tort pour un psoriasis. Ce phénotype est plus fréquent chez les phototypes foncés, de même que l'aspect d'eczéma folliculaire du tronc (**fig. 6 et 7**). La DA nummulaire de l'enfant est associée à une plus grande résistance aux traitements topiques (**fig. 8**). Certains enfants présentent un prurigo associé à la DA.



Fig. 6 : DA: atteinte nummulaire, atteinte des faces d'extension coudes et genoux.



Fig. 7 : DA: atteinte nummulaire, atteinte des faces d'extension coudes et genoux.



Fig. 8 : DA nummulaire.

Revue générale

L'allergie de contact est assez rare chez le petit enfant. Des patch-tests pourront être demandés en cas de forme localisée faisant suspecter une allergie de contact. La plus fréquente concerne les antiseptiques (chlorhexidine), mais aussi les

filtres solaires (octocrylène), les patchs d'EMLA (allergie à la lidocaïne) ou les lecteurs de glycémie chez les enfants diabétiques (Freestyle).

Les diagnostics différentiels à évoquer sont détaillés dans le **tableau I** et dans les **figures 9 à 14**.



Fig. 9 : Gale.



Fig. 10 : Impetigo.



Fig. 11 : DA impétiginisée.

Diagnostic	Âge/fréquence	Aspect	Autres caractéristiques
Impétigo	Fréquent, tout âge	Lésions croûteuses, parfois vésiculobulleuses, évolution récente	Aggravation rapide Peut compliquer un eczéma
Dermatophytie	Fréquent, tout âge	Erythématosquameux, évolution centrifuge, parfois pustuleux	Inefficacité des dermocorticoïdes
Eczéma de contact	Peu fréquent, tout âge	Eczéma localisé, absence de terrain atopique possible	Antiseptiques, filtres solaires
Gale	Fréquent, tout âge	Rechercher des sillons au niveau de la plante des mains et pieds	Eczématisation associée fréquente
Dermite séborrhéique	Fréquent, avant 1 an	Lésions erythématosquameuses du cuir chevelu et du siège Atteinte des grands plis	Touche le petit enfant dès un mois, pas ou peu de prurit, évolution possible vers DA ou psoriasis
Lymphome cutané T épidermotrope	Rare	Lésions erythématosquameuses limitées, pas d'atopie, prurit modéré, hypopigmentation	Progression lente
Dermatite herpétiforme	Rare	Vésicules face d'extension coudes, genoux, fesses Excoriations secondaires	Résistance à la corticothérapie locale, association à la maladie cœliaque
Lichen	Rare	Atteinte face antérieure des avant-bras, prurit ++, stries de Wickham, non croûteux, évolution plus récente ou modification de l'aspect de la DA habituelle	Diagnostic différentiel avec DA nummulaire parfois difficile
Psoriasis	Fréquent	Atteinte du cuir chevelu, en goutte diffuse, face d'extension des membres, peut être également prurigineux	Dans les formes de psoriasis localisées de l'enfant au CC et rétro-auriculaires, le diagnostic différentiel avec la DA est difficile, l'évolution permet le plus souvent de trancher

Tableau I : Diagnostics différentiels.



Fig. 12: Dermatoptytie.



Fig. 13: Lichen plan associé à une DA et un eczéma des mains.



Fig. 14: Dermatite herpétiforme.

1. Quand rechercher un déficit immunitaire primitif ?

L'eczéma peut être un symptôme associé à un déficit immunitaire primitif chez l'enfant : syndrome IPEX, syndrome de Netherton, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome hyper-IgE autosomique récessif et dominant.

Un déficit immunitaire doit être évoqué devant des signes d'appel : éruption précoce avant 3 mois, IgE > 10 fois la normale supérieure pour l'âge, érythrodermie, infections bactériennes (à staphylocoques dorés pour le syndrome hyper-IgE autosomique dominant lié à une mutation STAT3 avec abcès, furoncles), infections bactériennes profondes, mais aussi infection virale notamment herpétique à répétition (syndrome hyper-IgE

autosomique récessif lié à *DOCK8*), purpura pétéchiol (syndrome de Wiskott-Aldrich), diarrhée entéropathie (IPEX), dysmorphie faciale (*STAT3*), anomalie des cheveux (syndrome Netherton). Cette liste n'est pas exhaustive.

2. Fardeau de la DA : prurit/douleur

La DA est une dermatose inflammatoire chronique qui a un impact majeur sur le sommeil et sur la qualité de vie de l'enfant, mais aussi de l'entourage. Elle s'accompagne d'un prurit, intense, souvent au déshabillage chez le nourrisson, avec excoriations. Ce prurit peut être nocturne. Il est évalué chez l'enfant plus grand et chez l'adulte par une échelle visuelle analogique entre 0 et 10. Chez le petit enfant, l'intensité du prurit est plus difficile à évaluer par les parents,

qui évalueront la fréquence des démangeaisons et l'inconfort de l'enfant. Il peut être exacerbé par la chaleur, la transpiration, les contrariétés.

La douleur peut également accompagner une DA sévère. Ce signe associé n'est pas assez pris en compte. Les patients rapportent souvent, au moment des poussées, une peau "qui brûle" ou "qui fait mal". Parfois, cette douleur rend tout contact avec la peau, le bain ou la douche insupportable. Une prise en charge antalgique doit alors être associée.

Le prurit et la douleur chroniques peuvent avoir un retentissement sur le sommeil : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes, avec fatigabilité et irritabilité de l'enfant, et donc des parents.

Revue générale

3. Complications infectieuses

L'eczéma de l'enfant peut se compliquer de surinfection à staphylocoque doré (aspect suintant, extension rapide et modifications de l'aspect des lésions, douleurs, érythème périlésionnel, fièvre), motivant la prescription d'une antibiothérapie locale ou générale selon l'intensité des symptômes. Comme expliqué dans la partie physiopathologie, la présence de staphylocoque doré sur les lésions d'eczéma en poussée n'est pas synonyme de surinfection : il n'est donc pas utile de réaliser des prélèvements bactériologiques superficiels. L'indication d'une antibiothérapie se fait sur des arguments cliniques. Il n'est pas nécessaire d'arrêter la corticothérapie locale en cas d'impétiginisation, celle-ci peut être poursuivie si le traitement par antibiotique est débuté [29].

Les surinfections herpétiques peuvent compliquer une DA (syndrome de Kaposi-Juliusberg; **fig. 15**). On observe alors des lésions vésiculeuses puis croûteuses, d'extension rapide, monomorphe, avec une fièvre inconstante. Dans ce cas, un prélèvement cutané par écouvillon pour PCR HSV est utile pour confirmer le résultat. Une hospitalisation est souvent nécessaire pour le traitement antiviral et la gestion de la douleur. Il faut se méfier des kératites herpétiques associées (manuportage), qui doivent être systématiquement recherchées en cas de lésions du visage.

Une complication infectieuse plus spécifique chez le petit enfant est l'eczéma



Fig. 15 : Syndrome de Kaposi Juliusberg.



Fig. 16 : Eczéma coxsackium.

coxsackium, une surinfection à entérovirus coxsackie A6 chez l'enfant atopique (**fig. 16**). Les lésions sont souvent diffuses, vésiculeuses, croûteuses, mais moins nécrotiques que les virus du groupe herpès, avec atteintes des plis et du siège. L'atteinte muqueuse buccale et palmoplantaire est souvent absente. Le diagnostic peut être confirmé par un prélèvement cutané superficiel (PCR entérovirus).

4. Comorbidités

>>> Allergie alimentaire (AA)

Il apparaît dans les études que plus la DA est sévère, plus le risque d'AA associée est important. Néanmoins, le lien physiopathologique entre AA IgE médiée et sévérité de la DA reste peu clair, et l'intérêt des tests à la recherche d'une AA dans la DA sévère reste débattu. Selon les recommandations européennes [29], un bilan à la recherche d'une allergie alimentaire est indiqué en cas de réactions allergiques immédiates ou en cas de réactions allergiques immédiates et retardées associées, mais reste discuté en cas de réactions retardées seules.

Il faut éviter les régimes stricts d'éviction, sans lait de vache par exemple, chez le nourrisson. Il est fréquent de voir en consultation des nourrissons avec des régimes d'éviction stricts, qui ne sont pas traités correctement pour leur DA. La question d'une allergie aux protéines du lait de vache (APLV) ne devra être évoquée qu'en cas de DA sévère malgré un traitement local bien réalisé, de

signes d'AA immédiate ou de cassure de la courbe de croissance. L'évaluation du régime d'éviction doit se faire avant une durée de trois mois. Après un régime d'éviction strict de plus de trois mois, la réintroduction des PLV nécessite un avis spécialisé.

La sensibilisation aux allergènes alimentaires se fait en partie à travers la peau. Une étude prospective a montré qu'un traitement efficace et proactif de la DA réduit la prévalence de l'allergie à l'œuf chez l'enfant, par rapport à un traitement réactif classique [30].

>>> Asthme

L'association entre asthme et DA est bien établie : la prévalence de l'asthme est de 25 % chez les patients avec DA [31]. L'asthme est plus fréquent pour les patients avec DA sévère vs DA légère à modérée. Par ailleurs, la présence d'un asthme à sept ou treize ans est en faveur d'une persistance de la DA chez l'adulte [32].

>>> Troubles des apprentissages

L'association entre DA et troubles des apprentissages est un concept récent, actuellement plutôt bien démontré par une étude transversale au sein de la cohorte PEER (*Pediatric Eczema Elective Registry*), une cohorte de 2 074 enfants américains de 2 à 17 ans atteints de DA.

L'âge médian de début de la DA était de 9 mois. Parmi ces enfants, 13,8 % avaient un trouble du déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH), 10,7 % des troubles du sommeil, 7,5 % une dépression, 11 % une anxiété et 8,2 % des difficultés d'apprentissage. Les troubles de l'apprentissage sont associés à la sévérité de la DA indépendamment des caractéristiques socioéconomiques, des autres comorbidités atopiques et des autres troubles neuropsychiatriques. Les troubles du sommeil et le prurit peuvent expliquer ces difficultés d'apprentissage par la fatigue et les difficultés de concen-

Revue générale

tration. D'autres mécanismes sont possiblement mis en jeu [33].

Une revue systématique a montré par ailleurs chez l'adolescent une association entre DA et dépression [34].

>>> Troubles du sommeil

Le prurit associé à la DA entraîne très fréquemment des troubles du sommeil : difficultés d'endormissement, réveils nocturnes. Une étude de cohorte longitudinale portant sur 13 988 enfants du Royaume-Uni âgés de deux à seize ans a révélé que ceux atteints de toute forme de DA, même légère, présentaient des risques statistiquement plus élevés de mauvaise qualité du sommeil et que ceux atteints de DA active étaient près de 50 % plus susceptibles de voir leur sommeil perturbé tout au long de l'enfance [35].

Il est important d'évaluer ces troubles du sommeil en consultation (EVA de 0 à 10 par exemple).

>>> Retentissement sur la famille/l'entourage

La DA du petit enfant a un retentissement important sur la famille lié :

- aux troubles du sommeil de l'enfant ;
- à leur rôle de soignant : ce sont les parents qui réalisent les soins plus ou moins conflictuels ;
- à la nécessité d'adapter l'environnement à la DA de l'enfant : achats de produits d'hygiène adaptés, de vêtements adaptés (coton), organisation pour la réalisation des soins dans les familles séparées, lavage répété des draps salis par le prurit nocturne...

L'intensité du retentissement sur la famille est corrélée à la sévérité de la DA [36].

Prise en charge de la DA du petit enfant

En 2022, de nouvelles recommandations sur la prise en charge de la DA de l'adulte et de l'enfant pour tous les stades de sévérité ont été publiées, élaborées par un groupe de travail européen selon la méthodologie d'Euroguiderm, basée sur une analyse de la littérature et un consensus d'experts [29, 37]. Ces nouvelles recommandations intègrent les nouveaux traitements systémiques (fig. 17).

Dans la grande majorité des cas, une prise en charge associant une corticothérapie locale, des émoullients et des soins d'hygiène adaptés permettent un bon contrôle de l'eczéma. Des consultations d'éducation thérapeutique, si besoin avec démonstration des soins, peuvent être utiles pour s'assurer de la

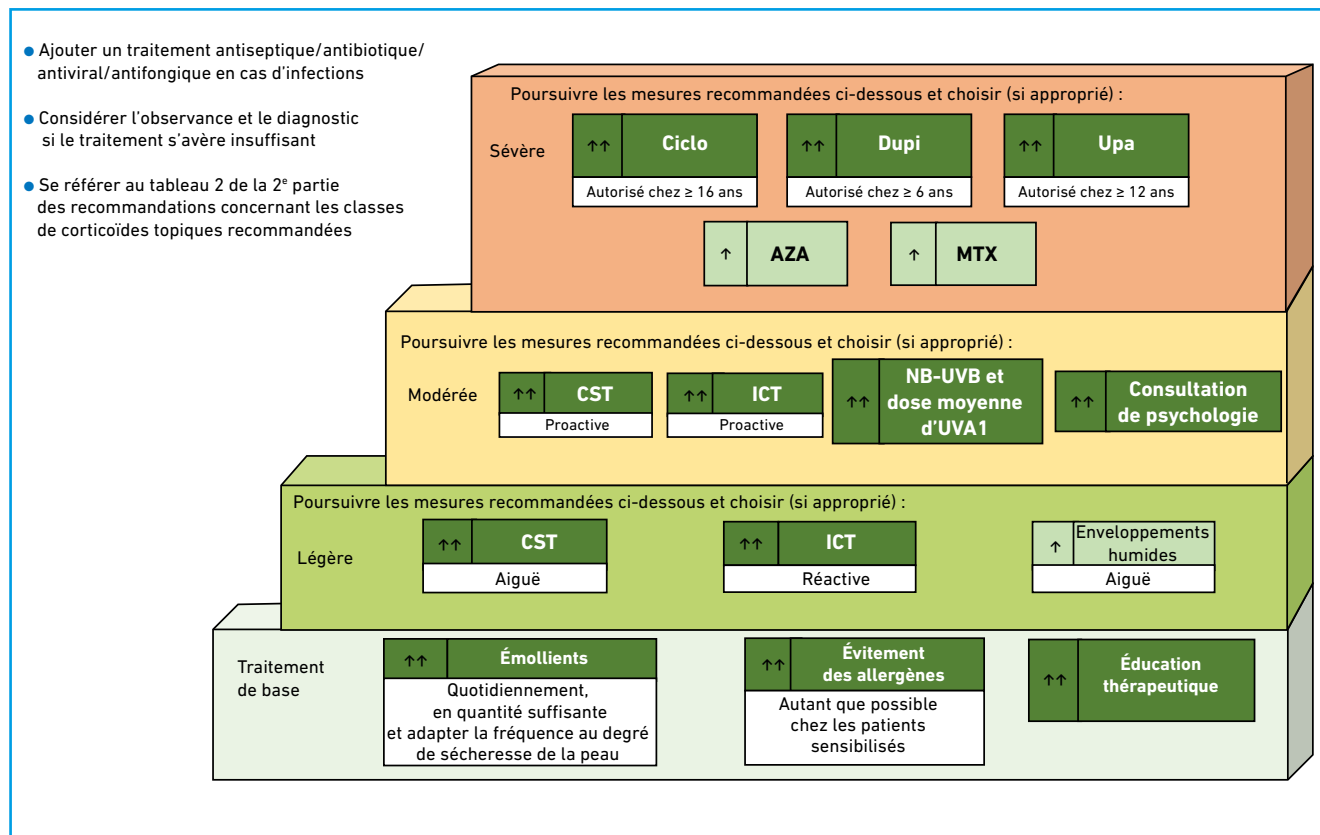


Fig. 17: Prise en charge de la DA de l'enfant, ETFAD, Wollenberg *et al*, JEADV 2022.

POINTS FORTS

- La dermatite atopique touche 16 % des enfants en France.
- La DA de l'enfant est associée à une plus grande fréquence des difficultés d'apprentissage.
- Avant d'envisager un traitement systémique, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance et de la bonne réalisation des soins locaux.
- Seul le dupilumab a l'AMM chez les enfants de moins de douze ans, à partir de six ans. Ce traitement est maintenant disponible en accès précoce à partir de six mois.

bonne compréhension des soins. Un plan d'action pourra être rédigé et remis aux parents.

1. Soins d'hygiène

Il n'y a pas de contre-indication au bain ou à la douche quotidienne chez l'enfant atopique si un produit adapté aux peaux atopiques est utilisé : savon surgras, syndet, huile de douche, sans parfum. L'eau ne doit pas être trop chaude.

2. Émollients

Alors que de grands progrès sont réalisés concernant le traitement de la DA, des interrogations subsistent concernant l'efficacité des stratégies de prévention primaires et notamment l'efficacité de l'application d'émollient. En effet, de nombreuses études ont été menées avec des résultats divergents.

Une revue de la littérature s'est intéressée au sujet, retenant dix études [38]. Chez les nourrissons à qui l'on a administré des émoullients, il n'a pas été constaté de réduction significative du développement de la DA par rapport au groupe témoin. Cependant, il y avait un avantage significatif des émoullients prophylactiques dans la population à haut risque. Il existe également un bénéfice significatif dans les études où les émoullients ont été utilisés de façon continue

jusqu'au moment de l'apparition de la DA, mais pas lorsque le traitement était interrompu pendant un intervalle avant l'évaluation de la DA. Aucun effet protecteur sur les allergies alimentaires n'était constaté.

3. Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont depuis de nombreuses années le traitement de première intention dans la DA. La puissance et la galénique seront adaptées à la zone à traiter et à l'âge de l'enfant. Une application par jour est le plus souvent suffisante.

Pour les nourrissons, les dermocorticoïdes modérés et forts sont le plus souvent suffisants. Les dermocorticoïdes très forts peuvent être utilisés notamment pour le traitement des extrémités à partir de deux ans. La galénique en crème est le plus souvent utilisée. Si l'enfant décrit que la crème "pique" ou "fait mal", la galénique pommade pourra être proposée, mais est plus difficile d'utilisation sur des lésions suintantes.

Le dermocorticoïde doit être appliqué dès l'apparition des premiers signes d'eczéma et jusqu'à leur disparition. En cas de lésion récidivante, un traitement proactif avec deux à trois applications par semaine sur les zones d'eczéma est proposé. Il n'y a pas d'intérêt en pratique

à la décroissance progressive de la corticothérapie locale. En cas de mauvaise adhésion au traitement, il est essentiel de rechercher une corticophobie des parents, qui peut être évoquée d'emblée par ceux-ci ou parfois plus difficile à déceler avec des stratégies de réduction de doses [39, 40].

Les préparations de dermocorticoïdes diluées avec un émoullient peuvent être utiles dans de rares situations où la surface cutanée à traiter est étendue.

Le tacrolimus topique n'est pas remboursé chez l'enfant. Il est utile en pratique dans cette tranche d'âge pour les lésions du visage en traitement d'entretien (paupières, chéilites). Les données à dix ans de la cohorte APPLES montrent la sécurité d'utilisation de ce traitement [41].

4. Traitements systémiques dans la DA de l'enfant

Avant de prescrire un traitement systémique, il faut toujours s'assurer de la bonne réalisation du traitement local. La mauvaise adhésion est une cause majeure d'échec thérapeutique.

>>> Depuis plusieurs années maintenant, le dupilumab est indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adolescent et plus récemment de l'enfant à partir de six ans, en première ligne de traitement systémique [42]. Pour les enfants de moins de six ans, aucun traitement systémique n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) actuellement. Les données d'efficacité et de tolérance dans les essais cliniques sont assez semblables à celles de l'adulte.

Une étude française s'est intéressée à l'efficacité et à la tolérance de ce traitement en vie réelle chez les enfants de six à douze ans (80 enfants) avec une bonne efficacité [43] : après trois mois de traitement, une diminution significative du SCORAD de 21 points était observée. Une conjonctivite était observée chez

Revue générale

11,3 % des patients, trois ont présenté un érythème du visage dû au dupilumab et 17,5 % ont signalé des réactions au site d'injection.

Ces données confirment en vie réelle la bonne efficacité du traitement. Il y a un peu moins de conjonctivites que chez l'adulte. Les douleurs au point d'injection peuvent être un problème en pratique et conduisent parfois à un arrêt du traitement. Des dispositifs d'injection sous-cutanée lente sur vingt minutes avec système de pompe peuvent être essayés.

En 2022 ont été publiées les données de l'essai de phase 3 du dupilumab chez les

enfants âgés de six mois à cinq ans [44]. 182 enfants ont été inclus, la grande majorité avait plus de deux ans (seuls onze enfants avaient moins de deux ans).

En 2022 ont été publiées les données de l'essai de phase 3 du dupilumab chez 182 enfants âgés de six mois à cinq ans [44], la grande majorité ayant plus de deux ans (onze enfants de moins de deux ans). 83 patients ont été inclus dans le groupe dupilumab et 78 dans le groupe placebo. À la semaine 16, significativement plus de patients du groupe dupilumab avaient un IGA 0-1 (23, soit 28 %) que dans le groupe placebo (3, soit 4 % ; $p < 0.0001$) et un EASI-75 (44 soit 53 %, contre 8 soit 11 % ; $p < 0.0001$). Dans

l'ensemble, la prévalence globale des effets indésirables était similaire dans le groupe dupilumab (53 soit 64 %) que dans le groupe placebo (58 soit 74 %). Quatre cas de conjonctivite ont été observés dans le groupe dupilumab (aucun dans le groupe placebo ; **fig. 18**). Aucun événement indésirable lié au dupilumab n'a été grave ou n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Depuis janvier 2023, le traitement par dupilumab dans cette tranche d'âge peut être proposé en accès précoce (200 mg/mois pour l'enfant de moins de 15 kg et 300 mg/mois pour l'enfant de plus de 15 kg). La revue des effets indésirables à 16 semaines des essais

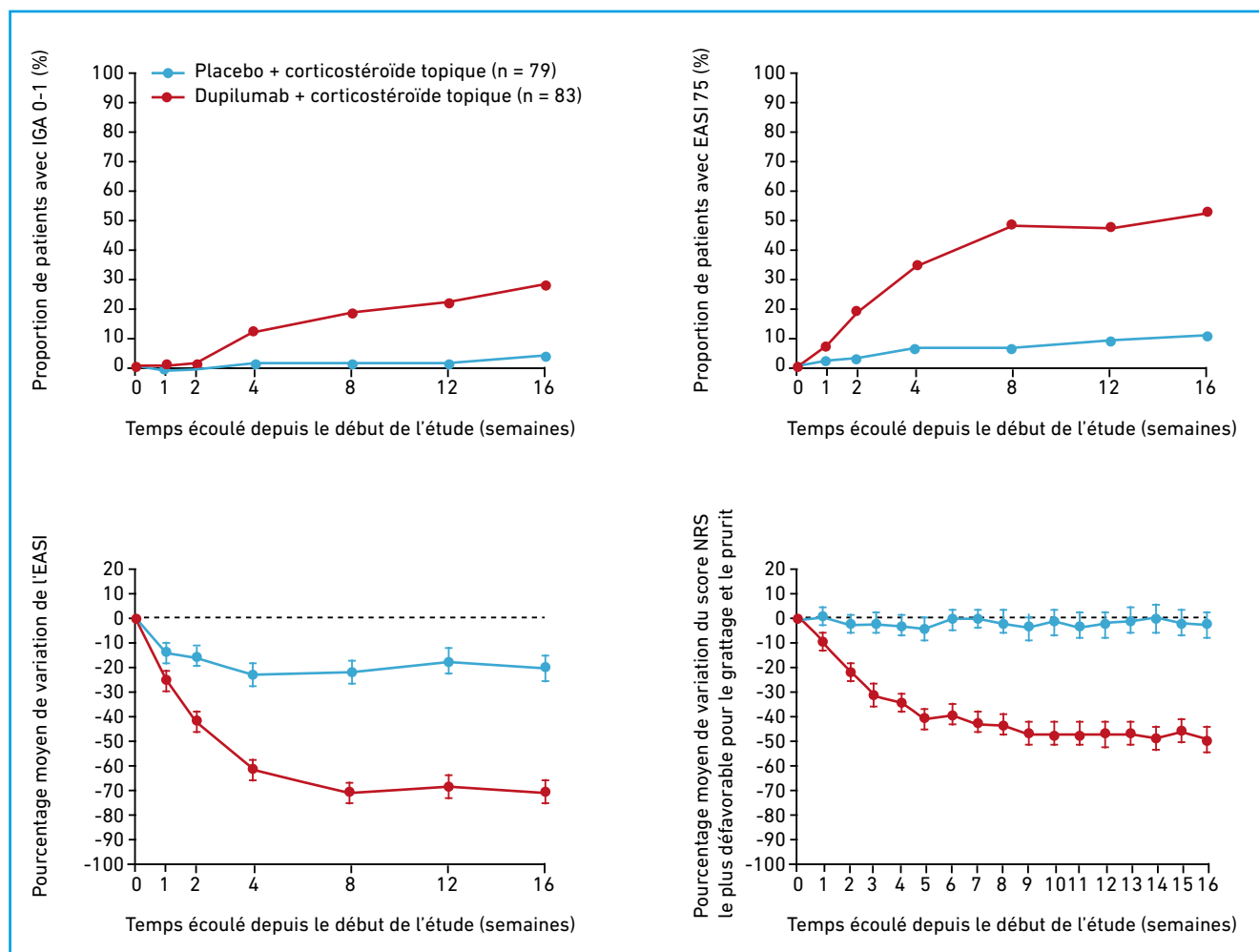


Fig. 18 : Résultats de l'efficacité à 16 semaines du Dupilumab chez l'enfant âgé de 6 mois-5 ans atteint de DA.

pédiatriques montre que le traitement par dupilumab chez les enfants et les adolescents atteints de DA n'augmente pas le risque d'infection en général et est associé à des taux plus faibles d'infections cutanées [45].

>>> Le tralokinumab n'a pas d'indication pédiatrique pour le moment. Des études de phase 3 pour le tralokinumab et le lebrikizumab ont été menées ou vont être réalisées prochainement. Concernant la classe des inhibiteurs de JAK, l'upadacitinib n'a l'AMM qu'à partir de douze ans. Des données des études pédiatriques de l'upadacitinib et du baricitinib seront présentées prochainement. Le méthotrexate et la ciclosporine n'ont pas d'AMM chez l'enfant, mais ont été très largement utilisés pendant des années avec de bons résultats. La place de ces traitements devra être revue avec l'apparition des nouveaux traitements systémiques. La ciclosporine à la posologie de 3 à 5 mg/kg/j en deux prises sous forme de sirop est un traitement d'efficacité rapide dans la DA. Néanmoins, ce traitement doit être proposé sur une courte période, et nécessite un bilan préthérapeutique et un suivi clinique et biologique régulier. Le méthotrexate est un traitement de la DA de l'enfant à la posologie de 0,3 à 0,4 mg/kg/semaine. L'efficacité est plus lente. La tolérance, notamment digestive, et l'asthénie doivent être évaluées. Une surveillance biologique est également nécessaire. La corticothérapie générale n'a pas sa place dans la prise en charge de la DA de l'enfant.

■ Conclusion

La DA touche 16 % des enfants en France. Parmi eux, un sur dix a une DA sévère. La prise en charge de la DA est actuellement révolutionnée par l'apparition de nombreux nouveaux traitements systémiques et notamment le dupilumab chez l'enfant. Toutefois, il faut garder à l'esprit qu'avant de prescrire un traitement systémique chez l'enfant, il est essentiel d'évaluer l'efficacité et l'observance du traitement local.

BIBLIOGRAPHIE

- SILVERBERG JI, BARBAROT S, GADKARI A *et al.* Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2021;126:417-428.e2.
- BROWN SJ. What have we learned from GWAS for atopic dermatitis? *J Invest Dermatol*, 2021;141:19-22.
- SCHULTZ LARSEN F. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol*, 1993;28:719-723.
- WEN HJ, CHEN PC, CHIANG TL *et al.* Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*, 2009;161:1166-1172.
- HATA M, TOKURA Y, TAKIGAWA M *et al.* Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*, 2002;82:1451-1461.
- JAKASA I, VERBERK MM, ESPOSITO M *et al.* Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*, 2007;127:129-134.
- JAKASA I, DE JONGH CM, VERBERK MM *et al.* Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol*, 2006;155:104-109.
- PALMER CNA, IRVINE AD, TERRON-KWIATKOWSKI A *et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
- KAWASAKI H, NAGAO K, KUBO A *et al.* Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1538-1546.e6.
- BÖHME M, SÖDERHÄLL C, KULL I *et al.* Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1153-1155.
- IRVINE AD, MCLEAN WHI, LEUNG DYM. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2011;365:1315-1327.
- BORALEVI F, HUBICHE T, LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*, 2008;63:205-210.
- VAN DEN OORD RAHM, SHEIKH A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2009;339:b2433.
- BROWN SJ, ASAI Y, CORDELL HJ *et al.* Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:661-667.
- EGAWA G, KABASHIMA K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:350-358.e1.
- DE BENEDETTO A, RAFAELS NM, MCGIRT LY *et al.* Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:773-786.e1-7.
- HOWELL MD, KIM BE, GAO P *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:150-155.
- GITTTLER JK, SHEMER A, SUÁREZ-FARIÑAS M *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1344-1354.
- EICHENFIELD LF, STRIPLING S, FUNG S *et al.* Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatr Drugs*, 2022;24:293-305.
- MURARO A, LEMANSKE RF, HELINGS PW *et al.* Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:1347-1358.
- EGE MJ, MAYER M, NORMAND AC *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 2011;364:701-709.
- FLOHR C, YEO L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Curr Probl Dermatol*, 2011;41:1-34.
- KONG HH, OH J, DEMING C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*, 2012;22:850-859.
- MYLES IA, WILLIAMS KW, RECKHOW JD *et al.* Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight*, 2016;1.

Revue générale

25. HANSKI I, VON HERTZEN L, FYHRQUIST N *et al.* Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012;109:8334-8339.
26. 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.
27. LABOREL-PRÉNERON E, BIANCHI P, BORALEVI F *et al.* Effects of the *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* secretomes isolated from the skin microbiota of atopic children on CD4+ T cell activation. *PLoS One*, 2015;10:e0141067.
28. LANGAN SM, IRVINE AD, WEIDINGER S. Atopic dermatitis. *Lancet*, 2020;396:345-360.
29. WOLLENBERG A, KINBERGER M, ARENTS B *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1904-1926.
30. YAMAMOTO-HANADA K, KOBAYASHI T, MIKAMI M *et al.* Enhanced early skin treatment for atopic dermatitis in infants reduces food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2023;152:126-135.
31. RAVNBORG N, AMBIKAIBALAN D, AGNIHOTRI G *et al.* Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:471-478.
32. DAVIS DMR, DRUCKER AM, ALIKHAN A *et al.* American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:1335-1336.e18.
33. WAN J, MITRA N, HOOPER SR *et al.* Association of atopic dermatitis severity with learning disability in children. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1-7.
34. RØNNSTADT ATM, HALLING-OVERGAARD AS, HAMANN CR *et al.* Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:448-456.e30.
35. RAMIREZ FD, CHEN S, LANGAN SM *et al.* Association of atopic dermatitis with sleep quality in children. *JAMA Pediatr*, 2019;173:e190025.
36. BARBAROT S, SILVERBERG JI, GADKARI A *et al.* The family impact of atopic dermatitis in the pediatric population: results from an international cross-sectional study. *J Pediatrics*, 2022;246:220-226.e5.
37. WOLLENBERG A, KINBERGER M, ARENTS B *et al.* European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:1409-1431.
38. ZHONG Y, SAMUEL M, VAN BEVER H *et al.* Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2022;77:1685-1699.
39. AUBERT-WASTIAUX H, MORET L, LE RHUN A *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol*, 2011;165:808-814.
40. 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.
41. PALLER AS, FÖLSTER-HOLST R, CHEN SC *et al.* No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:375-381.
42. PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1282-1293.
43. LASEK A, BELLON N, MALLET S *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in children (6-11 years): data from a French multicentre retrospective cohort in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:2423-2429.
44. PALLER AS, SIMPSON EL, SIEGFRIED EC *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2022;400:908-919.
45. PALLER AS, BECK LA, BLAUVELT A *et al.* Infections in children and adolescents treated with dupilumab in pediatric clinical trials for atopic dermatitis: A pooled analysis of trial data. *Pediatric Dermatology*, 2022;39:187-196.

Liens d'intérêts: orateur ou conseil pour Sanofi, LEO Pharma et AbbVie.