

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE	7
ABREVIATIONS	9
LEXIQUE	12
INTRODUCTION	15
1. Dermatite atopique : généralités	17
1.1 Définitions	17
1.1.1 Emergence de l'expression « dermatite atopique » : chronologie et étymologie..	17
1.1.2 Dermatite atopique : eczéma d'une peau atopique.....	18
1.1.3 Dermatite atopique : épidémiologie et facteurs l'influençant	20
1.2 Physiopathologie	23
1.2.1 Rôle prédisposant de l'altération de la barrière cutanée dans le développement de la dermatite atopique	24
1.2.2 Facteurs immunologiques	26
1.2.3 Dermatite atopique extrinsèque et dermatite atopique intrinsèque : antigènes responsables	27
1.2.4 Schéma physiopathologique de la dermatite atopique extrinsèque.....	29
1.3 Aspect clinique et diagnostic de la dermatite atopique	34
1.3.1 Evolution clinique de la dermatite atopique.....	34
1.3.2 Diagnostic différentiel.....	39
1.3.3 Diagnostic de la dermatite atopique	40
1.3.4 Gravité, évolution et complications.....	43
2. Prise en charge de la dermatite atopique	49
2.1 Prévention	49
2.1.1 Prévention primaire	50
2.1.2 Prévention secondaire.....	58
2.2 Traitements de la dermatite atopique	63
2.2.1 Traitements locaux	65

2.2.2	Traitements externes et systémiques	84
2.2.3	Thérapeutiques alternatives	95
3.	Place des thérapeutiques alternatives dans la prise en charge de la dermatite atopique	99
3.1	Probiotiques et dermatite atopique	99
3.1.1.	Définition et mécanisme d'action des probiotiques	99
3.1.2.	Prévention primaire de l'eczéma atopique par les probiotiques.....	100
3.1.3.	Rôle des probiotiques dans la prise en charge des poussées d'eczéma atopique	115
3.1.4.	Quels probiotiques en officine ?.....	118
3.2	Phytothérapie et dermatite atopique	123
3.2.1.	Compléments alimentaires à base de plantes et phytomédicaments dans la dermatite atopique.....	123
3.2.2.	Topiques cutanés à base de plante dans la dermatite atopique.....	139
4.	Place de l'éducation thérapeutique dans la dermatite atopique	161
4.1.	Définition de l'éducation thérapeutique pour des patients porteurs d'eczéma atopique	162
4.2.	Expériences dans la prise en charge de la dermatite atopique par l'éducation thérapeutique	164
4.3.	Mise en œuvre de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de l'eczéma atopique en France	168
	CONCLUSION.....	178
	ANNEXES.....	180
	BIBLIOGRAPHIE	189

ABREVIATIONS

AA : Acide arachidonique

Ac : Anticorps

ACTH : Hormone adrénocorticotrophine

Ag : Antigène

AG : Acides gras

AGE : Acides gras essentiels

ALA : Acide α -linoléinique

AMM : Autorisation de mise sur marché

APT : Atopy patch tests

ARNm : Acide ribonucléique messenger

CD : Cellules dendritiques

CFU : Colony-forming unit (Unité formant des colonies)

CL : Cellules de Langerhans

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CLA : Cutaneous lymphocyte antigene

CPA : Cellules présentatrices d'Ag

DA : Dermatite atopique

DerP : Dermatophagoides pteronyssinus

Dc : Dermocorticoïdes

DGLA : Acide di-homo- γ -linoléinique

DHA : Acide docosahexaenoïque

DLQI : Dermatology life quality index (Index dermatologique de qualité de vie)

EMA : European Medicine Agency

EPA : Acide eicosapentaenoique

ET : Education thérapeutique

FDLQI : Family dermatology life quality index (Index dermatologique familial de qualité de vie)

FLG : Filaggrine

GET : Groupe d'éducation thérapeutique en dermatologie

GLA : Acide γ -linoléinique

HS : Hypersensibilité

IFN : Interféron

IL : Interleukines

Ig* : Immunoglobulines

LA : Acide linoléique

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

LTh : Lymphocytes T helper

LTR : Lymphocytes T régulateurs

NKT : Lymphocytes natural killer T (Tueurs naturels)

ORL : Oto-Rhino-Laryngé

PA : Principe actif

PO-SCORAD : Patient-oriented scoring atopic dermatitis (Score de dermatite atopique pour le patient)

SCORAD : Scoring atopic dermatitis (Score de dermatite atopique)

SFD : Société française de dermatologie

TGF : Transforming growth factor (Facteur de croissance de transformation)

TNF : Tumor necrosing factor (Facteur de nécrose tumorale)

UE : Union Européenne

UKWP : United Kingdom working party

UV : Ultra-violets

LEXIQUE

Chaque terme expliqué dans le lexique est complété dans le texte par un astérisque (*).

Acropustulose infantile : Dermatose survenant surtout chez les enfants noirs et asiatiques, c'est une éruption vésiculo-pustuleuse* des paumes et des plantes du nourrisson d'étiologie inconnue. Elle peut s'étendre au visage et au tronc et est très prurigineuse. (1)

Atopie : Prédisposition génétique à faire des allergies. Les 3 grandes pathologies atopiques sont la dermatite atopique, l'asthme, les rhinites et conjonctivites allergiques. Elles s'accompagnent d'autres symptômes correspondant aux voies de pénétration des allergènes de l'atopie : œdèmes, urticaire, difficultés respiratoires, troubles de la sphère digestive. Pour déclencher une pathologie atopique, il faut des gènes de prédisposition et des allergènes. Les allergènes de l'atopie sont les allergènes des animaux, les allergènes de végétaux, les allergènes alimentaires, les allergènes produits par les déjections des blattes et des acariens, les toxines sécrétées par des germes infectieux. (2)

Atrophie cutanée : diminution ou disparition de tout ou partie des éléments constitutifs de la peau (épiderme, derme, hypoderme). Elle consiste en l'amincissement du tissu cutané qui se ride au pincement superficiel, perd son élasticité, son relief, et prend un aspect lissé et nacré. Les vaisseaux dermiques sont d'ailleurs souvent visibles (1).

Bulle : soulèvement liquidien transparent de grande taille, observable dans l'impétigo bulleux, les photodermatoses ou les brûlures du second degré. (3). Est en général utilisé pour des lésions plus grosses que les vésicules ; par exemple, ce que l'on appelle couramment une « ampoule » est une bulle. (2)

Chéilite : lésion sèche située au niveau des lèvres, érythématosquameuse, parfois crevassée et surinfectée. Plus rarement, elle s'accompagne d'œdème, en particulier à la lèvre inférieure. L'affection est prurigineuse. Un tic de léchage, notamment chez l'enfant, induit une chéilite avec périchéilite, parfois simplement irritative mais parfois compliquée d'un eczéma de contact. (1)

Dermatite atopique : affection inflammatoire prurigineuse chronique de la peau appartenant au groupe des atopies (4). Elle est la maladie chronique la plus fréquente dans la petite enfance (3). Cette affection est multifactorielle puisqu'elle associe un terrain génétique particulier et l'action de facteurs environnementaux (4).

Dermatite séborrhéique du nourrisson : Elle débute à partir de la deuxième semaine de vie et se présente sous la forme de croûtes jaunes du cuir chevelu (croûtes de lait) et de la face ; on peut voir simultanément une dermatite du siège et des squames grasses des plis axillaires (5). Lorsque ces atteintes s'ajoutent les unes aux autres, l'enfant peut devenir uniformément rouge. Lorsque les lésions persistent au-delà de la sixième semaine, la dermatite séborrhéique du nourrisson peut évoluer vers la dermatite atopique.

Eczémas : Dermatoses dont la lésion élémentaire aiguë est érythémateuse, micro-vésiculeuse, prurigineuse et suintante, et dont la lésion élémentaire chronique est plutôt pâle, squameuse et lichenifiée. Histologiquement, la lésion caractéristique est une spongiose. On distingue deux grandes dermatoses en fonction de leur étiologie et de leur évolution : la dermatite atopique et l'eczéma de contact (3).

Eczéma constitutionnel : ancienne appellation de la dermatite atopique. Le mot constitutionnel signifiait dans ce cas qu'on ne comprenait pas la cause de la maladie, qui faisait donc partie de la « constitution » de l'individu (2).

Histiocytose langerhansienne : Histiocytose de forme aiguë proliférative (maladie de Letterer-Siwe). Des histiocytes anormaux du derme superficiel, proches immunologiquement des cellules de Langerhans normales à l'exception de certains marqueurs d'activation et de molécules d'adhésion, envahissent l'épiderme qu'ils peuvent détruire (1).

Ichtyose vulgaire : forme la plus commune d'ichtyose donnant à la peau un aspect sec et craquelé en écailles de poisson appelé kératose pilaire. L'ichtyose vulgaire touche en particulier la surface d'extension des extrémités et l'intégralité du tronc. Le visage et le cuir chevelu sont en général recouverts d'une desquamation fine et sèche (squames fines). On peut parfois constater une alopecie diffuse modérée. Les repères normaux de la paume des mains et de la plante des pieds sont exagérés (paumes ichtyosiques). La production de sueur et de sébum est limitée et la peau est sèche, particulièrement en hiver. Cette pathologie bénigne se transmet de façon autosomique dominante (6). Sa date d'apparition est estimée à la première ou deuxième année de naissance. Entre 35 et 50 % des porteurs d'ichtyose vulgaire présentent des symptômes atopiques (asthme, DA, allergies saisonnières...) (3).

Ig : terme biochimique désignant les anticorps. Il en existe de plusieurs sortes selon leurs fonctions : les IgM, les IgG, IgA et IgE sont présentes dans le sang ; les IgM et surtout les IgA « sécrétoires » le sont dans les sécrétions biologiques (salive, sécrétions intestinales) (2).

Kératocône : dystrophie cornéenne idiopathique caractérisée par une ectasie (forme irrégulière et amincie d'allure conique) et un amincissement progressif non-inflammatoire de la cornée (7).

Lichenifié : caractérise une lésion devenue une plaque épaissie, grisâtre (ressemblant à du lichen) (2).

Œdème : gonflement d'un tissu (comme la peau) dû à la sortie du plasma hors des vaisseaux, souvent en réponse à une vasodilatation dans le cadre d'une inflammation (2).

Papule et plaques : lésion surélevée, observable dans le prurigo simple, les tumeurs, la cellulite, l'urticaire (3).

Pityriasis alba : eczématides sèches achromiantes, squameuses et mal limitées, constituant un motif fréquent de consultation, surtout après l'été (1).

Prurit : démangeaison (2).

Pustule : collection liquidienne à contenu purulent, observable dans l'acné (comédons), l'impétigo pustuleux (3).

Spongiose : lésion caractéristique des eczémas, œdème épidermique (3).

Syndet : produit nettoyant dans lequel le savon a été remplacé par des tensio-actifs anioniques qui respectent le film hydro-lipidique cutané et possède les propriétés des savons classiques : émulsionnantes, mouillantes et moussantes. Ils sont adaptés aux peaux sensibles et irritées, leur utilisation fréquente est possible (8).

Télangiectasies : lésions rouges non palpables correspondant à une dilatation permanente de petits vaisseaux du derme superficiel, sous la forme de petites lignes sinueuses de quelques millimètres, se vidant facilement à la vitropression (8).

Vésicule : soulèvement liquidien transparent de petite taille, observable dans les eczémas (DA, eczéma de contact et autres dermatoses eczématiformes) sous formes de micro-vésicules sur peau érythémateuse et prurigineuse (3). C'est également la lésion de la varicelle et d'autres pathologies cutanées infectieuses ou immunologiques (2).

INTRODUCTION

La dermatite atopique ou « eczéma* atopique » est une maladie chronique très fréquente de la peau, elle touche 15 à 20 % des enfants en France. Elle se développe en général chez le nourrisson pour disparaître ensuite dans les cinq premières années de vie. Mais elle peut également persister au-delà de l'enfance et se poursuivre à l'âge adulte ou même survenir pour la première fois dans l'adolescence, et parfois même chez l'adulte ou la personne âgée. Elle désigne les manifestations inflammatoires cutanées chroniques associées à l'atopie, trait héréditaire polygénique touchant près d'un tiers de la population générale par diverses manifestations cliniques dont la dermatite atopique, les rhinites allergiques et l'asthme (1).

Comme beaucoup de maladies chroniques dont le diabète, l'asthme ou les maladies cardiovasculaires, les conséquences de cette affection en termes de morbidité et de qualité de vie sur les patients touchés et leur entourage, sont souvent sévères (9).

L'objectif de la prévention et du traitement de cette affection chronique n'est pas la guérison mais l'amélioration des symptômes (10). En effet, les poussées de dermatite atopique, plus ou moins aiguës, sont entrecoupées de phases de rémission. Il s'agit, à l'aide d'un arsenal d'outils thérapeutiques divers, d'allonger la durée des phases de rémission et de réduire celle des poussées, ou parfois de réduire la sévérité de la maladie.

Après avoir défini le contexte de la maladie, son étiologie et ses caractéristiques, nous explorerons la prise en charge de l'eczéma atopique en termes de prévention et de traitements. Ensuite, il s'agira d'aborder les objectifs de ce travail :

- évaluer la place de deux types de thérapeutiques « alternatives » que sont les probiotiques et la phytothérapie dans l'amélioration de l'affection ;
- évaluer l'influence de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de la dermatite atopique : une manière de rassembler et d'utiliser tous les outils thérapeutiques et tous les professionnels de santé afin d'améliorer les conditions de vie des patients souffrant de cette maladie.

L'éducation thérapeutique est un outil largement utilisé pour d'autres affections chroniques où il a fait ses preuves dans l'amélioration de la morbidité, de la qualité de vie et

du coût de prise en charge. Le coût de prise en charge de la dermatite atopique est difficilement chiffrable car il dépend en grande partie de l'achat de crèmes émollientes et de produits d'hygiène non remboursés mais indispensables à la prise en charge de la maladie. Cependant, il est certain que la réduction du nombre de poussées chroniques inflammatoires, si elle est obtenue notamment lors d'une prise en charge par l'éducation thérapeutique, réduirait au moins le coût de la maladie pour la sécurité sociale qui rembourse les traitements de référence de la dermatite atopique.

1. Dermatite atopique : généralités

1.1 Définitions

1.1.1 Emergence de l'expression « dermatite atopique » : chronologie et étymologie

Le terme « dermatite atopique », découle des longs débats de dermatologues provenant de diverses écoles de pensées dermatologiques durant les deux derniers siècles. (11)

Avant de voir naître le « concept unificateur » de dermatite atopique, les plus grands dermatologues de leur temps se sont réunis de 1880 à 1930 pour débattre des termes eczéma, prurit et lichen. Le mot « eczéma », qui dérive du verbe grec signifiant « sortir en bouillonnant », a presque été supprimé de la terminologie par certains auteurs comme Hyde en 1904 qui « souligne le discrédit tombé sur le mot eczéma, qui n'a plus aucun statut médical » (11). Aujourd'hui, l'eczéma est considéré comme un syndrome correspondant en dermatologie à la réunion d'un groupe de symptômes (et de signes) qui se reproduisent en même temps dans un certain nombre de maladies (1), ce syndrome englobe l'eczéma de contact, la dermatite atopique, et d'autres types d'eczémas. (1)

En 1923, les immunologistes cliniciens Arthur Coca et Robert Cooke inventent le terme d'atopie. Ils décrivent ainsi « un état d'hypersensibilité étrange de la peau et des muqueuses face à des facteurs environnementaux avec une prédisposition familiale » (4). Le mot « atopie » vient du grec *ατοπία* (*α* qui signifie sans et *τοπος* qui signifie lieu, place) et souligne l'étrangeté d'un groupe de maladies comprenant l'asthme, le rhume des foins et les autres rhinites allergiques, l'eczéma ainsi que l'urticaire due aux médicaments et aux aliments. Pour décrire les mécanismes de cette prédisposition génétique à faire des allergies, ils parlent alors d'« atopènes » pour les antigènes responsables de la sensibilité anormale et de « réagines atopiques » pour les anticorps de nature inconnue induits dans l'organisme par les atopènes (2).

Ce n'est qu'en 1933 que Hill et Sulzberger utilisent le terme de dermatite atopique (DA). Ce mot rassemble l'atopie de Coca et Cooke (la théorie allergique des symptômes cutanés et respiratoires) et la dermatite ou l'eczéma « constitutionnel » (eczéma qui semble venir de la constitution du patient, sans eczéma de contact). (2; 12)

1.1.2 Dermatite atopique : eczéma d'une peau atopique

L'eczéma a une signification précise si on lui accorde une définition anatomoclinique (1). C'est une dermatose dont la lésion élémentaire est érythémateuse, micro-vésiculeuse et prurigineuse (3). Cliniquement, au début, il y a un érythème, parfois un œdème*, puis surviennent des vésicules* qui se rompent le plus souvent, laissant de petites exulcérations qui suintent, puis se recouvrent de croûtes. Plus tard, survient la desquamation, et, souvent, en cas de chronicité, la lichenification. Histologiquement, c'est une lésion inflammatoire de la peau, qui se caractérise, dans l'épiderme, par de l'œdème et de la vésiculation spongiotique. Il s'y ajoute des lésions contingentes du derme (1).

Le terme d'atopie a été utilisé pour la première fois par pour décrire « un état d'hypersensibilité étrange de la peau et des muqueuses face à des facteurs environnementaux avec une prédisposition familiale » (4). Depuis son utilisation par Coca et Cooke en 1923, l'atopie se définit actuellement comme une famille qui prédispose de façon héréditaire le système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilité médiées par les immunoglobulines E (IgE) ou « réagines atopiques » vis-à-vis d'antigènes (Ag) communs dans l'alimentation, l'environnement extérieur ou domestique, ou allergènes autrement appelés atopènes (1). L'atopie peut ainsi s'exprimer par des manifestations respiratoires (asthme), ORL (rhinites allergiques), ophtalmologiques (conjonctivites allergiques), digestives (allergies alimentaires) et cutanées (DA) (2; 12).

Alors que Brocq et Jacquet parlaient de neurodermatite disséminée en 1891, Darier d'eczématose en 1909, Besnier de prurigo en 1913, Sulzberger et Wise reprennent en 1933 la théorie immunologique de Coca et Cooke pour définir ces manifestations cutanées inflammatoires complexes longtemps en discussion et parlent pour la première fois de dermatite atopique (4).

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique, anciennement « eczéma constitutionnel* », est une affection inflammatoire chronique survenant sur un terrain atopique caractérisée par des poussées prurigineuses d'eczéma aigu sur fond de xérose cutanée permanente (13). Il s'agit d'une affection multifactorielle associant un terrain génétique particulier et l'action de facteurs environnementaux (4). Pour ceux qui n'étaient pas encore convaincus de la nature « allergique » de la DA, des études cliniques de provocation des lésions cutanées par des atopènes, de même que des études d'éviction bien conduites de

ces mêmes atopènes ont montré de façon formelle le rôle des allergènes de l'environnement dans la genèse des lésions cutanées d'eczéma de la DA (12).

Une révision de la nomenclature a été lancée par les immunoallergologues à l'orée du XXI^e siècle. Ainsi, ils distinguent deux types de DA : une forme extrinsèque qui atteint 80 % des patients avec présence d'IgE spécifiques, et une forme intrinsèque qui atteint 20 % des patients sans présence d'IgE spécifiques et que Wüthrich qualifie aussi de non allergique (14). Les distinctions entre dermatites atopiques extrinsèque et intrinsèque sont analysées par T. Bieber dans le tableau 1 et seront à nouveau développées dans la partie abordant la physiopathologie de la DA. L'étiologie de ces formes intrinsèques pourrait être irritative, neurogène ou auto-immune (1). Cependant, cette nomenclature se basant essentiellement sur le dosage sérique des IgE semble également incomplète au regard de certaines études utilisant de nouvelles méthodes de tests épicutanés appelés *atopy patch tests* (ATP) montrant bien que l'apparition d'eczéma n'est pas due aux IgE mais à l'activité cytotoxique des lymphocytes T (LT) (15).

Tableau 1 : Caractéristiques de la dermatite atopique allergique et non allergique. (T. Bieber)

(14)

Paramètres	Dermatite atopique allergique ou DA extrinsèque	Dermatite atopique non allergique ou DA intrinsèque
Paramètres cliniques		
Manifstation cutanée	Similaire	Similaire
Début de l'eczéma	Précoce (dans l'enfance)	Précoce (dans l'enfance)
Sexe	Pas de prédominance féminine	Prédominance féminine
Fréquence	55 % - 84 % des patients ayant une dermatite atopique	16 % - 45 % des patients ayant une dermatite atopique
Test épicutané	Positif	Négatif
Paramètres dans le sang périphérique		
IgE sérique total	>150 kU/L	<150 kU/L
IgE spécifique	Positif	Négatif
Taux d'éosinophilie sérique	↑	↑
Survie éosinophilique	↑	↑
Expression CD ₁₃₇ d'éosinophiles	↑↑	↑
Protéine éosinophilique cationique dans le sang	↑	↑
Cellules T dans le sang périphérique	Expression HLA-DR similaire	Expression HLA-DR similaire
Cytokines dans le sang périphérique	↑ IL-5 ↑ IL-4 ↑↑ IL-13 ↑ SIL-4R	↑ IL-5 ↑ IL-4 ↑↑ IL-13 ↑↑ SIL-4R
Activation des cellules B	CD23 ₊ cellules B ↑↑	CD23 ₊ cellules B ↑
PBMC stimulés	↑↑ Libération IL-13	↑↑ Libération IL-13
Phénotype monocytaire	↑↑ FcεRI, FcεRII ↑ IL-4Rα ↑ CD4o	↓ FcεRI, FcεRII ↓ IL-4Rα ↓ CD4o
Paramètres dans la peau dendritiques		
Phénotype des cellules dendrites épidermiques	↑↑ FcεRI FcεRI/FcγRII/ratio > 1.5	↑ FcεRI FcεRI/FcγRII/ratio < 1.5
Cytokines dérivées de la peau lésée	↑↑ IL-5, IL-13	↑ IL-5, IL-13

1.1.3 Dermatite atopique : épidémiologie et facteurs l'influençant

Il existe peu d'études épidémiologiques françaises bien menées pour chiffrer la DA en France avec exactitude (12). Cependant, une étude épidémiologique et économique de la DA et de sa prise en charge en France a été réalisée en 2002 avant l'introduction des immunomodulateurs topiques (TIMs) lors de l'étude ElipanelTM à partir d'un interrogatoire mené auprès de 4012 familles (foyers) représentatives de la population française. La sélection des patients atteints de DA s'est réalisée à l'aide d'une définition précise de la DA dérivée des

critères de diagnostic britanniques (United Kingdom Working Party). Les scores de prévalence obtenus, lisibles dans le tableau 2, dépendent des critères retenus (date de la première poussée, date de la dernière poussée, suivi effectué ou non par un médecin). Sur les résultats de la répartition de la prévalence en fonction de l'âge (figure 1), on peut noter que 45 % de la population atteinte de dermatite atopique en France ont plus de 15 ans. Ce chiffre démontre que l'eczéma atopique atteint en France une proportion quasi-équivalente d'adultes et d'enfants de moins de 15 ans ; ce qui vient à l'encontre des sous-estimations qui étaient faites jusqu'à présent concernant les adultes : on note encore dans certains ouvrages que la DA touche de 1 à 3 % des adultes (4).

Tableau 2 : Prévalence de la dermatite atopique en France, étude ElipanelTM, publiée en 2002. Résultats exprimés en pourcentage de la population française. (16)

Critères	Population totale	<15 ans	>15 ans
Type Williams sans restriction ⁽¹⁾	4,96		
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 5 ans	2,81	8,82	1,50
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 5 ans Suivi par médecin	2,11	7,24	0,99
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 12 mois	2,43	7,68	1,29
Début avant 15 ans Dernière poussée datant de moins de 12 mois Suivi par médecin	1,87	6,39	0,89

⁽¹⁾Pas de critère en termes de date de la première poussée, de la dernière poussée ou de suivi médical

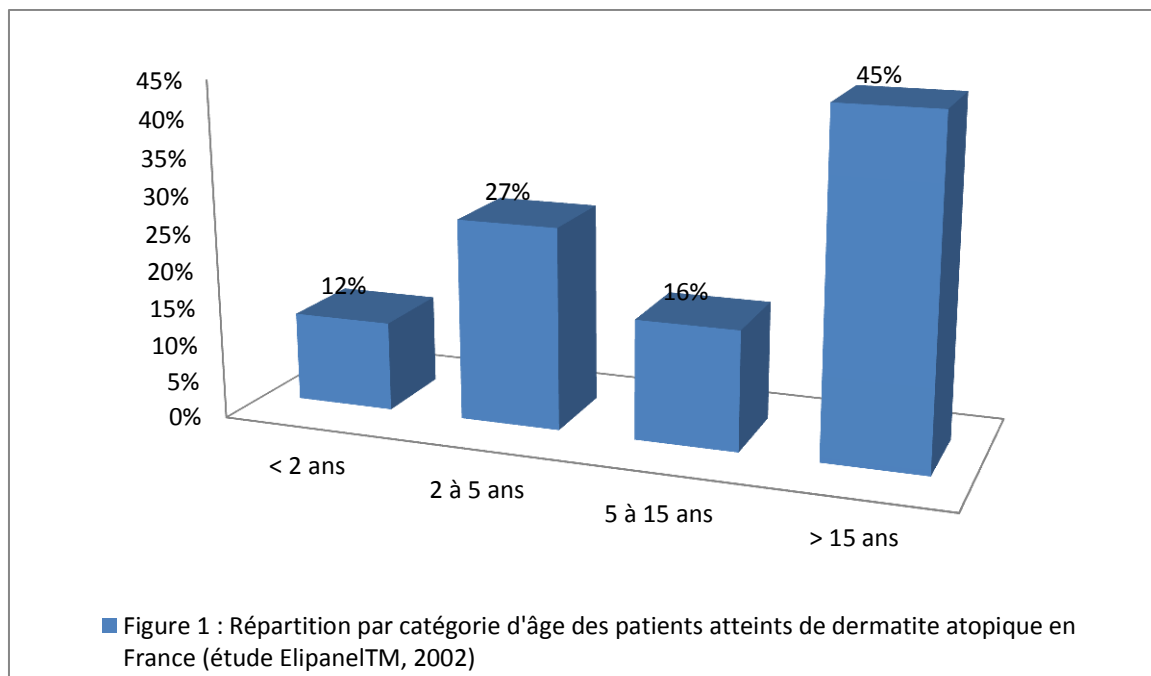


Figure 1 : Répartition par catégorie d'âge des patients atteints de dermatite atopique en France (étude Elipanel™, 2002) (16).

Si on se réfère aux études épidémiologiques menées en Europe, on peut aisément apercevoir une augmentation rapide de prévalence des maladies de la famille atopique, ce qui fait de la DA un véritable problème de santé publique. Selon les études nord-européennes les plus récentes, la prévalence de la DA est passée chez les enfants de 5 % dans les années 60 à 10 à 25 % aujourd'hui (1; 4; 12). Ces données peuvent être interprétées comme reflétant l'influence de l'environnement sur le génotype. Les pays à forte prévalence sont en train de voir celle-ci se stabiliser, ce qui pourrait correspondre à une saturation de l'atteinte de la population génétiquement à risque (1).

Cependant, cette prévalence reste inférieure pour les pays de l'Europe de l'Est, pour la Chine et pour l'Afrique. Cette différence de prévalence est également observée au sein d'un même pays entre régions urbaine et rurale, suggérant une influence environnementale (1) et (4). En effet, les *stimuli* microbiens de l'immunité innée comme le lipopolysaccharide (LPS) présent dans les endotoxines abondantes en milieu rural, auraient un rôle globalement protecteur. L'urbanisation semble avoir des effets inverses. Ceci puis d'autres facteurs liés à un niveau socio-économique élevé comme le mode d'habitat dit « occidental » mieux isolé et donc moins bien ventilé favorisant l'exposition aux atopènes d'intérieur (acariens, animaux

domestiques) ou encore les habitudes alimentaires ou hygiéniques (introduction précoce de trophallergènes, lavage excessif de la peau) ou l'exposition aux irritants (tabac, pollution automobile), sont autant de facteurs de risque qui favorisent la survenue des DA (1; 4).

De même, un facteur génétique est indéniable. En effet, depuis 2006, de nombreuses études ont montré que des mutations des gènes impliqués dans la fonction barrière cutanée pouvaient être à l'origine d'altérations de cette barrière et donc jouer un rôle dans la genèse de la DA extrinsèque (17). En termes d'épidémiologie, 50 à 70 % des patients atteints de DA ont un parent au premier degré atteint de DA, d'asthme ou de rhinite allergique, en comparaison avec 20 à 35 % pour les sujets non atopiques. Dans leur descendance, les patients atteints de DA ont 50 % de leurs enfants atteints de DA et jusqu'à 80 % en cas de mariage entre deux parents atteints de DA (1).

Selon le professeur T. Bieber au congrès mondial de dermatologie pédiatrique en 2004, il semble que la DA intrinsèque ou DA non allergique qui touche 20 % des patients atteints de DA ait, en plus, une prédominance féminine que la DA extrinsèque ou allergique n'a pas (voir tableau 1). En effet, cette DA non médiée par des IgE atteint des femmes à hauteur de 80 à 100 % selon les cohortes étudiées (14).

1.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la DA ne peut être comprise sans parler de son histoire immunologique. Il a d'abord fallu découvrir que c'est l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes Ag qui provoque l'apparition de l'eczéma de la DA. L'effet thérapeutique des immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate) et topiques (tacrolimus, pimécrolimus) conforte bien cette hypothèse (1). Ensuite, on en a déduit que l'eczéma était une réaction d'hypersensibilité retardée.

On parle souvent de l'étiologie de la DA comme étant multifactorielle (4). La DA correspond en fait au développement d'une réponse immunitaire impliquant 3 partenaires (l'Ag, les cellules présentatrices d'Ag du groupe des cellules dendritiques (CD) et les lymphocytes de type T spécifiques) (1) et qui résulte de l'interaction entre :

- Des anomalies constitutionnelles de la barrière cutanée liées à un terrain génétique prédisposant ;

- Une hyperréactivité du système immunitaire ;
- Des facteurs environnementaux et inflammatoires (10) : un individu même sensibilisé développera les lésions d'eczéma en fonction de facteurs psychologiques, physiques, chimiques et alimentaires (1).

1.2.1 Rôle prédisposant de l'altération de la barrière cutanée dans le développement de la dermatite atopique

Les anomalies de la barrière épidermique ont un rôle fondamental dans la genèse de la DA. En effet, de ces anomalies résultent une sécheresse cutanée, qui intervient probablement dans le prurit, et une pénétration des allergènes favorisée ainsi qu'une colonisation microbienne augmentée.

On a pu identifier par séquençage du gène de la filaggrine (FLG) que des mutations de ce gène étaient responsables d'anomalies de la barrière cutanée impliquées dans l'ichtyose vulgaire et la DA. La filaggrine est une protéine intervenant dans l'assemblage des filaments de kératine dans l'épiderme et sa dégradation donne naissance à des molécules hydrophiles qui entrent dans la constitution du facteur d'hydratation naturelle de la peau, ce qui en fait une molécule clef de la fonction barrière de l'épiderme.

Les mutations FLG identifiées sont dites « nulles » ou « inactivatrices » puisqu'elles entraînent une absence de la molécule. On a retrouvé deux mutations spécifiques qui étaient redondantes dans les familles européennes appartenant aux études portant sur la responsabilité des mutations FLG dans le développement de l'ichtyose vulgaire et de la DA. En Asie, la même recherche de ces mutations a conduit à révéler d'autres mutations inactivatrices spécifiques, ce qui prouve que l'altération de la barrière épidermique par la perte de la fonction filaggrine est indépendante des groupes ethniques (17).

Une mutation hétérozygote (un des deux allèles portant une mutation inactivatrice) est retrouvée chez 40 % des DA et chez 10 % de la population générale. Cette mutation explique donc une partie des DA mais pas toutes.

Une étude publiée en 2006 a démontré pour la première fois que les mutations inactivatrices du gène FLG étaient des facteurs de prédisposition majeurs de la DA et de l'asthme développé en association avec celle-ci. Cette étude a également montré que la

prévalence de l'eczéma atopique chez des patients déjà atteints d'ichtyose vulgaire augmentait avec le nombre d'allèles mutés (voir tableau 3) (17).

Tableau 3 : Prévalence d'eczéma atopique chez des patients atteints d'ichtyose vulgaire porteurs ou non des deux mutations inactivatrices spécifiques FLG (17)

Nombre d'allèles mutés	Aucun allèle muté	Patients hétérozygotes : 1 allèle muté	Patients homozygotes : 2 allèles mutés
Prévalence de la DA	nulle	44 %	76 %

Une étude longitudinale de 2007 sur une cohorte de près de 7000 enfants britanniques a montré que l'eczéma était plus précoce et persistait plus longtemps chez les patients souffrant d'une DA associée à des mutations FLG (18).

Une autre étude sur des modèles souris a montré que d'autres gènes codant pour d'autres protéines essentielles à la fonction barrière cutanée, lorsqu'ils subissent une mutation inactivatrice, n'empêchent pas l'épiderme de remplir sa fonction de barrière, entraînant la surexpression d'un autre gène pour combler l'inexpression du gène muté (17). Les mutations du gène FLG sont donc particulières et ne sauraient suffire pour généraliser.

Les anomalies de la fonction barrière de l'épiderme, notamment provoquées par les mutations du gène FLG, et présentes chez un grand nombre de patients atteints d'eczéma atopique, justifient pleinement l'utilisation d'émollients cutanés pour éviter la xérose et les démangeaisons. Même si l'altération de la fonction barrière cutanée n'est pas toujours due à une mutation du gène filaggrine, les laboratoires Pierre Fabre ont choisi d'incorporer une aide à la synthèse de la filaggrine dans tous les produits de la gamme A-DERMA, destinée aux patients atteints de DA. Leurs chercheurs ont élaboré un nouvel élément breveté sous le nom de Filaxérine® contenant de l'acide 10 hydroxydécénoïque (10 HDA) associé aux acides gras essentiels ω -6 de l'huile d'onagre (déjà présents à l'origine dans la formulation de cette gamme). La 10-DHA permet d'activer la synthèse de la filaggrine tandis que les ω -6 induisent l'expression des kératines K10, améliorant ainsi la différenciation protéique de l'épiderme mise en difficulté chez certains patients atteints de DA dont le gène de la filaggrine a été muté (19).

1.2.2 Facteurs immunologiques

Dans l'organisme, on classe l'orientation des réponses immunitaires en fonction du type de cytokines sécrétées :

- Le profil Th1 ou la réponse immune cellulaire : cette réponse, qui fait intervenir des cellules présentatrices d'Ag (les cellules de Langerhans dans la peau) et les LT, s'oriente vers des réactions cytotoxiques et d'inflammation cellulaire. L'activation des LT entraîne la sécrétion d'IL-2 et d'IFN- γ ainsi que la transformation de certaines sous-populations de LT en lymphocytes « tueurs » et la production d'Ac aux propriétés toxiques in fine contre les microbes et les cellules.
- Le profil Th2 ou la réponse immune humorale : cette réponse, qui met en jeu les LB et les LT, s'oriente vers la production d'Ac non toxiques pour les cellules, dont les IgE (provoquant des sensibilisations allergiques), et les réactions d'inflammation vasculaire. Les LT activés sécrètent des interleukines de type IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 qui induisent une réponse à IgE et un recrutement éosinophilique.
- Le profil Th3 : la réponse s'oriente vers les phénomènes de régulation et de tolérance. (2; 8)

La lésion d'eczéma correspond à une réaction d'hypersensibilité (HS) retardée (encore dénommée immunité cellulaire) et l'hyper-IgE observée chez la majorité des patients atopiques est habituellement responsable de manifestations d'HS immédiate (immunité humorale). La présence d'un taux élevé d'IgE sériques pourrait expliquer les troubles vasomoteurs et l'urticaire (par la voie de l'inflammation vasculaire – profil Th2) mais en aucun cas l'eczéma (inflammation cellulaire, réactions cytotoxiques). Il y a donc bien un équilibre entre profils immunologiques Th1 et Th2 dans la DA. Et on ne peut en rien parler de DA comme une maladie allergique IgE.

Indépendamment, comme le montrent les différentes études effectuées sur les *Atopy Patch Tests* (APT) – dont le fonctionnement est abordé au paragraphe 1.2.3. –, la participation des IgE n'est pas indispensable dans la survenue des lésions cutanées de la DA. En effet, l'apparition des lésions d'eczéma n'est pas due aux IgE mais bien à l'activité cytotoxique des LT, aboutissant à l'apoptose des kératinocytes (15).

1.2.3 Dermatite atopique extrinsèque et dermatite atopique intrinsèque : antigènes responsables

Les maladies allergiques à IgE comme les rhinites ou les conjonctivites allergiques sont liées à la dégranulation des mastocytes recouverts d'IgE spécifiques lors de l'exposition à l'allergène. Les *prick-tests* à différents allergènes sont rendus positifs sur les patients concernés par ces maladies allergiques puisqu'ils déterminent les phénomènes allergiques IgE-dépendants.

La DA extrinsèque (ou allergique) s'apparente plutôt à la maladie asthmatique, caractérisée par l'infiltration des bronches par des LT spécifiques. De même, l'infiltration de la peau par des LT caractérise les lésions d'eczéma de la DA. Cependant, la DA se développe sur un terrain atopique (hyper-IgE, IgE spécifiques à de nombreux allergènes respirés (pneumallergènes) et ingérés (trophallergènes)) et est donc souvent associée à des maladies allergiques IgE. Ainsi, les patients atteints de DA extrinsèque ont des *prick-tests* parfois positifs à différents allergènes même si ces allergènes n'ont pas de rôle dans le déclenchement de la DA (20).

Les APT consistent en l'application sur la peau d'allergènes protéiques intacts dans le but d'induire des lésions d'eczéma en 24 à 72 heures. Ces test épicutanés ont été récemment développés avec les aéroallergènes et les allergènes alimentaires pour le diagnostic allergologique des manifestations retardées de la DA extrinsèque (15). Ils ont permis de comprendre les raisons pour lesquelles la DA est permanente chez les patients sensibilisés aux allergènes perannuels (dermatophagoïdes de la poussière de maison – DerP –, allergènes des moisissures, allergènes d'animaux domestiques) et est saisonnière chez certains patients sensibilisés aux allergènes saisonniers (pollens) (1). En effet, il est maintenant certain que l'exposition des atopiques à ces allergènes protéiques aggrave ou entretienne la DA. Le tableau 4 montre que les résultats des APT sont plus spécifiques que ceux des *prick-tests* et des dosages sériques d'IgE spécifiques. En effet, les APT induisent une réaction dont le mécanisme physiopathologique est similaire à celui de la DA. De plus, les *prick-tests* ainsi que les dosages sériques d'IgE spécifiques sont plus sensibles que les APT mais n'évaluent pas la composante cellulaire de la réponse immunitaire dans la DA (15).

Tableau 4 : Sensibilité et spécificité des *atopy patch tests* (APT), des *prick-tests* et des IgE spécifiques, rapportées à l'histoire clinique de 253 patients porteurs de DA. Les allergènes étudiés sont les dermatophagoïdes de poussières de maison (DerP.), les poils de chat, et les pollens de graminées. (15)

Test	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Prick-tests	69-82	44-52
IgE spécifiques	65-94	42-64
APT	42-56	69-92

Les Ag de la DA extrinsèque (pneumallergènes – en contact permanent avec la peau – et trophallergènes – allergènes alimentaires) sont des protéines de plusieurs milliers de Daltons qui ne sont capables de pénétrer dans les couches superficielles de l'épiderme que grâce à l'altération de la barrière cutanée. Parfois, en plus d'une DA, certains patients présentent de l'eczéma allergique de contact en réaction à des haptènes qui, elles, sont des molécules de faible poids moléculaire et diffusent ainsi très facilement à travers l'épiderme. Cette sensibilité à des haptènes devra être systématiquement recherchée pour entraîner leur éviction chez des patients dont l'état ne s'améliore pas sous traitement local bien conduit (20).

Les DA dites « intrinsèques » (ou non allergiques) sont associées à la présence d'autoanticorps (et probablement de LT autoréactifs) dirigés contre des Ag épidermiques, en particulier des kératinocytes. Ces DA correspondraient à des maladies auto-immunes et seraient fréquemment en cause chez l'adulte, et principalement chez les femmes (1; 20). Les tests épicutanés sont négatifs pour ces patients.

Ces deux formes de DA sont ici clairement différentes mais la réalité montre que des formes intermédiaires existent tant chez l'enfant que chez l'adulte. Il est en effet possible qu'un enfant porteur d'eczéma atopique évolue d'une DA extrinsèque à une DA intrinsèque par immunisation vis-à-vis des constituants de l'épiderme après de longues années d'évolution de sa maladie inflammatoire (20).

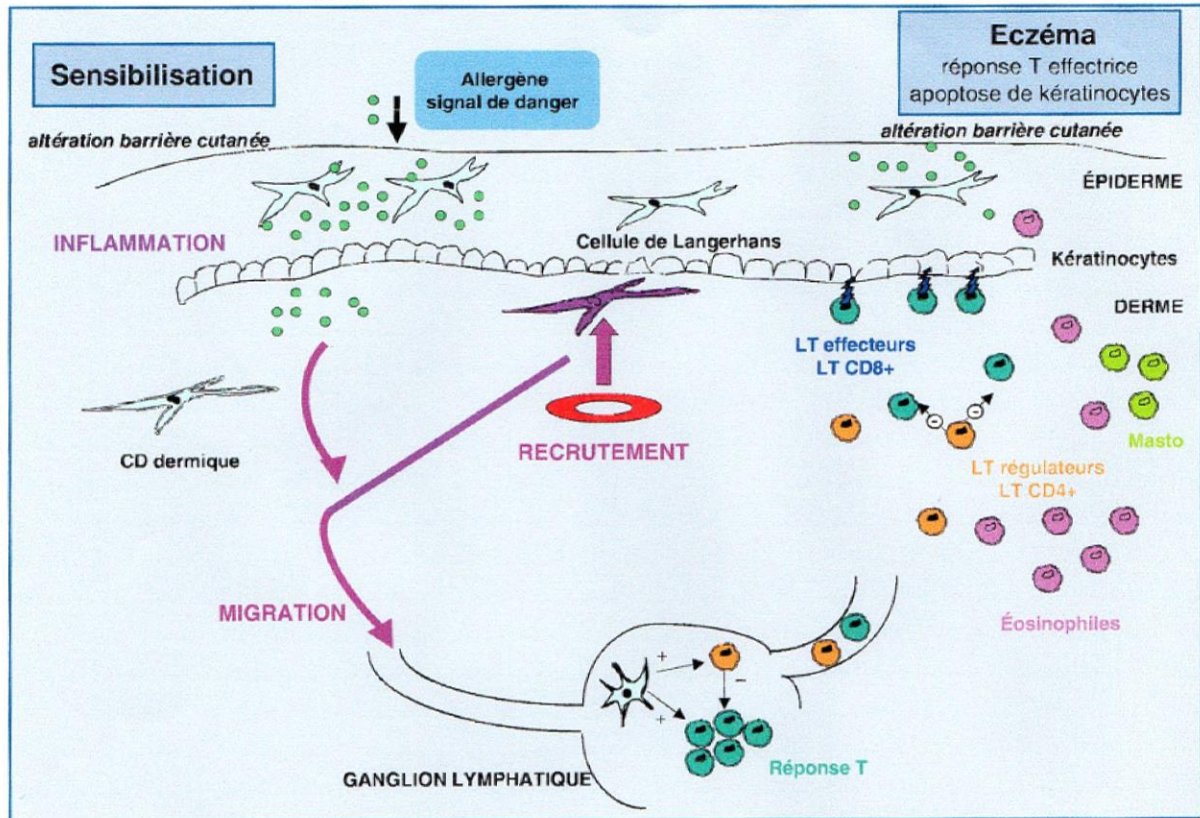
1.2.4 Schéma physiopathologique de la dermatite atopique extrinsèque

Les mécanismes physiopathologiques de la DA extrinsèque impliquent des Ag, soient ici des pneumallergènes, des CD, soient dans l'épiderme des cellules de Langerhans – CL–, et des LT spécifiques.

On définit actuellement la DA comme une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement afin de décrire par étapes son évolution chez un individu donné.

Comme chaque réaction immunitaire due aux LT spécifiques d'Ag, la réaction inflammatoire de la DA comporte trois phases visibles en figure 2 :

- Une phase de sensibilisation, asymptomatique, qui peut durer des mois ou des années. Elle se produit chez des sujets génétiquement prédisposés ;
- Une phase d'expression de l'eczéma qui se produit chaque fois que le patient est en contact cutané avec les allergènes auxquels il est sensibilisé ;
- Une phase de résolution de l'inflammation par la mise en jeu de mécanismes régulateurs/suppresseurs (1; 20).



Phase de sensibilisation. Pénétration des allergènes l'environnement au niveau cutané et muqueux (respiratoire, digestif) (étape 1), prise en charge des protéines allergéniques par les CD des épithéliums cutanéomuqueux (étape 2), migration des CD dans les ganglions lymphatiques drainants (étape 3), présentation des peptides d'allergènes aux LT (étape 4), expansion clonale des LT spécifiques d'allergènes, émigration des LT effecteurs/mémoires des ganglions dans le canal thoracique puis dans le sang (étape 5), LT effecteurs/mémoires dans les tissus muqueux et dans le derme (étape 6).

Phase d'expression de l'eczéma. Pénétration des allergènes, par rapport auxquels l'organisme est déjà sensibilisé, prise en charge par les CL de l'épiderme, migration des CL dans le derme et activation des LT CD4+ et CD8+ spécifiques (étape 7), production de cytokines de type 2 et de type 1, capables d'activer notamment les kératinocytes et les cellules endothéliales (étape 8), production de cytokines inflammatoires et de chimiokines assurant le recrutement des leucocytes du sang au derme puis à l'épiderme où les kératinocytes subissent une intense apoptose (par les agents du sang par l'intermédiaire déterminant des LT CD8+) (étape 9).

Phase de résolution des lésions. Encore mal comprise et donc non représentée sur le schéma.

Figure 2 : Physiopathologie schématique de la DA, reproduite de (1).

1.2.4.1 Phase de sensibilisation

Cette phase aboutit à la génération de LT spécifiques d'allergènes se retrouvant au niveau cutané. La sensibilisation s'effectue majoritairement dans la petite enfance par pénétration des allergènes de l'environnement au niveau cutané et muqueux (respiratoire et digestif).

Pénétration des allergènes de l'environnement

La pénétration des allergènes au niveau cutané est favorisée par les anomalies de la barrière épidermique caractéristiques des patients atopiques (xérose cutanée, film hydrolipidique naturel protecteur vacant permettant un contact des molécules de l'environnement avec la couche cornée) mais aussi par les propriétés enzymatiques des allergènes (les cibles moléculaires des DerP, allergènes de la poussière de maison, sont des protéines responsables de l'adhésion des cellules épithéliales). Les allergènes sont ensuite pris en charge par les CD cutanées.

La pénétration des allergènes peut s'effectuer également par inhalation (aéroallergènes) ou ingestion (allergènes alimentaires). L'allergène est alors pris en charge par les CD présentatrices d'Ag des muqueuses respiratoires ou des muqueuses digestives.

Dans les épithéliums cutanéomuqueux, la prise en charge des allergènes est facilitée par les IgE spécifiques présents sur la membrane des CD.

Il reste toujours à savoir si la pénétration d'allergènes au niveau cutané est suffisante à la sensibilisation d'un nourrisson porteur de DA ou si la pénétration dans les autres épithéliums de revêtement (muqueuses digestive ou respiratoire) est également indispensable à celle-ci. (1)

Prise en charge des allergènes

Lorsque les allergènes pénètrent les couches superficielles de l'épiderme, ils sont internalisés par les CL épidermiques et les CD dermiques et délivrent alors un « signal de danger » responsable de la maturation et de l'activation des CD.

Chez tous les patients atopiques, les CD des épithéliums de revêtement possèdent sur leur membrane des récepteurs pour les IgE, ce qui facilite la prise en charge des allergènes ayant atteint l'épithélium.

Au niveau des CL cutanés, il existe trois types différents de molécules capables de fixer les Fc des IgE, dont FcεRI. Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules Fc des IgE, ce qui aboutit à deux phénomènes : l'internalisation des allergènes et l'activation puis la migration des CL vers les ganglions lymphatiques drainants. L'activation induite par le pontage des FcεR provoque la production de cytokines inflammatoires (IL-1,6 et 8 et TNF-α). (1)

Activation des lymphocytes T précurseurs spécifiques d'Ag

L'allergène est ensuite dégradé en peptides dans les compartiments cellulaires associés aux voies de biosynthèse des molécules du CMH de classe I et de classe II. Puis suit l'émigration des CL de l'épiderme ou des muqueuses vers les ganglions drainants correspondants. Les peptides sont présentés aux LT, ce qui entraîne l'activation et la prolifération des LT CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques. Ces LT effecteurs et mémoires quittent le ganglion pour se retrouver dans la circulation générale. Leur migration préférentielle dans les tissus cutanés peut s'expliquer par l'expression des Ag CLA à leur surface autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques (1; 20).

1.2.4.2 Phase d'expression de l'eczéma

Les lésions d'eczéma sont induites par contact ultérieur avec les allergènes en cause, une fois que l'individu a été sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse.

Un allergène – par lequel l'individu donné a déjà été sensibilisé – qui pénètre les couches superficielles de l'épiderme est ainsi pris en charge par les CL, ceci étant bien sûr favorisé par l'existence d'IgE spécifiques sur la membrane des CL. La prise en charge aboutit à l'activation des CL, à l'apprêtement des protéines allergéniques et à l'expression des peptides d'allergènes dans les niches « présentoirs » des molécules du CMH de classe II et de classe I. Les CL migrent dans le derme où elles sont capables de présenter les peptides aux LT spécifiques. Il est maintenant envisageable que les allergènes ou leurs peptides dérivés puissent être pris en charge par les kératinocytes alors capables d'exprimer les motifs antigéniques sur les molécules du CMH de classe I à leur surface (1; 20).

On recherche encore la nature exacte des LT responsables des lésions d'eczéma. L'inflammation épidermique visible chez les patients porteurs de DA ne se produit qu'après la première phase d'activation de LT CD4 spécifiques d'allergènes au niveau du derme et de l'épiderme. Les LT spécifiques d'allergènes retrouvés dans le sang sont majoritairement des LT CD4 de type 2 (Th2), produisant de l'IL-4 et de l'IL-5. La production d'IL-4 serait responsable de l'hyper-IgE caractéristique des patients atopiques puisque l'IL-4 est le facteur

principal de commutation isotypique IgG vers IgE. La production d'IL-5 serait responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles.

Pour autant, les études cinétiques de production de cytokines au cours du développement des réactions d'eczéma ont montré que la physiopathologie de l'activation lymphocytaire T ne pouvait pas se résumer à une activation des LTh2. Si 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT recrutés sont de type 2 (Th2), dès 48 heures les LT Th1 infiltrent la peau et produisent des cytokines de type 1 (IFN- γ , IL-2) ou des cytokines partagées par les deux types 1 et 2, produites par ce qu'on appelle les LT de type 0 (Th0) (1; 20). En transposant l'analyse des modèles animaux de DA au modèle humain de DA, on peut s'attendre à ce que les LT CD8⁺ (et non pas les LT CD4) soient indispensables à l'initiation des lésions en induisant l'apoptose des kératinocytes et le recrutement des LT CD4⁺ Th1 et Th2 (1).

La prise en charge des allergènes induit certes l'activation des LT mais aussi celle d'autres types cellulaires, dont les kératinocytes et les cellules endothéliales. Ce phénomène entraîne la production d'autres cytokines inflammatoires et de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages,...) du sang vers la peau. Les kératinocytes apparaissent comme la cible principale de la réponse inflammatoire avec induction précoce et massive d'apoptose, aboutissant à leur séparation et à l'apparition de la spongiose* (1).

1.2.4.3 Régulation de l'inflammation cutanée

Le fait qu'il existe des phases de poussées d'eczéma et des phases de rémission chez les patients porteurs de DA montre qu'il existe des mécanismes de régulation de l'inflammation. Encore aujourd'hui, ils restent mal connus mais deux hypothèses sont proposées :

- L'équilibre Th1/Th2. En effet, on présume que les cytokines produites par les LT CD4 Th1 s'opposent à l'activation des LT CD4 Th2 et *vice-versa*. Grâce à des travaux menés chez le nourrisson montrant un biais Th2 plusieurs mois avant le déclenchement d'une DA, on estime qu'à l'origine du développement d'une DA, il existerait un déséquilibre de LT spécifiques de types 1 et 2 au profit des cytokines de type 2. Il suffirait donc de provoquer l'activation de

LTh1 afin de produire des IFN- γ , molécule inhibitrice de l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2 (20) ;

- La régulation négative par des sous-populations de LT à activité régulatrice/suppressive. Les LT régulateurs comprennent plusieurs sous-types parmi lesquels on distingue les LTh3 et LTr1 (LT régulateurs de type 1) respectivement producteurs de cytokines suppressives TGF- β et IL-10, les cellules NKT et les LT CD4+CD25+. Au niveau de la circulation générale, le nombre de LT régulateurs ne semble pas diminué chez les patients porteurs de DA ; par contre, au niveau lésionnel, il existerait notamment un déficit en LT CD4+CD25+ qui pourrait expliquer la pérennité des lésions (1; 20).

La compréhension des travaux effectués sur les origines immunologiques de la DA pourrait permettre d'élaborer de nouveaux traitements reposant non plus sur le blocage de la réponse inflammatoire mais sur la stimulation des mécanismes de régulation/suppression naturelle : activation des LT de type 1 producteurs d'IFN- γ chez le nourrisson, aide à l'accès des LT régulateurs sur le terrain lésionnel cutané pour entraîner des rémissions plus longues par exemple.

1.3 Aspect clinique et diagnostic de la dermatite atopique

1.3.1 Evolution clinique de la dermatite atopique

Le tableau clinique varie selon l'âge du patient.

1.3.1.1 Phase infantile (jusqu'à 2 ans)

La DA débute généralement à l'âge de 3 mois, mais parfois dès le premier mois. La topographie et l'étendue des lésions varient selon la gravité de la maladie mais aussi d'une poussée à l'autre. Il s'agit habituellement, au début, d'une atteinte approximativement symétrique des convexités des membres (image 1), d'une atteinte des convexités du visage (front, joues, menton) avec un respect assez net de la région médiofaciale (image 2), en particulier de la pointe du nez. Les lésions du tronc s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches. L'atteinte des plis est encore rare mais est parfois constatée. Au niveau du

cuir chevelu, dans la première année de certains nourrissons, on peut observer une atteinte initialement « séborrhéique », comportant des squames jaunâtres, grasses. La xérose cutanée n'est toujours pas au premier plan.

La peau devient plus sèche à partir de la deuxième année en général, et ceci de façon plus constante. Les lésions aiguës sont érythémato-suintantes puis croûteuses, et souvent impétiginisées. Les lésions sont souvent mal limitées, ce qui doit logiquement les distinguer de lésions de psoriasis. Pourtant, les lésions plus chroniques peuvent prendre un aspect nummulaire (bien limité en pièce de monnaie) au tronc chez le nourrisson, et atteignent souvent le mamelon et le dos. Dans les formes mineures ou en période de rémission, les lésions sont peu inflammatoires et ressenties à la palpation comme de la rugosité au niveau des convexités (1; 4).



Image 1 : Atteinte très inflammatoire et suintante avec respect médiofacial (3)



Image 2 : Atteinte prurigineuse des convexités (3)

Le prurit, qui est un des critères diagnostiques de la DA mais surtout le symptôme le plus mal vécu par les patients (3), est souvent net chez le nourrisson et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. Il se manifeste d'abord par des mouvements évocateurs dès le deuxième mois (frottement des joues contre les draps et les vêtements, agitation et trémoussement des membres et du tronc), puis par du grattage, provoquant des stries érythémateuses ou sanglantes dès que le nourrisson est déshabillé (lésions de prurigo) (1; 4).

Chez l'enfant caucasien, les lichenifications n'apparaissent qu'après 24 mois, tandis que chez l'enfant noir et asiatique elles peuvent apparaître entre 12 et 24 mois (image 3) (3).



Image 3 : DA chez un enfant noir (4)

1.3.1.2 Chez l'enfant (après 2 ans)

Les lésions d'eczéma sont localisées aux plis (cou, genoux – image 4 –, coudes – image 5 –, plis rétro- et sous-auriculaires) et sur des « zones bastion » (mains et poignets, chevilles, mamelons, rhagades sous-auriculaires). Certaines poussées de DA se limitent à l'une de ces zones, d'autres touchent l'ensemble du corps ou presque. Les poussées saisonnières sont plus fréquentes en automne et en hiver (1; 4).

La lichenification prédomine sur l'érythème et l'œdème, la peau s'épaississant lorsque la DA passe à la chronicité. La sécheresse cutanée est un élément plus constant que chez le nourrisson, est souvent associée à une ichtyose vulgaire, et s'améliore en été alors qu'elle nécessite des soins émollients assidus tout l'hiver (1; 4).



Image 4 : Eczéma d'un creux poplité (4)



Image 5 : Eczéma du pli du coude (4)

1.3.1.3 Chez l'adolescent et l'adulte

Chez les rares enfants chez qui la DA reste persistante à l'adolescence et/ou à l'âge adulte, on constate, à l'adolescence, une recrudescence des lésions d'eczéma qui semble être liée à l'arrivée de conflits psychoaffectifs et à un stress plus intense. Le début de l'affection est également parfois situé à cette période adolescente ; dans ce cas, les critères anamnestiques de la période infantile sont pris comme référence pour pouvoir l'affirmer.

Lorsque le début de l'affection est suspecté à l'âge adulte, même si cela n'a rien d'exceptionnel, on effectuera des examens complémentaires pour éviter un diagnostic différentiel (gale, eczéma de contact, réaction à des allergènes ingérés comme le nickel, dermatite à la progestérone ou aux œstrogènes, dermatite herpétiforme...). Le début de l'affection après 60 ans est possible.

La peau est souvent atteinte de façon diffuse, avec lichenification des plis de flexion, hyperpigmentation. Les zones découvertes sont particulièrement atteintes (visage, cou, dessus des mains). Le prurit est intense. Les formes graves peuvent se manifester sous un aspect érythrodermique, ou sous forme de prurigo lichénifié.

Des aspects nummulaires peuvent coexister. Un aspect particulier est « la dermatite de la tête et du cou » qui fait rechercher une aggravation par des allergènes aéroportés et/ou une sensibilisation aux levures du genre *Malassezia* (1; 4).

1.3.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel évolue également en fonction de l'âge des patients.

Chez le nourrisson, la notion de chronicité et d'évolution à rechute n'est pas toujours encore très simple à observer ; les diagnostics différentiels les plus fréquents sont la gale et l'acropustulose infantile*, l'histiocytose langerhansienne*, la dermatite séborrhéique du nourrisson* et le psoriasis. Lors de la découverte d'une dermatose de type « eczématiforme », le médecin effectue un examen physique complet. Une biopsie sera effectuée en cas de doute, en particulier pour éliminer une histiocytose langerhansienne souvent diagnostiquée avec retard (lésions proches de celles de la gale). De plus, il existe un grand nombre de syndromes génétiques pouvant être associés à une DA (ichtyose vulgaire, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Netherton – à évoquer devant toute DA sévère avec retard de croissance et polyallergies du nourrisson –, etc... (21)), qui impliquent des examens complémentaires immunologiques dans certains cas (1).

Chez l'enfant de plus de deux ans, le diagnostic différentiel est plus restreint grâce à la notion de chronicité avec évolution à rechutes qui est souvent mieux établie. Pendant cette période précédant l'adolescence, on aura parfois difficulté à distinguer la DA d'inflammations cutanées localisées comme une dermatite péri-orale, une dermatite plantaire juvénile ou une

dyshidrose. La biopsie ou des tests allergologiques de contact seront parfois envisagés par le médecin pour éliminer la possibilité d'un psoriasis (qui peut être consécutif ou concomitant chez plus de 16 % des patients) ou d'un eczéma de contact (même si, chez certains patients porteurs de DA, il existe une hypersensibilité à certaines haptènes provoquant un eczéma de contact en plus de l'hypersensibilité retardée à des allergènes spécifiques) (1).

A l'âge adulte, le principal diagnostic différentiel est un lymphome cutané T, confirmé par une biopsie, qui est responsable d'un aspect eczématiforme, ou d'une simple érythrodermie et d'un prurit (4).

Le diagnostic différentiel présent à tous les âges reste le psoriasis dont les lésions, normalement bien limitées et squameuses contrairement à celles généralement observées chez un porteur de DA, peuvent être parfois atypiques et difficilement identifiables (4).

1.3.3 Diagnostic de la dermatite atopique

1.3.3.1 Grilles de critères diagnostiques

L'étude du diagnostic différentiel de la DA montre bien à quel point il peut être parfois compliqué pour le médecin de diagnostiquer un exéma atopique chez un patient. Bien qu'il existe des méthodes diagnostiques comme la biopsie, le diagnostic essentiel de la DA est clinique. Etant donné la notion de poussées/rémission et le polymorphisme lésionnel (de l'érythème aigu à la lichenification chronique) chez les patients atteints de DA, il a été nécessaire de créer des grilles de critères diagnostiques précises. Celles-ci permettent de rassembler la plupart des caractéristiques cliniques présentes chez un individu porteur de DA (16).

Les critères de Hanifin et Rajka (tableau 5) permettent de retenir le diagnostic de DA lorsqu'est retrouvée chez l'individu l'association d'au moins trois critères majeurs et trois critères mineurs parmi la liste des critères de la grille (4).

Tableau 5 : Critères diagnostiques de Hanifin et Rajka, 1979 (16)

Le diagnostic de DA est retenu devant l'association d'au moins 3 critères majeurs et de 3 critères mineurs parmi les 2 listes suivantes :

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> • Prurit • Topographie et aspect suggestifs⁽¹⁾ • Evolution chronique ou à rechute chronique • Antécédents personnels ou familiaux d'atopie*⁽²⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • Xérose* • Ichtyose / Hyperlinéarité des paumes / Kératose pilaire • Positivité des prick-tests⁽³⁾ • Elévation des IgE sériques • Début précoce • Tendance aux infections cutanées /déficit de l'immunité cellulaire • Eczéma des mamelons • Chéilite* • Conjonctivite récidivante • Pli sous-orbitaire de Dennie-Morgan • Kératocône* • Cataracte antérieure sous-capsulaire • Pigmentation orbitaire • Pâleur/érythème du visage • Pityriasis alba* • Plis cervicaux antérieurs • Prurit* à la sueur • Intolérance à la laine et aux solvants des lipides • Accentuation périfolliculaire • Intolérance alimentaire • Déclenchement par des facteurs émotionnels ou de l'environnement • Dermographisme blanc/blanchiment retardé

⁽¹⁾Par topographie et aspect suggestifs, H. et R. entendent : Lichenification des plis de flexion chez l'adulte, atteinte du visage et des faces d'extension des membres chez les nourrissons et les enfants

⁽²⁾Atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

⁽³⁾Prick-test : test épicutané d'hypersensibilité immédiate

Devant la complexité des critères de la grille d'Hanifin et Rajka proposée en 1979, le UKWP (United Kingdom Working Party) a suggéré des critères diagnostiques simplifiés (tableau 6) en 1994. Le diagnostic de DA y est retenu devant la présence d'un prurit associé à 3 items parmi les 5 proposés dans la liste (4).

Tableau 6 : Critères de diagnostic de l'*United Kingdom Working Party*, 1994 (16)

Critère obligatoire	Au moins 3 des critères ci-dessous
Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents personnels de dermatite de plis de flexion et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans. • Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédent de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans). • Antécédent de peau sèche généralisée au cours de la dernière année. • Eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans. • Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez l'enfant de plus de 4 ans uniquement).

Ces critères ont acquis depuis une validité internationale et trans-ethnique en une dizaine d'années. Pour autant, il existe deux problèmes redondants : les âges extrêmes et la variabilité des signes en fonction de l'origine ethnique et géographique des individus. Ainsi, de façon à résoudre un des deux biais, une étude de 2001 effectuée sur l'application des critères de UKWP sur des nourrissons écossais a montré que l'atteinte des zones de flexion (pli des coudes, des genoux, du cou) était aussi fréquente que celle, mieux connue, des faces d'extension des membres et des joues chez le nourrisson. Les critères ont donc été révisés pour le nourrisson en 2004 par Taïeb et Boralevi (tableau 7) (16).

Tableau 7 : Critères de définition de la dermatite atopique du nourrisson, adaptation des critères de l'*United Kingdom Working Party* (Taïeb et Boralevi, 2004) (16)

Critère obligatoire	Au moins 3 des critères ci-dessous
Affection cutanée prurigineuse récurrente, durant depuis plus de 3 semaines	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte cutanée céphalique, épargnant la zone péribuccale, nasale et orbitaire. • Atteinte pure des zones d'extension ou mixte (dermites des zones d'extension ou de flexion). • Absence d'atteinte sur l'aire des langes. • Xérose diffuse. • Dermite des mains. • Réactions cutanées aux aliments ingérés. • Antécédents de maladie atopique au premier degré (DA, asthme ou rhinite allergique).

Concernant le deuxième problème lié à l'origine ethnique, on a remarqué des marqueurs « ethniques » spécifiques : lésions type « papier de verre » correspondant sans doute chez les asiatiques à la lichenification* des caucasiens, peau huileuse (oily skin), érythème palmaire, fissure des talons... On en déduit facilement que, si le prurit est semblable indépendamment des ethnies, certains marqueurs resteraient spécifiques et pourraient compléter les critères diagnostiques de 1994 (16).

1.3.3.2 Diagnostics complémentaires

En nous intéressant à la différence entre la DA extrinsèque et la DA intrinsèque, nous avons pu constater que seuls les APT parmi les tests épicutanés effectués par rapport à des allergènes spécifiques, en démontrant une hypersensibilité de contact retardé, démontraient la présence d'une DA de façon spécifique tandis que le dosage des IgE sériques ainsi que les *prick-tests* effectués par rapport aux mêmes allergènes, ne montraient qu'une sensibilité à ces allergènes. Ces tests ne peuvent pas être à eux seuls un diagnostic biologique de la DA mais peuvent être utilisés dans le but de préserver le patient de certains allergènes.

Certaines protéines relarguées dans la circulation par les diverses cellules impliquées dans l'inflammation cutanée pourraient être des marqueurs solubles de la gravité de la DA : cytokines, leucotriènes, protéines des granules des polynucléaires et des mastocytes, molécules d'adhérence. Jusqu'à présent, aucune des mesures de ces marqueurs n'a sa place en diagnostic de routine. (1)

1.3.4 Gravité, évolution et complications

1.3.4.1 Gravité de la dermatite atopique

En général, un novice aurait tendance à considérer une DA grave si elle est étendue. En réalité, il faut prendre en compte d'autres paramètres qui peuvent augmenter sa gravité : l'association à un déficit immunitaire, à une atteinte respiratoire mais plus généralement lorsque le patient ou ses parents décrivent un retentissement important sur la qualité de vie (4). L'association d'atteinte respiratoire sous forme d'asthme (toux sèche nocturne, gêne respiratoire avec sifflement expiratoire – wheezing – au froid, à l'effort, au rire ou lors

d'épisodes infectieux ORL ou respiratoires) est un bon exemple. En effet, lorsqu'elle coexiste avec la DA, elle devient même parfois plus gênante que l'eczéma de la DA. En sachant que 40 % des nourrissons atteints de DA ayant un parent au premier degré atteint de DA, d'asthme ou de rhinites, risquent de développer un asthme (1), il devient évident qu'il faut prendre en compte cette atteinte respiratoire dans la prise en charge globale de ces enfants atopiques.

Cependant, avant de chercher une augmentation de la gravité par l'association d'autres symptômes, il a fallu mesurer le plus fidèlement possible la sévérité de la DA. C'est pourquoi des scores de gravité cliniques propres à la DA ont été élaborés. Le SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) est le plus connu, le plus validé et le plus utilisé, notamment dans la plupart des publications sur la DA (Annexe 1). Elaboré en 1990 par l'*European Task Force*, un groupe d'experts de la DA sous l'initiative des professeurs Stalder et Taïeb, il intègre à la fois des données d'examen clinique quant à l'intensité et l'étendue, et des données anamnestiques (évaluation du prurit et de l'insomnie) (16).

Il se compose de trois notations :

A : l'étendue de la zone atteinte par l'eczéma. Elle est mesurée grâce à la règle des 9, proposée par Rajka et Langeland en 1989, dont le premier critère consistait à rendre compte du pourcentage d'atteinte corporelle. L'ensemble de la surface corporelle atteint ainsi 100 %, le chiffre retenu est ainsi entre 0 et 100.

B : l'intensité des signes sur la peau atteinte par l'eczéma et l'intensité de la sécheresse de la peau non atteinte par l'eczéma. Les signes de l'inflammation évalués sur la peau atteinte sont l'érythème (la rougeur), l'œdème (gonflement), le suintement associé ou non à des croûtes (évacuation de l'œdème), les excoriations (traces de grattage), la lichenification (épaississement). Chaque signe est coté entre 0 et 3, la sécheresse s'y ajoute, également notée entre 0 et 3.

C : l'importance des perturbations causées par l'eczéma (ressenti du patient par rapport au prurit et aux troubles du sommeil) pendant les trois derniers jours. Le prurit ressenti est noté de 0 à 10 et la perte de sommeil également de 0 à 10.

Le SCORAD se calcule ainsi : $A/5 + 7B/2 + C$. On considère la DA minime avec un score obtenu < 15 ; la DA est modérée avec un score obtenu entre 16 et 40 ; la DA est considérée sévère dès lors qu'on dépasse 40.

Il existe d'autres scores moins utilisés comme l'EASI (*Eczema Area and Severity Index*) qui, lorsqu'ils sont validés, permettent d'évaluer l'intensité de la maladie à un moment donné lors de la consultation médicale.

Le POSCORAD (*Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis*), est un nouvel outil d'éducation thérapeutique (Annexe 2). Il offre au patient la possibilité d'utiliser lui-même le même mode d'évaluation que son médecin, ce qui l'aidera dans le choix des traitements et permettra d'établir la courbe évolutive de l'eczéma entre deux consultations. Il peut également intégrer l'aspect de l'eczéma par trois questions qui attendent une réponse par oui ou par non : 1. La peau saigne-t-elle par endroits à cause de l'eczéma ? Avez-vous retrouvé des traces de sang dans le lit ou dans le pyjama ? 2. Y a-t-il des fissures à cause de l'eczéma ? 3. La peau pèle-t-elle à cause de l'eczéma ? A chaque réponse positive, la note est augmentée d'un point. Le but est d'améliorer la prise en charge de la maladie, en aidant le patient et son médecin à se concentrer sur un objectif commun : améliorer la maladie (22). Cet outil existe en téléchargement libre pour tablettes électroniques type i-pad, pour smartphones et pour macs et PCs, ce qui en fait un outil d'éducation thérapeutique pour les médecins mais aussi pour les pharmaciens en officine (22).

1.3.4.2 Evolution et facteurs de gravité

Il n'y a pas d'évolution typique observée chez les patients porteurs de DA. Cependant, on connaît des facteurs de mauvais pronostic : la gravité pendant l'enfance, des antécédents familiaux de DA, une association précoce avec de l'asthme, un début tardif après 2 ans, une topographie des lésions inversée pour l'âge, une atteinte des mains, une xérose persistante à l'âge adulte. (1)

De toutes les périodes observées, c'est la période du nourrisson qui comporte le plus de formes étendues et graves mais la DA disparaît ensuite dans la majorité des cas ou l'évolution est bonne avec des formes persistant dans l'enfance qui restent plus localisées qu'en période infantile.

Pendant la période post-infantile (de 2 ans environ à la pré-adolescence), c'est l'asthme qui semble retentir davantage sur la qualité de vie que la DA. Les études se sont donc un peu moins intéressées aux symptômes cutanés de l'atopie. Pourtant, une étude menée conjointement en Allemagne, au Danemark et en Suède montre une incidence de la DA chez

les enfants de 7 ans à hauteur de 15 %, ce qui pourrait indiquer une sous-évaluation possible de la persistance de la DA de la période infantile à post-infantile. (1)

Chronologiquement, dans la maladie atopique, c'est l'eczéma de la DA qui fait son apparition avant un an (80 % des cas), on estime qu'il y a 50 % de chances pour qu'à l'âge de 5 ans, la DA ne pose plus de problème (atteinte infraclinique ou cliniquement insignifiante) et elle s'efface plus ou moins vite pour persister à 10 ou 15 % après la puberté ; l'asthme peut apparaître vers 3 ans voire 7-8 ans et s'améliore à la puberté avec des récurrences inconstantes à l'âge adulte ; la rhinite apparaît en général plus tard (7 ans) pour persister de longues années (1; 12).

En cas de disparition des lésions de DA dans l'enfance, elles peuvent réapparaître ou non à l'âge adulte (4), en sachant que les formes plus rares débutant plus tardivement dans l'enfance sont en général plus tenaces (1).

1.3.4.3 Complications

Les complications les plus communes de la DA sont les surinfections cutanées bactériennes ou virales.

Les lésions typiques de surinfection sont aisément reconnaissables ; c'est le cas des lésions d'impétigo au niveau des plis ou du visage (12). L'impétiginisation correspond au développement localisé d'un germe contaminant, le plus souvent *Staphylococcus aureus* (4). Le patient atopique possède un déficit de l'immunité vis-à-vis des staphylocoques (déficiência en peptides antibactériens) et une augmentation de l'adhésion des staphylocoques sur les cornéocytes (3). Ceci explique comment le *S. aureus* colonise habituellement la peau de l'atopique, aussi bien retrouvé par les études bactériologiques qualitatives et quantitatives sur des sites lésés inflammatoires que sur des sites non inflammatoires. Cette colonisation permanente entraîne une impétiginisation relativement fréquente chez les porteurs de DA. De plus, les *S. aureus* sécrètent des toxines à effet superantigénique, amplifiant le phénomène inflammatoire cutané, ce qui joue sans doute un rôle prédominant dans les poussées de la maladie (12). Les dermocorticoïdes – Dc –, qui présentent un intérêt majeur dans le traitement des lésions d'eczéma, peuvent diminuer, seuls, la colonisation de la peau atopique par les *S. aureus*, mais pas réduire une surinfection par ces mêmes staphylocoques (image 6).



Image 6 : Surinfection bactérienne avec atteinte céphalique

La présence de lésions vésiculobulleuses peut montrer qu'il s'agit d'une surinfection bactérienne. Les Dc prescrits pour l'eczéma ne sont donc plus suffisants, il faut que le pharmacien dirige le patient (ou ses parents) vers le médecin. Celui-ci prescrira un traitement antibiotique local type acide fusidique ou mupirocine deux fois par jour pendant sept jours. En cas de forme diffuse et/ou de fièvre, il ajoutera un antibiotique per os pendant dix jours (4).

L'herpès représente le principal diagnostic différentiel de l'infection cutanée (12). C'est ainsi que toute poussée de DA d'aspect sémiologique inhabituel doit faire évoquer une infection à herpes simplex (HSV). Il peut s'agir d'un eczéma herpeticum (surinfection herpétique localisée) ou d'une pustulose varioliforme de Kaposi Juliusberg (pronostic vital mis en jeu). La généralisation des lésions, l'altération de l'état général et l'observation d'une fièvre élevée doivent conduire le médecin ou le pharmacien à proposer une hospitalisation d'urgence pour la mise en œuvre d'un traitement antiviral d'urgence en intraveineuse (1; 3).



Image 7 : Surinfection herpétique avec atteinte caractéristique préthoracique

La varicelle, bien qu'étant un virus de la même famille que l'HSV, n'a pas de gravité particulière chez un patient porteur de DA.

Les lésions de *Molluscum contagiosum* sont dues à des pox virus. Elles sont papuleuses*, blanchâtres, ombiliquées. Elles se développent assez fréquemment chez les enfants atopiques. Typiquement, on constate la dissémination des lésions préférentiellement sur celles de la DA, témoignant du rôle de l'auto-inoculation par grattage (1; 4).

Les infections fongiques sont rarement plus impliquées dans les surinfections cutanées chez l'enfant atopique que chez l'enfant « normal ». A noter chez l'adulte « la dermatite de la tête et du cou », attribuée à une sensibilisation par des levures du genre *Malassezia* sur le terrain déjà inflammatoire des lésions de DA (4).

Outre les surinfections bactériennes et virales répertoriées comme des complications fréquentes de la DA, il existe de possibles retards de croissance (qui devra faire évoquer un possible syndrome de Netherton, surtout quand ce trouble est complété de polyallergies (21)), des complications ophtalmologiques (kératoconjunctivite, kératocône, cataracte, détachement rétinien) et des eczémas de contact.

L'application d'antiseptiques, de topiques parfumés ou contenant des allergènes reconnus allergisants, ou le port de bijoux fantaisie (contenant du nickel) peut entraîner de

l'eczéma de contact chez les patients atopiques, le délai d'apparition étant de l'ordre de 48 h (1; 4).

2. Prise en charge de la dermatite atopique

Les objectifs de prise en charge de la DA dépendent du moment de celle-ci dans l'installation de la maladie. La prévention va toucher les enfants à risque et les nouveau-nés présentant les symptômes de la DA. L'installation des traitements, si la maladie s'est ensuite réellement installée, se fera selon un objectif bien précis - le maintien d'une rémission de bonne qualité avec des poussées non significatives – et selon la gravité des symptômes, grâce au calcul du score de gravité, dans le but ultime de l'accès à une meilleure qualité de vie du patient et de ses proches (16).

2.1Prévention

L'atopie est un problème émergent de santé publique dans les pays riches en raison du nombre de patients touchés et de la chronicité des symptômes qui gonflent les coûts de santé liés à la DA et à l'asthme. Il est donc primordial de développer des stratégies de prévention pour les individus à risque (prévention primaire) et les individus tout juste touchés par l'atopie (prévention secondaire) (1).

L'épidémiologie de la DA nous a renseignés sur l'augmentation certaine de l'incidence de la DA et des maladies atopiques en général. Les facteurs génétiques à l'origine de cette augmentation font l'objet d'études dans le but d'arriver à une nouvelle stratégie de prévention. Cependant, une telle augmentation de la prévalence de la DA (multipliée par au moins 3 en plus de 30 ans) ne peut pas s'expliquer par des facteurs purement génétiques donc on s'est jusqu'à présent beaucoup plus intéressés au rôle des facteurs environnementaux. La prévention primaire repose notamment sur le contrôle de l'environnement (4). La figure 3 documente bien les différentes origines de l'augmentation de l'incidence de la DA et renseigne donc sur les différents facteurs sur lesquels on peut intervenir pour déjouer l'évolution de la maladie.

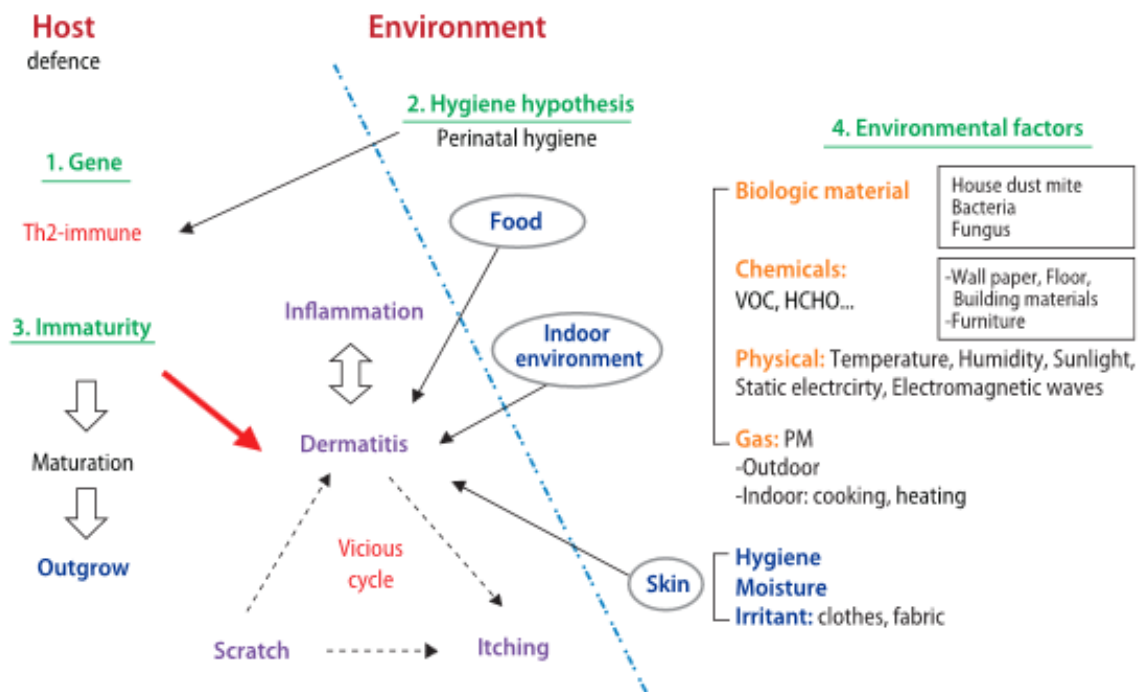


Figure 3 : La pathogénie multifactorielle de la dermatite atopique (DA). Les mécanismes du développement de la DA impliquent des interactions complexes entre des gènes de susceptibilité, l'hygiène excessive des pays riches, l'immaturité et l'anormalité de la barrière cutanée, et les facteurs environnementaux (23).

Scratching : grattage ; Itching : Démangeaisons ; Food : Nourriture ; Indoor environment : Environnement intérieur ; Skin : Peau ; Moisture : Hydratation, Nutrition.

2.1.1 Prévention primaire

La prévention primaire concerne les enfants à risque avant toute manifestation clinique de DA ainsi que la femme gestante et allaitante étant atteinte de DA ou ayant un parent proche atteint de DA.

2.1.1.1 Régime alimentaire de la femme gestante

De nombreux arguments ont montré qu'il existe une sensibilisation allergénique *in utero*. On connaît aussi le rôle de la muqueuse intestinale du nourrisson comme porte d'entrée pour les allergènes participant à la phase de sensibilisation de la DA. Le régime alimentaire chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement a donc été abordé par Zeiger en 2000 mais les effets bénéfiques d'un régime sans œuf, lait de vache et poisson (pourtant bénéfique pour

ses acides gras ω -3 chez la femme enceinte et allaitante), qui aurait permis de diminuer le risque de développement de DA chez le nourrisson, n'ont pas été confirmés par cette étude (24). De même, les recommandations chez la femme enceinte et allaitante concernant l'arrêt de consommation de cacahuètes et de fruits à coque, en regard de l'allergie aux arachides constatée en hausse et potentiellement mortelle chez l'enfant, ont été invalidées par l'étude de 2003 d'une équipe britannique menée par Lack. Cette étude a suivi une population de 13971 enfants à Londres en innocentant toute cause maternelle (4). Plus généralement, les recommandations actuelles conseillent de s'abstenir de toute manipulation diététique chez la femme gestante (4).

2.1.1.2 Influence du gène filaggrine et théorie hygiéniste

Si l'on considère les données épidémiologiques actuelles sur l'ensemble des manifestations cliniques de l'atopie, la prévention primaire devrait concerner environ un tiers des nouveau-nés dans les pays « riches ». Cependant, les critères prédictifs cliniques et anamnestiques sont insuffisants : d'une part, dans la population européenne, s'il n'existe aucun antécédent familial, le risque individuel de développer une maladie atopique est évalué à 10 % ; d'autre part, un nombre significatif d'enfants nés dans un groupe à risque ne deviennent pas atopiques. Une amélioration du dépistage des sujets à risque est donc nécessaire, ce qui devrait sans doute être possible pour la DA à l'aide de la recherche des mutations génétiques communes de la filaggrine (1). Plusieurs études (25; 26) ont ainsi démontré l'importance de la prise en compte du génotype FLG, notamment sur le rôle de l'exposition aux allergènes de l'environnement dans la survenue d'une DA. En effet, alors qu'en 2007 une revue systématique des études concernant l'exposition aux animaux de compagnie n'avait pas permis de mettre en évidence un risque particulier pour la survenue d'une DA (25), une étude effectuée sur des nourrissons dans leur première année de vie (cohorte atopique au Danemark et non sélectionnée au Royaume Uni) a confirmé en 2008 que les mutations FLG augmentaient le risque de DA et affirmé que l'exposition précoce des nourrissons porteurs de ces mutations aux chats conférait un risque accru de DA tandis qu'elle n'avait aucun effet chez les nourrissons non porteurs de mutations (26). Si cette étude montrait un rôle favorisant de l'exposition précoce aux chats dans la survenue d'une DA, à l'inverse, l'exposition aux chiens ne modifiait pas le risque de DA, que les nourrissons soient porteurs ou non de la mutation (26).

Une vaste enquête allemande de 2010 a répertorié 17000 enfants de 0 à 17 ans exposés aux chiens. La prévalence de la DA dans ce groupe d'enfants atteignait 13,2 %, soit moins que la prévalence générale pour cette catégorie d'âge, ce qui permet de s'interroger sur le rôle de la possession d'un chien sur la protection contre la DA. Ce serait, selon l'étude, l'augmentation de la concentration en endotoxines dans la poussière d'une maison habitée par un chien qui se poserait comme facteur prédisposant (27). Une autre étude de 2011 montrait, quant à elle, dans des familles à risque atopique, qu'un enfant sans chien au domicile pendant sa première année mais ayant des *prick-tests* positifs aux allergènes canins voit son risque de développer une DA multiplié par 4 à l'âge de 4 ans ; d'autre part, chez des patients sensibilisés aux allergènes de chat et vivant avec cet animal, le risque de DA est multiplié par 13 (28).

Ces dernières études remettent au goût du jour la question de la théorie hygiéniste. La théorie hygiéniste était née de la constatation d'une prévalence plus élevée de la DA dans les pays favorisés par rapport aux pays en voie de développement et dans les villes par rapport aux campagnes. Il avait été mis en évidence que cette prévalence élevée de DA était parallèle à l'accroissement de la fréquence des maladies auto-immunes. Suivant ces idées, il pouvait y avoir une relation inverse entre la disparition de parasitoses comme celles de type helminthiase et plus généralement la disparition de certaines maladies infectieuses dans les pays les plus développés, et l'augmentation des maladies immunitaires comme la DA et l'atopie en général. Les campagnes de vaccination, l'utilisation large des antibiotiques et une meilleure hygiène ont effectivement participé fortement à la diminution de l'incidence de la tuberculose et d'autres infections graves (4). Plusieurs études ont confirmé cette relation entre croissance de la DA et disparition des infections. Dans une étude équatorienne publiée en 2010 (29), les auteurs ont comparé la prévalence des signes de DA et des *prick-tests* positifs à un panel d'aéroallergènes dans une population de 1831 enfants vivant dans un district où l'ensemble de la population est systématiquement traitée par ivermectine (prévention des onchocercoses) à 2070 enfants vivant dans une région en bénéficiant pas de ce traitement de masse. Les résultats sont très significatifs avec deux fois plus d'enfants ayant des *prick-tests* positifs et une fréquence significativement plus élevée des signes de DA dans le groupe ivermectine. Les auteurs concluaient que la réduction des parasitoses intestinales dans le groupe ivermectine était un élément déterminant dans le développement de la DA (n'ayant pas trouvé de différence significative de prévalence entre les deux groupes concernant les rhinites allergiques et l'asthme), « tout à fait concordant avec la théorie hygiéniste » (30).

Pour appuyer cette hypothèse hygiéniste, il a également été démontré qu'un séjour précoce en crèche diminuait l'incidence de la DA chez les futurs enfants et adultes, ainsi que le fait qu'au sein des familles, la fréquence des maladies atopiques et de maladies auto-immunes est plus élevée chez l'aîné, qui a moins d'occasions que ses frères et sœurs cadets d'être exposé aux infections fréquentes de l'enfance (31).

Il existe une nouvelle théorie selon laquelle la prévalence des maladies allergiques augmenterait avec la diminution de la biodiversité environnementale, ce qui affine un peu la théorie hygiéniste (22). En accord avec cette théorie selon laquelle une diminution de la biodiversité bactérienne cutanée ou digestive augmente le risque de DA, on espère pouvoir inverser le cours naturel des maladies atopiques en induisant chez les sujets à risque une réponse inflammatoire de type anti-infectieuse par activation de l'immunité innée – immunité innée disparaissant notamment par fragilisation de la barrière digestive lors de l'ingestion d'une alimentation stérile et par destruction de la flore saprophyte lors de l'ingestion d'antibiotiques ou d'antiseptiques. C'est en faveur de cette hypothèse que de nombreuses études ont essayé de montrer le rôle préventif des probiotiques chez des enfants à risque ou des enfants déjà porteurs de DA (Voir chapitre 3.1) (20). Mis en lumière en 2001 par un essai randomisé chez des femmes enceintes et des nourrissons dans leurs premiers mois de vie, les probiotiques se sont montrés plus ou moins convaincants en fonction des études qui leur ont été consacrés (18). Les dernières études ont démontré leur rôle significatif et incontesté dans la prévention primaire de la DA (30).

En ce qui concerne l'exposition aux antibiotiques et son impact sur le développement de la DA, une étude britannique menée par Mac Kever sur l'importance de l'exposition prénatale sur le développement de maladies allergiques, avait mis en évidence en 2002 que la prise d'antibiotiques pendant la grossesse pouvait accroître de 68 % le risque d'asthme, de 56 % le risque de rhinite allergique et de 17 % le risque d'eczéma, avec un effet dose-dépendant. Cette étude rétrospective avait touché 25000 enfants nés entre 1988 et 1999 (4). Plus récemment, une cohorte prospective de 773 enfants nés en Belgique, avec recueil d'informations par questionnaire standardisé et mesures des IgE spécifiques à l'âge de 1 an et 4 ans, a été observée pour évaluer l'exposition aux antibiotiques, en période anténatale, durant l'allaitement et durant la petite enfance. Alors que l'exposition anténatale augmenterait le risque de DA, l'exposition durant la première année aurait un effet protecteur contre la DA, protégerait des épisodes de wheezing et du développement d'une sensibilisation IgE-médiée au cours de la petite enfance. Ces résultats appuient les nombreux travaux qui

évoquent un rôle aux flores cutanée et digestive de facteur favorisant les manifestations atopiques.

2.1.1.3 Impact des méthodes de prévention primaire appliquées au nourrisson à risque

- Allaitement maternel

Concernant l'allaitement maternel, si la plupart des études s'accordaient à trouver un effet préventif de l'allaitement maternel effectué au moins 3 à 4 mois, par rapport au lait 1^{er} âge, sur l'apparition de la DA, les dernières études publiées à ce sujet semblent montrer l'absence d'influence de l'allaitement sur la survenue de la DA (32). En effet, Gahagan en 2007 (33) puis Kramer *et al.* (34) en 2008 ont montré que l'allaitement maternel n'avait pas d'effet protecteur sur la survenue de l'atopie (l'asthme, les maladies allergiques) dans la population générale. De même, une étude publiée récemment (2011) portant sur 51119 enfants (population générale sans risques étudiés) de 8 à 12 ans, inclus dans la seconde partie de l'étude ISAAC, et divisés en trois groupes (pas d'allaitement maternel, allaitement de moins de 6 mois et allaitement prolongé), montrait l'absence d'influence de l'allaitement sur l'apparition de DA (35). Les résultats de cette étude effectuée dans une population non sélectionnée pourraient peut-être s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas d'effet préventif de l'allaitement sur l'apparition d'une DA en l'absence d'antécédents familiaux d'atopie (32). Mais une étude publiée en 2009 par Yang *et al.* n'établissait pas d'effet protecteur de l'allaitement maternel réalisé pendant trois mois sur des enfants ayant une histoire familiale d'atopie (36). Cependant, même si l'allaitement ne protège pas de l'apparition de la DA, toutes les grandes instances comme l'OMS (Organisation mondiale de la santé), ou la HAS (Haute Autorité de Santé) en France en mai 2002, préconisent un allaitement maternel prolongé, d'une durée d'au moins six mois. Cela s'appuie sur son rôle préventif sur l'apparition de maladies infectieuses (intestinales, respiratoires,...) et son rôle bénéfique sur le développement de l'enfant (37).

- Moment de la diversification alimentaire

La diversification alimentaire précoce pourrait être un facteur favorisant de DA. Fergusson et Horwood ont mis en évidence, dans leur publication de 1994 (38), une augmentation de la prévalence de la DA en corrélation avec le nombre d'aliments solides donnés avant l'âge de 4 mois. L'incidence de l'eczéma à l'âge de 2 ans passait ainsi de 13,7 % (absence de diversification précoce avant 4 mois) à 17 % (un à trois aliments solides introduits avant 4 mois) et à 21,5 % (plus de quatre aliments solides avant 4 mois), soit une différence de fréquence significative. Cette étude a été notamment confirmée en 2008 par Zutavern *et al.* (39) qui montraient un eczéma plus fréquent chez les enfants ayant reçu une alimentation diversifiée au cours des quatre premiers mois de vie (18). Les recommandations actuelles sont donc de diversifier prudemment et seulement après 6 mois, que ce soit pour les enfants « normaux » ou à risque (antécédent de maladies atopiques pour un des deux parents de l'enfant) (4). Cependant, un récent rapport d'experts de l'EFSA (the European Food Safety Authority) concluait que, pour les nourrissons de l'Union Européenne, des aliments solides pourraient être introduits sans effets sur la santé de l'enfant en complément d'un allaitement maternel entre le 4^e et le 6^e mois (40). Il faut bien sûr adapter l'âge de début de diversification au poids du nourrisson (si un nourrisson de 5 mois a le poids d'un nourrisson de 3 mois, on attendra au moins un mois supplémentaire avant de diversifier). D'autres études montrent l'intérêt que peut avoir la diversification alimentaire assez précoce sur la diminution du risque de DA, comme l'étude de 2009 effectuée sur une cohorte de 4129 enfants où l'introduction précoce de poisson avant l'âge de 9 mois (entre 7 et 9 mois) était favorable à la diminution du risque de DA (41).

- Choix du lait maternisé lorsque l'allaitement maternel est partiel ou impossible

Lorsque l'allaitement maternel n'est pas envisageable chez une maman d'un nourrisson à grand risque atopique ou ne peut être que partiel, l'utilisation d'un hydrolysat de protéine est préférable en termes de prévention de l'allergie à une formule à base de lait de vache. De même, l'effet préventif sur la DA d'un hydrolysat de caséine (ou hydrolysat poussé) est supérieur à celui d'un hydrolysat partiel, lui-même supérieur à une formule à base de lait de vache (32). Les laits maternisés « hypoallergéniques » à base d'hydrolysats partiels de protéines de lait de vache relèvent plus d'un effet marketing des producteurs de lait maternisé que d'un véritable effet préventif primaire chez les nourrissons à risque. Les

hydrolysats complets de caséine (comme Pregestimil ou Nutramigen, même partiellement remboursés, sont coûteux, souvent peu appréciés des nourrissons, et ont montré des effets très modestes sur la diminution de la prévalence de la DA, quand ils ont fait l'objet d'une comparaison avec des laits maternisés (1). Pour autant, en l'absence d'allaitement ou en cas d'allaitement mixte, on pourra conseiller un hydrolysat poussé chez les enfants les plus à risques, en association ou non avec un allaitement maternel pendant les 3 à 4 premiers mois du nourrisson (32).

Les études sur les laits de soja ne sont pas convaincantes (1) ; on parle ainsi beaucoup des effets inconnus des phytoestrogènes du soja chez le nourrisson, même si les protéines de soja sont moins susceptibles de provoquer des allergies alimentaires que les protéines de lait de vache. Les effets possibles des phytoestrogènes sur le système de reproduction des enfants et les études prospectives randomisées ne montrant pas d'effet préventif du soja sur l'allergie alimentaire ou la DA rendent la recommandation du lait de soja en méthode de prévention primaire de la DA impossible (32).

Il n'y a pas d'études sur l'influence des laits de riz sur les nourrissons à risque en termes de prévention du risque de DA. Il semble cependant que ce type de lait maternisé soit un effet de mode.

- Utilisation d'émollients en prévention primaire chez le nourrisson

Une équipe américaine a étudié les effets de l'application d'émollients sur des nourrissons ayant un grand risque de développer une DA mais n'ayant jamais eu de poussées de DA afin de limiter la survenue de cette affection chez eux. Cette étude, entrant directement dans le cadre de la prévention primaire de l'affection, a concerné 22 nouveau-nés pendant une période commençant entre le premier et le septième jour de leur vie et se terminant à leurs deux ans. Les femmes encore enceintes, pour être recrutées, devaient être issue d'une famille ayant un risque élevé d'avoir un enfant porteur de DA, c'est-à-dire avoir un parent ou un frère ou une sœur qui, récemment ou précédemment, ont présenté les critères de DA selon ceux définis par les études ISAAC (International Study of Allergies and Asthma in Children). De plus, un de leurs parents ou frères ou sœurs devaient avoir eu soit des rhinites ou conjonctivites allergiques, soit de l'asthme, selon les critères définis par les études ISAAC. Les études précédemment effectuées sur des enfants avec ce niveau de risque de développer

une DA avaient révélé un risque de 30 à 50 % de développer la DA avant l'âge de 2 ans. La crème émollissante utilisée était la crème Cetaphil® (Galderma Laboratories), une crème huile dans eau, à base d'hydrocarbures. Les familles avaient reçu pour instructions l'utilisation de la crème émollissante au moins une fois par jour sur toute la surface du corps, à l'exclusion du périnée et du crâne, et au plus dans les 3 minutes qui suivaient le bain ; les familles devaient éviter l'exposition des enfants au savon durant le bain ainsi que l'utilisation de nettoyeurs avec du parfum. Les vérifications des 22 enfants jusqu'à l'âge de 2 ans (à 1, 6, 12 et 24 mois), effectuées selon les critères d'Hanifin et Rajka, ont montré que, sur les 20 enfants qui sont restés dans l'étude, 3 ont développé une DA. C'est-à-dire que 85 % des enfants n'ont pas développé de DA dans ces conditions optimales d'émollience durant 24 mois. Ce qui tend à prouver, malgré le manque évident de groupe de contrôle et la faible puissance dans cette étude pilote, que l'application d'émollients donne de grands espoirs sur la prévention primaire du risque de développement de la DA (42).

- Eviction des allergènes

Les études épidémiologiques concernant la responsabilité d'une exposition précoce des nourrissons ou enfants aux allergènes domestiques en général, ont donné des résultats contradictoires et aussi complexes que les facteurs à analyser. Les études sur les effets de mesures d'éviction des acariens dans la literie du nourrisson ne montre pas d'effet significatif cutané dans la prévention de la DA à l'âge de trois ans, même lorsque les mesures d'éviction s'étaient montrées efficaces (43). De plus, selon les études effectuées sur des adultes déjà sensibilisés aux acariens, l'éviction des acariens ne montre pas de diminution du SCORAD mais plutôt une diminution du prurit, ce qui laisse supposer que les allergènes domestiques ont davantage un effet irritant qu'un effet sensibilisant.

2.1.2 Prévention secondaire

En pratique, le dermatologue intervient rarement dans la prévention primaire, sauf lorsqu'un des parents bénéficie d'un suivi. Il est par contre en première ligne pour mettre en place la prévention secondaire chez des nourrissons atteints de DA. La prévention secondaire se définit comme toutes les méthodes hors traitement permettant de prévenir l'exacerbation d'une DA (moins de poussées et maintien des périodes de rémission) et d'éviter les manifestations allergiques (respiratoires, digestives,...) plus ou moins liées au caractère atopique de la DA (1).

Le rôle de la supplémentation des nourrissons par la vitamine D pour la croissance et les défenses immunitaires n'est plus à démontrer. Son rôle dans la DA pose cependant toujours question. Une étude, monocentrique et prospective, a tenté de corréler la sévérité de la DA à la concentration plasmatique de vitamine D (44). Elle a concerné 37 enfants atteints de DA légère (SCORAD < 25), modérée (SCORAD = 25-50) et sévère (SCORAD > 50) âgés de 8 mois à 12 ans, régulièrement supplémentés par de la vitamine D pendant 6 mois. La mesure du taux plasmatique de vitamine D et des IgE sériques antistaphylocoques et anti*Malassezia furfur* a été réalisée une fois. La concentration plasmatique en vitamine D était inversement corrélée au SCORAD de manière significative. La présence d'IgE antistaphylocoques était plus fréquente dans le groupe DA sévère. Les auteurs ont suggéré que la vitamine D, par sa participation à la synthèse de peptides antimicrobiens et la régulation qu'elle exerce sur le système immunitaire, pourrait expliquer ces résultats (45). Cette étude, dont la taille de cohorte était faible et dont l'apport quantitatif en vitamine D n'était pas communiqué, paraît assez limitée en termes de prise en compte des résultats (45). Elle permet d'évoquer la vraisemblable utilité d'un apport régulier de vitamine D après la petite enfance, en particulier chez les enfants atteints de DA.

En cas d'apparition d'une DA avant diversification alimentaire, la recherche d'une allergie alimentaire doit être faite, quelle que soit l'alimentation de l'enfant (lait 1^{er} âge, hydrolysate ou allaitement). En effet, la méconnaissance d'une allergie alimentaire chez l'enfant favorise l'apparition d'allergies multiples difficiles à prendre en charge (32).

Concernant la vaccination, les recommandations de la conférence de consensus sur la DA de 2005 sont très claires. « Il n'y a pas de preuve scientifique dans la littérature affirmant le rôle des vaccins dans le déclenchement ou l'exacerbation de la DA. En cas d'allergie à l'œuf associée, seules les vaccinations contre la grippe et la fièvre jaune, réalisées sur des

milieux de culture sur œufs embryonnés, nécessitent un avis spécialisé. Il est seulement parfois prudent de retarder une vaccination au cours de fortes poussées » (4).

La partie la plus importante de la prévention secondaire passe par les conseils prodigués par les professionnels de santé à la famille du patient ou au patient lui-même. Ces professionnels de santé doivent être à même de pouvoir expliquer simplement les gestes à éviter et les gestes à adopter chez l'enfant ou même l'adulte atopique. Le site internet « L'eczéma de votre enfant » (46) est un site interactif très adapté pour les patients enfants comme adultes mais aussi pour les parents qui doivent s'impliquer totalement pour limiter le retentissement de l'affection sur la qualité de vie de la famille ; ce site peut être proposé et conseillé en consultation illimitée jusqu'à adoption des principes, conseils et connaissances proposées par l'équipe de soin de l'école de l'atopie de Nantes. Les conseils peuvent être adaptés à :

- L'hygiène des peaux atopiques (46) : Les conseils du site « L'eczéma de votre enfant », reportés dans la figure 4, peuvent être adaptés à tout malade atteint de DA.

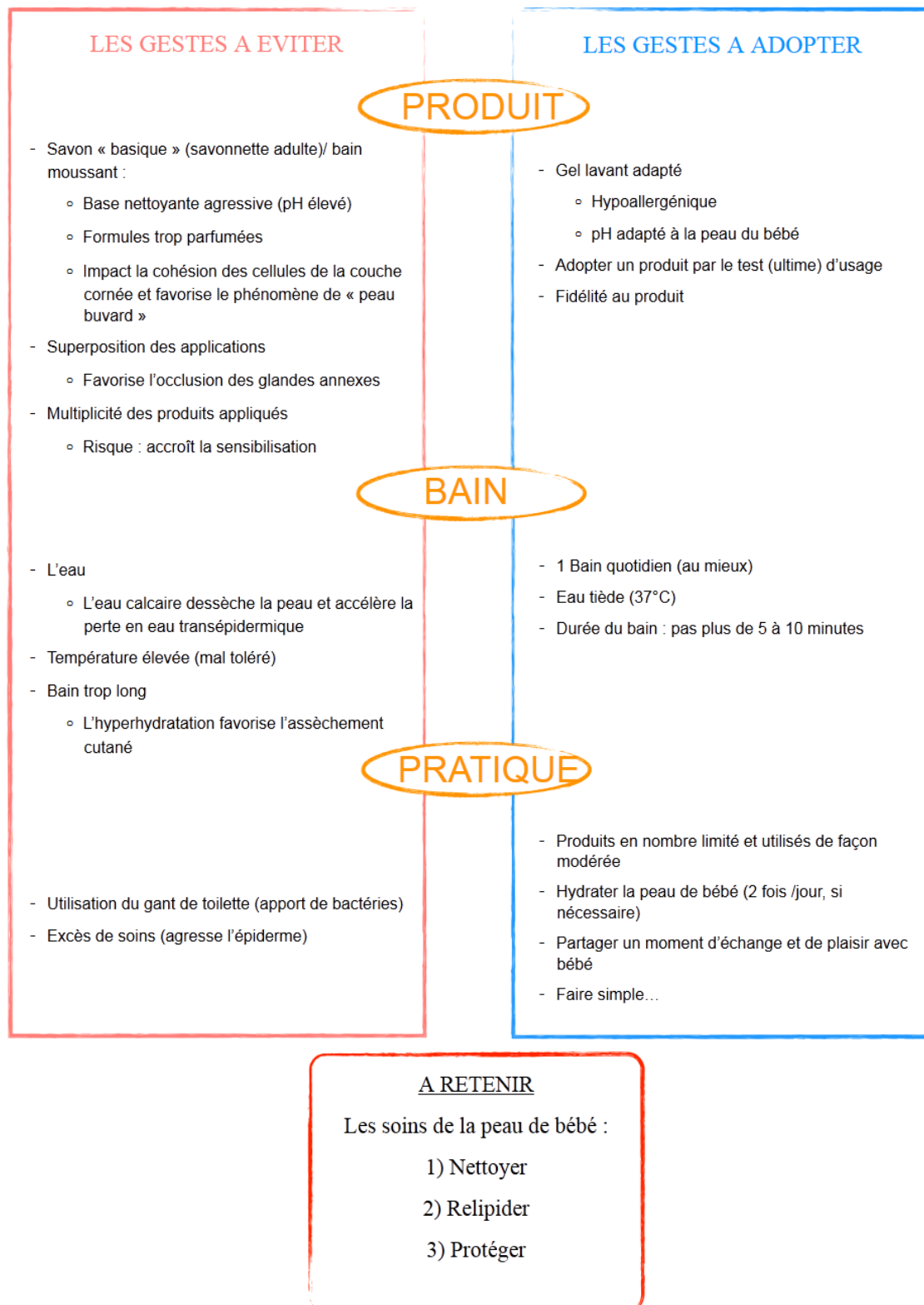


Figure 4 : Les gestes à éviter et à adopter pour soigner les peaux atopiques (46).

On peut ajouter à ces bons conseils de se couper les ongles courts, afin de réduire les lésions de grattage et les risques de surinfection, de sécher délicatement la peau en

tamponnant avec une serviette en coton de façon à éviter les frottements de la serviette sur la peau qui induiraient des irritations.

Les bases lavantes douces à utiliser sont des pains surgras sans savon, des syndets*, des gels moussants sans savon, des huiles de bain sans savon, de préférence sans ajout de parfums.

Les crèmes émollientes sont à utiliser en général deux fois par jour mais également à chaque fois que la peau a un contact avec de l'eau si possible. Un bain en piscine nécessitera un rinçage prolongé pour éliminer les traces de chlore qui sont d'autant plus irritantes pour une peau atopique, suivi d'une application de crème émolliente.

- L'habillement des patients atopiques (46) :

Pour ne pas exposer les zones irritées, il faut plutôt choisir des chemises à manches longues et des pantalons. Le coton sera préféré aux matières synthétiques et à la laine qui sont souvent une cause de démangeaisons. Il faut éviter de trop couvrir l'enfant, la chaleur favorisant le prurit et les excoriations, et penser à changer sous-vêtements, pyjamas et/ou chemises de nuit tous les jours dans la mesure du possible. On évitera également le port de bijoux fantaisie en métaux comme le chrome ou le nickel chez les personnes atteintes de DA car elles sont plus susceptibles que des personnes « normales » de déclencher un eczéma de contact.

- L'environnement des patients atopiques (46) :

Au printemps et au début de l'été pendant la période de pollinisation, il faut penser à éviter les activités extérieures prolongées, fermer les fenêtres les jours secs et chauds, et ouvrir les fenêtres pour aérer les pièces de la maison la nuit, tôt le matin ou les jours de pluie.

Après une exposition à risque comme lors d'une tonte de pelouse ou une sortie dehors en pleine période de pollinisation, l'individu atopique doit penser à se doucher et mettre à laver les vêtements portés.

En cas d'activité sportive, il faut prévoir des vêtements de rechange de façon à ne pas passer le reste de la journée avec des vêtements humides. Chez l'enfant, si la transpiration

déclenche des poussées, il faudra qu'il adapte progressivement ses efforts lorsqu'il exerce des activités sportives.

Chez l'enfant, certaines activités scolaires ou extra-scolaires nécessitent l'utilisation de colle, de peinture, d'argile, d'aliments, de bois ou de métal qui peuvent chez lui provoquer des poussées d'eczéma ; il faut penser à expliquer clairement à l'enfant ce qu'il peut faire et ne peut pas faire.

Dans l'habitation mais surtout dans la chambre de l'individu atteint de DA, on choisira des draps en coton, des couvertures, des couettes, des rideaux lavables ; on évitera la moquette, les matelas en laine, les coussins ou les couettes en plume. La chambre doit être fraîche, claire, aérée et facile à nettoyer, et on éliminera la poussière, les poils d'animaux et tout ce qui accumule les acariens.

Il ne faut jamais fumer à côté d'un individu à peau atopique.

- L'alimentation des patients atopiques (46) :

On ne commence pas de régime d'éviction alimentaire sauf si l'allergie alimentaire a été déterminée par un médecin.

Certains aliments, en dehors du lait de vache et des œufs pour les allergiques au lait de vache et aux œufs, sont souvent mal supportés par les individus atopiques : tomates crues (peau de la tomate), fruits acides, mollusques, crustacés, petits poissons des mers froides, charcuterie, fromages à pâte dure, moutarde et épices, etc.

2.2 Traitements de la dermatite atopique

Tant de patients ou parents de patients arrivent démunis à la pharmacie, au cabinet du médecin traitant ou du dermatologue, face au caractère chronique et traumatisant de la maladie. Il ne faut laisser chez le patient et sa famille aucune chance à la fatalité qui semble souvent maître chez les patients mal informés ou même parfois trop informés (car trop d'informations contradictoires). Il faut rassurer le patient et sa famille et dédramatiser en expliquant les multiples solutions pour résoudre les problèmes tout en expliquant qu'on n'atteindra malheureusement pas de rémission totale (plus du tout de poussées à long terme). Le but de tout conseil et de toute prescription sera cependant, à terme, d'obtenir des périodes de plus en plus longues de rémission et des périodes de plus en plus courtes de poussées. Le maintien d'une rémission de bonne qualité est un objectif médical qui rejoint celui des autres maladies chroniques cutanées. Il sera important pour le professionnel de santé d'utiliser les bons termes dès le début d'une prise en charge. Ainsi, le tableau 8 publié par Taïeb semble bien explicite sur les termes utilisables dans la prise en charge chronique de la DA.

Tableau 8 : Définitions de termes utilisables dans la prise en charge chronique de la DA (47)

Terme	Définition proposée
Poussée	Augmentation de l'étendue et de l'intensité des lésions en moins de deux semaines, malgré un traitement maintenu. Correspond à une majoration du score clinique d'au moins 25%.
Rémission	Période sans poussée d'au moins deux mois sans traitement autre que les évictions d'irritants et d'allergènes éventuellement associés aux émoullissants. (1)
Rémission complète	Période sans lésions sauf dyschromie séquellaire d'au moins deux mois sans traitement local (évictions maintenues).
Intolérance (au traitement local)	Opinion du malade au bout d'un essai d'au moins 15 jours d'un nouveau traitement obligeant à l'arrêt de celui-ci pour aggravation ou difficultés à l'application (galénique, gêne transitoire marquée à l'application...)
Résistance (au traitement local)	Opinion du médecin au bout d'un essai d'au moins 15 jours avec une dose appropriée de produit qui n'a pas changé ou qui a aggravé le score de la maladie

⁽¹⁾ Il est indispensable de subdiviser cette rémission en trois niveaux (I : traitement minime, correspondant à la définition donnée ; II : traitement modéré : dermocorticoïdes ou immunomodulateurs topiques (TIMs) non-corticoïdes inférieur à 30 g par mois chez l'enfant et inférieur à 60 g par mois après 15 ans ; III : traitement majeur : photothérapie, immunosuppresseurs).

Le traitement de la dermatite atopique se résume à :

- une réduction du prurit et de l'inflammation en fonction de la sévérité de la maladie ;
- une prise en charge minimum qui consiste à prendre soin de la peau du patient atteint (soins locaux nourrissants permettant de rétablir une barrière cutanée plus ou moins efficace), contrôler son environnement et parfois son alimentation et le soutenir psychologiquement.

L'Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children (ligne directrice pour organiser le traitement de la DA chez l'enfant) publié par Lee *et al.* (23) résume une stratégie possible de prise en charge de la DA en fonction de sa sévérité dans le tableau 9.

Tableau 9 : Cadre basique de la prise en charge de la DA chez l'enfant en fonction de la sévérité de la maladie (23).

Grade de sévérité	Médicaments contre l'inflammation cutanée		Médicaments contre le prurit et les complications	Prise en charge basique
	Corticostéroïdes (CS)	Autres traitements anti-inflammatoires et thérapie expérimentale		
Grade 1	Aucun	Aucun	Aucun	Soins émollients cutanés Contrôle de l'environnement Contrôle diététique Soutien psychologique
Grade 2	CS ⁽¹⁾ topiques	Inhibiteurs de la calcineurine topiques	Anti-histaminiques Antibiotiques Agents kératolytiques topiques	
Grade 3	CS systémiques	Ciclosporine A ⁽²⁾ , injections d'IFN- γ , azathioprine, photothérapie ⁽³⁾ , thérapies expérimentales (IgIV ⁽⁴⁾ , omalizumab, désensibilisation allergénique, phytothérapie chinoise)		

⁽¹⁾ : CS = Corticostéroïdes.

⁽²⁾ : Ciclosporine A en cure de 4 à 6 mois en cas d'échec des autres mesures (48).

⁽³⁾ : Photothérapie à partir de 6-7 ans (48).

⁽⁴⁾ : IgIV = Ig en intraveineuse.

2.2.1 Traitements locaux

Les traitements locaux font partie de la stratégie thérapeutique usuelle pour réduire les lésions inflammatoires d'eczéma au moment des poussées (corticothérapie locale et inhibiteurs de la calcineurine topiques) et réduire la xérose due à l'altération de la barrière cutanée (émollients) chez des patients atteints de DA légère à modérée (SCORAD entre 0 et 40).

2.2.1.1 Corticothérapie locale : Dermocorticoïdes (Dc)

Les dermocorticoïdes (Dc) sont utilisés depuis 1952, et leur efficacité a augmenté progressivement, en même temps que leur lipophilie. L'absence de schéma thérapeutique précis a conduit initialement à une mauvaise utilisation puis à des complications tant locales que générales. Les effets secondaires de la corticothérapie générale, plus sévères, ont semé la confusion chez les prescripteurs comme chez les malades, ce qui a entraîné une corticophobie toujours constatée chez beaucoup de professionnels de santé dont les prescripteurs ainsi que dans une grande partie de la population (49). Cependant, il faudra continuer à trouver des armes efficaces pour lutter contre cette angoisse vis-à-vis des Dc parce qu'ils restent encore aujourd'hui le traitement de référence contre les poussées chroniques de l'eczéma atopique. La loi du 4 mars 2002 qui a reconnu l'information comme un des droits fondamentaux des patients pourrait permettre de mieux faire comprendre au patient le poids des effets secondaires par rapport aux effets bénéfiques du traitement par Dc et aux conséquences désastreuses d'un non-traitement. Les tentatives institutionnalisées d'information et d'éducation, telles les écoles de l'atopie, doivent pouvoir lutter, petit à petit, contre cette corticophobie néfaste au bon déroulement du traitement de référence de la DA (11).

- Structures

Les glucocorticoïdes sont des substances dérivées du cholestérol (figure 5), dont la production est stimulée par l'ACTH (hormone adrénocorticotrophine) libérée par le lobe antérieur de l'hypophyse (50).

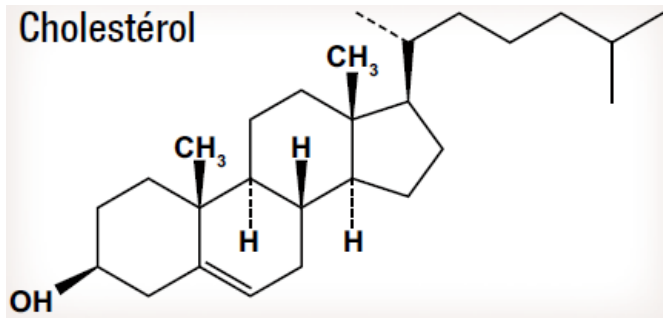


Figure 5 : Structure du Cholestérol (50).

Le cortisol ou hydrocortisone (figure 7) est un glucocorticoïde (stéroïde en figure 6) endogène synthétisé par la corticosurrénale (zone fasciculaire) à partir du cholestérol, suite à des transformations enzymatiques initiées par l'ACTH (50; 51).

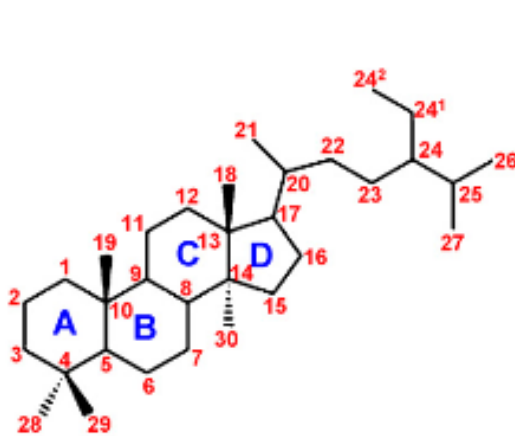


Figure 6 : Structure d'un stéroïde (51).

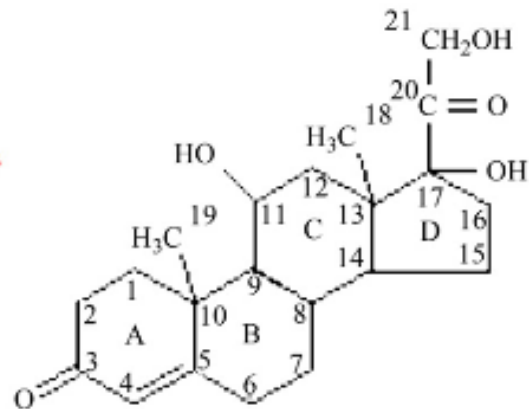


Figure 7 : Structure du cortisol (51).

Insaturation en 4-5, cétones en 3 et 20, OH en 21 (effet minéralocorticoïde).

A partir du cortisol, diverses substitutions ont été tentées pour obtenir des corticoïdes de synthèse aux propriétés anti-inflammatoires plus marquées, tout en diminuant leurs propriétés minéralocorticoïdes afin de limiter les effets secondaires relatifs à une affinité aux récepteurs minéralocorticoïdes (51).

En fonction des substitutions sur les différents carbones du modèle stéroïdien, les propriétés obtenues peuvent être différentes (51) :

- La fluoration en C6 ou en C9 augmente l'activité anti-inflammatoire mais aussi l'activité minéralocorticoïde (rétention hydrosodée) ;

- Les substitutions OH ou CH₃ en C16 ou C17 multiplient l'activité anti-inflammatoire par 5 à 40 tandis que la rétention hydrosodée devient minime et l'effet freinateur hypophysaire accru ;
 - D'autres modifications rendent les molécules de synthèse plus lipophiles, les rendant plus intéressantes pour une utilisation topique.
- Mécanisme d'action

Après avoir traversé la membrane cellulaire de la cellule cible par diffusion passive, le glucocorticoïde se lie à un récepteur cytosolique spécifique. Les récepteurs spécifiques aux corticoïdes sont présents dans de nombreuses cellules de la peau : cellules de Langerhans, kératinocytes, fibroblastes, cellules endothéliales,... La formation du complexe corticoïde-récepteur entraîne la migration du récepteur activé vers le noyau cellulaire. Le complexe ligand-récepteur exerce ensuite une régulation de la transcription génique qui conduit à la modulation négative de la transcription de certains ARNm codant pour des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ ,...) et à la modulation positive de la transcription de certains ARNm codant pour des polypeptides qui inhibent la phospholipase A₂, bloquant ainsi la voie de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires de la cellule cible. La synthèse des médiateurs inflammatoires issus de l'acide arachidonique (comme des prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes) est ainsi diminuée. Ces actions conjointes participent à l'action anti-inflammatoire des Dc (52).

Les Dc exercent aussi un effet antimitotique sur la peau par inhibition de la synthèse d'ADN de nombreuses cellules de la peau. Cette action antiproliférative s'exerce notamment sur les cellules de Langerhans et les mastocytes, gênant considérablement la prise en charge des allergènes pénétrant l'épiderme pendant la phase d'expression de l'eczéma. Cette activité anti-mitotique explique également certains effets secondaires des Dc (amaigrissement, atrophie de l'épiderme – kératinocytes – et du derme – fibroblastes –, dépigmentation cutanée – mélanocytes).

Les Dc exercent également une activité immunosuppressive sur la peau, entraînant une réduction des propriétés de migration des cellules de Langerhans, de migration et de phagocytose des polynucléaires, mais aussi une diminution de la prolifération et de l'activité cytotoxique des LT.

L'efficacité clinique des Dc repose donc sur trois propriétés : ils sont anti-inflammatoires, antimitotiques et immunosuppresseurs localement (52). De plus, les Dc limitent considérablement la colonisation staphylococcique chronique de la peau des patients atteints de DA (49).

- Classification

Les Dc sont classés en quatre groupes d'activité (tableau 10) : très forte (classe 4), forte (classe 3), modérée (classe 2) et faible (classe 1 non utilisée dans la DA). Leurs effets secondaires sont généralement proportionnels à leur efficacité (49).

Tableau 10 : Classification internationale des dermocorticoïdes disponibles en France (53)

Classe d'activité	DCI (concentration)	Spécialité (forme galénique)
Classe 4, très forte	Clobétasol propionate (0,05 %) ⁽¹⁾	Dermoval (crème, gel)
	Bétaméthasone dipropionate (0,05 %) ⁽¹⁾ avec propylène-glycol	Diprolène (crème, pommade)
Classe 3, forte	Bétaméthasone valérate (0,1 %) ⁽¹⁾	Betneval (crème, pommade, lotion)
	Bétaméthasone dipropionate (0,05 %) ⁽¹⁾	Diprosone (crème, pommade, lotion)
	Désonide (0,1 %) ⁽¹⁾	Locatop (crème)
	Difluprednate (0,05 %) ⁽¹⁾	Epitopic 0,05 % (crème, gel)
	Diflucortolone valérianate (0,1 %) ⁽¹⁾	Nerisone (crème, pommade)
		Nerisone gras (pommade)
	Fluticasone (0,05 %) ⁽¹⁾	Flixovate (crème, pommade)
	Hydrocortisone acéponate (0,127 %)	Efficort (crème hydrophile) ⁽²⁾
Efficort (crème lipophile) ⁽²⁾		
Hydrocortisone butyrate (0,1 %)	Locoïd (crème, crème épaisse, pommade, lotion, émulsion fluide)	
Classe 2, modérée	Difluprednate (0,02 %) ⁽¹⁾	Epitopic 0,02 % (crème)
	Flucortolone (0,025 %) ⁽¹⁾	Ultralan (pommade)
	Bétaméthasone valérate (0,05 %) ⁽¹⁾	Celestoderm Relais NR (crème)

	Désonide (0,1 %) ⁽¹⁾	Desonide (crème)
		Locapred (crème)
	Désonide (0,05 %) ⁽¹⁾	Tridesonit (crème)
Classe 1, faible	Hydrocortisone acétate (0,05 %)	Hydracort NR (crème)

Les formes pommade sont à utiliser sur les lésions sèches ou squameuses et sur les convexités, les lotions et les gels sur les zones pileuses, notamment sur le cuir chevelu, les crèmes sur l'ensemble du revêtement cutané mais particulièrement sur les lésions aiguës suintantes et au niveau des plis.

NR : non remboursé.

⁽¹⁾ : Corticoïdes fluorés.

⁽²⁾ : Efficort (crème hydrophile) est destinée aux lésions aiguës suintantes, Efficort (crème lipophile) aux lésions squameuses sèches ou aux lésions subaiguës et chroniques.

- Choix de la forme galénique par le prescripteur

Les crèmes et émulsions huile dans eau sont préférées au niveau des plis et sur les lésions suintantes, tandis que les pommades, les crèmes épaisses et les émulsions eau dans huile, contenant des excipients gras qui renforcent la pénétration par un effet occlusif, sont plutôt utilisées au niveau des convexités (plus sèches) et sur des lésions sèches, squameuses, souvent lichénifiées (49; 52; 53). Les lotions et les gels contiennent de l'alcool (irritant) et sont réservés aux zones pileuses, notamment sur le cuir chevelu, et sont contre-indiqués chez les enfants. Les lotions sont contre-indiquées sur les lésions aiguës suintantes (4; 49; 52; 53).

Il existe plusieurs facteurs influençant la pénétration cutanée des Dc. Même si la biodisponibilité cutanée dépend en grande partie des caractéristiques intrinsèques de la molécule (polarité, liposolubilité, concentration, taille,...), certaines caractéristiques de l'excipient (l'effet occlusif d'un excipient gras, l'effet solubilisant du propylène glycol, l'effet hydratant de l'urée), l'état cutané (altération de l'épiderme, hydratation, la haute température cutanée) et le mode d'application (la durée du contact, l'occlusion augmentant le degré d'hydratation cutanée, la température locale et le temps de contact) peuvent augmenter de manière significative la pénétration des Dc.

Les préparations magistrales sont utilisées, en poussée ou en entretien, afin de traiter des surfaces plus importantes (22). Elles sont en général constituées d'un Dc d'activité forte (classe 3 ou 4) dilué dans une crème émolliente (22). Ainsi, dans le traitement des formes graves du nourrisson et du jeune enfant, la technique du « wet-wrapping », d'abord en usage en Grande-Bretagne puis en usage hospitalier en France et en démonstration dans les écoles d'atopie, utilise un dermocorticoïde de classe faible ou des préparations magistrales contenant des classes plus fortes : application du Dc modéré ou de la PMR contenant des Dc forts + (Tubifast® ou Compresses) humides et tièdes pour favoriser la pénétration du Dc + Bande Velpeau® sèche pour maintenir la couche humide sur la peau (1; 9; 22).

- Choix de la classe d'activité par le prescripteur

Le choix de la puissance du Dc dépend de la sévérité de la DA, de l'âge du patient, du site d'affection et de l'étendue à traiter.

Chez les nourrissons, le médecin prescrira des Dc modérés (classe 2) en première intention puis des Dc forts (classe 3) en deuxième intention à partir de 3 mois, et des Dc très forts (classe 4) à partir de 2 ans sur des zones très lichénifiées ou les extrémités (sur les pieds et les mains à moins de 2 ans si nécessaire) (4; 22). Pour l'adulte, les mêmes règles de prescription s'appliquent en fonction de la sévérité des symptômes mais les Dc forts ou très forts restent les plus prescrits, sauf pour le visage où les médecins préfèrent les Dc faibles (4; 22). De plus, il semble préférable d'utiliser un Dc à activité forte moins longtemps qu'un Dc plus faible de façon prolongée au niveau des effets secondaires à l'application (49).

- Stratégie thérapeutique d'application des dermocorticoïdes

Il est important de délivrer ce qui a été prescrit par le prescripteur, notamment lorsque celui-ci insiste pour la délivrance de quatre tubes de Diprosone® crème par exemple. La stratégie thérapeutique qui a dû être expliquée au patient par le médecin comporte une phase d'attaque et une phase d'entretien.

La posologie et la durée d'application ont été pendant longtemps le domaine le plus empirique (4). Les experts dermatologues sont arrivés cependant depuis quelques années à un consensus. Le tableau 11 décrit les stratégies actuelles de traitement par Dc.

Tableau 11 : Stratégies thérapeutiques des dermocorticoïdes (22)

Stratégie thérapeutique	But	Posologie	Durée	Clinique de rémission
Phase d'attaque	Rémission clinique rapide	-Dc 1 fois/jour tous les jours -Pas de quantité maximale recommandée	Jusqu'à rémission complète (1 à 2 semaines) puis arrêt brutal	Absence d'érythèmes, de prurit, de granulation, meilleure qualité de sommeil
Phase d'entretien	Maintien de la rémission	Dc dès les premières lésions tous les jours	Jusqu'à rémission complète	
	Allongement d'une durée de rémission trop courte	Traitement pro-actif	Jusqu'à des temps de rémission plus longs	

L'application quotidienne doit être réalisée idéalement sur peau encore légèrement humide (après une douche ou un bain rapide) pour favoriser la pénétration du Dc (4). En raison d'une activité plus importante quand les taux endogènes de corticoïdes sont bas, du maximum de pénétration deux heures après l'application et de la vasoconstriction maximale après six heures, si une seule application est réalisée, il faut préférer celle du soir (49). Les schémas de décroissance sur un jour sur deux ou trois très utilisés pour la corticothérapie générale n'ont pas d'utilité pour les Dc ; c'est pourquoi les cures de Dc sont suivies d'un arrêt brutal.

Les experts parlent de plus en plus du traitement d'entretien ou « proactif ». Cette stratégie thérapeutique est abordée au paragraphe suivant 2.2.1.2., relativement aux inhibiteurs de la calcineurine topiques. En pratique, dans les écoles de l'atopie en France, l'application de Dc, parfois simplement d'activité modérée, 2 fois par semaine permet d'observer une diminution significative de la fréquence des poussées sans effets secondaires chez des patients atopiques pour lesquels les temps de rémission sont très courts (22).

- Effets secondaires

Les effets secondaires dépendent de la puissance de la molécule (classe d'activité), de l'étendue de la surface traitée mais surtout de la durée de traitement. Les effets secondaires systémiques sont théoriques et les effets secondaires locaux (atrophie cutanée* – réversible –, télangiectasie*, hyperpilosité) sont souvent cités mais en pratique rarement observés. Ces derniers sont négligeables quand le traitement d'attaque ne dépasse pas quatre semaines (8).

Ils reposent essentiellement sur l'atrophie cutanée et sous-cutanée réversibles et la vasodilatation (effet secondaire à long terme des Dc) qu'on constate surtout sur les zones de peau fine comme le visage et les plis cutanés. Il conviendra donc, la plupart du temps, d'éviter de traiter les paupières (et le visage secondairement).

La crainte théorique des effets secondaires ne doit pas limiter leur prescription. Il faut insister au cabinet médical et au comptoir de la pharmacie sur l'importance d'utiliser des quantités de Dc suffisamment importantes mais en diminuant la surface d'application en fonction de l'amélioration cutanée. La peau soignée « péri-lésionnelle » doit être traitée par des émoullients cutanés et non par des Dc (49).

On peut considérer que la dose à ne pas dépasser par semaine chez un adulte est de 45 g pour le dipropionate de bétaméthasone (Diprosone[®]) afin d'éviter tout risque d'effet systémique. Chez l'enfant de moins de 2 ans, la dose maximale serait de 30 g par mois d'un Dc de classe 2 ou 3, soit un tube par mois, mais cela dépend aussi de la sévérité de la DA (4; 22).

Il peut être intéressant de préciser au patient au comptoir qu'il peut noter le nombre de tubes utilisés entre deux consultations, permettant ainsi au prescripteur comme à l'applicateur du traitement, d'une part d'évaluer la quantité de Dc nécessaires à l'amélioration, et d'autre part de vérifier que le traitement a bien été conduit ou qu'il ne s'agit pas d'une résistance au traitement mais d'une corticophobie lors d'un échec thérapeutique (4).

La tendance naturelle est d'appliquer des quantités peu importantes, c'est pourquoi il faut indiquer aux parents ou aux patients eux-mêmes de ne pas limiter la quantité appliquée, le passage transcutané étant de toute façon limité (4). L'idéal serait d'effectuer une

démonstration devant les parents et/ou le patient, comme cela est fait dans les écoles d'atopie. Il existe une démonstration en images sur le site « l'eczéma de votre enfant » (46).

La corticothérapie locale reste le traitement de référence de la DA et elle sert également de référence pour tous les nouveaux produits étudiés dans cette indication. Les effets secondaires sont relativement modérés puisqu'il est rare d'atteindre la quantité suffisante pouvant entraîner des effets comparables à ceux des corticoïdes systémiques. Le véritable handicap de la corticothérapie locale reste donc la corticophobie associée qui devrait disparaître petit à petit grâce à des efforts d'éducation et d'information délivrés par des professionnels de santé avertis.

2.2.1.2 Inhibiteurs de la calcineurine topiques

Les inhibiteurs de la calcineurine sont également appelés immunomodulateurs topiques non-corticoïdes (TIM en anglais) et dérivés macrolactames.

Ils font partie d'une nouvelle génération d'immunosuppresseurs représentés par des macrolides. Le chef de file de cette nouvelle génération de macrolides immunosuppresseurs est la ciclosporine (voir figure 8), utilisée aussi bien dans l'immunosuppression pour la transplantation que dans les troubles cutanés inflammatoires sévères. Le tacrolimus (voir figure 9) est un autre inhibiteur de la calcineurine. Il est utilisé depuis 1989 en temps qu'immunosuppresseur dans la transplantation hépatique, mais aussi rénale et pancréatique. (54)

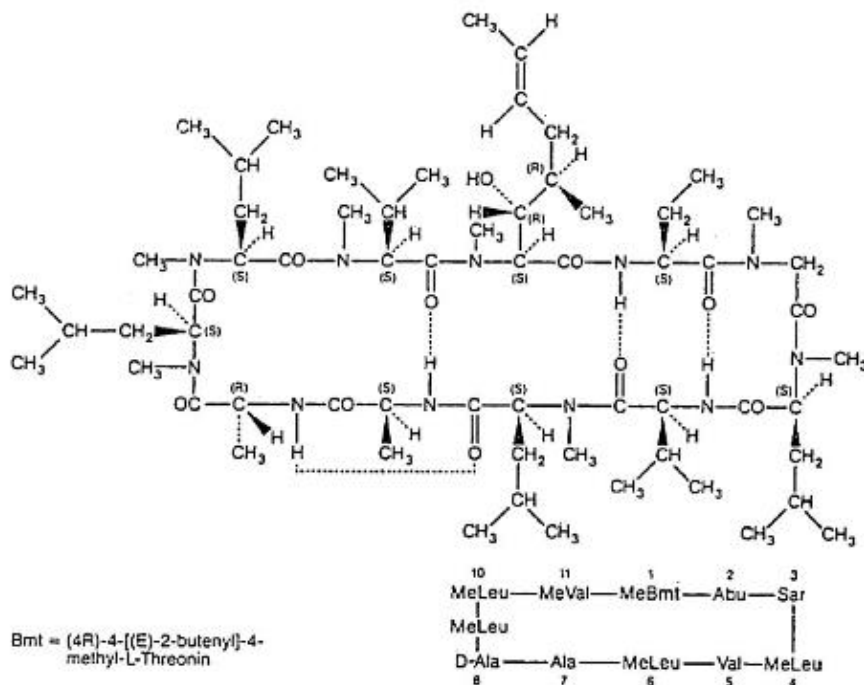


Figure 8 : Structure de la ciclosporine (55).

Deux molécules de structure et de mécanisme d'action proches ont obtenu l'AMM pour le traitement de la DA : le tacrolimus (PROTOPIC[®]) et le pimecrolimus (ELIDEL[®]).

Seul le tacrolimus est actuellement commercialisé en France (depuis 2001), sous forme de pommade. Il existe deux concentrations disponibles interdites aux enfants de moins de 2 ans, l'effet du traitement par tacrolimus sur le système immunitaire en développement de l'enfant de moins de 2 ans n'ayant pas été établi. La pommade PROTOPIC[®] 0,1 % est indiquée dans le « traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels », sous-entendus tels que les Dc. La pommade PROTOPIC[®] 0,03 % est indiquée dans le « traitement de la DA modérée à sévère de l'enfant (2 ans à 16 ans) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels ». Le tacrolimus (laboratoires Fujisawa) a été isolé en 1984 d'une souche fongique provenant du Japon, dénommée *Streptomyces tsukubaensis*, en raison de sa provenance d'une montagne japonaise « Tsukuba ». Son nom est un néologisme : tsukuba macrolide immunosuppressive. (48)

Le pimecrolimus (commercialisé par voie locale cutanée sous le nom d'ELIDEL[®], Novartis) est un des deux dérivés synthétiques de l'ascomycine, isolée dans les années 1960 d'un produit de fermentation de *Streptomyces hygroscopicus var. ascomycetus*, qui ont été testés avec succès dans des modèles d'inflammation cutané chez l'animal. La crème

ELIDEL[®] 1 % se positionne davantage dans un créneau préventif que de traitement des poussées, il n'est pas disponible en France alors qu'il l'est dans la majorité des pays européens. (48)

Nous ne nous intéresserons donc ici qu'au tacrolimus.

- Structure du tacrolimus

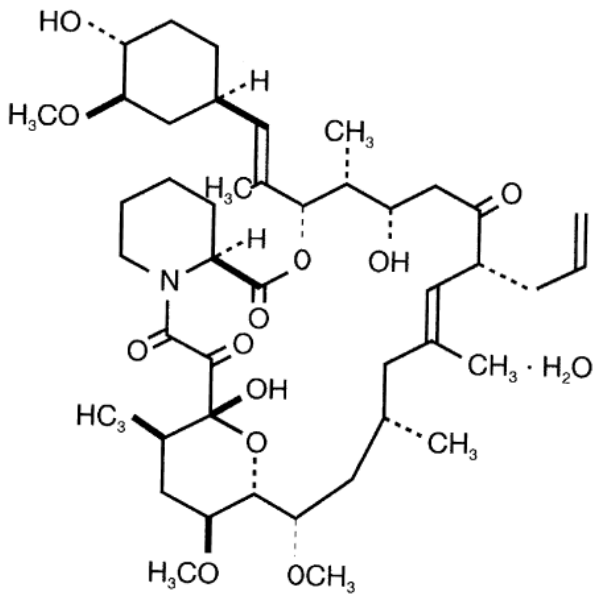


Figure 9 : Structure du tacrolimus (54).

C'est une structure macrolide dont l'activité immunosuppressive est in vitro 10 à 100 fois supérieure à celle de la ciclosporine, activité utilisée par voie générale pour la transplantation (PROGRAF[®]) (48).

- Mécanisme d'action, pénétration et métabolisme du tacrolimus

Le mécanisme d'action du tacrolimus (figure 10) consiste en sa liaison à un récepteur endogène intracellulaire, les protéines liantes-FK, et en la formation d'un complexe tacrolimus-FK. Ce complexe inhibe l'activité d'une phosphatase (dépendante de la calmoduline et de l'ion calcium), la calcineurine, bloquant l'activation d'un facteur de transcription de plusieurs gènes de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-3, IL-4, INF- γ , TNF- α ,...). La stimulation des LT est ainsi bloquée. Le tacrolimus exerce d'autres effets

pharmacologiques sur des médiateurs de l'inflammation (mastocytes, basophiles, éosinophiles) et réduit l'expression du récepteur FcεRI des cellules présentatrices d'Ag aux IgE (8; 48).

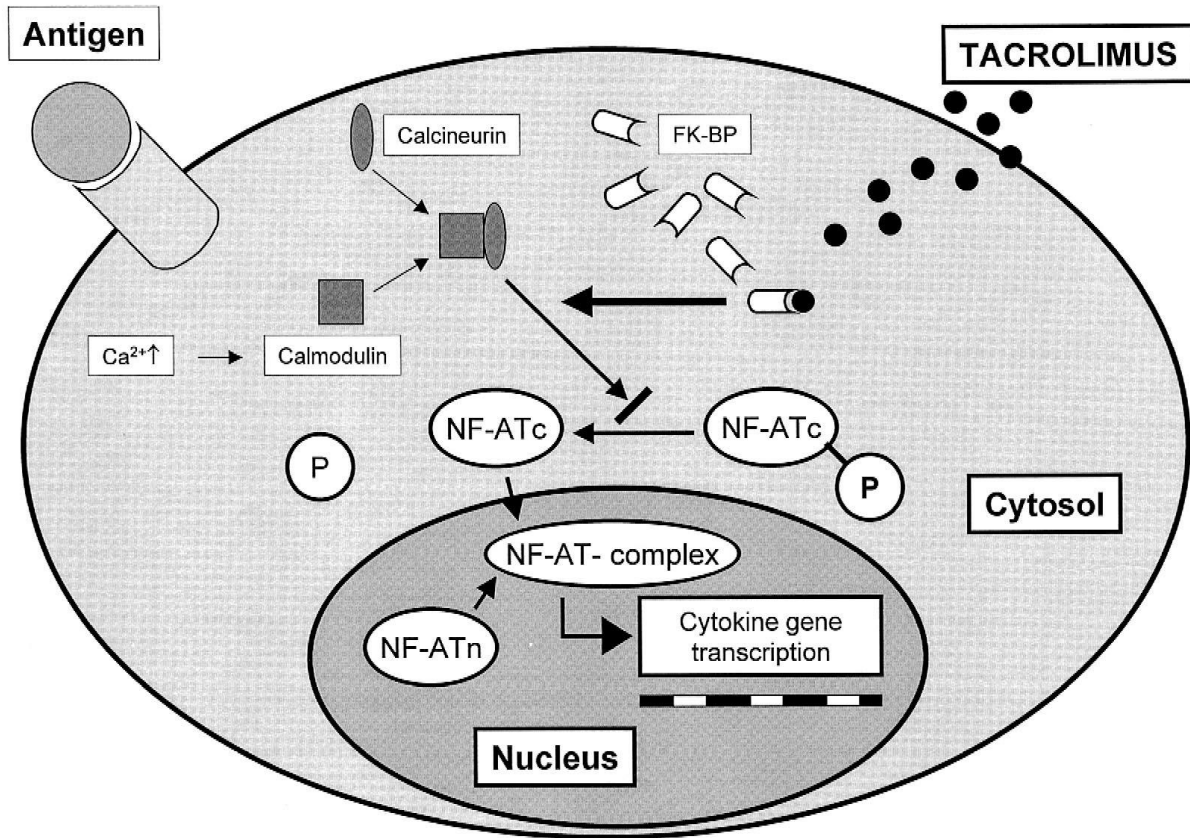


Figure 10 : Mécanisme d'action du tacrolimus (54).

FK-BP (FK-binding protein) formant le complexe tacrolimus-FK.

NF-ATc : unité cytoplasmique du facteur nucléaire des lymphocytes T activés (NF-AT).

NF-ATn : unité nucléaire du NF-AT.

P : Phosphate.

- Forme galénique du tacrolimus

Le principe actif (PA) se trouve en monophasse huile dans huile, le tacrolimus étant presque insoluble dans l'eau et l'hexane. Cette monophasse comprend du carbonate de propylène (solvant) et les excipients classiques d'une pommade (vaseline blanche, paraffine

liquide et solide, cire d'abeille blanche). La pommade ne contient ni parfum ni conservateur, potentiellement allergisants (8).

- Protocoles d'application du tacrolimus en pommade

La prescription du PROTOPIC[®] pommade se fait sur une ordonnance pour médicaments d'exception d'origine dermatologique ou pédiatrique.

Le traitement d'attaque contre les poussées de DA par le tacrolimus topique est effectué sur la base de deux applications quotidiennes jusqu'à amélioration franche, puis, après une phase à une application quotidienne d'une durée au moins égale, le traitement chronique optimal est ajusté en fonction de la réponse clinique (1). Cependant, il ne doit pas être administré au long cours en continu. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement doit être envisagé (selon la « Lettre aux professionnels de santé. Recommandations importantes pour un bon usage de PROTOPIC (tacrolimus) (0,03% et 0,1%) pommade afin de minimiser les risques ») (56).

En 2008, une étude ouverte multicentrique européenne randomisée ayant inclus 267 enfants sur un an (57), a montré pour la première fois les bienfaits d'une nouvelle stratégie thérapeutique dans un but préventif des rechutes. Une application deux fois par semaine de tacrolimus topique pendant 12 mois permettait de diminuer le nombre de poussées, leur durée et leur espacement (58). Une autre étude de 2010, effectuée en Allemagne, confirmait, sur 153 enfants suivis pour une DA, l'efficacité du tacrolimus topique en stratégie préventive, en évaluant son coût (59) : la durée médiane sans poussée était de 146 jours avec traitement et de 17 jours avec l'excipient seul, ce qui était largement significatif, et les coûts calculés étaient de l'ordre de 2000 € annuels, peu différents entre les deux groupes (30).

Cette stratégie d'utilisation a été ajoutée à l'AMM du tacrolimus local en 2010 et est appelée traitement « proactif » ou traitement d'entretien (30). Une lettre à l'intention des professionnels de santé a d'ailleurs été en partie rédigée à ce sujet (56). Ainsi, le patient doit être surveillé afin de déterminer sa réponse au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée. Au-delà de 12 mois de traitement, le rapport bénéfice/risque individuel est évalué lors d'un rendez-vous avec un médecin. En particulier, chez les enfants âgés de 2 à 16 ans, le traitement par PROTOPIC[®] 0,03 % doit être interrompu après 12 mois afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement.

Cette stratégie a été également appliquée aux Dc, comme évoqué au paragraphe précédent 2.2.1.1. . Une méta-analyse de Schmitt *et al.* (60), publiée début 2011 et effectuée à partir de neuf articles, a montré que le traitement proactif par inhibiteur de la calcineurine ou par Dc est efficace dans la prévention des poussées. L'utilisation de Dc à activité forte, deux fois par semaine, semblait même plus efficace que celle de l'inhibiteur de la calcineurine (45).

D'autre part, dans une étude publiée par Healy *et al.* en 2011 (61), on a comparé, chez des adultes et des enfants atteints de DA modérée à sévère, sur 12 mois, le coût et l'efficacité du traitement proactif par rapport au traitement des poussées par le même tacrolimus topique. Coût et efficacité étaient en faveur du traitement proactif.

Ainsi, en attendant que la sécurité d'utilisation à long terme des inhibiteurs de la calcineurine ait été évaluée (45), on peut utiliser le traitement proactif par tacrolimus local concernant le visage (qui présente a priori des effets secondaires moindres que les Dc sur cette région corporelle) et privilégier les Dc, toujours en traitement proactif, sur les autres régions du corps durement et chroniquement touchées par l'eczéma atopique.

En 2009, on avait constaté qu'il y avait un intérêt à associer des Dc à du tacrolimus topique selon l'amélioration des scores de sévérité et de la qualité de vie induite par ce type d'association (58). Aussi, lorsque le traitement proactif par inhibiteur de la calcineurine est privilégié pour traiter un eczéma sévère du visage en période de rémission, on pourra lui associer un traitement d'attaque par Dc lors des périodes de poussées.

- Précautions d'emploi du tacrolimus en pommade

La pommade PROTOPIC[®] ne doit pas être appliquée sur des lésions considérées comme potentiellement malignes ou précancéreuses (selon la lettre aux professionnels de santé pour recommandations importantes à propos du PROTOPIC[®]) (56).

Aucune étude n'a été encore publiée concernant l'application de tacrolimus topique chez la femme enceinte, il est donc déconseillé d'utiliser PROTOPIC[®] pendant la grossesse.

En cas d'infection cutanée, un traitement antibiotique est nécessaire avant l'application de tacrolimus topique. De même, la présence d'une infection herpétique évolutive est une contre-indication transitoire aux inhibiteurs de la calcineurine. Même si le risque d'herpès

cutané ne semble pas accru dans les publications utilisant le produit dans les essais cliniques, des précautions sont à prendre lors d'une suspicion d'herpès récurrent (1).

L'intérêt du PROTOPIC est qu'il peut être appliqué sur toutes les parties du corps (y compris le visage, le cou et les plis cutanés) à l'exception des muqueuses. Ainsi, alors que ce traitement local n'est considéré officiellement comme une deuxième ligne après les Dc, l'utilisation du tacrolimus est en première ligne dans les formes « tête et cou » de l'adolescent et de l'adulte pour lesquelles l'utilisation chronique de Dc est plus délicate (1).

Comme tout autre médicament topique, les patients doivent se laver les mains après son utilisation, sauf lorsque les mains doivent être traitées (8).

En ce qui concerne la vaccination, en raison du risque potentiel d'échec de la vaccination, elle devra être réalisée soit avant le début de traitement, soit en respectant un délai de deux semaines après la dernière application du tacrolimus topique (ou quatre semaines dans le cas d'un vaccin vivant atténué) (8).

Le tacrolimus topique ne peut être utilisé par des patients ayant un déficit immunitaire congénital ou acquis, ni chez les patients qui suivent un traitement entraînant une immunosuppression générale. Il faut veiller à ce que les patients sous PROTOPIC® évitent l'exposition solaire ou se protègent en conséquence, l'association de ce traitement avec une photothérapie étant bien sûr contre-indiquée (56).

- Effets secondaires du tacrolimus en pommade

Les effets locaux les plus fréquemment rapportés sont une sensation de brûlure ou de picotement après les premières applications, ainsi qu'une exacerbation du prurit. Il faut éviter l'exposition solaire conjointement au traitement.

A long terme, les effets secondaires les plus redoutés sont ceux constatés lors de l'administration générale de la molécule. En effet, les effets systémiques redoutés sont de type carcinogénèse à cause des propriétés immunosuppressives de la molécule. Cependant, après application cutanée du tacrolimus en pommade, l'exposition systémique est faible (< 1 ng/mL) chez la plupart des patients souffrant de DA et traités par application unique ou répétée. Lorsque ces taux se trouvent supérieurs à 1 ng/mL, ils ne sont que transitoirement

aussi élevés car la peau normale absorbe 7 fois moins le topique qu'une peau altérée (48) et (8).

Selon le laboratoire, une exposition systémique prolongée à une forte immunosuppression, consécutive à l'administration systémique d'inhibiteurs de la calcineurine (en association à d'autres immunosuppresseurs systémiques), est associée à un risque accru de développer des lymphomes et des lésions cutanées malignes. Une étude, en accord avec l'EMA, est prévue pour évaluer le risque concret d'augmentation potentielle du risque de lymphome T cutané chez des patients traités par du tacrolimus topique (56).

- Conclusion

Les inhibiteurs de la calcineurine topiques présentent l'avantage de ne pas avoir les effets secondaires locaux des Dc (atrophie cutanée, troubles pigmentaires, télangiectasies, vergetures,...), ce qui permet leur utilisation sur le visage et sur les plis cutanés. C'est pourquoi les inhibiteurs de la calcineurine topiques se présentent comme une alternative thérapeutique de premier ordre en cas d'échec au traitement par les Dc.

En pratique, ce traitement est mal toléré en traitement des poussées et est très peu prescrit dans ce cas.

La découverte du traitement proactif par tacrolimus topique ouvre d'autres possibilités d'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine topiques, surtout lorsqu'on sait que le coût ainsi que l'efficacité du traitement d'entretien sont plus favorables que ceux du traitement des poussées.

Ce traitement proactif fait même redécouvrir l'utilisation des Dc, comme le montrent les dernières études de comparaison des traitements d'entretien par Dc et tacrolimus topiques.

Cependant, il faut prendre en compte toutes les recommandations et précautions d'emploi attenantes à certains effets secondaires du traitement ou certaines données qui ne sont toujours pas connues ou validées (tolérance à long terme, évaluation du risque carcinologique).

2.2.1.3 Soins émollients cutanés

On a constaté il y a moins de 10 ans le rôle prédisposant de l'altération de la barrière cutané dans le développement de la DA. Le manque d'expression des gènes participant à la différenciation épidermique, dont celui de la filaggrine, empêche d'une part la formation d'une couche granuleuse aplatie qui formera la couche cornée, véritable rempart de l'organisme contre les allergènes, et d'autre part la constitution d'un facteur d'hydratation naturelle de la peau. Cliniquement, on observe une xérose cutanée plus ou moins sévère chez les patients atteints de DA.

Même s'il manque une étude de grande ampleur, randomisée à double aveugle pour la confirmer, l'étude américaine de Hanifin *et al.* concernant l'intérêt des émollients dans la prévention primaire de la DA s'est révélée très concluante (42).

L'application d'émollients en relais du traitement de référence par Dc semble aujourd'hui indispensable en raison des effets bénéfiques constatés mais peu étudiés. L'application d'émollients porte différents objectifs :

- Apporter un film lipidique protecteur à l'épiderme altéré par ses lacunes d'origine génétique ;
- Epargner l'utilisation des Dc ;
- S'opposer à la perte en eau (perte insensible en eau transépidermique) ;
- Apporter un confort à la peau qui tiraille ;
- Permettre de limiter la colonisation bactérienne et la perméabilité aux allergènes.

On ne citera ici qu'une liste non exhaustive de crèmes et produits émollients : crèmes émollientes Exomega[®] d'A-DERMA, Topialyse[®] de SVR, Trixera[®] d'Avene, Lipikar[®] de La Roche Posay.

La composition d'un produit émollient est primordiale, elle détermine sa puissance et donc la souplesse et le confort ressentis par le patient atteint de DA. Un produit émollient (comme ceux des annexes 3 et 4) peut contenir des excipients occlusifs (corps hydrophobes qui s'opposent à l'évaporation transépidermique – huiles végétales comme l'huile d'onagre ou l'huile de bourrache retrouvés dans les gammes Exomega[®] d'A-DERMA ou Topialyse[®] de SVR), des humectants (corps hydrophiles qui permettent de fixer l'eau, par leur pouvoir hygroscopique – glycérine par exemple dans la gamme Exomega[®] d'A-DERMA) et des

émollients (qui remplissent les espaces intercornéocytaires – collagène, kératine, élastine ou vitamine B3 par exemple dans la gamme Exomega[®] d'A-DERMA).

Très peu d'études ont confirmé que les émollients possèdent un rôle important dans la prévention des poussées de dermatite atopique. Pourtant, une étude multicentrique et internationale, décrite dans le paragraphe 3.2.2. sur l'intérêt des plantes utilisée par voie topique dans l'amélioration de la DA, a démontré qu'une crème émollissante pouvait avoir un impact direct sur l'amélioration de la qualité de vie, celle des scores de sévérité et l'amélioration de la DA elle-même de 95 % des patients inclus dans l'étude (62).

Le coût des émollients de bonne rémanence est souvent un obstacle à l'observance de leur prescription chez le médecin ou de leur conseil en pharmacie, d'autant que les quantités appliquées doivent être importantes pour un effet adjuvant sur le traitement de fond de la DA, de l'ordre de 250 mL par semaine pour un enfant de 2 ans. Il est souhaitable d'appliquer les émollients en périphérie saine des plaques d'eczéma puis en quantité importante après le traitement de la poussée aiguë, car leur tolérance est souvent médiocre (malgré les progrès des laboratoires) sur une peau inflammatoire (1).

Dexeryl[®] est une crème hydratante qui n'a que très peu de rémanence sur les peaux atopiques. Son remboursement n'est que partiel pour certaines mutuelles dont le contrat n'autorise pas le remboursement des vignettes oranges et ne pourrait normalement être remboursé que sur les indications précises de son AMM. Pour autant, cette spécialité reste très prescrite par les médecins de ville et son remboursement reste toléré par la sécurité sociale. Son effet restant très faible chez les peaux atopiques, il est plutôt un frein à l'application d'autres crèmes plus performantes.

Malgré leur coût important et un remboursement quasiment nul par la sécurité sociale en France, les produits émollients ont un rôle encore assez peu mesuré mais certain dans l'amélioration des symptômes de la DA.

2.2.1.4 Cures thermales

Elles sont basées sur l'action thérapeutique de l'eau. Plusieurs mécanismes sont évoqués : apport d'oligo-éléments, diminution de l'effet stimulant des cellules de Langerhans sur les lymphocytes, propriétés anti-oxydantes, diminution de la dégranulation des

polynucléaires basophiles cutanés et de la colonisation bactérienne par *Staphylococcus aureus*. Aucune étude n'a montré de résultats probants (8).

Cependant, sans tergiverser sur les inconvénients évidents de contacts prolongés avec l'eau qui apportent forcément un assèchement cutané pouvant être néphaste sur une barrière cutanée d'avance déjà altérée, les soins ont au moins des vertus éducatives et relaxantes qui participent forcément à l'amélioration psychologique et à l'augmentation des compétences du patient et/ou des parents du patient atteint de DA, comme peut le faire une équipe pluridisciplinaire d'une école d'atopie : démonstration d'application d'émollients, massages avec ou sans crèmes, temps passé sur soi,...

La plupart des stations thermales ont d'ailleurs développé des mesures éducatives avec la création de maisons de l'atopie ou écoles de l'eczéma atopique. Ces écoles permettent une éducation thérapeutique des patients et des échanges d'expériences entre spécialistes et proches des patients ou patients eux-mêmes (8).

Les principales stations thermales ayant une indication dans le traitement de la DA sont la station d'Avene, la station de La Roche Posay, la station de Saint Gervais les bains et la station d'Uriage. Ces quatre stations délivrent leur eau et leur émollient lors d'ateliers et soins spécifiques intégrés dans une cure en partie remboursée par la sécurité sociale (Xemose[®] pour Uriage, Trixera[®] pour Avene et Lipikar[®] pour La Roche Posay) (8).

La thérapie de base de la DA se résume à l'utilisation de topiques émollients et à l'élimination de facteurs spécifiques et non spécifiques provoquant l'apparition de poussées. Les dermocorticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine topiques composent la base du traitement anti-inflammatoire des poussées de DA mais aussi, plus récemment, entrent dans une nouvelle stratégie préventive des poussées de DA appelée traitement proactif. Les dermocorticoïdes restent le traitement de référence de la DA mais les dérivés macrolactames tacrolimus et pimecrolimus sont préférés pour certaines localisations de l'eczéma atopique.

2.2.2 Traitements externes et systémiques

Cependant, certaines situations exigent parfois des traitements d'exception du fait de l'étendue, du retentissement sur l'individu atteint ou de la chronicité de la DA. Les traitements immunosuppresseurs systémiques ou les traitements externes comme la photothérapie sont donc des options pour certains cas sévères réfractaires aux traitements de référence. (63)

La colonisation bactérienne peut induire des poussées de DA et peut parfois justifier des traitements antibiotiques. Des recommandations diététiques ne doivent être dispensées que dans le cadre d'allergies alimentaires diagnostiquées de manière individuelle. Les poussées induites par le stress pourraient trouver remède dans la psychothérapie.

2.2.2.1 Photothérapie

Une étude récente (2009) a confirmé que 74,4 % des patients atteints de DA légère à modérée voyaient une amélioration complète de leurs symptômes pendant l'été et seulement 9,3 % n'avaient pas de modification de la sévérité de leur DA (64).

C'est pour cette raison que la photothérapie a fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique de la DA il y a déjà 35 ans (12). Cependant, cette solution doit être réservée aux patients de plus de 10 ans. En pratique, on préfère débiter après l'adolescence en raison de la diminution du capital solaire chez les patients déjà traités.

La photothérapie utilise les rayons UV qui sont classés en différentes catégories :

- Les UVA, qui sont les plus proches du spectre visible, ayant des longueurs d'onde comprises entre 320 et 400 nm ;
- Les UVB, dont les longueurs d'onde se situent entre 290 et 320 nm ;
- Les UVC, dont les longueurs d'onde sont inférieures à 290 nm, sont les plus énergétiques mais aussi les plus destructeurs (filtrés en haute atmosphère donc absents de la lumière solaire reçue au sol), non utilisés en photothérapie (12).

Plusieurs formes de photothérapie existent actuellement, différenciées selon la longueur d'onde utilisée :

- Photothérapie UVB (290-320 nm) ;

- Photothérapie UVB à spectre étroit ou UVB TL01 (311 nm) ;
- Photothérapie UVA (320-400 nm) qui peut être réalisée seule ou conjointement à la prise de psoralènes per os (PUVAthérapie) ou en bains (balnéoPUVAthérapie) ;
- Photothérapie UVA1 ou UVA longs (340-400 nm) ;
- Photothérapie UVA-UVB (280-400 nm) (63).

La PUVAthérapie est la première méthode de photothérapie standardisée. Elle consiste à introduire dans le derme superficiel et l'épiderme une substance photosensible qui se transforme ensuite sous l'effet des rayons UV en un dérivé actif (peroxyde) qui provoque divers effets sur les cellules voisines (fibres de collagène et élastiques, parois des vaisseaux...). Cet agent photosensibilisant est le psoralène (8-méthoxy-psoralène dans la figure 11 ou 8-MOP : Meladinine[®]) et est utilisé per os. C'est une molécule très présente naturellement chez les rutacées et les apiacées. Le psoralène réagit chimiquement sous l'action des UV de longueur d'onde 365 nm, délivrés par des tubes fluorescents des cabines de PUVAthérapie ou des appareils de PUVAthérapie locale (63).

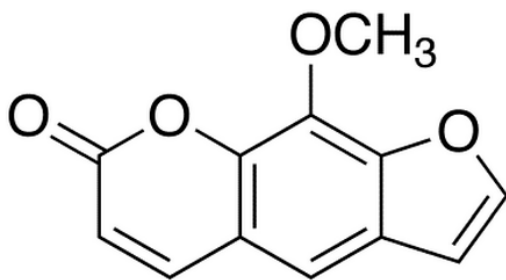


Figure 11 : Structure du 8-méthoxy-psoralène (64).

Alors que les UV sont généralement bien tolérés, la PUVAthérapie possède un grand nombre d'effets secondaires parmi lesquels on trouve les nausées, les maux de tête, la fatigue, les coups de soleil, prurit et pigmentation irrégulière de la peau en plus d'un risque accru de cancer de la peau donc la balance bénéfique/risque de ce traitement doit avoir bien été pesée. Cependant, on a prouvé que la PUVAthérapie promet une meilleure réponse à court et long terme qu'une dose moyenne d'UVA1 chez des patients atteints de DA sévère (64).

La balnéoPUVAthérapie consiste en la prise d'un bain de 20 minutes, dans lequel a été préalablement dilué du 8-MOP dans une eau à 37,5°C à 1 mg/mL. La peau est ensuite séchée

et exposée aux UVA. Les doses d'UVA sont en général inférieures à celles utilisées en PUVAthérapie classique car le photosensibilisant se trouve à de plus fortes concentration au niveau de la peau. De plus, la balnéoPUVAthérapie réduit l'intolérance digestive et les troubles hépatiques liés à la prise de psoralènes per os, elle diminue la durée de photosensibilisation (de deux heures environ) et évite les complications oculaires. Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer son efficacité dans le traitement de la DA de l'enfant mais plusieurs séries de cas ont apporté de bons résultats chez l'adulte, en association parfois avec des solutions très salées (mer morte) (63).

La PUVAthérapie est considérée parmi les méthodes de photothérapie comme la plus carcinogène, c'est pourquoi on préférera la balnéoPUVAthérapie de manière à limiter la durée de photosensibilisation et les risques oculaires (63).

La photothérapie n'est pas indiquée dans le traitement des stades aigus de la DA (sauf l'UVA1 qui est également efficace pour gérer les crises de DA), mais l'est davantage pour traiter les formes chroniques, pruriques et lichénifiées. Elle ne doit pas être prescrite à des patients qui ont déjà vu leurs symptômes s'empirer lors d'une exposition solaire (64).

En prenant en compte la tolérance individuelle de chaque patient, les UVB TL01 sont indiqués pour traiter des formes modérées de DA et sont actuellement préférés à la photothérapie UVB seuls (290-320 nm) parce qu'ils sont moins inducteurs d'érythèmes, tandis que les UVA1 à forte dose sont plutôt prescrits pour des formes plus sévères. Les UVA1 à dose moyenne apparaissent similaires aux UVB TL01 en termes d'efficacité (64). La photothérapie UVA-UVB se rapproche le plus possible des conditions d'exposition naturelle (8). C'est notamment pour cette raison que la photothérapie UVA-UVB faisait figure de référence de traitement. Cependant, des études récentes ont montré une supériorité de la photothérapie UVA1 par rapport aux UVA-UVB et de bons résultats des UVB TL01, même si aucune comparaison ne fut effectuée avec les UVA-UVB (63). Une récente étude a souligné qu'une quantité faible mais significative de patients atteints de psoriasis ou de DA ne tolèrent pas les UVB TL01 mais montrent une réponse excellente aux UVB classiques (290-320 nm) (64).

En résumé, en traitement des eczémas atopiques modérés de l'adulte comme de l'enfant de plus de 10 ans, on trouve une bonne efficacité en général des UVB TL01, de la photothérapie UVA-UVB, de la PUVAthérapie (à laquelle on préférera la balnéoPUVAthérapie), et un résultat intermédiaire des UVB seuls (63).

La PUVAthérapie n'est pas une thérapie de premier choix à cause du grand risque carcinogène et le fait que la plupart des patients atteints de DA sévère sont jeunes. Pour autant, il existe des possibilités de traitement de DA sévère par photothérapie, lorsqu'il s'agit d'une deuxième intention, nécessitant un suivi à long terme pour prévenir l'apparition de ses complications (63).

2.2.2.2 Antihistaminiques

Le prurit est un des symptômes majeurs de la DA et possède un retentissement important sur la qualité de vie et de sommeil des patients atteints de DA. Le grattage provoqué par le prurit entraîne une altération plus grande de la barrière cutanée déjà fragile, favorisant les risques de surinfection et de lichenification (65).

Sans traiter les causes physiopathologiques de la DA mais simplement afin de réduire le prurit lié à l'affection et ses conséquences, les antihistaminiques H₁ sont souvent prescrits chez les porteurs d'eczéma atopique.

Il existe deux grands types d'antihistaminiques H₁ : les antihistaminiques H₁ de première génération, sédatifs, et les antihistaminiques H₁ de deuxième génération, peu sédatifs à dose usuelle car sans activité anticholinergique et passant mal la barrière hémato-encéphalique. Ils agissent par blocage des récepteurs H₁ à la surface des mastocytes cutanés.

L'intérêt des anti-H₁ sédatifs n'est pas démontré (les médicaments comme l'ATARAX[®] ou la POLARAMINE[®] sont plus utilisés pour aider à trouver le sommeil que pour calmer le prurit), celui de la cétirizine (anti H₁ de deuxième génération) semble marginal aux doses préconisées et entravé par des effets secondaires à fortes doses. La seule étude correcte statistiquement est celle du groupe ETAC qui a porté sur un grand nombre de sujets pendant 18 mois, elle concluait qu'il n'y avait pas d'intérêt de la cétirizine au long cours sur l'évolution de la DA, sauf peut-être dans les formes sévères (65).

De plus, les effets secondaires des anti-H₁ sédatifs sont nombreux, notamment au niveau cardiaque (tachycardie), ce qui rend impossible une prise au long cours (53).

La prescription systématique d'antihistaminiques H₁ à court ou à long terme dans le soulagement du prurit de la DA n'est donc pas pleinement justifiée.

2.2.2.3 Immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Les traitements immunosuppresseurs systémiques sont réservés aux formes sévères et chroniques de la DA (64). Avant d'être adoptés, une courte hospitalisation est de rigueur avant d'évaluer objectivement la sévérité de la maladie (8).

En officine, il est important de connaître le type de médicaments prescrits, les recommandations en vigueur et d'avoir des notions sur le schéma thérapeutique possible pour traiter une DA sévère en impasse thérapeutique.

- Les corticoïdes par voie orale (64)

Les glucocorticoïdes sont utilisés par voie orale dans de nombreux pays européens pour le traitement de la DA.

Ils ont cependant un rapport bénéfice/risque largement défavorable dans le traitement de la DA.

Le traitement à court terme (jusqu'à une semaine) peut être une option pour traiter une poussée aiguë d'eczéma dans des cas exceptionnels d'eczéma atopique. Toutefois, ce type de traitement doit être limité strictement à des adultes atteints de DA sévère (SCORAD > 40)

L'utilisation de corticoïdes par voie orale à long terme n'est pas recommandée.

- Ciclosporine A (64)

La ciclosporine ou ciclosporine A (voir figure 8) est le chef de file d'une nouvelle génération de macrolides immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la calcineurine, utilisée aussi bien dans l'immunosuppression pour la transplantation que dans les troubles cutanés inflammatoires sévères.

Son mécanisme d'action est très proche de celui du tacrolimus, sauf que le récepteur intracellulaire est la cyclophiline. Le complexe ciclosporine-cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine, ce qui bloque l'activation d'un facteur de transcription de plusieurs gènes de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-3, IL-4, INF- γ , TNF- α ,...). La stimulation des LT est ainsi bloquée.

Cette molécule a obtenu l'AMM dans le « traitement de deuxième intention des DA sévères de l'adulte, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements classiques (photochimiothérapie – autre nom de PUVAthérapie) » et n'a pas d'AMM chez l'enfant dans cette indication. Elle est réservée à une prescription initiale hospitalière tous les six mois (53).

Deux spécialités existent avec cette AMM : NEORAL[®] et SANDIMMUN[®], sous forme de capsules molles (10, 25, 50, 100 mg) ou de flacon en solution buvable de 50 mL (100 mg/mL) (53).

Suffisamment de RCT (Essais randomisés, contrôlés et à double aveugle) indiquent l'efficacité de la ciclosporine dans la DA contre placebo. La ciclosporine peut ainsi être utilisée dans des cas sévères et chroniques de DA chez l'adulte (AMM).

La durée thérapeutique est guidée par l'efficacité clinique et la tolérance au médicament. Des thérapies à court et long terme peuvent être utiles dans la DA.

On recommande une dose initiale quotidienne de 2,5 à 3,5 mg/kg/jour pouvant aller jusqu'à 5 mg/kg/jour en deux prises. Une réduction de dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour toutes les deux semaines est recommandée, en respectant le maintien de l'efficacité clinique.

Les effets secondaires de la ciclosporine vont à l'encontre de la prescription d'un traitement au long cours de la DA par ciclosporine (dommages rénaux structuraux et organiques), c'est pourquoi l'arrêt de la thérapie doit être tenté après deux ans de thérapie. Cependant, dans certaines situations sévères, il est conseillé de prescrire un traitement à long terme utilisant la dose la plus faible ayant entraîné une efficacité clinique.

La ciclosporine peut être utilisée « hors AMM » chez des enfants ou adolescents vivant leur maladie de manière très sévère ou réfractaires aux traitements classiques. Dès lors, un suivi détaillé du patient, particulièrement des constantes rénales, est conseillé.

La combinaison thérapeutique entre ciclosporine et photothérapie n'est pas recommandée, du fait de l'augmentation du risque de tumeurs cutanée malignes.

- Azathioprine

C'est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques (dérivé nitro-imidazolé de la mercaptopurine) qui agit principalement sur les lymphocytes T (53). Ci-dessous un schéma du métabolisme (incomplet) de l'azathioprine en figure 12.

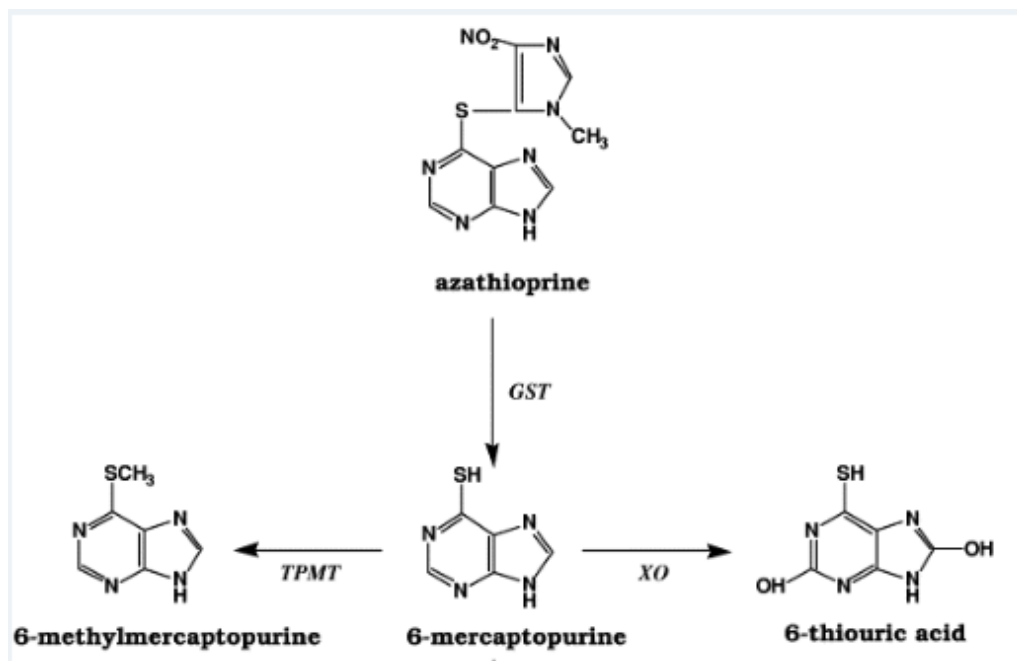


Figure 12 : Métabolisme de l'azathioprine (66).

GST : Glutathione-S-transferase

TPMT : Thiopurine methyltransferase

XO : xanthine oxydase

Cette molécule n'a pas obtenu l'AMM dans le traitement de deuxième intention de la DA. Elle est commercialisée sous le nom d'IMUREL[®] et est générique sous son nom de molécule (Dénomination Commune Internationale DCI). Elle se présente sous forme de comprimés à 25 et 50 mg ou de solution injectable (53).

Elle est utilisée depuis de nombreuses années en Grande Bretagne et aux Etats Unis dans le traitement de la DA d'adultes. Le résumé des données basées sur les études concernant l'azathioprine montre que cette molécule est efficace dans le traitement de l'eczéma atopique sévère (64).

L'azathioprine peut être utilisé « hors AMM » dans les cas adultes où la ciclosporine est soit inefficace, soit contre-indiquée. Il n'y a pas de données concernant le traitement d'enfants ou d'adolescents (64).

Il est nécessaire d'analyser l'activité de la thiopurine methyltransférase (TPMT) avant de débiter un traitement par azathioprine afin de réduire le risque de toxicité pour la moelle épinière par une adaptation de son dosage. La dose suggérée est d'environ 1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour (64).

- Mycophénolate Mofétil (MMF)

Le MMF est la prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), un médicament autrefois utilisé pour traiter le psoriasis dans les années 1970 jusqu'à ce que ses effets secondaires et la menace de carcinogénèse le concernant mènent à son abandon. Le MMF est un immunosuppresseur inhibant la prolifération des lymphocytes B et T : c'est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (53). Dans la figure 13, on compare les structures du MMF et du MPA, le MMF étant le 2-mopholino-ethyl-ester-prodrogue du MPA (67).

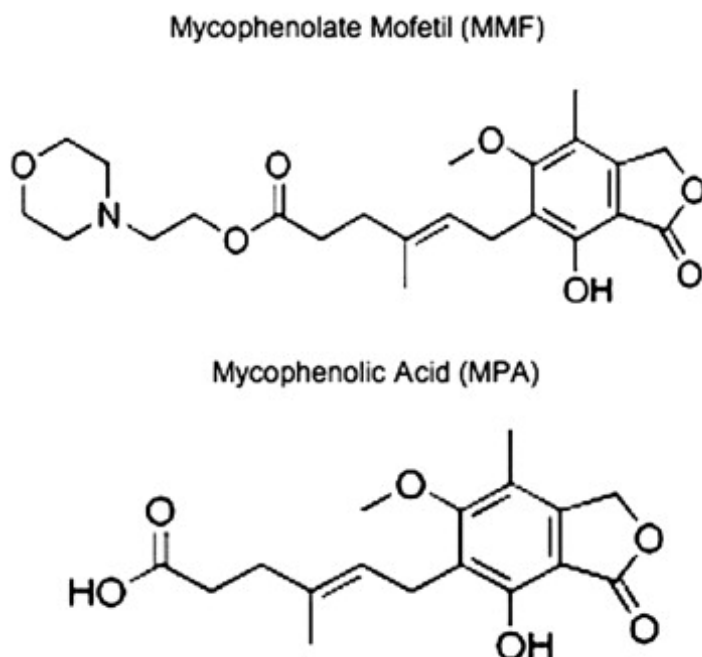


Figure 13 : Comparaison des structures moléculaires du Mycophénolate Mofétil (MMF) et de l'acide mycophénolique (MPA) (67).

Cette molécule existe sous le nom commercial de CELLCEPT[®] et est générique sous son nom de molécule (DCI) Le CELLCEPT[®] n'a pas d'AMM dans le traitement de la DA. Il existe sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés-baguettes à 500 mg, de poudre pour suspension buvable à 1 g/5 mL et de solution injectable (53).

Des rapports de cas positifs et des données d'essais cliniques non contrôlés indiquent que le MMF peut être efficace dans le traitement de deuxième intention de la DA de l'adulte. On peut l'utiliser à des doses allant jusqu'à 2g par jour si la ciclosporine est inefficace ou non indiquée (64).

- Méthotrexate (MTX) (64)

Le MTX est un analogue de l'acide folique (voir la figure 14), agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (53).

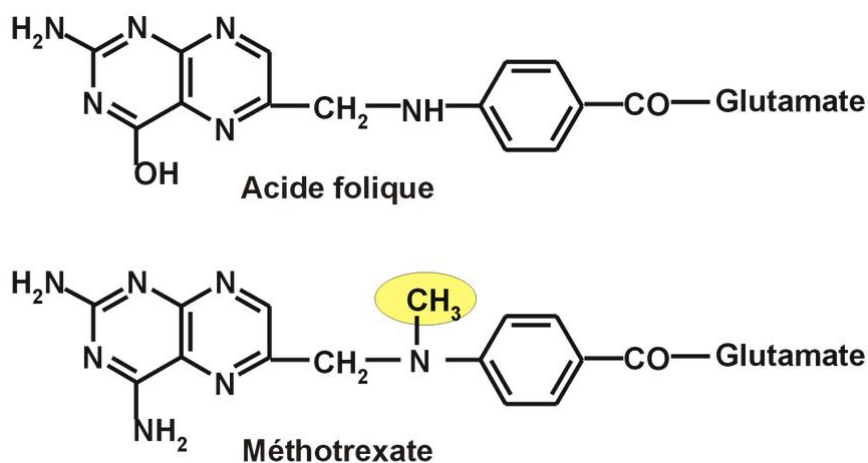


Figure 14 : Comparaison entre les structures moléculaires de l'acide folique et du méthotrexate (68).

L'IMETH[®] 10 mg, une des formes de commercialisation du MTX, n'a pas d'AMM dans le traitement de la DA. Son AMM concerne notamment le « traitement des formes sévères de psoriasis vulgaris et de l'arthrite psoriasique sévère »

Il n'y a que très peu de données publiées sur le rôle du MTX dans son utilisation dans le traitement de la DA. Certains cliniciens l'utilisent pourtant depuis des années avec succès.

Le MTX peut être utilisé « hors AMM » dans le traitement de DA d'adultes si la ciclosporine est inefficace ou non indiquée. Il n'y a pas de données concernant son utilisation chez les enfants et les adolescents.

- Interféron gamma (IFN- γ) (64)

Certains interférons peuvent interagir avec le système immunitaire altéré de patients atteints de DA. L'IFN- γ est une cytokine produite par la voie Th1 qui a démontré son pouvoir antagoniste envers les réponses immunes Th2 in vitro. Si on considère qu'un des désordres immunitaires de l'eczéma atopique vient d'une trop forte présence de la voie Th2 (ce qui ne s'avère plus très juste), il peut être intéressant d'utiliser des IFN- γ dans le traitement de la DA.

L'IFN- γ , selon les données d'essais cliniques contrôlés, semble être modérément efficace chez des patients adultes atteints de DA sévère.

De plus, de nombreux effets indésirables sont induits par les IFN- γ incluant des maux de tête (60 %), des courbatures (32 %) et de la fièvre (39 %), qui tous étaient plus fréquents en comparaison avec le traitement par placebo.

Ce grand taux d'effets indésirables ainsi que les coûts de traitement élevés limitent considérablement l'utilisation potentielle des IFN- γ dans les maladies chroniques telles que la DA.

En conclusion, les IFN- γ ne doivent pas être recommandés dans le traitement de la DA.

- Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Elles ont un effet immunomodulateur non spécifique, impliquant immunité humorale et cellulaire. Les publications rapportent surtout des séries ouvertes et avec des effectifs faibles. Il s'agit d'un traitement lourd (coût et hospitalisation obligatoire) et le traitement n'a pas d'AMM dans cette indication, restant aujourd'hui un traitement d'exception (8).

- Alitretinoïne (ALI) (64)

L'alitretinoïne est un rétinoïde (acide 9-cis-rétinoïque, voir ci-dessous) délivrant des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs.

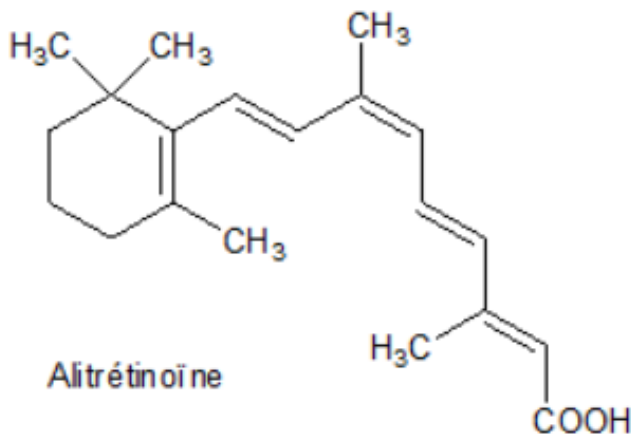


Figure 14 : Structure de l'alitretinoïne (69).

L'alitretinoïne (ALI) par voie orale est indiqué dans plusieurs pays européens dans la prise en charge de l'eczéma chronique sévère des mains. Certains patients ayant une DA ont une atteinte palmaire associée à une atteinte du reste du tégument, ce qui a entraîné des essais de traitement de DA sévères par ALI.

ALI est tératogène, ce qui induit un contrôle strict chez les femmes en âge de procréer. Les maux de tête sont l'effet secondaire clinique le plus fréquent d'ALI, particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement. Une élévation des lipides sériques et de la TSH peuvent aussi se produire.

L'ALI semble constituer une alternative thérapeutique bien tolérée pour le traitement des DA sévères de l'adulte en situation d'impasse thérapeutique.

Des agents biologiques comme omalizumab pourront être bientôt envisagés dans le traitement de DA sévères réfractaires à des traitements topiques et systémiques.

Il existe donc un grand nombre de traitements de deuxième intention mais ils sont rarement dénués d'effets secondaires lourds, ce qui incite à la prudence avant d'orienter des DA même sévères vers ce type d'options. Pour autant, la qualité de vie du patient est ici d'autant plus en jeu que la DA est sévère et réfractaire à tout type de traitement de première intention, impliquant un retentissement parfois à la hauteur d'effets secondaires de l'ordre de ce type d'alternatives. Il faut donc considérer le rapport bénéfice/risque et traiter les patients au cas par cas.

2.2.3 Thérapeutiques alternatives

Comme pour toutes les maladies chroniques, il n'existe pas à proprement parler de traitement véritablement curatif de la DA ; c'est pourquoi beaucoup de parents de patients atteints par la DA et les patients eux-mêmes recherchent des thérapeutiques sans crainte d'effets secondaires et par lesquelles ils espèrent obtenir une amélioration en termes de bien-être et de qualité de vie. Tout le problème vient du fait que, là où le professionnel de santé tentera d'orienter le patient vers un rapport bénéfice/risque efficace, beaucoup de patients tiendront surtout à limiter les risques, au mépris parfois de l'efficacité.

Dans les thérapeutiques alternatives, aussi appelées « *complementary and alternative medicine* » (CAM), on inclut l'acupuncture, l'homéopathie, les conseils diététiques, les probiotiques, les acides gras essentiels des huiles de poisson, la phytothérapie (dont d'autres acides gras essentiels), les séances de travail psychologique, l'aromathérapie, les massages thérapeutiques et l'hypnothérapie.

Le rôle des professionnels de santé dans ce domaine se situe véritablement dans le conseil plutôt que dans le déni de ce type de thérapeutiques. En effet, il est nécessaire de faire comprendre aux patients et parfois à leurs parents que la prise en charge de la DA ne peut pas passer exclusivement par des thérapeutiques alternatives lorsqu'il existe des traitements de

référence efficaces, ce qui ne signifie pas qu'on ne peut pas en plus chercher d'autres pistes complémentaires. Le but de l'éducation thérapeutique, développée dans la quatrième partie, est justement de rendre les traitements de référence indispensables aux patients et à leur famille, tout en écoutant et en s'adaptant aux besoins des patients.

2.2.3.1 Phytothérapie

La validité et l'intérêt de la phytothérapie par voies orale et topique dans la prise en charge de la DA sont détaillées au paragraphe 3.2.

2.2.3.2 Acides gras essentiels issus des huiles de poisson

Les huiles de poisson (petits poissons des mers froides) entrent dans la composition de nombreux compléments alimentaires pour leur richesse en acides gras essentiels ω -3, que sont l'acide éicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Nous détaillerons les mécanismes d'action possibles des acides gras ω -3 dans l'amélioration de la DA au paragraphe 3.2.

2.2.3.3 Dermatite atopique et psychisme

Les facteurs psychologiques et émotionnels sont bien connus pour influencer le terrain clinique de la DA. D'ailleurs, bien avant que ne soit étudiée la relation entre DA et psychisme, certains auteurs nommaient déjà la DA « Neurodermitis » (64). En Allemagne, les écoles de l'atopie portent le nom de « Neurodermitisschulung », c'est-à-dire « formations à la dermite nerveuse », et les équipes pluridisciplinaires intègrent un psychologue depuis la création de ces écoles, ce qui témoigne bien du lien indissociable entre la DA et le psychisme.

Ce lien entre DA et psychisme n'est pourtant pas seulement culturel. En effet, il est évident que la DA, par les altérations de l'image corporelle et le prurit, altère la qualité de vie et peut donc modifier la personnalité des malades ou induire des troubles psychiatriques. Les conséquences sur la vie sexuelle, affective, relationnelle ou le sommeil sont non négligeables (70).

Si le stress peut favoriser la survenue des poussées de DA, il est probable que la DA soit elle-même une cause de stress, formant un véritable « cercle vicieux ». En traitant la DA, on diminue probablement le stress des patients la supportant. D'ailleurs, une étude montre que la détresse psychologique des enfants décroît en fonction de l'intensité des signes cutanés et du prurit. De même, la dépression et l'anxiété, fréquente chez les patients atopiques, induisent une augmentation de la sécrétion des IgE et du taux d'éosinophiles, ce qui tend à accroître en retour les symptômes de la DA (70).

Une prise en charge complète et adaptée est donc nécessaire, pour aider les atopiques à réagir au stress autrement.

L'éducation thérapeutique, développée au chapitre 4, permet notamment d'aborder, par l'écoute des patients, l'altération de la qualité de vie ressentie par le patient et sa famille. La transformation des gestes à éviter en gestes à adopter (et pas seulement pour appliquer des crèmes) sur l'ensemble des situations de la vie quotidienne permet une amélioration psychique du patient et une amélioration de la dynamique familiale qui est un facteur déterminant pour l'équilibre psychique du patient.

Un traitement par psychotropes pourra être parfois envisagé pour certains patients. L'hydroxyzine (ATARAX[®]) est un anxiolytique et antihistaminique relativement bien toléré. Mais la pharmacodépendance n'est pas une solution en soi et ne règle pas les problèmes de fond.

La psychanalyse, la relaxation, les techniques de gestion du stress ou les thérapies cognitives et comportementales peuvent aussi avoir un rôle adjuvant intéressant dans la DA, mais des études randomisées, contrôlées en double aveugle sont nécessaires sur des adultes mais aussi des enfants pour le prouver (65).

2.2.3.4 Acupuncture

L'acupuncture n'a pas été étudiée par des essais randomisés et contrôlés comme un traitement de la DA. Des effets bénéfiques ont pu être observés dans des séries de cas incluant des patients ayant une DA mais des études rigoureuses sur le plan méthodologique sont nécessaires (64).

En pathologie chinoise, selon la théorie des cinq éléments, la peau est physiologiquement en relation avec les poumons, elle est aussi en relation avec le sang et donc avec le foie. Une relation entre les poumons et la peau existe, visible notamment en cas d'asthme et d'eczéma atopique, deux symptômes qui sont en relation, puisque, bien souvent, l'un apparaît lorsque l'autre s'améliore (8). Ceci correspond aux premières théories dermatologues en Europe qui ont poussé à ne pas traiter l'eczéma atopique de peur que celui-ci réapparaisse ensuite sous forme d'asthme (11).

Il n'y a aucune preuve permettant de soutenir l'utilisation de l'acupuncture dans le traitement de la DA.

2.2.3.5 Homéopathie

L'homéopathie n'est pas dénuée d'intérêt dans le traitement adjuvant de la DA mais manque d'études concrètes permettant d'éclairer son efficacité. Son intérêt tient surtout dans le fait que l'homéopathie n'a pas d'effets secondaires.

Une étude récente non contrôlée concernant 17 japonais atteints de DA chronique a révélé une amélioration marquée après l'introduction d'un traitement homéopathique. Mais la seule étude randomisée et contrôlée effectuée en Allemagne sur 60 patients n'avait montré aucune différence significative entre groupe d'intervention et groupe placebo dans la survenue de DA (64).

L'homéopathe, lors de la consultation médicale, outre l'examen cutané, recherche un « terrain particulier » qui conditionne la thérapeutique. L'homéopathie permet ainsi d'individualiser un traitement pour chaque patient atteint de DA, en cherchant par l'interrogatoire et l'examen clinique :

- Les circonstances de l'apparition de l'eczéma ;
- Les facteurs d'amélioration ou d'aggravation ;
- Les aspects et les localisations caractéristiques des lésions avec leurs modalités locales ;
- Les critères d'un type sensible particulier prédisposant à l'eczéma ;
- Ainsi que la relation entre la lésion et les troubles comportementaux concomitants : modification du comportement à cause de l'eczéma, ou

agressions répétées de l'organisme par une situation conflictuelle entraînant des poussées d'eczéma ou de prurit (8).

Aucune preuve scientifique ne permettant d'évaluer cette pratique comme étant efficace dans le traitement de la DA, elle ne peut pas être recommandée.

A part la phytothérapie par voie topique et la prise en charge psychologique du patient et de sa famille dans le cadre de l'éducation thérapeutique, les thérapeutiques alternatives décrites semblent plus anecdotiques qu'efficaces. C'est pourquoi nous nous intéresserons, dans une troisième partie, à la place des probiotiques et de la phytothérapie dans la prise en charge de la dermatite atopique puis, dans une quatrième partie, à celle de l'éducation thérapeutique.

3. Place des thérapeutiques alternatives dans la prise en charge de la dermatite atopique

Les thérapeutiques alternatives (ou CAM) sont devenus de plus en plus populaires en complément des traitements de référence de maladies cutanées, et plus particulièrement de l'eczéma atopique (71). Une série d'études avait montré la popularité des thérapeutiques complémentaires et alternatives en France (49 %), en Allemagne (46 %), en Australie (48,5 %) et aux Etats-Unis (34 %) parmi les patients atteints d'affections cutanées inflammatoires (72; 73). Cette prévalence forte en France et en Allemagne a été confirmée en 2000 par une étude indépendante (74).

3.1 Probiotiques et dermatite atopique

3.1.1. Définition et mécanisme d'action des probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants d'origine humaine capables de coloniser le tube digestif et dont l'ingestion pourrait avoir un effet bénéfique sur la santé. Les qualités qu'on leur prête sur leur implication dans la prévention primaire et plus récemment

dans le traitement de la DA de l'enfant sont basées sur la théorie hygiéniste, déjà évoquée précédemment au paragraphe 2.1.1.2., et sur les anomalies de la flore intestinale des enfants atteints de DA (65).

Plusieurs probiotiques sont utilisés en thérapeutique, avec pour principales indications les diarrhées aiguës de l'enfant, les diarrhées associées à la prise d'un antibiotique, le syndrome du côlon irritable et l'eczéma atopique : ce sont des bactéries Gram positif telles que des bifidobactéries comme *Bifidobacterium lactis*, et des lactobacilles comme *Lactobacillus rhamnosus* (GGC), *reuteri*, *acidophilus* et *casei* (65).

La présence de certains probiotiques dans le tractus digestif agirait comme un immunomodulateur par différents mécanismes : protection et diminution de la perméabilité de la muqueuse intestinale par leur capacité à adhérer aux muqueuses et à l'épithélium intestinal à la place des germes pathogènes, augmentation de la production d'IgA sécrétoires (qui sont souvent défectueux chez les enfants présentant des allergies alimentaires (75)), maturation du système immunitaire vers la voie Th1 (inhibant la voie Th2 par sécrétion de cytokines spécifiques) et modification des mécanismes de présentation de l'Ag (65). Ce sont ces deux derniers mécanismes qui pourraient être utilisés comme effets thérapeutiques dans des pathologies immunitaires comme la DA, ce qui pousse de nombreux groupes de recherche à étudier leur intérêt sur la prévention primaire et le traitement de la DA. De plus, il semble maintenant certain que les nourrissons porteurs de DA ou plus généralement atopiques montrent naturellement une colonisation moindre en *Lactobacilli* et *Bifidobacterii* et plus riche en *Clostridii* en comparaison avec des nourrissons du même âge mais n'ayant aucun symptôme atopique (76).

3.1.2. Prévention primaire de l'eczéma atopique par les probiotiques

De nombreux arguments permettent aujourd'hui d'envisager une influence importante des bactéries digestives sur le fonctionnement du système immunitaire. Les travaux de recherche continuent pour déterminer si l'administration de probiotiques chez la femme enceinte et/ou chez le nourrisson dans sa première année de vie est susceptible d'influencer le cours de la maladie atopique. Il semble bien aujourd'hui que ce soit l'axe de la prévention primaire qui prédomine sur celui du traitement, qui lui, semble plus incertain.

- Etudes cliniques ayant évalué le rôle des probiotiques dans la prévention primaire de la DA

Les études ayant retenu une méthode d'essai randomisée, contrôlée, en double aveugle sont les seules dont les résultats ont été considérés ici pertinents.

La première étude pertinente évaluant le rôle des probiotiques dans la prévention primaire de la DA est celle de Kalliomäki *et al.* (75; 77; 78), publiée en 2001 puis complétée en 2003 et 2007 (Tableau 12). Le but de cette étude a été de démontrer l'intérêt d'une souche probiotique dans la prévention de la DA chez de jeunes enfants d'un groupe à risque, à l'âge de 2 ans (2001), 4 ans (2003) et 7 ans (2007).

Tableau 12 : Présentation de l'étude de Kalliomäki *et al.* (75; 77; 78)

Destinataire du probiotique ou du placebo	Souche probiotique ou Placebo reçu après randomisation	Dose quotidienne	Moment et durée de prise
159 mères de famille atopique ⁽¹⁾	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> ou Placebo	2x10 ¹⁰ CFU ou 0 CFU	2 à 4 semaines avant accouchement
Mères allaitantes			6 mois après accouchement
Enfants de mères non allaitantes ⁽²⁾			

⁽¹⁾de famille atopique : individu ayant au moins un parent du premier degré ou son partenaire touché par de l'eczéma atopique ou une autre affection atopique

⁽²⁾les enfants de mères non allaitantes ont reçu leur dose à la cuillère, mixée dans de l'eau.

Les deux modes d'administration donnèrent des quantités similaires de *L. rhamnosus GG* dans les fèces des nourrissons et le ratio entre le nombre de mères allaitantes et celui de non allaitantes n'était pas significativement différent dans les groupes recevant le placebo ou les probiotiques. Ainsi, il n'y a eu aucune influence du mode d'administration.

Les enfants furent examinés aux âges de 3, 6, 12, 18, 24 mois, 4 ans et 7 ans. La sensibilisation à des Ag communs alimentaires et respiratoires fut mesurée par des *prick-tests* à 6, 12, 24 mois, 4 ans et 7 ans et par mesure des IgE spécifiques d'Ag dans le sang à 0, 3, 12 et 24 mois afin de déterminer si l'effet préventif sur l'eczéma était médié ou non par les IgE.

En cas de survenue d'eczéma pendant une période d'au moins un mois ayant précédé un des examens cliniques ou celui des 24 mois, on a considéré l'enfant étudié comme porteur de DA selon des critères spécifiques puis on calculait le SCORAD pour connaître la sévérité du ou des épisodes.

Les résultats des études sont rassemblés dans le tableau 13 :

Tableau 13 : Rassemblement des données issues des études de Kalliomäki *et al.* (75; 77; 78)

Age des jeunes enfants	2 ans	4 ans	7 ans
Nombre d'enfants / Pourcentage de la cohorte initiale	132 / 83 %	107 / 67 %	116 / 73 %
Différence de sensibilisation aux Ag communs entre les groupes Pr et Pl	Non significative	Non significative	Non significative
Différence entre les moyennes géométriques de SCORAD des groupes Pr et Pl	Non significative	Non significative	Non significative
Fréquence de l'eczéma du groupe Pl	46 %	46 %	n/c
Fréquence de l'eczéma du groupe Pr	23 %	26 %	n/c
Ratio (Fréquence Eczéma Pr / Fréquence Eczéma Pl)	0,5	0,57	0.58
Risque cumulatif de développement d'eczéma	2 fois plus important dans le groupe Pl que dans le groupe Pr	Significativement plus faible dans le groupe Pr (37 %) que dans le groupe Pl (62 %)	Significativement plus faible dans le groupe Pr (42,6 %) que dans le groupe Pl (66,1 %)

Pr : Probiotique

Pl : Placebo

n/c : non communiqué

Ces études permirent de conclure aux différentes étapes que la souche probiotique utilisée dans ces conditions et sur ce type de population avait eu un effet préventif sur l'eczéma atopique. De plus, cet effet sur l'eczéma ne semblait pas médié par les IgE, ce qui suggérait que le dysfonctionnement de la barrière cutanée chez l'enfant atopique ne mène pas forcément directement à une sensibilisation aux Ag de l'environnement. Cependant, les conditions de l'étude ne permettaient pas de diminuer davantage le score de gravité de l'eczéma chez les enfants supplémentés par la souche probiotique par rapport à ceux supplémentés par placebo.

Cette série d'études a été parfois critiquée pour son résultat dépendant de la population étudiée (une population à risque atopique et restreinte à la Finlande) et du nombre finalement assez restreint d'enfants étudiés. Cependant, elle est devenue un modèle pour de nombreuses études qui ont suivi. Ces études ont étudié l'effet de la variabilité de souches probiotiques, la variabilité en termes de durée de traitement par probiotiques, de dose de probiotiques et de prise en charge périnatale de l'enfant (seulement avant accouchement, seulement après l'accouchement, etc...), sur la prévention primaire de la DA pédiatrique.

En 2007, un autre groupe de recherches finlandais, mené par Kukkonen, a publié une étude (Tableau 14) dont le but était de montrer l'effet d'un mélange de souches probiotiques et d'un prébiotique sur la prévention de l'eczéma atopique chez une population plus large d'enfants nés de 1223 mères de famille atopique (79).

Tableau 14 : Présentation de l'étude de Kukkonen *et al.* (79)

Destinataire des probiotiques / prébiotique ou placebo	Souches probiotiques et prébiotique reçus après randomisation	Dose quotidienne	Moment et durée de prise
La moitié des 1223 mères de famille atopique ⁽¹⁾	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. rhamnosus LC705</i> <i>B. breve Bb99</i> <i>P. freundenreichii</i> <i>ssp shermanii</i>	1x10 ¹⁰ CFU 1x10 ¹⁰ CFU 4x10 ⁸ CFU 4x10 ⁹ CFU	2 à 4 semaines avant accouchement
La moitié des 925 nourrissons	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. rhamnosus LC705</i> <i>B. breve Bb99</i> <i>P. freundenreichii</i> <i>ssp shermanii</i> Galacto-oligosaccharides	5x10 ⁹ CFU 5x10 ⁹ CFU 2x10 ⁸ CFU 2x10 ⁹ CFU 0,8 g (20 gouttes de sirop sucré)	6 mois après accouchement de leur mère

⁽¹⁾de famille atopique : individu ayant au moins un parent du premier degré ou son partenaire touché par de l'eczéma atopique ou une autre affection atopique.

L. = *Lactobacillus*, *B.* = *Bifidobacterium*, *P.* = *Propionibacterium*

A 2 ans, le traitement des nourrissons par la préparation probiotique montra un effet préventif significativement supérieur sur l'eczéma et particulièrement sur l'eczéma atopique par rapport au traitement par placebo (79). Cette étude appuie largement les études de Kalliomäki sur l'effet préventif de certains probiotiques (la population est presque la même puisque finlandaise). Mais la dose de probiotiques a changé comme le nombre de souches. On a également ajouté un prébiotique, ce qui, selon Kopp, dans sa réponse (80) à la méta-analyse de Lee *et al.* (81) sur les essais cliniques des probiotiques dans la prévention et le traitement de la DA, ne permet pas de comparer cette étude à celles n'ayant utilisé qu'un probiotique à un dosage donné. En effet, il paraît pour Kopp déterminant de savoir quelle dose de probiotiques est efficace, dans la mesure où on aura prouvé qu'une ou plusieurs souches spécifiques sont efficaces dans la prévention de la DA, et quelle dose de prébiotiques seuls pourrait apporter un effet préventif sur l'eczéma atopique avant de mélanger les deux.

En 2009, le même groupe, cette fois dirigé par Kuitunen, publie les résultats du suivi de cette population d'enfants à l'âge de 5 ans (82). Issus des 1223 mères incluses dans l'essai, les 1018 enfants à haut risque atopique retenus pour l'étude publiée en 2007 ne sont plus qu'au nombre de 891 à avoir complété l'étude à l'âge de 5 ans (88 %). A cet âge, il n'y a plus de différence significative entre les groupes placebo et probiotique en ce qui concerne la

fréquence de l'eczéma et en particulier de l'eczéma atopique. Cependant, les enfants mis au monde par césarienne portaient significativement moins d'affections associées à une élévation d'IgE sérique (particulièrement moins d'eczéma atopique) et montraient moins de sensibilisation allergénique médiée par IgE.

La même souche de probiotiques a donné des résultats contradictoires dans certaines études (83). Alors que Kalliomäki *et al.* montraient avec stabilité dans le temps que des *L. rhamnosus GG* administrés à des femmes enceintes et à leur nourrisson, réduisaient significativement l'incidence de la DA chez les jeunes enfants, une étude de 2008 menée en Allemagne par Kopp *et al.* ne montrait non seulement aucune réduction de l'incidence de la DA à l'âge de 2 ans mais évoquait également une augmentation significative du nombre de bronchites asthmatiformes dans le groupe probiotiques (84). L'étude avait repris la souche probiotique utilisée par Kalliomäki et son équipe en 2001 (75) avec le même type de principes de prise. Ce qui rendait les études différentes résidait dans :

- la durée de prise des capsules par les femmes enceintes : 4 à 6 semaines avant accouchement au lieu de 4 semaines ;
- les restrictions posées pour la supplémentation des nourrissons : les femmes étaient supplémentées à la place des nourrissons pendant leur allaitement mais les nourrissons devaient être supplémentés eux-mêmes à partir de l'âge de 3 mois, que la mère décide de continuer d'allaiter sur les 3 mois suivants ou non ;
- la dose de *L. rhamnosus GG* : la dose quotidienne donnée au groupe probiotique par l'équipe de Kalliomäki était de 2×10^{10} CFU, plus clairement écrit dans l'étude de Rautava et Kalliomäki (85), tandis que celle donnée ici était de 1×10^{10} CFU, soit deux fois moins.

Ces deux résultats contradictoires peuvent peut-être s'expliquer par la différence de sensibilité aux probiotiques des deux populations, même si immunologiquement sans doute similaires ; il peut également s'agir d'une dose trop faible reçue par le groupe probiotiques dans l'étude de Kopp.

De même, une étude australienne publiée en 2007 a suivi des nourrissons de leur naissance jusqu'à leur 1 an (Tableau 15) (86). Le but de cette étude était d'évaluer l'effet préventif des prébiotiques sur l'eczéma atopique lorsqu'ils n'étaient administrés qu'en post-natal.

Tableau 15 : Présentation de l'étude de Taylor *et al.* (86)

Destinataire des souches probiotiques ou du placebo	Souche probiotique ou Placebo après randomisation	Dose quotidienne de probiotiques	Moment et durée de prise
115 nourrissons de femmes à risque atopique ⁽¹⁾	<i>L. acidophilus</i> LAVRI-A1 sur maltodextrine	3x10 ⁹ CFU	6 mois après accouchement de la mère atopique
110 nourrissons de femmes à risque atopique ⁽¹⁾	Maltodextrine seule	0 CFU	

⁽¹⁾Femmes à risque atopique : 231 femmes recrutées pour l'étude ayant, elle-même ou un des ses parents du premier degré ou un partenaire, au moins une maladie atopique, et ayant un *prick-test* cutané positif à au moins un des allergènes communs répertoriés dans l'étude.

A 6 et 12 mois, 89 nourrissons du groupe placebo et 89 nourrissons du groupe probiotique ne présentaient pas de risque significativement différent de développer une DA ; on observait même paradoxalement une sensibilisation aux Ag communs testés plus importante dans le groupe probiotiques que dans le groupe placebo à 1 an. Le suivi de cette étude de supplémentation post-natale jusqu'à l'âge de 5 ans a permis une nouvelle publication très récente (87) qui a confirmé l'absence d'effet de la supplémentation post-natale des nourrissons sur la prévention de la DA. Résultat rassurant : il n'y avait plus de différence significative entre le groupe placebo et le groupe probiotiques concernant la sensibilisation aux Ag communs. Une étude asiatique assez récente (88) n'avait également montré aucun effet de prévention de la DA lors de l'administration quotidienne de lait de vache supplémenté par 1x10⁷ CFU de *B. longum* (BL999) et 2x10⁷ CFU de *L. rhamnosus* (LPR) *versus* placebo, à des nourrissons asiatiques à risque élevé d'atopie, en post-natal sur les 6 premiers mois après leur mise au monde.

Entre 2008 et 2009, la méta-analyse de Lee *et al.* (81) et les correspondances entre ce groupe et celui de Kopp (80) montrent à quel point les avis divergent sur l'intérêt préventif des probiotiques sur la DA. Lee *et al.* concluaient que, même en prenant compte l'étude (alors incomplète) de Taylor *et al.* (86) et celle de Kopp *et al.* (84) qui avaient été vaines à démontrer un intérêt préventif sur la DA, « l'effet global préventif résumé » de 7 études (75; 77; 79; 84; 85; 86; 89), lié à l'ampleur de la population étudiée, était bien significatif. De plus, cette méta-analyse soulignait un effet préventif sur la DA tout particulier chez les femmes accouchant par césarienne. Quant à Kopp *et al.*, ils concluaient que la durée et la période de

supplémentation, la dose ainsi que la nature des probiotiques permettant d'obtenir un effet préventif de la DA à long terme, restaient encore à découvrir.

Les études suivantes ont donc été beaucoup plus précises et tendent souvent à démontrer, par leur méthode, des failles dans la prévention de la DA par les probiotiques ou la meilleure manière d'obtenir un effet préventif sur la DA. Par exemple, l'étude de 2008, publiée par Wickens *et al.* (90), a montré que l'effet préventif des probiotiques de la DA était souche-spécifique (Tableau 16).

Tableau 16 : Présentation de l'étude de Wickens *et al.* (90)

Destinataire des souches probiotiques ou du placebo	Souche probiotique ou Placebo reçu après randomisation	Dose de probiotiques	Moment et durée de prise
512 mères de famille atopique ⁽¹⁾ qui ont accouché de 474 enfants éligibles dans l'étude	<i>L. rhamnosus HN001</i> Ou <i>B. animalis subsp. lactis HN019</i> Ou Placebo	6x10 ⁹ CFU Ou 9x10 ⁹ CFU	A partir de 35 semaines de gestation (5 semaines) jusqu'à 6 mois après accouchement si allaitement
157 nourrissons à risque atopique	<i>L. rhamnosus HN001</i>	6x10 ⁹ CFU	6 jours à 24 mois après l'accouchement
158 nourrissons à risque atopique	<i>B. animalis subsp. lactis HN019</i>	9x10 ⁹ CFU	
159 nourrissons à risque atopique	Placebo	0 CFU	

⁽¹⁾mères de famille atopique : la mère ou son partenaire a des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de « rhume des foins ».

Lorsque les probiotiques ont été comparés, seule la souche de lactobacilles réduisit (à 2 ans) la prévalence cumulative de l'eczéma des nourrissons à risque atopique élevé (réduction du risque de DA par deux) sans réduire pour autant la prévalence de l'atopie. La publication du suivi de ces enfants (425 soient plus de 80 % de la cohorte initiale) en 2011 (91) a également montré une réduction significative de l'eczéma chez les enfants de 4 ans qui avaient reçu la souche *L. rhamnosus HN001*.

En 2012, l'équipe de Taylor confirmait définitivement l'absence d'effet préventif sur la DA d'une supplémentation par probiotiques uniquement post-natale (87). Une étude de

2010 publiée par Boyle *et al.* (92) évalua l'effet préventif sur la DA d'une supplémentation en *L. rhamnosus GG* uniquement prénatale (de 36 SA à l'accouchement). 250 femmes à risque atopique élevé furent intégrées dans cette étude. Lors de l'évaluation des nourrissons à 1 an, le traitement par probiotiques n'était associé ni à la réduction du risque d'eczéma ni à celle du risque d'eczéma associé à une élévation d'IgE. La seule découverte optimiste fut une réduction significative des CD14 solubles et des IgA sécrétoires dans le lait maternel des femmes ayant eu recours aux probiotiques. Les auteurs concluaient qu'une supplémentation seulement prénatale ne suffisait pas à réduire le risque de DA.

Une étude intéressante a été publiée en 2010 par une équipe norvégienne dirigée par Dotterud (Tableau 17) (93). Le but de cette étude était d'évaluer l'effet préventif d'un mélange de probiotiques sur une population non sélectionnée pour sa susceptibilité à présenter des maladies atopiques.

Tableau 17 : Présentation de l'étude de Dotterud *et al.* (93)

Destinataire du mélange probiotique ou du placebo	Souches probiotiques ou placebo reçus après randomisation	Dose quotidienne de probiotiques	Moment et durée de prise
211 femmes enceintes puis allaitantes	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. animalis subsp. lactis Bb-12</i> <i>L. acidophilus La-5</i>	5x10 ¹⁰ CFU 5x10 ¹⁰ CFU 5x10 ⁹ CFU	4 semaines avant accouchement et 3 mois après accouchement lors de l'allaitement exclusif
204 femmes enceintes puis allaitantes	Placebo	0 CFU	

Les femmes sélectionnées dans cette étude devaient parler norvégien, se trouver dans une semaine de gestation précédant leur 36^e semaine, désirer allaiter pendant au moins 3 mois après l'accouchement, et tolérer le lait fermenté dans lequel la préparation placebo ou probiotique leur serait proposée.

L'évaluation eut lieu chez les nourrissons à l'âge de 2 ans (DA, sensibilisation atopique, asthme et rhinoconjonctivites allergiques). Les 138 enfants de mères ayant reçu le mélange probiotique (n'ayant pas été exclus de l'étude) avaient une incidence cumulative de DA deux fois moindre que les 140 enfants de mères ayant reçu un placebo. Les effets n'étaient pas significatifs pour les autres analyses effectuées. Cette étude est d'autant plus intéressante qu'elle montre la réduction de l'incidence de la DA sur une population pédiatrique sans risque atopique connu ou recherché et donc encore très peu testée

auparavant. Il semble donc intéressant d'appliquer ce système de prévention primaire de la DA sur la population générale pour obtenir de bons résultats.

Très récemment, un groupe de recherche finlandais mené par Rautava a publié une étude (94) dont le but était d'évaluer en parallèle l'effet préventif de deux mélanges spécifiques de souches probiotiques contre placebo sur le risque de développer un eczéma et sur celui de développer un eczéma chronique (Tableau 18).

Tableau 18 : Présentation de l'étude de Rautava *et al.* (94)

Destinataire des mélanges ou du placebo	Mélange de souches probiotiques ou placebo après randomisation	Dose de probiotiques quotidienne	Moment et durée de prise
73 femmes éligibles	CVM + Mélange 1 : L. rhamnosus LPR B. longum BL999	0 CFU 1x10 ⁹ CFU 1x10 ⁹ CFU	2 mois avant accouchement et 2 mois après accouchement
70 femmes éligibles	CMV + Mélange 2 : L. paracasei ST11 B. longum BL999	0 CFU 1x10 ⁹ CFU 1x10 ⁹ CFU	
62 femmes éligibles	CMV	0 CFU	

Femmes éligibles : femmes enceintes possédant une sensibilisation à certains Ag (vérifiés par des *prick-tests* positifs), présentant des antécédents ou des épisodes actuels de maladie atopique et désirant allaiter leur enfant pendant au moins deux mois.

CMV : Complément vitaminique et minéral contenant des minéraux incluant du calcium et des vitamines (vitamines B12, A et D) et des oligo-éléments (fer, zinc iode) dont la composition et le dosage respectent les apports journaliers recommandés.

Le risque de développer de l'eczéma durant les 24 premiers mois de vie était significativement réduit chez les nourrissons des mères ayant reçu le mélange 1 (odds ratio (OR) = 0.17) ou le mélange 2 (OR=0.16). L'eczéma chronique était également en proportion réduite mais davantage dans le mélange 2 (OR=0.17) que dans le mélange 1 (OR=0.30). Cet essai a démontré pour des nourrissons de 2 ans :

- un effet préventif plus clair avec une supplémentation prénatale de deux mois plutôt que d'un mois et une supplémentation maternelle lors d'un allaitement exclusif sur une période même relativement courte,

- un effet préventif identique pour *L. paracasei* et *L. rhamnosus* quand associé à *BL999* en ce qui concerne l'eczéma mais un effet préventif accentué de *L. paracasei* quand associé à *BL999* sur l'eczéma chronique.

Il faudrait appliquer ce type d'étude à d'autres mélanges de probiotiques de manière à comparer les effets préventifs respectifs et à sélectionner le meilleur mélange puis la meilleure souche.

Les probiotiques semblent donc avoir un rôle de prévention primaire dans le risque de développer un eczéma atopique. Selon les études les plus récentes, l'élément semblant remarquable pour obtenir une réduction du risque dans la population générale ou dans une population sélectionnée pour son risque atopique, est la supplémentation maternelle avant (2 mois) et après l'accouchement, aidée d'un allaitement exclusif, même pendant une période assez courte de 2 à 3 mois. La souche semblant la plus intéressante est une souche lactobacille, plus particulièrement *L. rhamnosus GG* (93; 94), même à dose assez faible (2 milliards de CFU quotidiennement pour l'étude de Rautava *et al.* (94)). Les résultats sur la prévention de la DA à l'âge de 2 ans chez le nourrisson semblent en effet concluants.

Les seules études dans laquelle les jeunes enfants suivis jusqu'à l'âge de 4 ou 7 ans présentaient significativement moins de DA lorsqu'eux et/ou leur mère avaient été supplémentés par des probiotiques, sont celles de Kalliomäki *et al.* (75; 77; 78) et celles de Wickens *et al.* (90; 91). Ces études ont montré que la souche *L. rhamnosus GG* à 20 milliards de CFU quotidiennement (75; 77; 78) et la souche *L. rhamnosus HN001* à 6 milliards de CFU quotidiennement (90; 91) avaient un rôle significatif dans la réduction du risque de DA. Dans ces deux études, la supplémentation maternelle durait en moyenne 5 semaines avant l'accouchement et se poursuivait jusqu'à 6 mois après accouchement lorsque la mère allaitait. La supplémentation infantile de 6 jours à 24 mois dans l'étude de Wickens *et al.* (90; 91) ne semble pas avoir changé les bons résultats déjà obtenus par l'équipe de Kalliomäki en 2007 (78).

- Activité immunomodulatrice des probiotiques en prévention primaire de la DA

Des études de l'année 2000 montraient déjà par leurs résultats que la supplémentation orale en lactobacilles chez des enfants atopiques augmentait les taux de facteur de croissance transformant β (TGF- β) et d'interleukine IL-10. Les résultats d'études expérimentales et cliniques suggèrent que ces deux cytokines anti-inflammatoires possèdent un rôle plus important que celui des inducteurs de LTh1 sur la prévention et le traitement des maladies atopiques. L'étude de 2000 de van den Biggelaar montrant que l'atopie d'enfants infectés par des schistosomes diminuait grâce à l'IL-10 sécrétée par les parasites en est un bon exemple (95). Restait à prouver que les probiotiques, lorsqu'ils étaient responsables de la réduction de l'incidence de DA chez des enfants, s'associaient bien à une augmentation du taux de l'une de ces cytokines chez l'enfant.

Beaucoup d'études se sont donc intéressées à démontrer les effets des probiotiques sur l'immunomodulation intestinale. Très peu ont pu la démontrer par des résultats significatifs. C'est d'ailleurs ce qui a poussé l'équipe de Kukkonen en 2011 à conclure que leurs résultats montraient une surestimation des effets immunomodulateurs de la supplémentation maternelle puis infantile par des probiotiques et prébiotiques bien que l'allaitement maternel tendait à limiter les réponses humorales (96).

Cependant, forts de l'observation de plusieurs études mettant en évidence l'intérêt d'un allaitement exclusif pour potentialiser les effets préventifs d'une supplémentation par probiotiques sur la DA pédiatrique (85; 93), Rautava *et al.* ont commencé à évoquer le rôle modulateur de l'allaitement maternel sur le risque de maladie chez l'enfant. Les mêmes auteurs suggéraient que, outre le rôle incontesté du contact « peau à peau » et du transfert microbien non spécifique de la mère par l'allaitement, l'intervention probiotique maternelle exerce ses effets, entre autres, par une régulation spécifique des propriétés immunologiques du lait maternel (94). Le groupe de Rautava avait déjà démontré que la supplémentation maternelle de 62 femmes par *L. rhamnosus GG* pendant la grossesse et l'allaitement avaient augmenté la concentration en cytokine immunomodulatrice TGF- β 2 dans le lait maternel. Les auteurs en avaient déduit que cette augmentation du taux de TGF- β 2 dans le lait maternel réduisait le risque d'eczéma atopique chez les nourrissons à 2 ans (85).

De plus, ce même groupe a réussi à prouver expérimentalement, en 2011, qu'une concentration en TGF- β 2 comparable à celle présente dans le lait maternel pouvait réguler les réponses immunitaires dans le tube digestif humain immature. En 2012, ils ont démontré

qu'elle pouvait favoriser la maturation du système immunitaire. On connaissait déjà la fonction nutritionnelle du lait maternel ; ici, on a mis en évidence ses propriétés immunomodulatrices. Les récentes découvertes sur les propriétés du lait maternel en matière de transmission de la mère à l'enfant d'une microflore spécifique suggèrent également un mécanisme unique par lequel le lait maternel sert de véhicule pour introduire une microflore intestinale dans le milieu immun de l'enfant où prédominent encore des Ag tolérants (94). C'est dans ces conditions que les probiotiques ajoutent leur effet immunomodulateur (notamment par l'intermédiaire du TGF- β 2) à celui du lait maternel.

Une étude coréenne de 2011 (97) a démontré un accroissement significatif de la capacité de production du TGF- β par les cellules mononucléaires du sang périphérique d'enfants à haut risque allergique ayant reçu au préalable un mélange de probiotiques (*B. bifidum* BGN4, *B. lactis* AD011 et *L. acidophilus* AD031) dans les 6 premiers mois de leur vie. Ceci montre le rôle direct de cette cytokine anti-inflammatoire dans la prévention du risque atopique pédiatrique, outre son intérêt indirect lors de l'allaitement maternel de ce type d'enfants lorsque la femme allaitante est supplémentée en probiotiques. D'autres études impliquant la supplémentation en probiotiques d'enfants à risque atopique élevé ou étant déjà porteurs de DA ont montré la réduction de marqueurs de l'inflammation (diminution du niveau des protéines cationiques des éosinophiles par exemple). Ceci suggère que les probiotiques diminueraient l'intensité de la réponse inflammatoire spécifique des maladies atopiques (83).

Un groupe néerlandais a évalué les effets d'une supplémentation prénatale (4 semaines chez des femmes enceintes de famille atopique) et post-natale (12 mois chez leur nourrisson) par probiotiques sur la diminution du risque de DA pédiatrique (98). La découverte a eu assez peu de conséquences sur la prévention de l'eczéma atopique au-delà des 3 mois des nourrissons mais la production in vitro de IL-5 des cellules mononucléaires du sang périphérique des nourrissons ayant reçu des probiotiques, était significativement diminuée par rapport à celle observée dans le groupe placebo (deux fois moindre). Ceci prouve un effet de réduction de certaines cytokines pro-inflammatoires lors de l'administration de probiotiques chez la femme enceinte et son nourrisson.

Les diminutions de la concentration d'IgA dans le lait maternel de femmes supplémentées par des mélanges de probiotiques ou par une souche de probiotiques seule

concernent les allergies alimentaires et assez peu l'eczéma atopique comme le confirme par exemple l'étude de Boyle *et al.* (92).

On a pu démontrer ici l'implication de l'augmentation de la concentration en certaines cytokines anti-inflammatoires mais aussi de la diminution de la concentration en certaines cytokines pro-inflammatoires comme l'un des mécanismes d'action pouvant expliquer l'intérêt des probiotiques dans la réduction du risque de la DA.

- Intérêt des symbiotiques (association de probiotiques à des prébiotiques) dans la prévention primaire de la DA

L'utilisation des prébiotiques a été longtemps anecdotique lorsqu'on a tenté de leur attribuer une fonction de prévention de la DA. Toutefois, à partir de 2007, plusieurs études ont montré un intérêt grandissant pour les prébiotiques dans la prévention du risque atopique. Celle du groupe de Kukkonen et Kuitunen (79; 82), déjà abordée dans le même chapitre, a suivi, à 2 ans puis à 5 ans, de jeunes enfants à risque atopique élevé ayant reçu le mélange de plusieurs souches de probiotiques et d'un prébiotique (galacto-oligosaccharides) sur une période de 6 mois suivant leur naissance. Malgré des résultats prometteurs chez les nourrissons à 2 ans, les auteurs n'observaient pas chez les enfants de 5 ans de soutien de la réduction en terme de fréquence de l'eczéma observée à 2 ans dans le groupe ayant reçu le mélange symbiotique, excepté chez les enfants nés par césarienne.

Une publication d'un groupe finlandais incluant le chercheur Isolauri avait mis en évidence en 2007 le rôle déterminant d'oligosaccharides du lait maternel dans la croissance de colonies de bifidobactéries dans le milieu intestinal infantile, considérant ainsi le lait maternel comme une source de bactéries potentiellement colonisantes chez le nouveau-né (94). En effet, les oligosaccharides entrent pour 10 % dans la composition solide du lait maternel. Sur ces bases, une étude a évalué l'efficacité préventive d'une formule prébiotique oligosaccharidique chez 830 nouveau-nés, sélectionnés pour leur faible risque de déclencher une maladie atopique (Tableau 19) (99).

Tableau 19 : Présentation de l'étude de Grüber *et al.* (99)

Destinataire du lait maternel, des prébiotiques ou du placebo	Boisson alimentaire du nourrisson	Dose quotidienne de prébiotique	Durée d'allaitement ou de prise
300 nourrissons dans le groupe « allaitement »	Lait maternel	10 % des composants solides du lait maternel	4 à 6 mois d'allaitement maternel
414 nourrissons randomisés dans le groupe « prébiotique »	Formule à base de lait de vache + scGOS, lcFOS, pAOS	8 g/L	De la 8 ^e semaine jusqu'aux 6 mois du nourrisson
416 nourrissons randomisés dans le groupe « contrôle »	Formule à base de lait de vache	Proche de 0 g/L	De la 8 ^e semaine jusqu'aux 6 mois du nourrisson

scGOS : Oligosaccharides neutres à chaîne courte

lcFOS : Oligosaccharides neutres à chaîne longue

pAOS : Oligosaccharides acides dérivés de pectine

Jusqu'au premier anniversaire des nourrissons, l'eczéma atopique toucha significativement moins de nourrissons du groupe « prébiotique » (5,7 %) que du groupe « contrôle » (9,7 %). De plus, la prévalence cumulative de DA parmi les nourrissons du groupe « prébiotique » était plus basse que celle du groupe « allaitement » (7,3 %). Cette étude montre le véritable rôle des prébiotiques : agir en prévention primaire contre la DA sur une population de nourrissons qui n'a aucun risque évident de déclencher un eczéma atopique.

De ces deux études ayant utilisé des probiotiques dans la prévention primaire du risque de développer un eczéma atopique, on retiendra surtout l'efficacité préventive de prébiotiques ajoutés à la formule d'un lait maternisé proposé à des nourrissons sans risque primaire de déclencher une maladie atopique. Ceci pourrait permettre de préserver la population générale d'une augmentation de la prévalence atopique. Il est en effet possible d'imaginer une supplémentation par prébiotiques des nourrissons non allaités de façon à remplacer les oligosaccharides bienfaiteurs du lait maternel.

- Conclusion

Les probiotiques, en modulant les concentrations des cytokines pro- et anti-inflammatoires, provoquent une immunomodulation du système immunitaire, qui s'ajoute à celui du lait maternel, pouvant jouer un rôle dans la réduction du risque de DA pédiatrique.

La souche probiotique *Lactobacillus rhamnosus*, qu'elle soit ou non mélangée à d'autres souches, semble réduire les risques de DA chez des enfants à risque atopique mais également chez ceux d'une population non sélectionnée pour l'atopie. L'absorption de cette souche de manière exclusivement maternelle semble être déterminante. De futures études permettront sans doute de préciser la dose seuil d'efficacité de cette souche qui semble actuellement se situer entre 2 et 50 milliards de CFU quotidiens dans les conditions de prise étudiées.

Concernant les prébiotiques, les études mettent en évidence un rôle de prévention significatif chez les nourrissons non allaités de la population générale, de manière à préserver celle-ci d'une augmentation de la prévalence de l'eczéma atopique.

3.1.3. Rôle des probiotiques dans la prise en charge des poussées d'eczéma atopique

Si on s'attarde à analyser les études évaluant l'efficacité des probiotiques dans la prévention secondaire de la DA chez l'enfant, on se rend compte qu'elles sont moins nombreuses que celles évaluant la prévention primaire de la maladie. Les résultats des études randomisées en double aveugle ont été en effet moins interprétables que celles effectuées dans un but de prévention.

La méta-analyse de Lee *et al.* (81) sur l'efficacité préventive et curative des probiotiques paraît être une bonne référence dans le rassemblement des résultats des probiotiques en terme de prévention secondaire de la DA. Selon cette méta-analyse de 6 essais cliniques de prévention et 4 essais de traitement, l'utilisation des probiotiques est plus favorable en prévention primaire qu'en prévention secondaire.

Une partie de cette méta-analyse s'est concentrée sur le critère « stabilité de la DA ». Deux des premières études évaluant l'efficacité curative des probiotiques dans la DA,

publiées par Majamaa *et al.* (100) et Isolauri *et al.* (101), ont observé une amélioration significative du SCORAD dans les groupes sous probiotiques mais ont observé aussi une amélioration dans les groupes placebo quelques semaines après l'essai. La notion la plus importante reste qu'aucune des 9 études concernées par la méta-analyse n'a détecté de différence significative entre les groupes placebo et probiotiques en ce qui concernait la persistance d'un SCORAD réduit. En 2003 puis en 2005 cependant, les études de Rosenfeldt *et al.* (102) puis de Weston *et al.* (103), ont relevé un pourcentage significativement plus grand de patients à avoir ressenti une amélioration de leur DA dans le groupe probiotique que dans le groupe placebo. Malheureusement, aucune de ces deux études n'avait défini de seuil de changement de score qui aurait pu être *a priori* considéré comme une réponse clinique significative.

Une partie de cette méta-analyse s'est concentrée sur le critère « les DA associées à une élévation d'IgE ». Trois études ont détecté un bénéfice thérapeutique significatif des probiotiques chez les participants sensibilisés (IgE totales élevées et *prick-tests* cutanés positifs) par rapport aux patients non sensibilisés (102; 104; 105) ; de même, deux études ont détecté une meilleure réponse aux probiotiques des participants ayant une DA pédiatrique sévère par rapport à ceux ayant une DA pédiatrique plus modérée (103; 105). On peut citer, comme preuve de l'efficacité des probiotiques dans l'amélioration des symptômes d'une DA, l'évolution de la concentration en cytokines sériques chez les patients ayant reçu les probiotiques. En effet, dans l'étude de Viljanen *et al.* de 2005 (104), les enfants voyaient la concentration en IL-6 accrue, seulement après avoir reçu des *L. rhamnosus GG*, tandis que ceux qui avaient reçu un mélange de probiotiques voyaient la concentration en IL-10 plasmatique augmentée, ce qui démontrait bien une induction d'inflammation de faible puissance de la part des probiotiques. Ceci permet d'ailleurs d'expliquer une partie de l'efficacité clinique des probiotiques dans l'eczéma atopique. Des études plus récentes ont confirmé ces faits.

Au-delà des probiotiques, les prébiotiques aussi ont démontré une certaine efficacité dans l'amélioration de la DA. Dans une étude de Wu *et al.* de 2012, quand les effets de *L. salivarius* et des fructo-oligosaccharides (symbiotique) furent comparés avec ceux des fructo-oligosaccharides seuls (prébiotique) chez des enfants ayant une DA modérée à sévère, la combinaison symbiotique était supérieure à la combinaison prébiotique seul pour traiter une DA pédiatrique modérée à sévère (106). De même, une étude de Gerasimov de 2010 montrait que des enfants de maternelle, 8 semaines après avoir reçu un mélange symbiotique (*L.*

acidophilus DDS-1, *B. lactis* UABLA-12 avec fructo-oligosaccharide), voyaient une large diminution de leur SCORAD moyen ainsi que de leur besoin en dermocorticoïdes par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo. Plus intéressant, l'analyse par cytométrie en flux de sous-ensembles lymphocytaires dans le sang périphérique des patients du groupe des symbiotiques a montré que le pourcentage de CD4 et le pourcentage et le dénombrement absolu de CD25 diminuaient alors que le pourcentage et le dénombrement absolu de CD8 augmentaient (107).

Les probiotiques sont par définition des microorganismes vivants. Cependant, on a cherché à comparer l'efficacité des probiotiques vivants par rapport à ces mêmes probiotiques mais inactivés par chauffage. En effet, la conservation de ces probiotiques inactivés ne serait plus nécessairement lié au réfrigérateur, ce qui faciliterait grandement leur commercialisation. Malheureusement, une étude, publiée en 2003 par Kirjavainen *et al.* (108), a montré que seule la supplémentation par des probiotiques vivants et non par des probiotiques inactivés par chauffage pouvait être une approche potentielle pour la réduction de la DA chez des nourrissons. En effet, le traitement par des *L. rhamnosus* GG inactivés par chauffage fut associé à des symptômes gastrointestinaux défavorables et des diarrhées, ce qui imposa l'arrêt du recrutement d'autres patients dans l'étude.

Aucune étude n'a pu démontrer un réel avantage des probiotiques dans le traitement de la DA une fois qu'elle a été diagnostiquée puisqu'il n'y avait pas de score de gravité efficacement relevé (peut-être par manque d'outils à l'époque des études). On n'a pas relevé non plus de persistance de l'amélioration du SCORAD ou de la qualité de vie dans les études récentes. Pour autant, étant donné le très faible risque lié à leur prise chez l'enfant comme chez l'adulte lorsque les probiotiques sont vivants ou revivifiables (108), on peut conseiller la prise d'un probiotique, associé à un prébiotique (augmentant significativement les bénéfices du traitement) (106), chez l'enfant ou l'adulte de façon à diminuer la sévérité des poussées d'eczéma.

3.1.4. Quels probiotiques en officine ?

Il existe de nombreux probiotiques en vente sur Internet et en pharmacie en France. Tous ces produits à base de probiotiques sont des compléments alimentaires répondant aux mêmes normes européennes. On peut les distinguer en fonction de la qualité (quelle souche) et de la quantité (nombre de CFU) de probiotiques utilisés dans chaque complément alimentaire. Les spécialités sélectionnées dans le tableau 20 sont celles qui paraissent être, en fonction de la précision accompagnant le détail de la formule et de la démarche ayant accompagné le développement de la spécialité, les plus pertinents à évoquer.

Tableau 20 : Présentation non exhaustive de compléments alimentaires contenant des probiotiques ou des symbiotiques (probiotique et prébiotique)

Nom du complément alimentaire	Souches probiotiques et prébiotique	Dose par unité de prise	Dose quotidienne proposée	Adéquation avec les études citées
Ergyphilus [®] enfants 14 sachets (109)	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. fermentum</i> <i>B. infantis</i> Fructo-oligosaccharides	En quantité prédominante Qsp 3×10^9 CFU n/c	1 sachet par jour chez l'enfant de 0 à 6 ans	Utilisation possible dans la prévention secondaire des enfants à terrain atopique et en prévention primaire des enfants sans risque atopique.
Ergyphilus [®] plus 30 ou 60 gélules (109)	<i>L. rhamnosus GG</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> Fructo-oligosaccharides	En quantité prédominante Qsp 6×10^9 CFU n/c	2 à 4 gélules par jour chez l'adulte	Utilisation possible chez la femme enceinte et allaitante, surtout lorsqu'elle est de famille atopique.
Floratonic [®] 30 ou 90 gélules (110)	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. breve</i> Fructo-oligosaccharides	Qsp $7,5 \times 10^8$ CFU 0.15 g	1 à 2 capsules le matin chez l'adulte	Dose trop faible de probiotiques pour une indication dans la prévention primaire du risque de DA.

<p>Lactibiane® enfant 30 sachets (111)</p>	<p><i>L. rhamnosus GG</i> <i>B. longum LA101</i> <i>L. acidophilus LA102</i> <i>Lac. Lactis LA103</i> <i>S. thermophilus LA104</i> Inuline de chicorée (prébiotique) Vitamine D</p>	<p>1x10⁹ CFU Qsp 3x10⁹ CFU n/c n/c</p>	<p>1 sachet par jour chez l'enfant de 0 à 4 ans ou plus</p>	<p>Dose globale de probiotiques et dose de <i>L. rhamnosus GG</i> trop faibles pour une indication dans la prévention primaire du risque de développement de DA</p>
<p>Lactibiane® tolérance 30 sachets ou gélules (111) 1 g, 2,5 g / 560 mg ou 5 g</p>	<p><i>B. lactis LA303</i> <i>L. acidophilus LA201</i> <i>L. plantarum LA301</i> <i>L. salivarius LA302</i> <i>B. lactis LA304</i> Inuline de chicorée (prébiotique)</p>	<p>Qsp 4 ou 10 ou 20x10⁹ CFU n/c</p>	<p>1 sachet par jour chez l'adulte</p>	<p>Malgré une quantité de probiotiques intéressante, l'absence de <i>L. rhamnosus</i> bloque son indication possible dans la prévention primaire du risque de développement de DA</p>
<p>Lactospectrum® 20 sachets de 3g (112)</p>	<p><i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>E. faecium</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i> <i>Lac. lactis</i> Fructo- oligosaccharides</p>	<p>Qsp 3x10⁹ CFU n/c</p>	<p>1 sachet par jour chez l'adulte, ½ sachet par jour chez l'enfant.</p>	<p>La liste de souches probiotiques est trop large. Pas de précisions sur la dose individuelle de chaque souche probiotique. Intérêt pour préserver l'équilibre de la flore intestinale mais ni en prévention ni en traitement de la DA.</p>

Probiotinov [®] immuno (113)	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus R52</i> <i>B. lactis Bb12</i> <i>B. bifidum</i> <i>Saccharomyces</i> <i>boulardii</i> Vitamine C	Qsp 10x10 ⁹ CFU Qsp 1x10 ⁹ CFU 10 mg	4 gélules par jour chez l'adulte	Utilisation possible chez la femme enceinte et allaitante, surtout lorsqu'elle est de famille atopique.
--	--	--	---	--

B. = *Bifidobacterium*

E. = *Enterococcus*

L. = *Lactobacillus*

Lac. = *Lactococcus*

S. = *Streptococcus*

n/c = non communiqué

L'Ergyphilus[®] enfants, des laboratoires NUTERGIA, est un symbiotique qui se conserve au réfrigérateur à +4°C (109). Le laboratoire le conseille pour lutter contre les terrains allergiques, limiter les troubles digestifs, pour les enfants non allaités ou en complément d'un traitement antibiotique. La formule de ce complément alimentaire me paraît intéressante au niveau de la prévention secondaire chez des enfants à terrain atopique ou en prévention primaire chez des enfants sans risque mais non allaités. En effet, elle cumule un mélange symbiotique tout à fait pertinent (malgré l'absence de dosage en prébiotique), un dosage adapté pour le probiotique et l'usage d'un minimum d'excipients. Il me paraît donc possible de le proposer en relais de l'allaitement chez des enfants à risque atopique à raison d'un sachet par jour pendant plusieurs mois (79; 82). Il peut également être proposé à des enfants qui présentent un grand nombre de poussées récidivantes sans longue période de rémission, en complément du maximum de conseils hygiéno-diététiques. Il peut être également suggéré en prévention primaire chez des nourrissons non allaités, de façon à réduire le risque d'eczéma atopique dans la population générale (99).

L'Ergyphilus[®] plus, des laboratoires NUTERGIA, est un symbiotique qui se conserve à +4°C au réfrigérateur (109). Le laboratoire le conseille pour lutter contre les terrains allergiques, stimuler les défenses naturelles ou en complément d'antibiotiques. La formule de ce complément alimentaire est très intéressante puisqu'elle cumule un mélange symbiotique tout à fait pertinent par rapport aux études ayant eu du succès sur la prévention du risque atopique, un dosage de probiotiques qui paraît adapté et un usage d'un minimum d'excipients

mais à base exclusivement d'animaux ou de végétaux. En adéquation avec les études de Wickens *et al.* (90; 91), mais aussi avec celles de Dotterud *et al.* (93) et Rautava *et al.* (94) ayant privilégié un allaitement exclusif, il me paraît donc possible de le proposer à raison de 1 à 2 gélules par jour chez une femme enceinte à risque atopique élevé 2 mois avant son accouchement prévu, puis après accouchement, accompagné d'un allaitement exclusif si possible jusqu'à ce que le nourrisson ait au moins 4 mois. Il peut également être proposé en prévention de récurrences de poussées chez un porteur de DA.

Le Flora tonic[®], des laboratoires DECOLA NUTRACEUTICS, est un symbiotique qui se conserve de préférence au frais et au sec. Le laboratoire le conseille pour aider à renforcer les défenses immunitaires naturelles, favoriser l'assimilation des nutriments et améliorer la digestion, le catabolisme et l'élimination des toxines (110). La présentation d'atouts un peu larges par rapport au contenu des gélules, les faibles doses de probiotiques contenues et les faibles posologies proposées donnent l'impression d'un complément de mode plus que d'un complément alimentaire efficace. La dose minimale efficace de *L. rhamnosus GG* est de 6×10^9 CFU dans l'étude de Rautava *et al.* (94). En imaginant que la souche de *L. rhamnosus* soit bien la même et qu'elle soit prédominante dans la formule, il faudrait 8 capsules par jour pour obtenir un résultat intéressant. Même la quantité de fructo-oligosaccharides (pourtant renseignée) est trop faible selon les études qui ont montré l'efficacité des prébiotiques dans la prévention primaire de la DA. Ce complément alimentaire ne peut donc pas être conseillé pour l'eczéma atopique.

Le Lactibiane[®] enfant, des laboratoires PILEJE, est bien adapté aux troubles digestifs de l'enfant grâce à 2 souches anti-infectieuses mais peut, de ce fait, s'éloigner de la prévention primaire de l'affection atopique. Il se conserve de préférence au réfrigérateur mais peut être conservé à une température ambiante inférieure à 20°C. Même dans le cas où l'allaitement d'un enfant à risque atopique n'a pas été possible ou a été absent même partiellement sur les 4 à 6 premiers mois, la prise d'un sachet par jour de Lactibiane[®] enfant ne serait pas suffisante pour réduire le risque de DA. En effet, selon le groupe de Kukkonen et Kuitunen (79; 82), la dose de *L. rhamnosus GG* ainsi que les doses de probiotiques globales ne sont pas suffisamment élevées, même dans le cas où l'enfant serait né par césarienne. La dose de prébiotiques n'est pas détaillée et sera donc considérée insuffisante pour parler de prévention primaire de la DA.

Le Lactibiane[®] tolérance, des laboratoires PILEJE, est sans doute adapté à des troubles digestifs liés à des intolérances alimentaires. Il se conserve de préférence au réfrigérateur mais peut être conservé à température ambiante inférieure à 20°C. La quantité de probiotiques semble assez élevée mais l'absence de la souche *L. rhamnosus* est un obstacle conséquent, selon les études précédemment citées, à l'efficacité de ce complément alimentaire dans la prévention du risque de développement de DA chez un enfant en gestation puis allaité par une maman prenant ce type de probiotiques.

Le Lactospectrum[®], des laboratoires LE STUM, contient beaucoup trop de souches différentes de probiotiques pour une quantité globales en CFU relativement faible. Il n'y a pas de renseignements sur le dosage précis en *L. rhamnosus* et en fructooligosaccharides, ce qui laisse peu de chances à ce symbiotique d'être efficace dans la prévention comme dans le traitement de la DA.

Le Probiotinov[®] immuno, du laboratoire Effinov, des laboratoires NUTERGIA, est un symbiotique qui se conserve de préférence à +4°C au réfrigérateur (109). Le laboratoire le conseille pour stimuler les défenses naturelles ou en complément d'antibiotiques. La formule de ce complément alimentaire est très intéressante puisqu'elle cumule un mélange symbiotique tout à fait pertinent par rapport aux études ayant eu du succès sur la prévention du risque atopique, un dosage de probiotiques qui paraît adapté et un usage d'un minimum d'excipients mais à base exclusivement de végétaux. En adéquation avec les études de Wickens *et al.* (90; 91), mais aussi avec celles de Dotterud *et al.* (93) et Rautava *et al.* (94) ayant privilégié un allaitement exclusif, il me paraît donc possible de le proposer à raison de 1 à 2 gélules par jour chez une femme enceinte à risque atopique élevé 2 mois avant son accouchement prévu, puis après accouchement, accompagné d'un allaitement exclusif si possible jusqu'à ce que le nourrisson ait au moins 4 mois. Il peut également être proposé en prévention de récurrences de poussées chez un porteur de DA.

3.2 Phytothérapie et dermatite atopique

Comme pour d'autres troubles dermatologiques, il existe deux voies expérimentées dans l'usage de la phytothérapie dans les essais de prise en charge de la DA : la voie orale (phytomédicaments et compléments alimentaires) et la voie cutanée (topiques contenant des éléments végétaux).

3.2.1. Compléments alimentaires à base de plantes et phytomédicaments dans la dermatite atopique

Il existe deux types de Spécialités à base de plantes en officine : les compléments alimentaires à base de plantes et les phytomédicaments. Une plante ou partie de plante inscrite à la pharmacopée française ou européenne doit avoir une monographie acceptée par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) pour qu'un laboratoire puisse créer à partir de celle-ci un phytomédicament après avoir présenté un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il existe dans certains pays de l'Union Européenne une législation plus ouverte qu'en France sur l'autorisation pour certaines plantes d'entrer dans la composition de compléments alimentaires (comme en Belgique). De plus, les dossiers d'autorisation sont moins lourds que les dossiers d'AMM pour les phytomédicaments correspondants, notamment en matière d'efficacité clinique. Ainsi, beaucoup de compléments alimentaires à base de plantes existent et contiennent de faibles doses de plantes par rapport aux doses efficaces décrites dans les monographies de l'EMA correspondant à la plante ou partie de plante en question.

3.2.1.1. Drogues végétales à acides gras polyinsaturés

- Mécanisme d'action possible des acides gras polyinsaturés dans la DA

Les acides gras essentiels (AGE) sont des acides gras à chaîne longue nécessaires à la physiologie de la peau et ne pouvant être synthétisés par l'organisme. Les deux groupes les plus importants sont les AG ω -6 dont l'acide linoléique et les AG ω -3 dont l'acide éicosapentaénoïque (EPA) (65). La plupart des AG ω -6 de l'alimentation sont issus d'huiles végétales sous la forme d'acide linoléique. L'organisme convertit cet acide linoléique (LA) en

acide γ -linoléinique (GLA), en acide di-homo- γ -linoléinique (DGLA) puis ensuite en acide arachidonique (AA) (Voir figure 15) (114; 115). L'acide arachidonique est le substrat sur lequel agiront cyclo-oxygénase et lipoxygénase pour former les eicosanoïdes : prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes dont on connaît les fonctions multiples (114). L'utilisation des AGE au cours de l'atopie repose sur des travaux expérimentaux montrant qu'il y aurait un excès de LA dans la peau atopique par défaut de conversion en GLA, ceci par l'inefficacité de l'enzyme δ -6-désaturase (115).

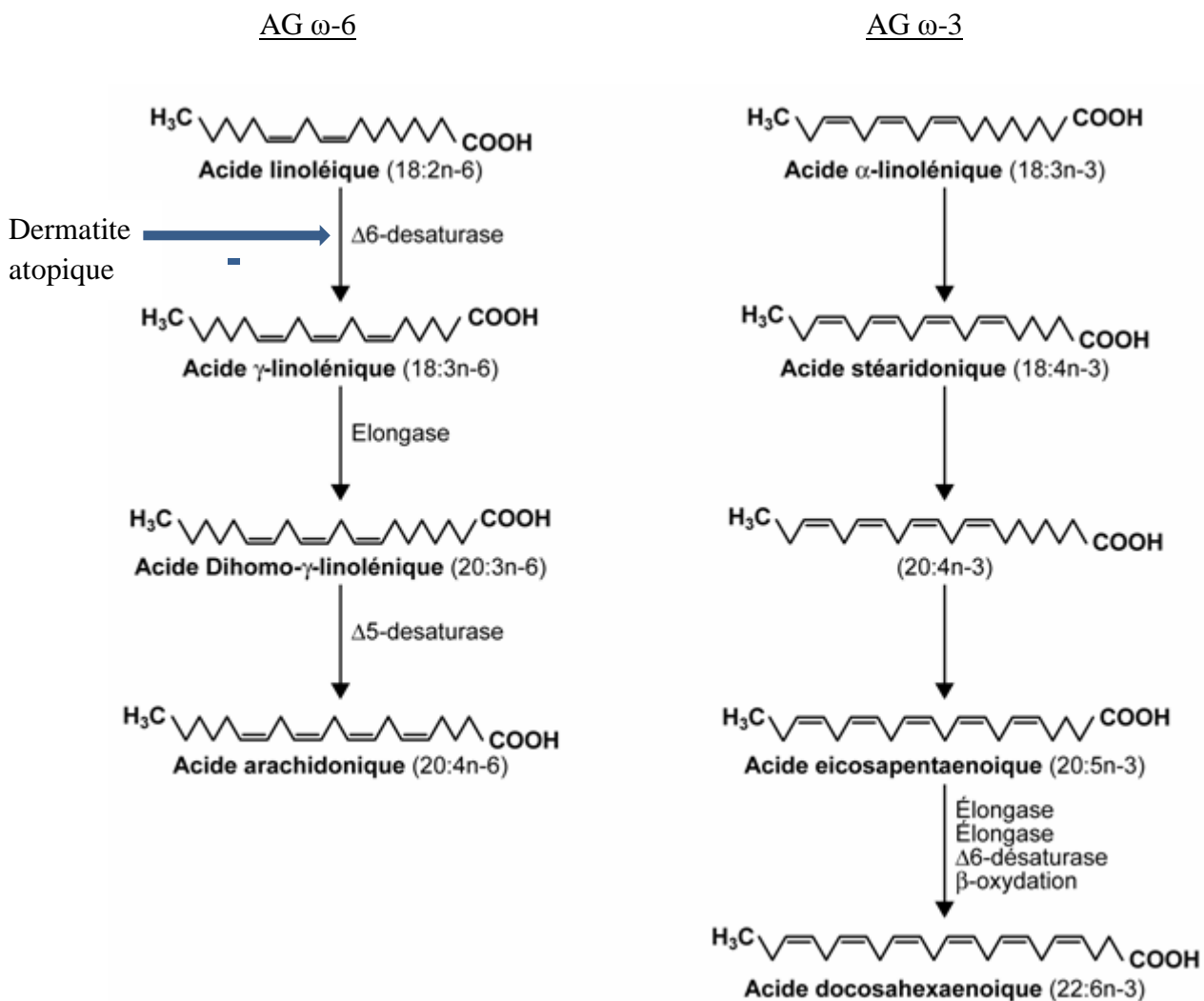


Figure 15 : Structure et métabolisme des acides gras ω -3 et ω -6 (116).

L'altération de ces voies métaboliques aboutirait à une synthèse insuffisante de certaines prostaglandines et d'acide eicosatétraénoïque qui possèdent un rôle anti-inflammatoire au niveau cutané (115).

Si l'acide linoléique LA est présent dans la plupart des huiles végétales, l'acide γ -linoléique GLA est beaucoup plus rare. Les sources les plus intéressantes en GLA semblent être les pépins de cassis, les graines d'onagre bisannuelle et les graines de bourrache (114).

- Les graines d'onagre :

L'onagre bisannuelle (*Oenothera biennis* L., Onagraceae) possède de grandes fleurs éphémères à quatre pétales échancrés, jaunes, s'épanouissant le soir (d'où les noms vernaculaires anglais et allemand *evening primrose* et *Nachtkerze*). La drogue est constituée par la graine, petite et anguleuse, et contient jusqu'à 25 % d'une huile riche en acides gras insaturés (AGI) : l'acide oléique (6 à 11 %) qui est un AGE ω -9, l'acide linoléique LA (65 à 75 %) et l'acide γ -linoléique GLA (8 à 10 %) qui sont des AGE ω -6, et l'acide α -linoléique (0,2 %) qui est un AGE ω -3. L'huile est extraite des graines par pression à froid et, comme toutes les huiles insaturées, se conserve très mal (114). L'huile se présente sous la forme de gélules ou capsules et est traditionnellement indiquée dans le soulagement symptomatique des démangeaisons des peaux sèches touchées de manière aiguë ou chronique (117). Pour cette indication, la posologie usuelle est de 2 g par prise (soit environ 200 mg de GLA) et 4 à 6 g par jour (soit environ 400 à 600 mg par jour de GLA) pendant une durée maximale de 8 semaines avant la consultation d'un médecin (117). La prise est contre-indiquée chez les femmes enceintes (ocytocique (114)) et n'est ni recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, ni chez les femmes allaitantes devant l'absence de données suffisantes (117). Les effets secondaires traditionnellement reportés sont des troubles intestinaux, une indigestion, des nausées, le ramollissement des selles, une hyperthermie, des réactions d'hypersensibilité de type exanthème, des maux de tête. Les symptômes prévenant d'un surdosage peuvent être des diarrhées légères accompagnées de douleurs abdominales. L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie dans un usage traditionnel par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) le 16 Décembre 2011 (117). Donc il est possible de voir apparaître des phytomédicaments (avec une AMM accordée plus facilement si un phytomédicament existait déjà dans l'Union Européenne depuis au moins 15 ans) à base d'huile d'onagre avec une indication pour des peaux atopiques sèches et excoriées.

- Les graines de bourrache :

La bourrache (*Borago officinalis* L., Boraginaceae) est officinale pour ses fleurs et sommités fleuries (114) qui contiennent surtout une grande quantité de mucilages neutres et de matières minérales (nitrate de potassium), ainsi que des flavonoïdes, des alcaloïdes pyrrolizidiniques et des tanins (118). La drogue végétale est constituée par la graine et contient entre 13 et 33 % (selon le mode d'extraction et le degré de maturité) d'une huile riche en acides gras insaturés : acide linoléique LA (30 à 35 %), acide γ -linoléique GLA (18 à 25 %), acide oléique (15 à 19 %) et acide α -linoléique ALA (1 %). L'huile est extraite des graines de bourrache, elles-mêmes contenues dans des akènes déhiscent, et, comme toutes les huiles insaturées, elle se conserve très mal. De plus, le rendement des graines est aléatoire (114), ce qui peut rendre la culture de l'huile de bourrache assez peu avantageuse.

Pour la voie orale, l'huile est contenue dans des gélules (avec un excipient anti-oxydant pour la conservation). La bourrache ne possède pas de monographie adoptée par l'agence européenne des médicaments (117). Même si ses feuilles et ses fleurs contiennent une quantité non négligeable d'alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques (114), il n'a jamais été mis en évidence de toxicité relative à l'huile extraite de ses graines.

- Les études ayant étudié l'intérêt des huiles d'onagre et de bourrache sur la DA

S'il n'existe pas de travaux randomisés sur l'intérêt des AGE apportés par voie topique, de nombreuses publications ont porté sur l'intérêt d'une supplémentation en AGE par voie orale (115).

Les études randomisées, contrôlées et en double aveugle (RCT) ayant étudié l'intérêt de la prise orale d'AGE chez des enfants à risque de DA (huile de bourrache, huile de poisson, lait des nouveau-nés) n'ont pas montré de preuve d'efficacité de ces AGE dans la prévention de la DA (65).

Les préparations à base de plantes riches en AGE les plus communément étudiées sur des patients porteurs d'eczéma atopique, par voie orale ou topique, contenaient de l'huile d'onagre (possédant 8 à 10 % de GLA) ou de l'huile de bourrache (contenant au moins 23 % de GLA) (64).

Une méta-analyse de 1989 de 9 études RCT ayant étudié l'effet de l'huile d'onagre dans le traitement par voie orale de la DA avait conclu à un « effet bénéfique modeste » de celle-ci (119). Une autre méta-analyse, publiée en 2004 (120), a synthétisé les 22 principales études contrôlées contre placebo ayant évalué l'intérêt de la supplémentation des patients atteints de DA par des AGE issus majoritairement de l'huile d'onagre et de l'huile de bourrache. L'effet observé était la sévérité de l'eczéma défini par un score de gravité, validé s'il était utilisé dans l'article primaire ou reconstitué en fonction des sous-scores disponibles dans l'article. Parmi les seules études RCT, 10 études avaient évalué une supplémentation riche en GLA issus d'huiles de bourrache, d'onagre et de cassis, 2 études avaient évalué une supplémentation par l'huile de poisson, 2 études avaient évalué les deux types de supplémentation. La taille de l'effet du traitement, calculable dans 11 études sur 19 sur les GLA, n'était pas significative (65). Cependant, les études RCT concernant la supplémentation riche en GLA issue de plantes s'étalaient de 1987 à 1999 donc les auteurs ne possédaient pas à l'époque les outils nécessaires comme le SCORAD ou des méthodes d'évaluations comme l'évaluation de la qualité de vie afin de mesurer avec précision l'intérêt réel sur la DA des patients enrôlés. De plus, les doses d'AGE (entre 90 et 480 mg/jour pour les enfants et entre 132 et 720 mg/jour pour les adultes) et la durée de prise (entre 3 et 24 semaines) étaient largement trop variables entre les études, et on confondait les résultats de plusieurs huiles ensemble, ce qui a entraîné la pauvreté de la méta-analyse (65). Celle-ci concluait que la supplémentation n'a pas d'intérêt sur le traitement de la DA, même si l'on ne peut pas exclure un bénéfice minime chez le petit enfant et au cours de la DA sévère (115).

En 2003, le groupe de van Gool *et al.* (121) a montré que la supplémentation d'enfants à risque atopique par de l'huile d'onagre ne permettait pas la prévention du risque de DA mais tendait à alléger la sévérité de leur DA dans les années d'enfance qui suivent l'arrêt de la supplémentation.

En 2006, une étude intéressante a produit une méta-analyse de 26 essais cliniques RCT ayant inclus au total 1207 patients (122). Ces 26 essais cliniques ont été sélectionnés pour leur utilisation de la spécialité Efamol[®] *evening primrose oil* (EPO) également appelée Epogam[®] à partir de 1988 lorsqu'elle fut approuvée par les autorités de santé de la Grande-Bretagne. En effet, la méta-analyse de 1989 (119) avait démontré sur 10 essais cliniques que Efamol[®] EPO était particulièrement efficace pour soulager le prurit et que les patients qui montraient la plus grande augmentation de concentration sérique en GLA, DGLA et AA présentaient aussi la plus grande amélioration de leur état cutané. Dans les 26 essais cliniques probants :

- La période de prise s'étalait de 3 à 16 semaines ;
- La dose quotidienne de capsules contenant 500 mg d'huile d'onagre était comprise entre 2 et 16 par jour, apportant donc entre 80 et 640 mg de GLA par jour. Les doses étaient plus faibles chez les enfants que chez les adultes traités.

Cette méta-analyse a conclu que Efamol® EPO a eu un effet significativement bénéfique sur le prurit/les démangeaisons, la sécheresse cutanée mais aussi secondairement sur l'œdème et l'érythème chez des patients atteints d'eczéma atopique qui n'avaient pas utilisé de dermocorticoïdes forts ou très forts ou des corticoïdes oraux ; cet effet deviendrait apparent à partir de 4 à 8 semaines après l'initiation du traitement. Effectivement, l'intensité de l'effet s'est montrée proportionnelle avec la fréquence croissante d'utilisation de corticoïdes. De récentes recherches auraient également montré que tous les patients ne répondent pas de la même manière aux acides gras essentiels, tout ceci dépendant de leur métabolisme dans l'organisme.

Forts de cette dernière méta-analyse, Senapati *et al.* (123) ont publié en 2008 une étude RCT dont le but était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'huile d'onagre chez des patients porteurs de DA sélectionnés selon les critères de diagnostic d'Hanifin et Rajka (Tableau 21). Ces patients étaient notamment sélectionnés sur le fait qu'ils n'avaient pas pris de corticoïdes systémiques ou d'autres immunosuppresseurs les trois mois précédant le début de l'étude.

Tableau 21 : Présentation de l'étude de Senapati *et al.* (123)

50 patients randomisés pour prendre des capsules pendant 5 mois		25 patients : capsules de 500 mg d'huile d'onagre + 10 UI de vitamine E	25 patients : capsules de 300 mg d'huile de tournesol + 10 UI de vitamine E
Age des patients	0 – 1 an	1 à 4 capsules par jour	
	2 ans – 5 ans	5 à 6 capsules par jour	
	6 ans – 10 ans	7 à 8 capsules par jour	
	11 ans – 16 ans	9 à 10 capsules par jour	
	> 16 ans	12 capsules par jour	
Nombre de patients montrant une amélioration ⁽¹⁾ de leur DA après 5 mois		24 patients (96 %)	8 patients (32 %)

⁽¹⁾amélioration : selon 6 items cliniques spécifiques = érythème, œdème/papulation, vésiculation/suintement/croûte, excoriation, sécheresse, lichénification.

La différence entre les deux groupes de patients était significative. Au contraire des améliorations notées chez les patients ayant reçu l'huile d'onagre, les améliorations notées chez les patients du groupe placebo ne se révélaient ni constantes, ni progressives, ni uniformes.

L'efficacité de l'huile d'onagre par voie orale dans l'amélioration des symptômes de la DA comme le prurit semble se préciser, même si d'autres études seront nécessaires et même si des variables comme des facteurs raciaux, l'usage concomitant de corticostéroïdes et d'autres facteurs peut-être inconnus peuvent être à l'origine de la réduction de son efficacité.

Conjointement à quatre petites études donnant des résultats contradictoires, seules deux études RCT ont été publiées sur l'utilisation de l'huile de bourrache pour traiter la DA.

La première, publiée par Henz *et al.* en 1999 (124), est une étude multicentrique ayant inclus 160 patients adultes atteints de DA devant prendre quotidiennement pendant 24 semaines 3 capsules deux fois par jour contenant soit 500 mg d'huile de bourrache, soit un placebo. Cet essai étudiait les effets favorables de l'huile de bourrache sur la réduction de l'utilisation de corticoïdes topiques et sur la réduction du score de sévérité Costa chez des patients ayant une DA modérée et stable. Sur l'ensemble des patients des quatre centres hospitaliers européens où avait lieu l'étude, il n'existait pas de différences significatives ni dans la réduction de l'utilisation des corticoïdes topiques, ni dans la réduction du score Costa (à cause du prurit) entre l'échantillon « intervention » et l'échantillon placebo ; l'augmentation des concentrations plasmatiques et érythrocytaires de GLA et d'un de ses métabolites DGLA était seulement observable dans le groupe « intervention ». Cependant, si on s'intéressait à l'analyse d'un sous-groupe (de meilleure observance par rapport aux capsules, possédant une meilleure métabolisation du GLA en DGLA, à qui on avait sans doute mieux expliqué l'usage d'urgence des Dc, etc) qui correspondait surtout aux patients de 3 centres hospitaliers sur quatre, il existait une utilisation significativement plus élevée de Dc dans le groupe placebo. Le problème de fond de cette étude tient à l'utilisation d'un score d'évaluation de la sévérité désuet ainsi qu'à un mauvais tri des patients pouvant être inclus dans l'étude. Il n'y avait pas plus d'effets indésirables observés dans le groupe d'intervention que dans le groupe placebo. S'il était clair que la prise orale d'huile de bourrache accroissait significativement la concentration plasmatique et érythrocytaire en GLA et DGLA, les méthodes n'ont pas été suffisantes pour prouver l'efficacité de l'huile de bourrache dans la

réduction de la sévérité de la DA et dans celle de l'utilisation de Dc. L'effet bénéfique de l'huile de bourrache sur le groupe d'individus qui absorbent et métabolisent bien les GLA justifie des études complémentaires.

Une autre étude RCT dirigée par un groupe britannique en 2003 (125) a inclus 140 patients atteints de DA dont 69 adultes et enfants de plus de 2 ans pour démontrer les effets curatifs de l'huile de bourrache sur la sévérité (SASSAD – six area six sign atopic dermatitis severity score), les symptômes, l'évaluation globale de la maladie et la réduction de l'utilisation des Dc pour la traiter. Les adultes et les enfants recevaient quotidiennement soit respectivement 920 mg et 460 mg d'acide γ -linoléique GLA issu d'huile de bourrache, soit un placebo pendant 12 semaines. Aucune différence significative ne fut constatée entre les deux groupes sur l'ensemble des critères évalués.

On considère ainsi, sans preuve du contraire, que l'huile de bourrache, même en quantité élevée, ne permet pas d'atteindre une amélioration de la DA lorsqu'elle est donnée par voie orale. Il n'y a donc pas d'usage bien établi de l'huile de bourrache dans l'amélioration de la DA.

- Intérêt des Spécialités existant en pharmacie sur l'amélioration de la DA

Il n'existe pas encore de phytomédicaments à base d'huile d'onagre actuellement en France. Pourtant, l'huile d'onagre pourrait se trouver dans des phytomédicaments sur la base de son usage traditionnel. De futures méta-analyses et des révisions systématiques sur les effets de la supplémentation par l'huile d'onagre et plus généralement par les GLA sont en cours (64). Ces analyses sont nécessaires pour clarifier son intérêt réel dans le traitement de la DA auprès des professionnels de santé à même de la conseiller.

L'huile de graine d'onagre fait l'objet d'une monographie de la pharmacopée européenne mais la graine d'onagre ne fait ni partie de la liste A ni de la liste B des plantes médicinales de la pharmacopée française. La graine d'onagre ne fait donc pas partie du monopole pharmaceutique. Pour autant, il n'existe pas de phytomédicaments à base d'huile d'onagre en France. La graine d'onagre est autorisée à entrer dans la composition des compléments alimentaires en Belgique (liste 3 des plantes autorisées dans les compléments alimentaires par l'arrêté royal du 29 août 1997 (126)). On la retrouve donc dans des

compléments alimentaires vendus dans l'Union Européenne (UE). Plusieurs compléments alimentaires à base d'huile d'onagre sont retrouvés en France en officine :

- Arkopharma commercialise Arkogélules Huile d'onagre[®] Capsule, complément alimentaire à base d'huile d'onagre, dans l'allégation du confort prémenstruel. Les capsules contiennent 500 mg d'huile d'onagre, vitamine E d'origine naturelle (soja) 10 mg, enveloppe gélatine, glycérol et eau (127).
- Naturactive des laboratoires Pierre Fabre commercialise Elusanes Onagre[®] Capsule, complément alimentaire à base d'huile d'onagre, dans l'allégation des manifestations prémenstruelles et de la sécheresse cutanée. Une capsule contient 500 mg d'huile d'onagre, enveloppe gélatine et glycérine. Contre la sécheresse cutanée, les laboratoires Pierre Fabre proposent 2 gélules quotidiennes pendant 6 semaines (128).
- Pileje commercialise Omegabiane Onagre[®] capsule, complément alimentaire à base d'huile d'onagre contre le syndrome prémenstruel. Une capsule contient 500 mg d'huile d'onagre, gélatine de poisson, gélifiant : glycérol, vitamine E (129).
- Arkopharma commercialise Perles de peau hydratant[®], complément alimentaire à base d'huile d'onagre et d'huile de bourrache ayant pour allégation d'hydrater la peau. Une capsule contient 250 mg d'huile de bourrache, 250 mg d'huile d'onagre – correspondant à 72,5 mg d'AGE GLA – et 10 mg de vitamine E (huile de soja). Le laboratoire Arkopharma propose la prise de 2 gélules quotidiennement pour limiter la déshydratation cutanée (127).

Tous ces compléments alimentaires à base de plante contiennent un antioxydant (souvent la vitamine E) qui piège les radicaux libres et protège ainsi les AGI.

Ils devraient être pris à raison de 1 à 4 capsules par jour chez l'enfant de moins d'un an jusqu'à 12 capsules par jour chez le jeune et l'adulte de plus de 16 ans pour atteindre la dose préconisée pour un phytomédicament possiblement utile dans l'amélioration des symptômes d'une DA, mais aussi pour correspondre à l'étude de Senapati *et al.* (123). C'est pour cette raison que ce type de compléments alimentaires ne peut pas véritablement constituer une grande aide à l'amélioration de la DA et ne doit pas amener un patient à supprimer l'utilisation des dermocorticoïdes.

Il n'existe pas de phytomédicaments à base d'huile de bourrache pour la bonne raison que la bourrache n'a pas de monographie acceptée par l'agence européenne des médicaments. De plus, la bourrache est sortie du monopole pharmaceutique. Comme pour les graines d'onagre, la bourrache est autorisée dans la composition des compléments alimentaires en Belgique, s'il peut être prouvé par des rapports d'analyse que la teneur en alcaloïdes de pyrrolizidine toxiques de ces préparations ne dépasse pas 1 µg/kg (liste 3 des plantes autorisées dans les compléments alimentaire par l'arrêté royal du 29 août 1997 (126)). On la retrouve donc dans des compléments alimentaires vendus dans l'UE. Le peu de publications RCT l'ayant étudiée n'ont pas pu mettre en évidence d'intérêt majeur ou d'usage bien établi de la bourrache dans le traitement de la DA. Il existe cependant quelques compléments alimentaires à base d'huile de bourrache en officine :

- Omegabiane[®] Capelan-Bourrache des laboratoires Pileje, dont l'allégation est le maintien de l'équilibre en ω -3 et ω -6. Une capsule contient 188 mg d'huile de bourrache, soit 41,5 mg (annoncés) de GLA (129) ;
- Elusanes Bourrache[®] de Naturactive des laboratoires Pierre Fabre, dont l'allégation est de contribuer à l'hydratation et à la souplesse de la peau (une capsule contient 500 mg d'huile de bourrache, la posologie proposée est de 2 capsules quotidiennement). Selon les études RCT sur l'huile de bourrache, la dose conseillée pour le confort cutané est beaucoup trop faible ; il en faudrait au moins 4 fois plus que la dose indiquée, pour être conforme aux études cliniques sur l'huile de bourrache (125; 128) ;
- Arkopharma commercialise Perles de peau hydratant[®], complément alimentaire à base d'huile d'onagre et d'huile de bourrache ayant pour allégation d'hydrater la peau. La composition est indiquée dans ce même paragraphe ci-dessus (127) ;
- SVR commercialise SVR Topialyse Capsules[®], complément alimentaire à base d'huile d'onagre ayant pour allégation de « contribuer à la protection des cellules de la peau face aux agressions extérieures, telles que la pollution ou les UV ». Une capsule est composée d'huile de bourrache à 64,4 % – correspondant à 50 mg d'AGE GLA –, d'amidon modifié et de vitamine E issue d'huile de soja. Le laboratoire SVR propose une prise quotidienne de 2 capsules chez l'enfant et de 2 à 4 capsules chez l'adulte (130).

Aucun de ces compléments alimentaires ne peut avoir d'allégation concernant l'amélioration de l'eczéma atopique, étant données les posologies proposées.

Il n'y a actuellement pas assez de preuves pour soutenir ou recommander l'utilisation orale de l'huile de bourrache dans l'amélioration des symptômes de la DA mais on peut envisager la recommandation de l'huile d'onagre à dose suffisante pour réduire le prurit, en attendant confirmation par d'autres études (64; 122; 123).

3.2.1.2. Intérêt de la médecine traditionnelle chinoise

- Présentation de la médecine traditionnelle chinoise et de sa Pharmacopée

La médecine traditionnelle chinoise, dont les bases théoriques remontent à près de 4000 ans, a pour but de rétablir l'équilibre de l'organisme, en régularisant l'énergie dans telle ou telle fonction, à tel ou tel endroit du corps. On distingue quatre branches thérapeutiques en médecine traditionnelle chinoise : les manipulations externes, la pharmacopée, les exercices internes et les exercices externes (131).

La Pharmacopée Chinoise est extrêmement riche et diverse (touche le règne végétal, animal et minéral). Celle-ci est difficilement utilisable telle quelle en France. En effet, la médecine traditionnelle chinoise utilise beaucoup des mélanges de plantes pour tisanes. Or, la pharmacopée chinoise ne respecte pas toujours (56) :

- Le principe d'identification : il existe de nombreuses espèces du même genre et il est difficile de pouvoir identifier chaque drogue végétale par examen botanique. De plus, la pharmacopée chinoise autorise l'utilisation de n'importe quelle partie de la plante lorsqu'il s'agit de décoction d'extrait de plantes (71).
- Le principe d'essai : les parties de plantes chinoises sont parfois en proportions aléatoires ou inconnues dans les mélanges de plantes pour tisanes.

Par « plantes médicinales chinoises », on comprendra toutes les plantes utilisées par les pratiquants de la médecine traditionnelle chinoise.

Très peu de plantes chinoises appartiennent à la Pharmacopée Française. La liste des plantes médicinales, révisée en 2005 dans la X^e édition de la Pharmacopée Française, puis en 2012 dans sa XI^e édition, comporte deux parties désignées sous les sous-titres de Liste A : Plantes médicinales utilisées traditionnellement et Liste B : Plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Sous forme de tableau, pour chaque plante médicinale, il est précisé le nom français de la plante, le nom scientifique actuellement admis, la famille botanique, la partie utilisée et, dans le cas de la liste B, la ou les parties de la plante connues pour leur toxicité. Dans les listes A et B, on peut retrouver plusieurs plantes médicinales chinoises ; de nombreuses plantes utilisées soit en médecine traditionnelle chinoise, soit en médecine traditionnelle européenne et issues de la Pharmacopée des Outre-mer ont été inscrites sur ces listes. Les plantes médicinales chinoises ne font pas partie de la liste de plantes médicinales utilisées dans les mélanges pour tisanes pour préparations officinales selon la Pharmacopée Française. De plus, les mélanges de plantes pour tisanes doivent contenir au maximum 10 drogues végétales selon la Pharmacopée Française (56). Or, les prescriptions d'usage pour ce type de décoctions de plantes médicinales chinoises peuvent appeler à l'utilisation de 10 plantes médicinales ou plus et la médecine traditionnelle chinoise enseigne que chaque plante est ainsi nécessaire pour obtenir une prescription équilibrée (132). Donc, actuellement, on ne peut pas délivrer ce type de mélanges pour tisanes en officine en France (56).

En passant par des filières autres que pharmaceutiques dont Internet, le patient a encore moins d'assurance que les plantes issues de la médecine traditionnelle chinoise qu'il prend sont vraiment celles qu'il a commandées. Cependant, il y a une véritable demande sur cette médecine qui se distingue de la médecine occidentale. L'objectif serait d'identifier en détail pour chaque plante sa composition et son dosage en métabolites secondaires de façon à pouvoir prévoir à quels risques les patients s'exposent. La seule solution pour les plantes utilisées en médecine traditionnelle chinoise d'intégrer la Pharmacopée Française est un usage traditionnel long en Europe ou en territoire d'Outre-mer.

- Etudes impliquant des mélanges de plantes médicinales chinoises

Sheehan a conduit les deux premières études RCT sur les plantes médicinales chinoises afin de démontrer leurs effets dans le traitement de la DA chez des enfants (133) et

des adultes (Tableau 22) (134). Sheehan a travaillé avec un herboriste chinois à Londres pour créer un mélange buvable d'une décoction de 10 plantes médicinales chinoises communément utilisées dans la médecine chinoise contre l'eczéma (71).

Les sachets du mélange actif (Zemaphyte[®], Phytopharma, UK) reçus par les patients randomisés des deux études comprenaient donc 10 plantes : *Ledebourella seseloides* (racine), *Potentilla chinensis* (herbe), *Clematis armandii* (tige), *Rehmannia glutinosa* (racine) (ou Ti Huang), *Paeonia lactiflora* (racine) (ou Pivoine de Chine), *Lophatherum gracile* (herbe), *Dictamnus dasycarpus* (écorce de tige), *Tribulus terrestris* (fruit), *Glycyrrhiza uralensis* (racine) (ou Gum Juo) et *Schizonepeta tenuifolia* (épi) (ou Kim-Guy-Soy) (133; 134; 135). Seules *Paeonia lactiflora* (racine) et *Glycyrrhiza uralensis* (racine) font partie de la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée Française 2012 (56). Le mode d'action de ce mélange de plantes est mal connu mais elles auraient des propriétés anti-inflammatoires et immuno-suppressives en réduisant la réaction locale médiée par les lymphocytes T (63). En 1999 et 2000, des cas d'atteinte rénale ont été rapportés en Allemagne et au Royaume-Uni suite à la substitution accidentelle d'autres plantes (du genre *Akebia*, *Clematis* ou *Cocculus*) par *Aristolochia*. La toxicité de *Aristolochia fangchi* est due à l'acide aristolochique qui est néphrotoxique mais aussi mutagène et carcinogène.

Les sachets de placebo contenaient des plantes censées être inertes et ayant une apparence similaire : *Humulus lupulus*, *Hordeum distichon*, *Hordeum distichon ustum*, son de blé, sucrose, *Salvia* spp., *Thymus vulgaris*, *Rosmarinus officinalis*, *Mentha piperita* et huile essentielle de clou de girofle, *Glycyrrhiza uralensis* (Gum Juo) dans les mêmes proportions que dans le mélange actif (135).

Tableau 22 : Présentation des essais cliniques randomisés et contrôlés (selon la technique du cross-over) des plantes médicinales chinoises sur l'eczéma (65; 135).

Premier auteur	Echantillon	Interventions sur échantillon	Données observées	Résultats
Sheehan (1992) (133)	37 enfants porteurs de DA non exsudative	2,3 ou 4 Sachets du mélange actif ou placebo après décoction à prendre une fois par jour pendant 8 semaines puis 4 semaines de sevrage	Score clinique s'intéressant à deux items : l'érythème et altérations de la surface cutanée ⁽¹⁾	Le pourcentage moyen de réduction de l'érythème et des altérations de la surface cutanée était significativement plus grand dans la période de prise du mélange actif (51 %/6 % et 63,1 %/6,2 % respectivement)
Sheehan (1992) (134)	31 adultes porteurs de DA réfractaire non exsudative			Le pourcentage de changement d'état des données entre la fin de la période de prise du placebo et celle du mélange actif était de 46 % pour l'érythème et 49 % pour les dommages causés à la surface cutanée

⁽¹⁾ altérations de la surface cutanée : œdème, vésicules, lichénification.

Les deux premières études, issues de l'équipe de Sheehan *et al.* publiées entre 1992 et 1995, et complétées par deux études de suivi sur un an (non contrôlées), montrent un effet favorable de ce mélange de plantes médicinales chinoises sur des adultes ou des enfants atteints de DA sévère ayant résisté à un traitement local : ils ont constaté une réduction des des érythèmes et des altérations de la surface cutanée dûs à l'eczéma. Cependant, ces études présentent des erreurs méthodologiques (étude en *cross-over* peu adaptée à ce type de mélanges de plantes qui ne pouvaient pas être égales en goût, composition précise des décoctions inconnue, etc...) qui doivent faire interpréter les résultats avec prudence (65). Sur le plan biologique, ils n'étaient mentionnées aucune toxicité hématologique, rénale ou hépatique (63).

Il a été proposé aux 37 enfants de la première étude de poursuivre le traitement pendant 1 an (136). 14 ont arrêté le traitement précocement (10 pour manque d'efficacité, 4 à cause du goût désagréable ou de la difficulté de préparation de la décoction). 18 enfants ont noté une amélioration de leur eczéma de 90 % et 5 enfants une amélioration moyenne. Sur le plan biologique, deux enfants ont présenté une cytolysse hépatique réversible en 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Une autre étude RCT, publiée par Fung *et al.*, s'est effectuée à Hong Kong sur une population de 40 enfants et adultes, âgés de 8 à 52 ans. Toujours selon la technique du cross-over, les patients randomisés recevaient le traitement ou le placebo une fois par jour pendant 4 semaines, puis deux fois par semaine pendant 2 semaines et inversement. L'amélioration de l'eczéma était présente mais pas significativement supérieure dans le groupe du Zemaphyte[®] que dans le groupe placebo. Des troubles gastro-intestinaux étaient repérés chez six patients ainsi qu'une éruption cutanée chez un patient ; sur le plan biologique, il n'y avait pas de modification sensible des constantes.

Une étude ouverte, comparative, en groupes parallèles, publiée en 2000 (137), a comparé l'effet de réduction des scores d'érythème et d'altération cutanée liés à l'eczéma, de deux préparations de Zemaphyte[®], une en décoction du mélange de plantes et l'autre en décoction lyophilisée sous la forme de granulés. Les 8 semaines de traitement parallèle ont conclu à une réduction statistiquement significative avec les deux préparations de façon similaire. En 2001, l'activité du Zemaphyte[®] a été démontrée sur des cellules dendritiques de donneurs atopiques : *in vitro*, les cellules dendritiques sécrétaient une grande quantité d'interleukines IL-10, provoquant une altération de leur différenciation (138).

Une telle formule de ces plantes médicinales chinoises a été brevetée en décoction lyophilisée par Whittle *et al.* en 2004 (132).

Plusieurs publications des années 90 font état d'effets secondaires graves survenus après utilisation de plantes médicinales chinoises : 1 cas d'hépatite aiguë mortelle chez une femme de 29 ans, 2 cas d'hépatites en Grande Bretagne entre 1991 et 1993, un cas de cardiomyopathie dilatée sévère (63).

Même si plusieurs études ont montré l'efficacité de ce type de mélange de plantes médicinales chinoises, il semble difficile d'établir un « usage bien établi » de celui-ci. En effet, avec des résultats aussi contradictoires sur deux populations différentes mais de méthodologie similaire, concernant les études de Sheehan et Fung par exemple. Il reste un obstacle de taille en termes de sécurité (effets secondaires) et de qualité (pas de composition précise connue mais seulement des brevets (132)). L'utilisation de décoctions lyophilisées pourrait peut-être être un gage de fiabilité de composition et d'acceptabilité du goût mais un phytomédicament ne peut être accepté dans l'union Européenne que lorsque l'usage des plantes qu'il contient a fait l'objet d'une expérience de 15 ans dans un des pays de l'UE.

Une autre étude RCT a été publiée en 2007 utilisant une autre formule de plantes médicinales chinoises (139). Le mélange Pentaherb[®] utilisé contenait des extraits de cinq plantes brutes (9 g au total par comprimé) :

- *Flos lonicerae* (Jinyinhua) 2 g = extrait sec de fleurs de *Lonicera japonicae*,
- *Herba menthae* (Bohe) 1 g = extrait sec de la tige et de petites feuilles de *Mentha aplocalyx* Briq,
- *Cortex moutan* (Danpi) 2 g = extrait sec d'écorce de racine de *Paeonia suffruticosa* Andr. – sur la liste A des plantes médicinales de la Pharmacopée Française,
- *Rhizoma atractylodis* (Cangzhu) 2 g = extrait du rhizome de *Atractylodes lancea*,
- *Cortex phellodendri* (Huangbai) 2 g = extrait sec de l'écorce de la tige de *Phellodendron amurense*.

Les patients atteints de DA modérée à sévère ont reçu trois comprimés deux fois par jour pendant 3 mois, les analyses étaient faites tous les mois pendant 4 mois. Au quatrième mois, l'étude a rapporté dans le groupe d'intervention une amélioration significative du score de qualité de vie DLQI (Dermatology life quality index) ainsi qu'une réduction significative (un tiers) d'utilisation de Dc. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. En 2008, dans une étude tendant à montrer les raisons de l'efficacité de Pentaherb[®], des effets immunomodulateurs *in vitro* et *in vivo* sur les cellules mononucléaires du sang périphérique et une réduction des sécrétions en Interferon- γ et en TNF- α ont été constatés en réponse aux phytohémagglutinines des plantes présentes dans Pentaherb[®] (140). De même, des effets régulateurs de Pentaherb[®] sur la production de cytokines ont été démontrés chez des mastocytes du péritoine de rats, impliquant que l'inhibition de la libération d'un médiateur inflammatoire est en partie responsable de l'effet thérapeutique de Pentaherb[®] (141).

L'intérêt des « plantes médicinales chinoises » dans la DA devront être confirmés par des études contrôlées en groupes parallèles et sur un plus grand effectif de patients. Les modalités de traitement devront s'adapter à une forme en gélules ou comprimés de manière à ne pas fausser la méthodologie de l'étude par un goût désagréable. Les effets secondaires

relevés semblent toutefois compromettre grandement leur utilisation, même en cas de DA très sévère, puisqu'il existe des moyens médicamenteux plus fiables au niveau sécurité et efficacité en la possession des prescripteurs. De plus, la composition des plantes commercialisées peut être malheureusement très différente de celles utilisées dans les essais cliniques ; certaines préparations frauduleuses peuvent même contenir des agents anti-inflammatoires AINS ou corticoïdes, ou du diazepam (63).

3.2.2. Topiques cutanés à base de plante dans la dermatite atopique

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) a sélectionné 17 parties de 14 plantes utilisées traditionnellement ou ayant un usage bien établi dans les troubles cutanés et les blessures superficielles (*Skin disorders and minor wounds*) de l'humain. Parmi ces 14 plantes, seules 6 ont une indication traditionnelle dans l'inflammation mineure de la peau et/ou la sécheresse cutanée (117). Le tableau 23 récapitule les noms vernaculaire et latin de ces plantes, la partie utilisée de ces plantes ainsi que les métabolites secondaires pouvant intervenir dans la DA et l'indication qui nous intéressera ici.

Tableau 23 : Présentation de 6 plantes désignées par l'Agence Européenne du médicament comme ayant un intérêt dans les troubles cutanés et les blessures superficielles (117).

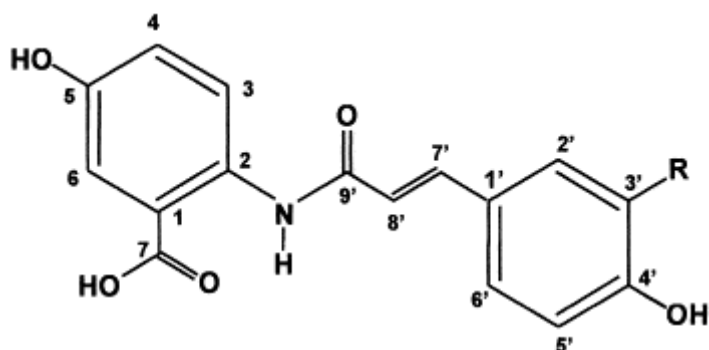
Nom vernaculaire	Nom latin	Partie de la plante	Métabolites secondaires possiblement impliqués	Indication
Avoine	<i>Avena sativa</i> L.	Fruit	Polyphénols (0,8 %)	Inflammations mineures de la peau et aide au soin de blessures superficielles
Souci des jardins	<i>Calendula officinalis</i> L.	Fleurs ou capitule floral	Triterpènes (monoesters du faradiol)	Inflammations mineures de la peau et aide au soin de blessures superficielles

Hamamélis	<i>Hamamelis virginiana</i> L.	Ecorce de tige	Tanins (Hamaméltanin et proanthocyanidols)	Inflammations mineures et sécheresse de la peau
		Feuilles et écorces de tige		
		Feuilles		
Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Sommités fleuries	Tanins (proanthocyanidols), dérivés prénylés du phloroglucinol (hyperforine)	Inflammations mineures de la peau et aide au soin de blessures superficielles
Onagre ⁽¹⁾	<i>Oenothera biennis</i> L. ; <i>Oenothera lamarckiana</i> L.	Huile des graines issues des akènes	Acides gras essentiels (acide γ -linoléinique)	Soulagement symptomatique des démangeaisons dans les maladies aiguës ou chroniques de la peau sèche
Sauge	<i>Salvia officinalis</i> L.	Feuilles	Triterpènes	Inflammations mineures de la peau
Fenugrec	<i>Trigonella foenumgraecum</i> L.	Graines	Triterpènes (sapogénines)	Inflammations mineures de la peau

⁽¹⁾Seule l'onagre n'a un usage traditionnel que par voie orale, les autres plantes ci-dessus ont un usage traditionnel par voie cutanée.

3.2.2.1. *Avena sativa* L.

L'avoine cultivée (*Avena sativa* L.) est une plante bisannuelle de la famille des Poacées qu'on cultive pour son fruit qui est une céréale. La drogue est constituée par les graines du fruit de l'avoine et contient notamment des polyphénols dont les avénanthramides (Figure 16), alcaloïdes reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, anti-irritantes, anti-inflammatoires (142; 143).



Avenanthramide	R
Bp	H
Bf	OCH₃
Bc	OH

Figure 16 : Structures des avéanthramides Bc, Bf et Bp (144).

En médecine traditionnelle, la « graine » d'avoine, utilisée principalement par voie topique sous forme de farine, est connue dès 400 avant JC pour ses propriétés émoullientes, anti-inflammatoires et cicatrisantes dans le traitement du prurit, de l'érythème, des ulcères et des brûlures. Beaucoup plus tard, Mac Leod en 1920, puis Stockes et Andrews en 1930, conseillèrent le bain émoullient à base d'avoine pour soulager les irritations et les érythèmes dans certaines affections comme les dermatites prurigineuses. Spinka a d'ailleurs expliqué clairement, à la fin des années 1930, le traitement de brûlures, l'adoucissement d'irritations et la régénération de la peau excoriée par l'utilisation de cette céréale en bains et lotions ou sous forme de cataplasmes. Plus récemment, la commission E allemande a reconnu son utilisation sous forme de bains pour soulager l'inflammation et le prurit dans les maladies inflammatoires et séborrhéiques de la peau (19).

La monographie du fruit de l'avoine a été ensuite acceptée pour un usage traditionnel par l'agence européenne des médicaments (EMA) par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) le 4 septembre 2008 (117). Les fruits de l'avoine sont séchés, lavés et tamisés après récolte. La forme traditionnellement utilisée est la farine d'avoine colloïdale obtenue des fruits secs broyés et utilisée par voie topique. La préparation colloïdale obtenue est indiquée traditionnellement pour le traitement symptomatique d'inflammations mineures de la peau (lors de brûlures par exemple) et comme une aide au soin de blessures superficielles ; l'efficacité de la préparation dépend d'un usage prolongée. Les posologies retenues par l'EMA sont :

- Pour un bain de 150 à 200 litres : 60 g de farine d'avoine chez l'adulte, 30 g chez l'enfant.
- Les extraits colloïdaux de farine d'avoine doivent être utilisés à des concentrations atteignant jusqu'à 20 ou 30 %, mélangés dans un véhicule type crème émolliente.
- La farine incorporée dans de la paraffine liquide doit atteindre une concentration de 5 %, sans restrictions d'âge.

Les effets indésirables sont des **réactions cutanées par pré-sensibilisation** aux constituants de l'extrait ou aux protéines de celui-ci ; ils peuvent se produire sur une **peau de patients atopiques** et chez des patients susceptibles aux dermatites de contact.

Les laboratoires Pierre Fabre mènent depuis de nombreuses années des recherches approfondies sur différents extraits de graines d'avoine et ont développé A-DERMA, une gamme de produits de soins à base de ces extraits d'avoine. Afin de garantir l'innocuité et l'efficacité optimales de ces produits, les extraits ont été développés selon les mêmes critères de qualité qu'une molécule thérapeutique, en partant de l'Avoine Rhealba[®]. Il s'agit d'une variété d'avoine cultivée de manière raisonnée et sélectionnée par les laboratoires Pierre Fabre pour ses propriétés biologiques, morphologiques et agronomiques. Quatre extraits de graines d'Avoine Rhealba[®] ont été utilisés dans la gamme A-DERMA : l'extrait colloïdal très enrichi en polysaccharides et sa fraction lipidique (l'huile d'avoine) sont utilisés dans la protection cutanée, la cicatrisation (crème réparatrice Epithéliale AH), le traitement des peaux irritées et des dermatites irritatives (crème de soin et Dermalibour) ; l'extrait polyphénolique (contenant 0,8 % de polyphénols) est utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immuno-régulatrices (gamme des produits émollissants Exomega[®]) ; les oligomères de protéines et de sucres (obtenus par hydrolyse enzymatique) possèdent une activité protectrice sur les manifestations de l'inflammation neurogène (produits de la gamme Sensiphase) (19). Seul l'extrait polyphénolique aqueux utilisé dans la gamme émollissante des produits A-DERMA semble intéressant dans la DA et se rapproche de l'usage traditionnel selon l'EMA du point de vue de l'indication. Le problème de l'utilisation d'un extrait de graines d'avoine, même conforme à la monographie de l'avoine publiée par l'EMA, est incontestablement ses effets indésirables potentiels. Ceux-ci contre-indiqueraient sérieusement son utilisation dans une crème émolliente pour un patient atteint de DA, plus à même qu'un autre patient de développer une dermite de contact à l'extrait ou aux protéines de l'extrait.

Plusieurs études ont été publiées pour évaluer les risques d'applications d'extraits d'avoine chez des enfants atteints de DA et chez des adultes déjà sensibilisés à des céréales.

La première étude, publiée en 2007 par un groupe de l'unité pédiatrique du CHU de Bordeaux (145), part du principe que les traitements topiques de la DA peuvent être responsables d'allergies cutanées. Les auteurs prennent l'exemple d'une sensibilisation percutanée à l'avoine de crèmes émoullientes déjà reportée. 302 enfants ont été enrôlés dans l'étude. Les résultats ont montré que la sensibilisation des enfants porteurs de DA aux protéines d'avoine était plus importante que celle attendue (de plus, les enfants de moins de 2 ans avaient davantage d'Atopy patch tests positifs aux protéines d'avoine que les autres tranches d'âge). Le pourcentage élevé d'APT positifs chez les utilisateurs de crème à base d'avoine (32 %) contre le pourcentage nul chez les non-utilisateurs démontrait la probable responsabilité d'applications répétées de ces crèmes sur une barrière cutanée altérée par prédisposition entraînant la sensibilisation de ces enfants.

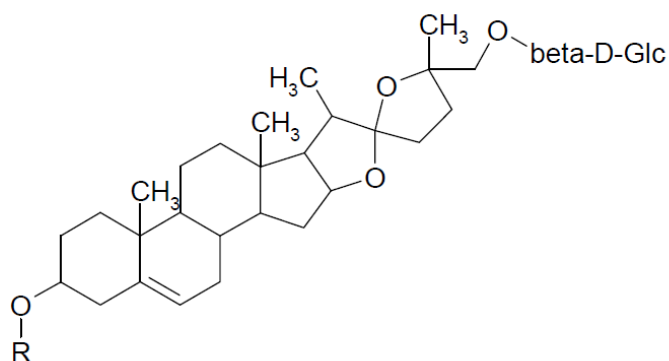
La seconde étude, publiée en 2009 par un groupe du CHU de Lyon (146), porte sur la tolérance d'adultes pré-sensibilisés à des protéines de céréales par rapport à des produits topiques à base d'avoine. L'étude a conclu que la sensibilisation à 12 céréales de patients atopiques n'augmentait pas le risque de réactions allergiques à des cosmétiques contenant des protéines d'avoine lors d'applications prolongées sur 45 jours. Beaucoup de patients atteints de DA utilisent des crèmes à base d'avoine en permanence, et pas seulement sur 45 jours. Il est donc tout à fait possible qu'un contact prolongé avec ces crèmes ait déclenché des réactions d'hypersensibilité plus tardives.

Les laboratoires Pierre Fabre ont répondu à ces deux problèmes éventuels. D'une part, afin d'éliminer tout risque de pré-sensibilisation alimentaire aux constituants de l'extrait, les chercheurs ont choisi de travailler sur la partie de l'avoine non consommée par l'homme : la tige et les feuilles. De ce fait, les extraits actuellement présents dans la formule de la gamme A-DERMA sont non conformes à la monographie de l'avoine publiée par l'EMA dans l'indication des inflammations mineures de la peau.

Les jeunes plants récoltés au stade « montaison » avant « épiaison » ont été brevetés en plantules d'Avoine Rhealba[®]. Ces parties aériennes de la plante sont riches en flavonoïdes (C-glycosyl-flavones de type apigénine et lutéoline, flavones de type tricine et flavonolignanes) et contiennent également des saponosides stéroïdiques bidesmosidiques (avenacosides A et B en figure 17), des protéines et divers composés phénoliques. Les

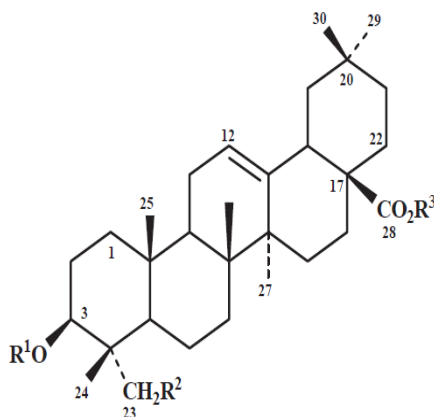
flavonoïdes et les saponines sont aujourd'hui connus pour posséder, *in vitro* et *in vivo*, des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Les triterpènes extraits de ces plantules d'Avoine Rhealba® sont de structure proche d'autres saponosides bidesmosidiques comme les hederalcolchisides E et F (figure 17) extraits de *Hedera colchica* K., dont on a prouvé les effets anti-inflammatoires aigus équivalents à l'indométacine sur un œdème de patte de rat induit par des carraghénanes (147). On peut donc s'attendre à des propriétés anti-inflammatoires chez les avenacosides.



Avenacoside A : $R = \beta\text{DGlc}-[(4-1)\text{Rha}]-[(2-1)\beta\text{DGlc}]$

Avenacoside B : $R = \beta\text{DGlc}-[(4-1)\text{Rha}]-[(2-1)\beta\text{DGlc}-(3-1)\beta\text{DGlc}]$



Nom	R ¹	R ²	R ³
Hederacolchiside E (HCE)	Rha 1-2 [Glc1-4]Ara	H	Rha 1-4 Glc1-6Glc
Hederacolchiside F (HCF)	Rha 1-2 [Glc1-4]Ara	OH	Rha 1-4 Glc1-6Glc

Figure 17 : Comparaison des structures moléculaires des Avenacosides A et B par rapport aux hederalcolchisides E et F (117; 147).

Concernant les effets des avenacosides sur l'immunomodulation, une étude a classé les avenacosides dans la classe des phytoanticipines qui, bio-activées par des β -glucosidases, entraînent la production de défenses chimiques immédiates contre des herbivores ou des pathogènes attaquant la plante *in vivo* (148).

L'activité anti-inflammatoire des flavonoïdes de l'extrait de plantules d'Avoine Rhealba® peut s'expliquer facilement. En effet, on sait les qualités anti-inflammatoires de flavonols comme la quercétine sur la réduction de l'œdème de patte de rat induit par carraghénanes (149). Des flavones comme des dérivés de tricine retrouvés dans cet extrait de plantules d'Avoine Rhealba® sont structurellement très proches des flavonols comme la quercétine, ce qui permet de déduire l'activité anti-inflammatoire de telles flavones. Ci-dessous les structures moléculaires de la quercétine et d'un dérivé de tricine dans les figure 19 et 18.

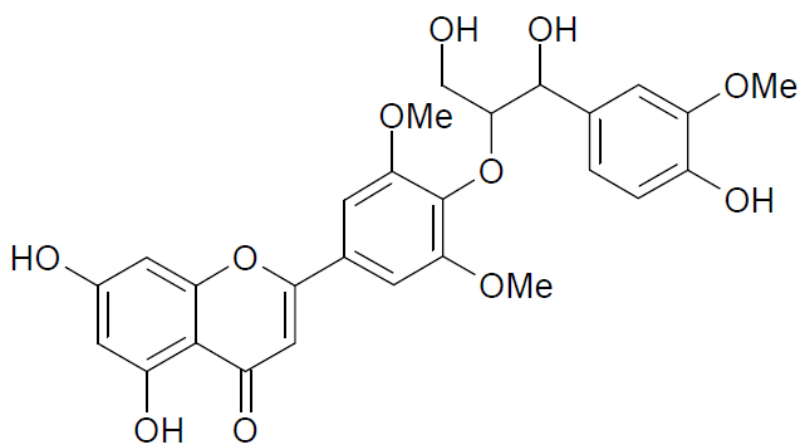


Figure 18 : Dérivé de la tricine (147).

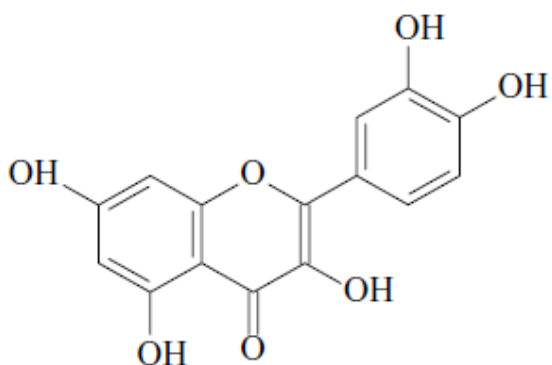


Figure 19 : Quercétine (117).

L'extrait de ces plantules d'Avoine Rhealba® peut donc présenter un intérêt dans le traitement de la DA en période de rémission (19).

D'autre part, il était primordial de préparer un extrait de plantules d'Avoine Rhealba® sans protéines détectables afin d'éviter les risques de sensibilisation lors de son application sur la peau d'un patient atopique hypersensibilisé aux protéines d'avoine issu de l'alimentation. C'est pourquoi les chercheurs des laboratoires Pierre Fabre utilisent un procédé d'extraction organique qui permet d'obtenir un filtrat sans protéines détectables, en poudre, comportant 2 à 15 % de flavonoïdes, 0,2 à 2 % d'avenacosides A et B (le seuil de détection par technique ELISA est inférieur à 0,5 ppm de protéines) (19). Une étude publiée début 2011 a montré l'absence de protéines de cet extrait par électrophorèse et Western Blot, l'absence de croisement entre les protéines de plantules et les protéines de graines d'avoine (par test ELISA direct et Western Blot) (150). L'absence de croisement entre les protéines majoritaires de céréales et l'extrait de plantules d'Avoine Rhealba® a été démontrée en dehors de l'étude par un test ELISA commercial (19).

L'étude de Mandeau *et al.* a également démontré une activité fortement régulatrice de l'extrait de plantules d'Avoine Rhealba® sur la réponse inflammatoire et immune *in vitro* : l'extrait a inhibé la voie inflammatoire des Cyclooxygénases (COX), la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires des lymphocytes Th1 et Th2, et la prolifération des LT stimulée par inhibition de la différenciation, la maturation et la fonction des cellules dendritiques cutanées. Cette étude fait de cet extrait de plantules d'Avoine Rhealba® un facteur déterminant de l'intérêt potentiel de produits topiques dans l'intention de traiter des sujets atopiques (150).

Une étude clinique devra être effectuée chez des patients atopiques afin de confirmer *in vivo* l'activité anti-inflammatoire et immunorégulatrice de cet extrait.

Concernant la sécurité des produits, tous les produits Exomega contenant de l'extrait de plantules d'Avoine Rhealba® ont été soumis à un programme d'évaluation de la tolérance, selon la charte de sécurité des laboratoires Pierre Fabre. La crème Exomega émolliente ne fait pas exception à la règle : la tolérance a été prouvée sur peau saine, irritée et atopique, son application répétée maximalisée sous pansement occlusif n'a induit aucune réaction d'irritation ou d'allergie.

Une étude prospective, observationnelle, longitudinale, internationale et multicentrique (62) a été réalisée entre Février 2009 et septembre 2010 par des pédiatres et

des dermatologues dans trois pays européens différents : France, Italie et Pologne. 2380 patients de 1 mois à 83 ans atteints de DA (72,7 % d'enfants < 18 ans), dont la peau sèche nécessitait l'utilisation d'un émollient tel que la crème Exomega, ont participé à cette étude qui a duré par patient $40,1 \pm 19,8$ jours. Les médicaments prescrits à l'inclusion étaient majoritairement des Dc (70,6 %). Les critères d'évaluation de l'étude étaient :

- Déterminer les corrélations entre les scores de qualité de vie des patients mesurés avec les échelles spécifiques de qualité de vie FDLQI (Family Dermatology Life Quality Index) et DLQI (Dermatology Life Quality Index) et les différents scores de sévérité de la DA mesurés avec les échelles SCORAD, PO-SCORAD, POEM et SA-EASI au début et à la fin de l'étude ;
- Estimer l'efficacité de la crème Exomega[®] émollissante en tant que traitement d'appoint chez les patients présentant une DA, en analysant l'évolution des scores de sévérité de la DA (SCORAD, PO-SCORAD, SA-EASI adapté, POEM) et des scores de qualité de vie (FDLQI et DLQI) entre le début et la fin de l'étude ;
- Evaluer l'acceptabilité de la crème Exomega[®] émollissante par les patients.

Entre le début et la fin de l'étude, une diminution hautement significative a été observée pour tous les scores de sévérité évalués par le patient et par le médecin (PO-SCORAD et SCORAD en baisse de 59 % et 61 % et amélioration de ces scores chez plus de 95 % des patients). La qualité de vie s'est également améliorée de façon hautement significative ($p < 0,0001$) chez 89,5 % des patients et 81,8 % de leur famille. 95 % des patients ont noté une amélioration de leur eczéma, 83 % des patients ayant réduit leur consommation de Dc. La crème Exomega[®] a été jugée efficace à très efficace pour 91 % des patients et des médecins. La tolérance du traitement par la crème évaluée par les médecins a été bonne à excellente chez 95,8 % des patients. Enfin, 91 % des patients ont été satisfaits des propriétés cosmétiques de la crème qui a amélioré pour 92 % d'entre eux le confort de leur peau.

Le but de cette étude n'était pas seulement de montrer les qualités d'une crème émollissante qui, même sans cet extrait de plantules d'Avoine Rhealba[®], aurait montré un intérêt dû à son pouvoir nutritionnel chez des patients atopiques dont la peau était naturellement sèche. En effet, les patients se sont faits accompagner par des médecins leur prodiguant les soins par Dc lorsqu'ils étaient nécessaires. On a surtout prouvé par cette étude que l'utilisation de l'outil PO-SCORAD permettait de réduire considérablement la sévérité de

la DA chez les patients de l'étude. Secondairement, la crème utilisée a été forcément plébiscitée avec une étude donnant en général satisfaction à des patients sélectionnés en amont comme n'ayant pas de sensibilisation aux constituants de la crème Exomega[®] émolliente.

Toutefois, l'ensemble de ces études démontre que les produits de la gamme Exomega[®] (et par cela l'avoine contenu dans cette gamme) à l'extrait de plantules d'Avoine Rhealba[®] et à la Filaxérine[®] présentent toutes les qualités d'efficacité et de sécurité nécessaires à leur utilisation chez des patients à peau particulièrement sensibilisée comme les patients atopiques et les patients atteints de DA.

L'avoine utilisé par voie topique, a un usage traditionnel (fruit de l'avoine) et un usage prouvé efficace cliniquement (tige et feuille) dans l'amélioration des symptômes de la DA.

3.2.2.2.Plantes riches en acides gras insaturés

L'huile d'onagre est également utilisée en traitement topique contre les symptômes de la DA. Cette huile riche en AGE ω -6 a fait l'objet d'études contradictoires : en 1990, Anstey *et al.* montraient dans leur étude pilote ses effets topiques bénéfiques dans la DA (151) ; en 1998, une étude menée par Ferreira *et al.* était incapable d'établir une relation dose-effet (152); une autre étude de 1999 n'a pas réussi à prouver l'effet bénéfique de cette huile sur une fonction barrière de l'épiderme altérée chez le patient atteint de DA (153). La révision de l'efficacité clinique de l'onagre par Stonemetz en 2008 porte l'onagre et ses ω -6 dont le GLA comme un des principaux agents naturellement émollissants à posséder par voie topique des effets prophylactiques et traitants sur la DA, « en faisant décroître les rougeurs, les plaques, les démangeaisons de la peau » (154). Même si l'EMA n'établit pas de monographie impliquant l'huile d'onagre par voie cutanée, il semble, selon les études cliniques effectuées sur le sujet, qu'elle soit efficace dans la composition de crèmes émollientes participant à la nutrition de peaux sèches, notamment des patients porteurs de DA.

On retrouve effectivement l'huile d'onagre dans la composition de crèmes émollientes utilisées dans la prévention de la sécheresse des peaux atopiques. On a d'ailleurs longtemps considéré que « les carences en AGE ω -6 peuvent se manifester par de l'eczéma ».

Maintenant qu'on connaît la responsabilité de gènes tels que la filaggrine dans l'altération de la fonction barrière de l'épiderme de la plupart des patients atteints de DA, on peut juste supposer que des émoullients tels que les AGE ω -6 peuvent remplacer avec avantage le ciment manquant aux « murs » devenus poreux du modèle maison représentant la peau. On peut observer en annexe 3 la présence d'huile d'onagre dans la composition des produits de la gamme Exomega[®] d'Aderma.

L'huile de bourrache, souvent plus riche que l'huile d'onagre en LA et GLA (AGE ω -6), est utilisée, selon Grünwald et Janicke, pour son action calmante en usage externe sur les éruptions cutanées et autres dermatoses, eczéma entre autres (155). Le professeur Dr. Altmeyer, spécialiste en dermatologie en Allemagne, précise qu'en raison d'une concentration en GLA entre 5 et 20 %, l'huile de bourrache a bien sa place dans le traitement de l'eczéma atopique (118). A Berlin, à la pharmacie hospitalière de la Charité dans le Campus Virchow-Klinikum, l'ingénieur pharmaceutique responsable de la préparation des pommades dans tout l'hôpital (le plus grand hôpital d'Europe), prépare régulièrement des pommades à base d'huile de bourrache et d'huile d'onagre contre les états inflammatoires sévères de la peau (voir la figure 20). Ce type de préparations, totalement absent des centres hospitaliers en France, est un bon témoin de l'efficacité clinique de l'huile de bourrache à 5 ou 10 % dans des crèmes émoullientes traitantes en vue du traitement des poussées sévères de DA.

Borretschsamenöl-Creme II (nach Altmeyer) (Crème à l'huile de bourrache II selon Altmeyer)

Borretschsamenöl (Huile de bourrache)	5,0 g
Nachtkerzensamenöl (Huile d'onagre)	5,0 g
BHT (Butylhydroxytoluol)	0,05 g
Triclosan	1,0 g
Physiogel Creme	qsp 100,0 g

Lors d'eczéma atopique, appliquer 2 à 3 fois par jour sur la région concernée.

Figure 20 : Exemple de formulation de crème traitant une poussée sévère d'eczéma atopique prescrite à l'hôpital en Allemagne (118).

On retrouve effectivement l'huile de bourrache dans la composition de crèmes émoullientes mais aussi de gels huileux lavant afin de prévenir la sécheresse des peaux atopiques en officine. On peut observer par exemple en annexe 4 sa présence dans la composition des produits de la gamme Topialyse[®] des laboratoires SVR.

L'huile de bourrache et l'huile d'onagre sont largement utilisées outre-Rhin en milieu hospitalier et extra-hospitalier pour traiter des inflammations cutanées sévères, la plupart du temps liées à de l'eczéma atopique. Cette utilisation de plantes à la place ou en complément des corticoïdes vient du fait que les médecins allemands reçoivent une formation en phytothérapie dès le début de leurs études. C'est tout le système d'enseignement médical français qu'il faudrait changer pour obtenir de telles prescriptions en France. Mais il faudrait également que les pharmacies d'officine françaises puissent être à même de confectionner de telles préparations, avec des normes de préparations toujours plus draconiennes.

Même si le traitement de référence de l'eczéma reste la corticothérapie locale, il existe de sérieuses pistes en phytothérapie locale et notamment dans les plantes riches en acides gras insaturés, assez peu utilisés localement en France.

3.2.2.3.Plantes à tanins

On distingue deux groupes de tanins différents chez les végétaux supérieurs : les tanins hydrolysables et les tanins condensés. Ils sont différents par leur structure et par leur origine biogénétique (114).

Les tanins hydrolysables sont des oligo- ou des polyesters d'un sucre (ou d'un polyol apparenté) et d'un nombre variable de molécules d'acide-phénol. Dans le cas des tanins galliques, l'acide-phénol est l'acide gallique (voir figure 21) ; dans le cas des tanins ellagiques, l'acide-phénol est soit l'acide hexahydroxydiphénique (HHDP) (voir figure 21), soit ses dérivés d'oxydation (déhydrohexahydrodiphénique = DHHDP ; acide chébulique) (114).

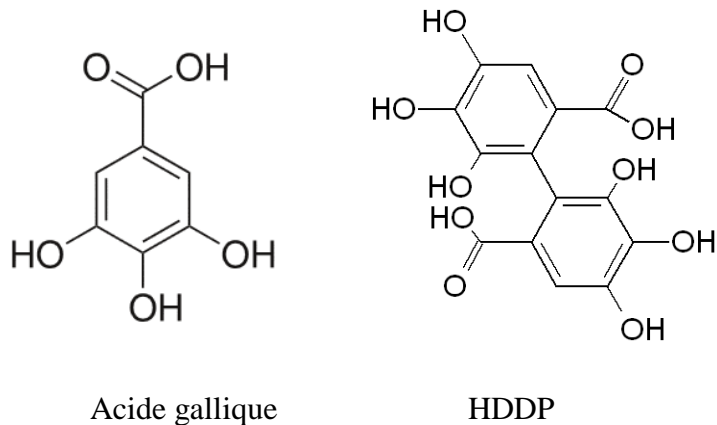


Figure 21 : Structure d'acides-phénols (117).

Les tanins condensés ou proanthocyanidols sont des polymères flavaniques : procyanidols, etc... (114).

Les applications des drogues à tanins découlent de leur affinité pour les molécules protéiques. Par voie externe, les tanins imperméabilisent les couches les plus externes de la peau et des muqueuses, permettant la cicatrisation cutanée, limitant aussi les agressions extérieures et les pertes en fluide, ce qui est intéressant pour les peaux atopiques sèches qui perdent beaucoup en eau (114).

Les tanins sont également des inhibiteurs enzymatiques. Ils bloquent notamment la 5-lipoxygénase (114), qui est en partie responsable de la transformation de l'acide arachidonique (du métabolisme des acides gras essentiels) en eicosanoïdes. Même si ces tanins ne bloquent pas la cyclooxygénase, la synthèse des leucotriènes, prostaglandines et thromboxane est réduite et l'activité inflammatoire l'est également au niveau cutané.

- Le millepertuis

Le millepertuis (*Hypericum perforatum* L.) est une plante de la famille des Hypericacées. La drogue est constituée par les sommités fleuries et contient principalement des flavonoïdes (de 2 à 4 %), des tanins condensés (de 6 à 15 % de proanthocyanidols), des dérivés du phloroglucinol (0,2 à 4,5%) dont l'hyperforine, et des naphthodianthrones (0,06 à 0,15 %) dont l'hypericine (voir figure 22) (114; 117).

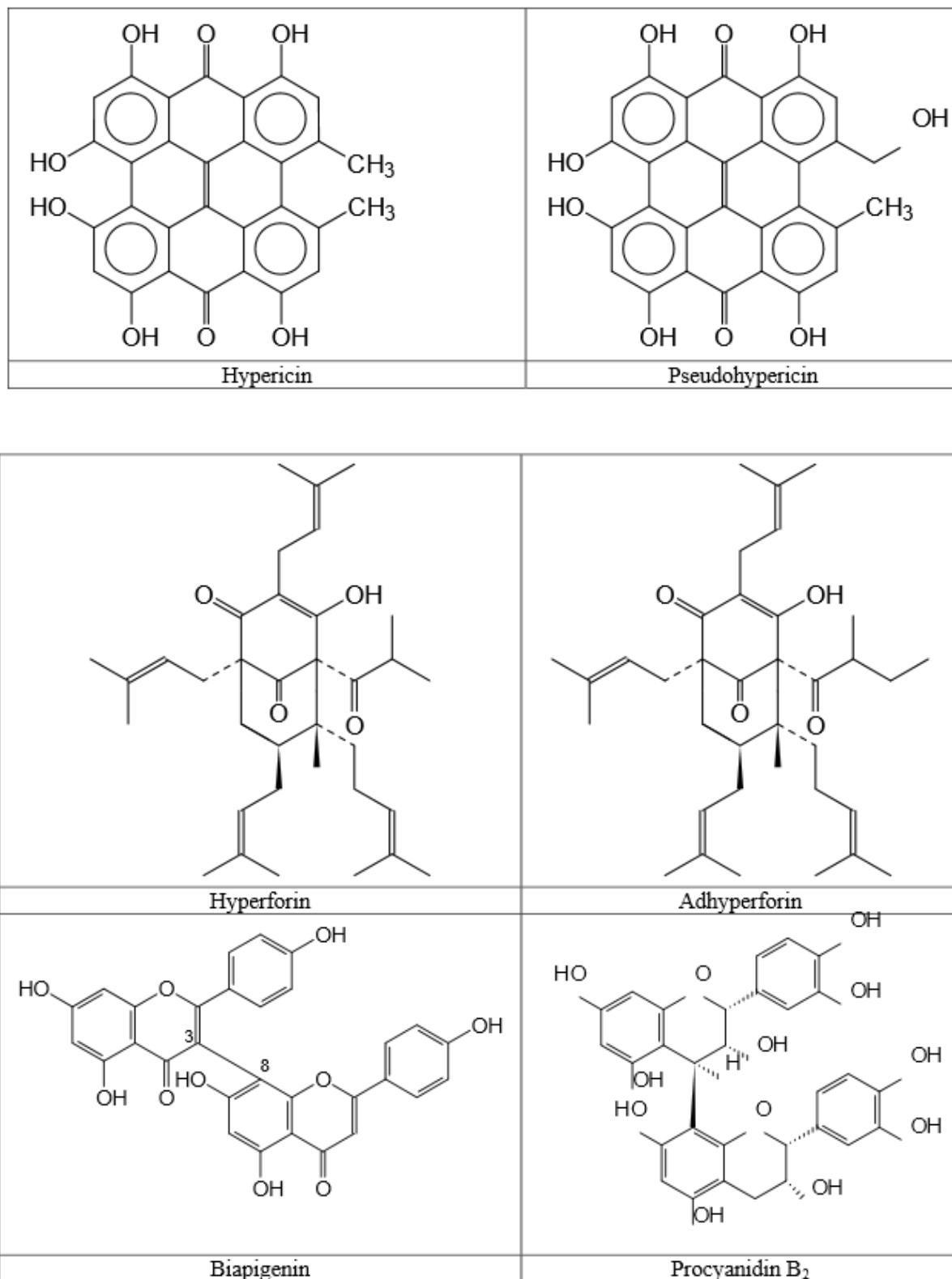


Figure 22 : Structures des principaux constituants des sommités fleuries du millepertuis (117).

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie, par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), le 12 novembre 2009. Son usage a été déclaré traditionnel dans le traitement symptomatique d'inflammations mineures de la peau (comme des brûlures) et comme aide au soulagement de blessures superficielles (indication 2 de l'usage traditionnel selon la monographie de l'EMA) (117).

Dans cette indication, c'est une teinture (extraction par l'éthanol à 45-50 % V/V ou 50 % V/V) qui est utilisée, diluée ou non diluée, dans une crème. En application, la plante n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, ne doit être proposée que pour une durée d'une semaine maximum et elle impose une exposition solaire limitée sur les régions de la peau où la crème est appliquée (117).

En 2003, Schempp *et al.* ont évalué, dans une étude contrôlée, droite/gauche, randomisée, contre placebo et en double-aveugle, l'efficacité d'une crème à base d'extrait standardisé d'*Hypericum perforatum* L. (extrait alcoolique commercial de millepertuis – Caesar and Loretz, Hilden, Germany, batch-no 62763267) chez 21 patients atteints de forme subaiguë de DA (SCORAD moyen = 44,5). Les patients appliquaient la crème deux fois par jour contenant un extrait standardisé de millepertuis titré à 1,5 % d'hyperforine d'un côté et le véhicule de l'autre côté pendant 1 mois. Les critères de jugement étaient le SCORAD total et « modifié » et la colonisation cutanée par le *Staphylocoque doré*. L'intensité des lésions eczémateuses s'améliora aussi bien d'un côté que de l'autre (véhicule avec ou sans hyperforine) mais la crème contenant l'hyperforine était significativement supérieure au véhicule à toutes les visites cliniques (jours 7, 14 et 28). La colonisation en *Staphylocoques dorés* était réduite par la crème avec ou sans hyperforine, avec une tendance significative à une meilleure activité antibactérienne de la crème à base de millepertuis. La tolérance cutanée et l'acceptabilité cosmétique était bonne ou excellente concernant la crème véhicule avec ou sans l'extrait de millepertuis. Les auteurs ont conclu « que cette crème de millepertuis peut éventuellement être un produit phytothérapeutique efficace dans la prise en charge des DA légères à modérées ». « Pour autant, d'autres études plus poussées englobant davantage de patients et effectuant la comparaison avec des dermocorticoïdes doivent être menées pour l'établissement du potentiel d'une telle crème. » (156). Ce résultat très prometteur concordant avec la monographie publiée par l'EMA devrait être confirmé par d'autres études plus larges et comparées avec des thérapies locales standard comme les dermocorticoïdes.

L'hyperforine, dérivé prénylé du phloroglucinol, est structurellement très proche des céto-énols bactéricides présents dans les cônes de houblon (114), et possède ainsi une activité bactéricide. L'extrait utilisé dans cette étude ne contient pas seulement d'hyperforine même s'il est standardisé à 1,5 % d'hyperforine. Les résultats obtenus ne dépendent donc pas exclusivement de ce dérivé de phloroglucinol mais également des flavonoïdes et des proanthocyanidols à activité anti-inflammatoire (114).

Cependant, récemment, une étude a publié ses résultats sur les mécanismes d'action de l'hyperforine, le constituant anti-inflammatoire du millepertuis. L'hyperforine inhibe l'enzyme « microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 » et supprime la formation de prostaglandines E₂ *in vivo* (157), ce qui explique une partie de l'activité anti-inflammatoire du millepertuis.

Il existe beaucoup de pommades et de crèmes contenant des extraits de millepertuis. Aucune n'est utilisée pour la réduction de l'eczéma atopique.

Le laboratoire Boiron utilise les sommités fleuries du millepertuis dans sa pommade Cicaderma® dans l'indication « traditionnellement utilisé dans les plaies, les brûlures superficielles de faible étendue et les piqûres d'insecte ».

Les cosmétiques Dr.Hauschka des laboratoires pharmaceutiques WALA Heilmittel GmbH formulent des crèmes à base d'extrait de millepertuis. Dans ces crèmes, l'extrait de millepertuis est utilisé pour ses propriétés antibactériennes et protectrices de la peau.

Exemple : Crème purifiante Dr.Hauschka (158).

Composition : eau - poudre d'amande douce - extrait d'anthyllide et de calendula - alcool - huile d'arachide - huile de germe de blé - extrait de camomille, de millepertuis et d'hamamélis - huile d'amande douce - huiles essentielles - extrait d'acérola - gomme xanthane (substance mucilagineuse naturelle) – alginates.

Le laboratoire Shiseido utilise de l'extrait de millepertuis dans sa crème Beneficiance WrinkleResist 24[®] (159): l'extrait de millepertuis atténue le processus de dessèchement de la peau d'autant plus facilement qu'on lui a associé de l'hydroxyproline. Or les tanins (proanthocyanidols dont la procyanidine B₂) de l'extrait de millepertuis ont une affinité d'autant plus marquée pour les protéines qu'elles sont riches en proline. Donc l'activité des

tanins due à leur astringence (imperméabilisation des couches externes de la peau limitant sa perte en fluides) est augmentée.

- Hamamélis

L'hamamélis (*Hamamelis virginiana* L.) est une plante à tanins de la famille des Hamamélidacées. La drogue est constituée par les feuilles et l'écorce des tiges. Les feuilles contiennent 3 à 10 % de tanins, majoritairement condensés (procyanidols et copolymères procyanidols-prodelphinidols) et faiblement hydrolysables (hamamélitanin en figure 23, acide gallique), et des flavonoïdes (quercétine, etc...). Les écorces de tiges sont également riches en tanins (8 à 12 %) – l'hamamélitanin (1 à 7 %) comme d'autres tanins hydrolysables y sont majoritaires – et relativement pauvres en flavonoïdes comme des flavonols (quercétine) (114; 117).

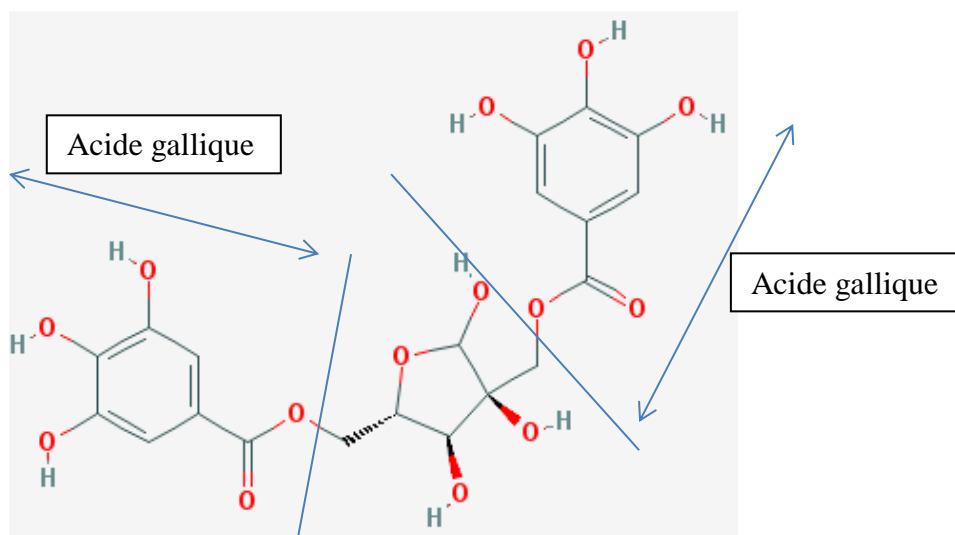


Figure 23 : Structure de l'hamamélitanin : 2',5-di-O-galloyl-α-D-hamamélofuranose (160).

L'extrait d'hamamélis est globalement bactériostatique (114). L'hamamélitanin est un inhibiteur de la 5-lipoxygénase (donc indirectement inhibiteur de l'inflammation cutanée) et un antioxydant. La fraction d'un extrait hydro-alcoolique enrichie en proanthocyanidols oligomères est nettement anti-inflammatoire (œdème de l'oreille de souris à l'huile de croton) (114).

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie concernant les feuilles d'hamamélis, par l'intermédiaire du Committee on Herbal

Medicinal Products (HMPC), le 12 novembre 2009. Son usage a été déclaré traditionnel pour le soulagement des inflammations mineures de la peau et la sécheresse cutanée. Il existe deux types de préparations donnant lieu à l'appellation d'usage traditionnel dans cette indication :

- Extraits liquides ou teinture (ratio 1 : 1, dans l'éthanol à 48 % V/V ou dans l'éthanol à 30 % V/V) dans une proportion correspondant à 5 à 10 % de préparations semi-solides ou liquides, plusieurs fois par jour ;
- Extrait liquide (ratio 1 : 2, dans l'éthanol à 60 % V/V) dans une proportion correspondant à 20 % d'une préparation semi-solide.

L'application d'une telle préparation à un enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée. Des dermatites d'allergies de contact ont été rapportées quant à l'application de ce type de préparations. Cependant, l'application de ce type de préparations à base d'hamamélis peut être considérée comme sûre.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie concernant l'écorce de tiges d'hamamélis, par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), le 12 novembre 2009. Son usage a été déclaré traditionnel pour le soulagement des inflammations mineures de la peau et la sécheresse cutanée. Il existe deux types de préparations donnant lieu à l'appellation d'usage traditionnel dans cette indication :

- Teinture (ratio 1 : 1, dans l'éthanol à 48 % V/V ou dans l'éthanol à 30 % V/V) dans une proportion correspondant à 5 à 10 % d'une préparation semi-solide, plusieurs fois par jour ;
- Extrait sec (Ratio 5-7,7 : 1 dans l'éthanol à 30 % m/m) dans une proportion correspondant à 1,3 % d'une pommade, plusieurs fois par jour.

L'application d'une telle préparation à un enfant de moins de 12 ans n'est pas recommandée. Des dermatites d'allergies de contact ont été rapportées quant à l'application de ce type de préparations.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie concernant les feuilles, l'écorce de tiges et rameaux d'hamamélis, par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), le 12 novembre 2009. Son usage a été déclaré traditionnel pour le soulagement des inflammations mineures de la

peau et la sécheresse cutanée. Il existe deux types de préparations donnant lieu à l'appellation d'usage traditionnel dans cette indication :

- Distillat préparé à partir des feuilles et de l'écorce fraîches (Ratio 1 : 1,12-2,08 ; éthanol 6 % m/m) dans une proportion de 5 à 30 % de la préparation semi-solide, plusieurs fois par jour;
- Distillat préparé à partir de rameaux secs (Ratio 1 : 2 ; éthanol 14-15 %) dans une proportion de 5 à 30 % de la préparation semi-solide, plusieurs fois par jour.

L'application d'une telle préparation à un enfant de moins de 6 ans n'est pas recommandée. Des dermatites d'allergies de contact ont été rapportées quant à l'application de ce type de préparations chez des patients sensibles.

Korting *et al.* ont comparé en 1995, dans une étude contrôlée, gauche/droite, randomisée, en double aveugle, l'efficacité d'une crème à base d'extrait d'*Hamamelis virginiana L.* titré à 5,35 % par rapport au véhicule et par rapport à une crème hydrocortisonnée à 0,5 % sur 72 patients. A la fin de l'étude qui avait duré 14 jours, la crème à base d'hamamélis n'était pas plus efficace que le véhicule et moins efficace que la crème à base d'hydrocortisone. La tolérance était correcte. La crème à base d'extrait d'*Hamamelis virginiana L.* était une émulsion eau dans huile contenant 5,35 g de distillat de feuilles et rameaux d'hamamélis (ratio 1 : 1,12-2,08 ; éthanol 6 % m/m) pour 100 g d'émulsion (161; 162). La quantité de distillat utilisée est bien comprise entre 5 et 30 % de la masse d'émulsion donc l'émulsion utilisée était bien un phytomédicament selon la définition de l'EMA. On peut penser que la dose de 5,35 % était cependant trop faible pour obtenir un effet au moins aussi intéressant que la crème hydrocortisonnée à 0,5 % ou bien que l'échantillon de 72 patients était trop faible.

Actuellement, la crème Hametum[®] (Wund- und Heilsalbe), c'est-à-dire « crème de soin et anti-blessures », utilisée par Korting *et al.* à un dosage différent de celui actuellement commercialisé, contient 6,25 g de distillat de feuilles et de rameaux d'*Hamamelis virginiana L.* pour 100 g de pommade. Son indication est « le soin des petites blessures, des infections superficielle de la peau ou des muqueuses » (162). Elle est notamment commercialisée en Allemagne et en Suisse. Si elle était commercialisée en France, elle serait considérée comme un phytomédicament.

Boiron commercialise une pommade à base d'hamamélis 4 %, uniquement à visée anti-hémorroïdaire.

En France, il n'existe pas de pommades-phytomédicaments à base d'extrait de parties d'hamamélis ayant pour indication l'amélioration des symptômes de la DA.

Les plantes à tanins comportent un intérêt certain dans l'amélioration locale des symptômes de dermatite atopique. En effet, l'hamamélis et le millepertuis possèdent une activité anti-inflammatoire qui pourrait être mise à profit dans le soin de certaines plaques d'eczéma. Des phytomédicaments existent déjà dans l'Union Européenne mais ne peuvent pas être commercialisées en officine en France, contrairement aux compléments alimentaires qui profitent d'une politique de libre commercialisation, une fois acceptés dans un pays de l'UE.

3.2.2.4.Plantes à triterpènes

Les triterpènes et stéroïdes sont des métabolites secondaires de première importance en matière de potentialités thérapeutiques. En effet, les triterpènes présentent des propriétés cytostatiques, antivirales, insecticides, anti-inflammatoires, molluscicides et analgésiques.

- Le souci des jardins

Le souci des jardins (*Calendula officinalis* L.) est une petite plante herbacée cultivée de la famille des Astéracées. La drogue, constituée par les fleurs ou le capitule floral, est une drogue à saponosides (triterpènes). La drogue végétale se compose de flavonoïdes, de carotènes et xanthophylles, d'huile essentielle, de polysaccharides. Elle est très riche en composés triterpéniques : α - et β -amyrine, arnidiol, faradiol, ursadiol, calenduladiol, héliantrols ; plusieurs saponosides (2 à 10 % des métabolites) ont été identifiés (A-D, D₂ et F) (114).

Appliquées localement, les préparations de souci exercent un effet anti-inflammatoire qui a été objectivé sur plusieurs modèles animaux. Elles favoriseraient la cicatrisation. L'utilisation d'un modèle expérimental (inflammation de l'oreille de souris induite par l'huile de croton) révèle que c'est la fraction lipophile – dépourvue de saponosides et de

polysaccharides – qui est anti-inflammatoire. Plus précisément, cette activité anti-inflammatoire serait le fait de triterpènes et plus particulièrement les monoesters du faradiol (voir figure 24). Sur ce même modèle de souris (inflammation de l'oreille par l'huile de croton), le faradiol libre a d'ailleurs une activité semblable à celle de l'indométacine (anti-inflammatoire) (114; 163).

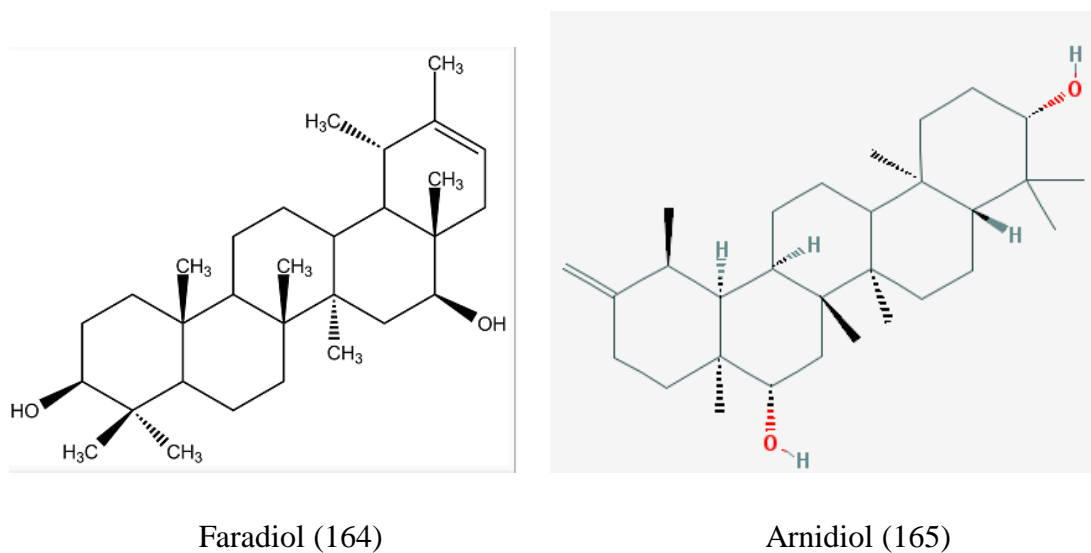


Figure 24 : Structures du faradiol et de l'arnidiol.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie concernant les fleurs du calendula, par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) en mars 2008. Son usage a été déclaré traditionnel pour les inflammations mineures de la peau et pour le soin de blessures superficielles. Il existe plusieurs types de préparations pour cette indication. Une des préparations donnant l'appellation de phytomédicament est la teneur en drogue de 4 à 20 % dans la formulation de la pommade. Pour cette indication, la drogue n'est pas recommandée pour des enfants de moins de 6 ans. L'usage n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement, étant donnée l'absence de données de sécurité concernant ces périodes. Il existe des cas d'hypersensibilité cutanée au calendula (117).

De nombreuses pommades contiennent du calendula mais aucune n'est un phytomédicament traditionnellement utilisé dans les inflammations mineures de la peau :

- Pommade au calendula LHF[®] Boiron : Teinture-mère de *Calendula officinalis* L. (4 g) et lanoline (qsp 20g). C'est un phytomédicament utilisé pour traiter des crevasses ou des gerçures (166).

- Crème au calendula[®] Boiron : teinture mère de *Calendula officinalis* L. (0,880 g) et excipients (qsp 20 g). C'est un phytomédicament traditionnellement utilisé dans le traitement d'appoint des peaux irritées (166).
- Homeoplasmine[®] Boiron : teinture de souci des jardins (100 mg), autres teintures, acide borique (4 g), vaseline (qsp 100 g). C'est un phytomédicament indiqué dans le traitement d'appoint des irritations de la peau (166).
- Crème au calendula[®] Weleda et crème protectrice visage bébé[®] Weleda : les deux formules contiennent de l'extrait de calendula bio mais sans autres renseignements (167).

- La sauge

La drogue est constituée par la feuille séchée, entière ou fragmentée, de *Salvia officinalis* L., Lamiacées. Elle est riche en flavonoïdes (1 à 3 %, surtout des flavones) et en triterpènes. Elle contient également des diterpènes, des acides phénols et une huile essentielle neurotoxique (114).

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie concernant les feuilles de sauge, par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), le 12 novembre 2009. Son usage a été déclaré traditionnel dans le soin des inflammations mineures de la peau (117). On peut relier ses propriétés anti-inflammatoires avec la présence des triterpènes et des flavonoïdes.

- Le fenugrec

La drogue est constituée par la graine de *Trigonella foenum graecum* L., Fabacées. Elle est riche en protéines (30 %) et contient des lipides (7 %), des flavonoïdes, de nombreux triterpènes dont des stérols et des sapogénines utilisables pour l'hémisynthèse de stéroïdes (114).

L'agence européenne des médicaments (EMA) a autorisé l'adoption de sa monographie concernant les graines de fenugrec, par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), le 27 janvier 2011. Son usage a été déclaré traditionnel dans le soin des inflammations mineures de la peau (117). On peut relier ses propriétés anti-

inflammatoires par la présence des triterpènes, notamment des sapogénines, et des flavonoïdes.

Jusqu'en 2011 lors de l'adoption d'une nouvelle indication (déjà reconnue par la commission E en Allemagne bien auparavant), la seule indication que pouvaient revendiquer des phytomédicaments à base de graines de fenugrec était la suivante : « traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids » (114). Il existe déjà de nombreuses plantes qui revendiquent le pouvoir de lutter contre les inflammations mineures de la peau, c'est sans doute pourquoi il n'existe toujours pas de pommades contenant du fenugrec dans cette nouvelle indication en France.

Il n'existe que très peu de phytomédicaments à base de plantes contenant des triterpènes dans l'indication des inflammations mineures de la peau malgré l'acceptation par l'EMA de certaines des monographies de plantes à triterpènes. Le souci des jardins est peut-être sous-utilisé. En effet, les doses utilisées lui permettant d'accéder au statut de phytomédicament pourraient être plus importantes encore, de manière à traiter l'eczéma plutôt que la peau irritée.

4. Place de l'éducation thérapeutique dans la dermatite atopique

L'éducation thérapeutique se définit selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme « un processus intégré aux soins qui a pour objectif d'améliorer la prise en charge des patients en les aidant à s'autonomiser, à acquérir et à conserver des compétences afin de les aider à vivre de manière optimale leur maladie ». L'éducation thérapeutique a démontré ses effets bénéfiques chez les patients diabétiques, asthmatiques ou présentant des maladies cardio-vasculaires, améliorant ainsi chez les patients atteints la morbidité, la qualité de vie et les coûts de prise en charge. Or l'asthme et le diabète, par la chronicité et l'implication du patient dans son traitement qu'ils réclament, sont peu différents des maladies chroniques invalidantes de la peau comme l'eczéma atopique (9).

La DA est une affection dermatologique chronique qui est très fréquente chez l'enfant (environ 15 % des enfants sont touchés par la maladie en France) et qui a un fort impact sur la qualité de vie des enfants atteints. On constate un échec thérapeutique important dont les raisons principales sont la faible observance et la mauvaise intégration des informations fournies par les professionnels de santé rencontrés par le patient et/ou les parents (168). Plusieurs problèmes sont à l'origine de cette observance médiocre : l'épuisement de la motivation des soignants (parents ou patients eux-mêmes) face à la chronicité des poussées, la complexité du traitement, la corticophobie des patients et des soignants, les effets secondaires de certains traitements, leur inefficacité et leur coût, l'insuffisance d'information ou, au contraire, la surinformation faite de données contradictoires. De même, les régimes d'éviction et le recours aux médecines parallèles sont des attitudes qui nuisent souvent au traitement efficace des enfants lorsqu'on leur accorde trop d'importance (9).

4.1. Définition de l'éducation thérapeutique pour des patients porteurs d'eczéma atopique (9; 168; 169)

L'éducation thérapeutique du patient et parfois des parents vise à développer chez l'atopique et son entourage des connaissances (facteurs déclenchants, complications, moyens thérapeutiques) et des compétences d'auto-soin et d'auto-vigilance, ceci suffisamment pour lui ou leur permettre de s'autonomiser. Il s'agit bien d'acquisition et d'appropriation de compétences : l'éducation se construira donc à partir des connaissances et du vécu de chacun, ce qui implique un climat d'écoute favorable pour le patient et son entourage. L'éducation est un processus continu d'accompagnement du patient, il nécessite un suivi personnalisé.

Un projet d'éducation thérapeutique se décompose en quatre étapes :

- La mise en place d'un *diagnostic éducatif* : c'est un état des lieux des compétences et des croyances qui suit la création d'une relation de confiance entre le patient (et sa famille) qui s'exprime sur ce qu'il sait de sa maladie et le thérapeute (ou son équipe) qui l'écoute et lui pose des questions pertinentes pour installer une relation de confiance.
- La mise en place d'un *contrat de soin* (ou éducatif) : pour planifier une progression d'apprentissage, le patient (ou son entourage) reçoit des *objectifs pédagogiques* choisis en fonction du diagnostic éducatif. Ce contrat permet au patient d'acquérir

des compétences ou des connaissances sur un ou plusieurs points précis pour devenir autonome (accepter de mettre sa crème tout seul pour un grand enfant, accepter d'appliquer la ou les crèmes prescrites quotidiennement pendant une période convenue pour un adolescent ou un adulte,...).

- Un *transfert de compétences* doit avoir lieu, faisant appel à différents moyens pédagogiques (mises en situation, démonstrations pratiques, ateliers collectifs).
- L'*évaluation* de l'adhésion aux objectifs pédagogiques : elle s'envisage dès le premier entretien en prévoyant un rendez-vous le mois suivant. Au cours de ces consultations ultérieures, l'équipe des soignants s'attachera à évaluer l'adhésion, l'évolution de la sévérité de la maladie (outils d'évaluation SCORAD et POSCORAD) ainsi que de la qualité de vie associée. Le contenu du contrat de soin peut évoluer en fonction des résultats obtenus aux différents entretiens.

L'éducation thérapeutique ne se limitera donc pas à une information ou à un simple conseil donné par procuration (brochures, disques cd, sites internet même interactifs) – qui sont parfois utiles – ou par le professionnel de santé, elle correspond plus à un partage de qualité qui doit donner le sentiment au patient d'avoir été écouté. En effet, le patient se conformera d'autant plus à son traitement que le soignant aura pris en compte le vécu du patient et de sa famille : les connaissances du patient sur la DA, les croyances, les motivations, le vécu familial, les conséquences socio-professionnelles et psychologiques de la maladie. L'intégration des informations et des techniques de soin par le patient reste dépendante de la prise en charge du patient selon une démarche éducative (figure 25). C'est cette écoute du patient et le respect d'une démarche éducative qui permettront l'acquisition par le patient des compétences nécessaires à la gestion de la maladie et donc à l'amélioration de son ressenti.

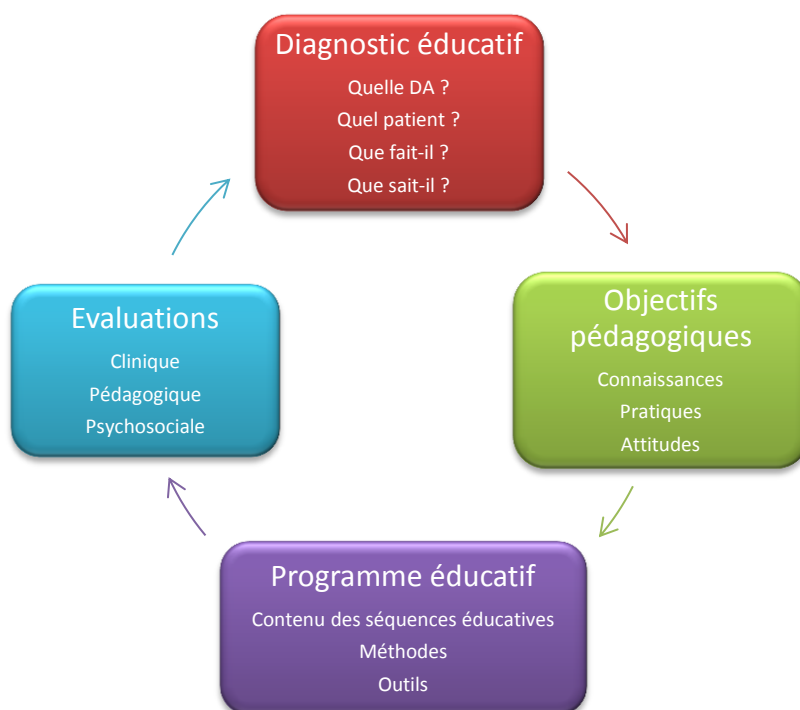


Figure 25 : Mise en œuvre d'une démarche éducative (d'après Ivernois) (168).

4.2. Expériences dans la prise en charge de la dermatite atopique par l'éducation thérapeutique (64; 65; 168; 170; 171)

C'est en 1990 que Broberg *et al.* (172), dans une étude suédoise ouverte, randomisée et contrôlée, ont mis en évidence pour la première fois une augmentation de la consommation de Dc et une diminution significative du score de gravité après éducation thérapeutique par rapport à un groupe contrôle. Cette étude ne concernait que 50 enfants (25 dans chaque groupe) et n'abordait que l'éducation thérapeutique parentale.

En 2001, Coenraads *et al.*, dans une étude allemande randomisée et contrôlée (173), ont révélé une amélioration de leur qualité de vie (questionnaire de Marburg) et une augmentation de l'autonomie des patients dans leur traitement. De même, en 2002, dans une étude comparable, Staab *et al.* démontraient le rôle de l'éducation thérapeutique sur l'amélioration de la régularité des soins, l'augmentation de la consommation de Dc, la diminution du recours aux médecines parallèles, une augmentation de la confiance dans le traitement médical et une réduction des régimes alimentaires restrictifs souvent injustifiés

(174). Ni l'une ni l'autre étude n'ont noté de différences de SCORAD, après étude, entre les groupes d'intervention et de contrôle.

En 2002, Chinn *et al.* ne sont pas parvenus à démontrer d'impact de l'éducation thérapeutique sur la qualité de vie d'enfants atteints de DA dans leur étude randomisée et contrôlée (175). Cependant, l'utilisation d'une unique consultation d'éducation avec une infirmière permettrait sans doute d'expliquer aujourd'hui les résultats peu encourageants de cette étude.

D'autres études (Cork *et al.* en 2003 (176) et Chavigny *et al.* en 2002 (177)) ont démontré une diminution du score de gravité clinique de la DA, mais les méthodes de démonstration sans groupe contrôle ne permettaient pas de rendre responsable l'éducation thérapeutique de cette amélioration.

En 2003, l'équipe allemande de Diepgen *et al.* a publié une ébauche des résultats de mise en place des premières écoles de l'atopie sur le territoire allemand (170). Dans cette étude randomisée, contrôlée, multicentrique et en double aveugle, 1014 enfants de 3 mois à 18 ans atteints de DA ont été inclus afin de mesurer les effets d'une prise en charge éducative sur la DA. L'éducation était effectuée par un groupe multidisciplinaire (dermatologue ou pédiatre, assistant diététicien ou écotrophologue, psychologue ou psychothérapeute) selon un schéma préétabli de 6 séances hebdomadaires de 2 heures. Le contenu de ces séances était adapté à l'âge des patients qui étaient vus en petits groupes. Le bénéfice du programme éducatif était évalué par rapport au SCORAD ainsi qu'à différents questionnaires concernant la qualité de vie, la capacité du patient à se traiter soi-même, la connaissance de sa maladie et une échelle psychosociale. Concernant le groupe éduqué, la plupart des différents questionnaires étaient remplis à t_0 =avant la formation, t_1 =immédiatement après la formation, t_2 =6 mois après la fin de la formation, t_3 =12 mois après la fin de la formation. Pour l'évaluation des enfants en-dessous de 8 ans, les questionnaires n'étaient remplis que par les parents, au-dessus de 8 ans, les enfants recevaient aussi les questionnaires. Aux mêmes moments, une évaluation du degré de sévérité de la maladie était effectuée selon le SCORAD. Le groupe contrôle ne recevait les questionnaires ainsi que le contrôle de la sévérité de la maladie qu'aux moments t_0 , t_2 et t_3 . Lorsque l'étude fut publiée, les résultats de l'instant t_2 étaient déjà disponibles, « très convaincants et montraient pour presque tous les paramètres analysés des avantages statistiquement significatifs pour le groupe éduqué par rapport au groupe contrôle ».

En 2006, la même équipe allemande a publié les résultats d'une étude du même type sur 1010 enfants patients de 3 mois à 18 ans atteints de DA afin de mesurer les effets d'une prise en charge éducative sur la DA (171). Outre l'arrivée d'une infirmière dans l'équipe multidisciplinaire délivrant l'éducation, les différences de prise en charge éducative étaient nombreuses. L'éducation a été encore plus adaptée à l'âge des patients : les parents des enfants de moins de 7 ans recevaient l'éducation, les enfants entre 8 et 12 ans et leurs parents recevaient leurs sessions d'éducation dans deux salles différentes, les adolescents de 13 à 18 ans recevaient eux-mêmes les sessions d'éducation avec une présence optionnelle des parents aux deux premières sessions. De plus, la sévérité de l'eczéma était évaluée par un pédiatre ou un dermatologue mais aussi de façon subjective par les parents ou les adolescents eux-mêmes et l'étude intégrait une évaluation du prurit pour les enfants de 8-12 ans et les adolescents par un questionnaire adapté à l'âge. Les résultats à t₃ publiés montraient une amélioration significative de la sévérité de l'eczéma (SCORAD) et de sa sévérité subjective (une sorte de POSCORAD moins complet) sur l'ensemble des groupes éduqués par rapport aux groupes contrôles. Concernant le comportement par rapport au grattage, les résultats à t₃ montraient une amélioration grandement significative chez les 8-12 ans concernant la capacité à moins catastropher et celle à mieux faire face au prurit pour les groupes éduqués tandis que l'amélioration n'était constatée chez les 13-18 ans que sur la capacité à moins catastropher sur le prurit. Les parents des enfants âgés de moins de 7 ans ont exprimé une amélioration significative de la qualité de vie par les cinq questionnaires dédiés tandis que les parents des enfants de 8-12 ans l'ont exprimé par trois des cinq questionnaires. Les auteurs ont conclu que les programmes éducatifs relatifs à l'âge pour le contrôle de la DA chez les enfants et les adolescents sont efficaces dans la prise en charge de l'affection à long terme. Les deux études de 2008 et 2010 des mêmes auteurs ont renforcé les résultats de l'étude de 2006 dans la mesure où les programmes éducatifs structurés par âge ont montré une amélioration significative du score de sévérité de la maladie, de la capacité à faire face à celle-ci, de la capacité des parents à mieux aider et mieux gérer leurs enfants affectés, et un accroissement de la connaissance de la maladie.

Il existe également des écoles de l'atopie appelés « Eczema workshops ». Les études de Moore *et al.* (178) et de Darsow *et al.* (179) publiées en 2009 et 2010 ont montré qu'un nombre largement plus significatif de patients issus de ces « Eczema workshops » voyaient leur score de gravité de DA passer de modéré à léger par rapport aux patients n'ayant pas suivi cette école d'atopie.

Les programmes éducatifs dans leur ensemble ont constaté les bienfaits d'une consultation délivrée par une infirmière lorsqu'elle s'inscrivait dans une action multidisciplinaire. En effet, les techniques d'autogestion délivrées par une infirmière spécialisée en éducation thérapeutique sont très utiles. On a aujourd'hui la preuve que les bénéfices des interventions des infirmières sont la réduction de la sévérité de l'affection et la plus grande efficacité des applications topiques. On observe une réduction du recours au médecin généraliste ou au dermatologue de ville, et les connaissances de la maladie augmentent chez les patients (64).

La littérature sur l'éducation thérapeutique doit être lue et analysée prudemment. Les conclusions de certains articles précédemment cités (surtout les premiers qui montraient l'absence de bénéfice de l'éducation thérapeutique) doivent être analysées en tenant compte de certaines limites, comme la variabilité des méthodes éducatives utilisées, la variabilité des programmes éducatifs (temps éducatif, personnel impliqué par session ou consultation, outils pédagogiques utilisés, critères d'évaluation,...), les différences culturelles entre les pays (impact psychologique différent selon la culture par exemple), la durée du suivi, les compétences des éducateurs concernés. En particulier, ce sont les difficultés d'évaluation qui sont souvent mis en cause dans la variabilité des résultats (168).

Une étude très récente sur les expériences d'éducation thérapeutique insufflées par des départements hospitaliers à travers le monde (23 hôpitaux dans 11 pays différents) montre un intérêt croissant pour l'éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de DA, même si l'approche ne concernait pas les hôpitaux du monde entier. Malgré des différences évidentes de financement et de gestion liée au phénomène culturel, il existe un consensus favorable parmi les experts à intégrer l'éducation dans le traitement de l'eczéma (180).

4.3. Mise en œuvre de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de l'eczéma atopique en France

En Allemagne, un référentiel d'éducation des patients classés selon leur âge s'est imposé rapidement par rencontre des chefs des centres dermatologiques de différents hôpitaux universitaires de tout le pays dans le but de répondre à l'exigence du ministère fédéral de la santé de réaliser des soins en ambulatoire pour des patients atteints de DA tout en répondant à toutes les interrogations de ces patients. Les écoles de l'atopie en Allemagne se sont donc créées selon un modèle exigé par les instances de santé (170).

Les écoles d'atopie allemandes (Neurodermitisschulung : mot à mot, formation à la DA) ont été développées dans le but d'intervenir sur un niveau 4 de prévention intégré dans un « modèle de prévention » spécifique (figure 26) :

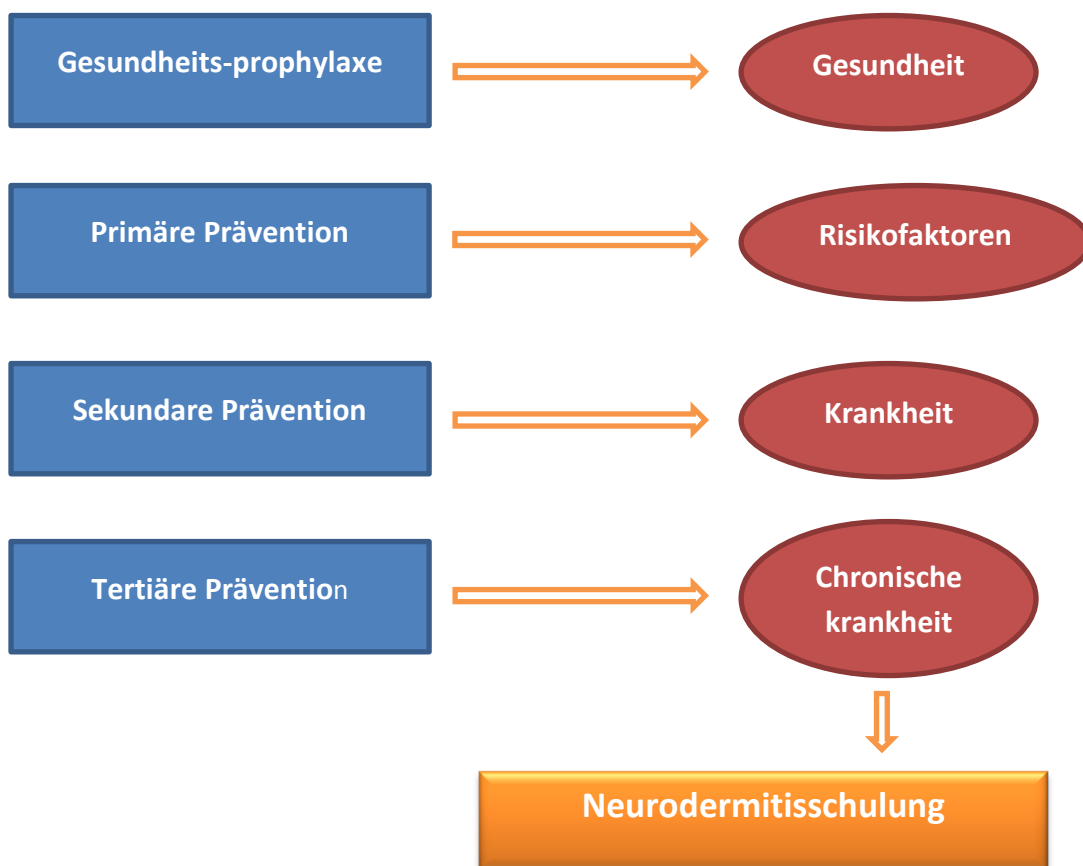


Figure 26 : Präventionsmodelle und Neurodermitisschulung (Modèles de prévention et école de l'atopie) (170).

- Le **premier niveau de prévention** correspond aux **mesures prophylactiques** pour prévenir la dégradation de l'état de santé.
- Le **second niveau de prévention** est caractérisé par la **recherche des facteurs de prévention primaire** connus dans une maladie, lorsque des **facteurs de risque** clairs existent. Pour la DA, cela peut être par exemple le fait que la mère fume pendant sa grossesse et pendant les premières années de l'enfant.
- La **prévention secondaire** entre en jeu au niveau 3, juste avant que l'**affection** se soit déclenchée.
- La **prévention tertiaire** correspond au niveau 4 de prévention et consiste à empêcher, par l'éducation thérapeutique, la **chronicisation de la maladie** ou au moins à améliorer ses symptômes.

Dans le modèle d'éducation thérapeutique allemand, les écoles de l'atopie s'inscrivent d'emblée comme un instrument de prévention qui s'ajoute au traitement posé par les dermatologues. Les programmes éducatifs ne viennent donc pas s'intégrer aux traitements déjà présents mais s'y ajoutent, apportant une autre manière de traiter la maladie.

Il n'existe pas vraiment de modèle universel d'école de l'atopie. De plus, un référentiel éducatif tel qu'il est appliqué en Allemagne ne pouvait pas être appliqué en France pour des raisons culturelles mais aussi de fonctionnement du système de santé et d'organisation des soins. En effet, en France, le développement des écoles de l'atopie dépend des possibilités locales en personnel, en financement, de l'implication des acteurs de santé locaux (URCAM, Hôpitaux, association de patients,...) sans impulsion gouvernementale nationale (168). C'est ainsi que les CHU de Bordeaux et de Nantes ont présenté les résultats de leurs expériences pilotes en 2002 pour l'équipe du Dr Chavigny *et al.* et en 2003 pour l'équipe du Dr Boyé *et al.* (4). Pour que les différentes actions éducatives locales soient coordonnées et que les référentiels de soins éducatifs soient unifiés, l'ensemble des acteurs de l'éducation thérapeutique (ET) en France se sont réunis en un groupe d'éducation thérapeutique de dermatologie (GET Dermatologie) de la société française de dermatologie (SFD) (168). Après soumission à l'approbation des différents acteurs nationaux (GET) en 2004, le contenu éducatif a fait l'objet de l'écriture d'un référentiel de soins éducatifs qui, après modifications argumentées des soignants pendant 5 mois, a fait l'objet d'une publication en 2007 (169). Ce référentiel est le premier du genre en ET et constitue un support indispensable à l'élaboration, à la diffusion et à l'évaluation d'un programme d'ET pour les écoles de l'atopie actuelles et futures.

- Organisation d'une école de l'atopie : exemple de l'école de l'atopie de Nantes (9; 22; 169)

Une école de l'atopie fonctionne sous plusieurs conditions principales qui sont reprises dans les recommandations de bonnes pratiques éducatives :

1. Une *population ciblée* : en raison d'une quantité élevée de formes bénignes, de la prévalence élevée de la maladie et de la lourdeur d'une prise en charge éducative, l'ET s'adresse surtout aux patients en échec thérapeutique et dont le score de gravité est élevé ou aux patients et parents en souffrance et dont la qualité de vie se trouve perturbée par la maladie.
2. Les *qualifications éducatives* de l'équipe : tous les soignants impliqués doivent avoir suivi une formation pédagogique à l'ET délivrable par les Agences Régionales de Santé et suivant un programme pédagogique précis.
3. L'utilisation d'un *référentiel de bonnes pratiques* disponible auprès du GET Dermatologie de la SFD (22; 169).
4. Le développement de *normes d'évaluation* – scores cliniques, index de qualité de vie, évaluation du prurit, modèles de sommeil, douleur – qui sont à la disposition des praticiens auprès du GET Dermatologie de la SFD (22).

- Le programme d'éducation thérapeutique (9; 22; 169)

Le programme d'ET correspond au contenu de l'éducation proposée aux patients et aux parents.

L'équipe de soignants dispensant ce programme doit être multidisciplinaire : dermatologues, médecin spécialiste de l'ET, infirmières, psychologue. Tous les soignants de l'école de l'atopie de Nantes doivent avoir suivi une formation pédagogique à l'ET au sein de l'IPCEM (Institut pour le développement de l'éducation thérapeutique).

La démarche éducative doit être adaptée à l'âge du patient (sa maturité) et à ses capacités d'autonomisation. Les patients ou parents de patients sont donc répartis en quatre tranches d'âge : les moins de 5 ans, les 6-10 ans, les préadolescents/les adolescents/les adultes, les parents d'enfants de moins de 5 ans.

Le programme éducatif doit tout d'abord comporter un entretien initial qui fera la base du *diagnostic éducatif* pour le nouveau patient. A l'hôpital, la séance individuelle initiale dure près d'1h15 et est réalisée par un médecin (dermatologue) ou au mieux par un binôme médecin-infirmier. Durant cet entretien, le soignant va tenter d'évaluer la gravité de la maladie et de mesurer son impact sur la qualité de vie au quotidien. Les difficultés, les points forts et les points faibles sont évoqués par le patient et/ou le parent à l'aide d'un guide de questions-clés pour conduire l'entretien :

- Racontez-moi l'histoire de la maladie.
- Selon vous, à quoi est due votre maladie ?
- Quels facteurs améliorent et/ou aggravent votre maladie ?
- Quelle chose vous gêne le plus dans votre maladie ?
- Quel est votre traitement ? Avez-vous des craintes vis-à-vis de celui-ci ? (Corticophobie)
- Comment se passent les soins ? Décrivez-moi ce que vous faites en détail. (Education, démonstration)
- Y a-t-il des choses que vous ne pouvez pas faire à cause de votre maladie ?
- Comment se passe votre quotidien avec votre entourage ? (Qualité de vie de l'entourage)
- Quand vous avez besoin d'aide, comment réagissez-vous ? Vers qui pouvez-vous vous tourner ? (Savoir où trouver son référent si besoin d'aide)
- Qu'attendez-vous de cette rencontre ?

Au cabinet d'un médecin libéral (pédiatre, dermatologue) ou bientôt à l'officine (pharmacien) lors d'un entretien d'éducation thérapeutique, une telle démarche peut se réaliser sous la forme de plusieurs consultations dans un temps plus limité (mais jamais moins de 30 min) en résumant l'entretien aux points principaux : sévérité, répercussion de la maladie sur la qualité de vie, vécu thérapeutique antérieur (corticophobie), problèmes d'observance.

Pour faire acquérir des compétences parfois complexes à des malades, il est nécessaire de planifier une progression d'apprentissage par l'intermédiaire d'objectifs à la portée de chaque tranche d'âge. A l'issue de cet entretien, les **objectifs pédagogiques** sont définis avec le patient en fixant des étapes d'acquisition de compétences, c'est l'élaboration du **contrat de soin**. Le référentiel d'éducation du malade du Dr Barbarot *et al.* (169) aborde bien cette

problématique de compétences à acquérir pour le patient. Ces compétences correspondent à trois champs de « savoir » différents :

- Les connaissances théoriques (savoir) sur la maladie : « être capable » d'expliquer ce qu'est l'eczéma atopique, reconnaître les symptômes de la maladie sur la peau, reconnaître les traitements et expliquer leur action, ... ;
- Les savoir-faire (connaissances pratiques): réalisation des soins par les patients ou par les parents et savoir s'autogérer et s'adapter aux situations pour les plus âgés, ... ;
- Les « savoir-être » (attitudes) : savoir expliquer sa maladie et les soins aux proches, savoir quand et qui contacter, ...

Un cahier éducatif de suivi (ou parfois aussi un plan d'action personnalisé) contenant des informations pratiques et des feuillets personnels liés aux réponses du patient, aide le patient à se rappeler les objectifs éducatifs fixés pendant l'entretien. Un plan d'action personnalisé a été élaboré entre l'école de l'atopie et les laboratoires Expanscience, visible en annexe 5.

Une consultation d'infirmier d'éducation peut s'effectuer en même temps ou juste après la consultation initiale, et/ou lors d'une consultation ultérieure. Elle peut être prescrite pour renforcer l'adhésion au contrat de soin à mi-parcours entre deux consultations ou pour simplement évaluer à distance les résultats de la dernière consultation. Ce rendez-vous est souvent dédié à la démonstration d'application des crèmes (après avoir pris le temps d'observer comment le patient ou les parents font), à des discussions avec le patient amis aussi avec sa famille des problèmes pratiques rencontrés (toilette, soins, fréquence, ...). Cette consultation met bien souvent en évidence des réticences ou des sous-dosages dans l'application des crèmes émollientes ou même des crèmes anti-inflammatoires. Dans les formes sévères, l'infirmier peut proposer des techniques de soins spécifiques comme le wet-wrapping (« emballage humide », pansement contenant une préparation de Dc et de cold-cream – crème émolliente neutre). Cet entretien avec un infirmier s'inscrit totalement dans le programme d'éducation thérapeutique, débouchant sur des solutions adaptées au patient.

Après l'établissement du diagnostic éducatif lors de l'entretien initial, le patient décide de suivre un programme de séances individuelles ou collectives ou mixtes. Ces séances auront pour objectif d'aider le patient à développer ses compétences selon les objectifs pédagogiques définis pour lui. Le degré d'atteinte des compétences est rapporté sur une grille simplifiée

utilisable par tout soignant (annexe 6) ; grâce à cette grille, les thèmes des séances pourront être choisis en fonction des compétences qui restent à acquérir pour le patient.

On peut donner un exemple de compétences « savoir-faire » à acquérir par les parents d'enfants de moins de 5 ans atteints de DA : Être capable de :

1. Adapter les traitements en fonction de l'état de la peau de son enfant

Choisir le traitement adéquat

Et indiquer :

- A quel endroit sur le corps ?
- Quelle quantité ?
- Comment appliquer le traitement ?
- Le moment du soin dans la journée ?
- Qui fera le soin ?
- La durée du soin

2. Mettre en œuvre des alternatives au grattage (exemple : massages, émollients froids, antihistaminiques)

3. Repérer des situations dangereuses (allergies alimentaires, herpès)

4. Mettre en œuvre des conduites, des attitudes pour diminuer les troubles du sommeil

5. Adapter l'environnement et le traitement aux conditions particulières (piscine, mer, soleil, voiture, vacances, hiver, ...)

Pour chaque compétence à acquérir, des outils d'éducation (ou outils pédagogiques) ont été proposés ; leur contenu est bien sûr adapté en fonction de l'âge des sujets. S'il s'agit de compétences « savoir », on utilisera des livres CD-ROM, des vidéos, des bandes-dessinées, des jeux éducatifs, des livres adaptés à l'enfant, des outils interactifs comme « l'eczemabook » (46) ou « l'horloge de l'atopie » (46) ; s'il s'agit de compétences « savoir-faire », on utilisera le carnet de suivi avec un plan d'action personnalisé, le contrat de soin, des tubes de topiques de démonstration ; s'il s'agit de compétences « savoir-être », on utilisera des mises en situation ou par exemple des jeux de rôles pour les pré-adolescents ou les adolescents.

Les séances collectives sont désormais privilégiées, sauf lorsque le patient est réticent au partage en groupe. En effet, elles permettent un échange d'expériences interactif, non

seulement avec l'équipe médicale mais aussi entre les patients eux-mêmes. Ces ateliers sont animés par un binôme expert/animateur pouvant rassembler un médecin (dermatologue, pédiatre ou allergologue), un psychologue, une infirmière, une diététicienne, etc. Ces sessions, organisées par tranches d'âge, durent entre 2 et 3 heures et se déroulent sous la forme d'un échange interactif à partir d'une mise en situation ciblée sur le thème abordé. Pour chaque thème choisi, les ateliers aborderont les connaissances théoriques, les connaissances pratiques et les attitudes idéales à adopter. Elles sont suivies d'une évaluation.

- L'évaluation des objectifs pédagogiques

L'évaluation est indispensable à tous les stades de l'éducation thérapeutique. Les critères d'évaluation sont multiples et peuvent concerner :

- L'état clinique (SCORAD, PO-SCORAD,...) ;
- La qualité de vie des patients et de leur entourage ;
- Les compétences de l'enfant ou de ses parents (théoriques, pratiques et d'attitude)
- L'avancée dans l'atteinte des objectifs définis lors de la précédente consultation.

Deux études récentes éclairent aujourd'hui de façon significative les instruments d'évaluation de la maladie. En effet, une étude publiée en février 2011 (181) a validé définitivement en Europe l'utilisation du PO-SCORAD (Patient-Oriented SCORAD) dans l'auto-évaluation de la sévérité de la DA en même temps qu'elle démontrait une bonne corrélation avec l'échelle SCORAD. Cette étude a inclus 471 patients ayant consulté pour la DA dans des hôpitaux de 9 pays européens. De plus, cette étude montrait une réduction des 2 scores entre le moment D0 et le moment D28 (28 jours \pm 7jours). L'autoévaluation et les éléments très visuels de l'outil pédagogique auraient un impact favorable sur la compréhension de la maladie chez les patients, ce qui pourrait favoriser l'observance des différents traitements déjà en possession des patients et donc réduire le score de sévérité de la maladie chez ces patients. L'élaboration de *widgets* (logiciels intégrés aux téléphones portables ou aux ordinateurs et téléchargeables par internet) aidant au calcul du PO-SCORAD permettra d'ici peu de temps de favoriser l'utilisation de cet outil pédagogique pour le plus

grand nombre de patients souffrant de DA, ce qui devrait permettre, à terme, de réduire considérablement la sévérité de l'affection chez une majorité de ses utilisateurs.

De même, une étude publiée en octobre 2011 (62) non seulement confirme (sans outil statistique) la bonne corrélation entre SCORAD et PO-SCORAD entre S0 et S6 \pm 2 semaines mais surtout montre une meilleure corrélation des échelles de qualité de vie FDLQI et DLQI avec le PO-SCORAD qu'avec les autres échelles d'autoévaluation POEM et SA-EASI. La qualité de vie d'un patient augmente donc en même temps que le PO-SCORAD diminue, lorsque les patients utilisent des crèmes émollientes et des quantités suffisantes de dermocorticoïdes. 83 % des 2360 patients de plus d'un mois et de 3 pays d'UE différents (France, Italie, Pologne) inclus dans cette étude témoignaient en plus d'une utilisation moindre en dermocorticoïdes pendant les 5 à 6 semaines de l'étude.

- Les réseaux de soins éducatifs

Les centres hospitaliers qui concentrent les formes sévères ne peuvent pas être les seuls lieux d'éducation. Des réseaux de soignants doivent se mettre en place, incluant les praticiens libéraux et les soignants du secteur privé. La place des praticiens libéraux dans la démarche éducative peut être de l'ordre du suivi éducatif. Sous réserve que les praticiens libéraux soient formés à l'éducation thérapeutique et qu'ils aient un contact permanent avec l'école de l'atopie dont ils dépendraient, des séances individuelles pourraient être effectuées dans le but de réaliser le diagnostic éducatif d'un patient ou l'évaluation des objectifs pédagogiques lors de consultations éducatives à intervalles de temps rapprochés (168).

On peut imaginer un réseau de soins entre école de l'atopie, dermatologue libéral, infirmiers libéraux et pharmaciens d'officine agréés aux entretiens éducatifs. Le médecin traitant envoie son patient (et parents) en difficulté vers l'école d'atopie où celui-ci bénéficie de plusieurs entretiens individuels et/ou collectifs. L'école confie son patient au dermatologue référant, aidés des infirmiers et des pharmaciens formés à l'ET et proches du domicile du patient pour qu'il termine son programme d'éducation thérapeutique. On peut également imaginer un programme de prise en charge adapté au réseau de soins qui permette, à l'aide d'une tablette informatique ou d'un dossier papier porté par le patient, au professionnel de santé ainsi qu'au patient de reprendre l'ET là où elle s'est arrêtée avec le professionnel de

santé précédent. Pour cela, il faudrait s'entendre sur les compétences que chaque professionnel a pour mission de développer avec le patient.

L'organisation de ces réseaux de soins relève des dynamiques institutionnelles propres à chaque région, et le développement de l'éducation thérapeutique en France passe par la contractualisation de partenariats. Le temps de formation du personnel libéral et la durée des consultations d'éducation thérapeutique sont également importants à définir puis à budgéter au sein des réseaux pour que leur fonctionnement perdure.

L'éducation thérapeutique au sein d'une officine ne concerne pas que la DA mais aussi, et même souvent en premier lieu, le diabète, l'asthme et les maladies cardiovasculaires. Les pages internet comme celle de la fondation dermatite atopique ou encore celle de « l'eczéma de votre enfant » pourraient montrer la voie vers un conseil interactif avec les patients et les parents des patients à l'aide d'une mise à disposition de ces outils pédagogiques sur une tablette informatique type « I-pad » à l'officine. Le simple fait d'inciter les patients ou leur famille à s'informer grâce à ce type d'outils pourrait ensuite entraîner un dialogue éducatif intéressant pour la diminution de la prévalence de ces pathologies à grand impact sur la santé publique. Après information, dans la mesure où cette officine fait partie d'un réseau de soins éducatifs, il peut être proposé un entretien individuel familial dans lequel les bases de la démarche éducative peuvent être posées (diagnostic éducatif, évaluation) et où un plan d'action personnalisé peut être rempli avec le patient (annexe 5).

Des journées de présentation des travaux effectués par des écoles de l'atopie comme celle de Nantes à des professionnels de la santé libéraux (dermatologues, pharmaciens,...) sont profitables pour les patients atteints de DA en attente de conseils judicieux et efficaces et pour le fonctionnement de futurs réseaux de soins. Par exemple, à Nantes s'est déroulée le jeudi 15 novembre 2012 l'ETPday qui résumait l'ensemble des missions effectuées sur l'école de l'atopie de Nantes et présentait des solutions éventuelles aux professionnels de santé intéressés à faire le lien entre l'hôpital et la ville concernant l'éducation thérapeutique prodiguée aux patients.

Les interventions psychologiques et éducatives accroissent considérablement l'efficacité des traitements conventionnels chez les enfants atteints de DA. Les ateliers individuels et collectifs donnés aux patients et à leurs parents apportent des informations précises et primordiales à propos de l'affection, les patients et leur entourage se trouvent alors mieux équipés pour comprendre les besoins en traitements médicaux et pour mieux gérer la

maladie. Cette amélioration dans la gestion de l'affection se traduit par un changement de dynamique dans la famille du patient grâce auquel le patient et son entourage affronteront plus facilement les difficultés liées à la DA, aidés par une amélioration sensible dans leur qualité de vie. Lorsque les réseaux de soins seront installés, les consultations vers le médecin traitant devraient être réduites, ce qui devrait réduire à long terme les coûts du traitement de cette affection chronique.



CONCLUSION

En tant que professionnel de santé, le pharmacien est en première ligne pour détecter la détresse de patients ou de familles devenues fatalistes à l'égard d'une maladie chronique cutanée telle que la DA. Il a donc un rôle important à jouer dans la diminution de la souffrance des patients atteints de DA. Même si cette affection prurigineuse et inflammatoire n'atteint visiblement que l'épiderme et donc ne semble pas exposer le patient en souffrance à un risque léthal, son retentissement est grand sur la qualité de vie du patient et de son entourage. Le pharmacien en première ligne mais également tout professionnel de santé doit savoir orienter le patient et son entourage grâce à des conseils judicieux.

Le traitement de référence de la DA se résume à l'utilisation de corticoïdes topiques ou d'inhibiteurs de la calcineurine topiques (selon la tolérance et la réponse du patient par rapport aux corticoïdes topiques) sur les lésions d'eczéma en traitement des poussées puis en traitement proactif (deux fois par semaine). Pendant les phases de rémission, un traitement par émoullients cutanés doit être appliqué une à deux fois par jour. Accompagnés de « gestes adaptés » à une bonne prise en charge de la DA, ces émoullients doivent permettre une réduction de la sévérité de la DA chez ces patients.

Malheureusement, ce traitement de référence ne fait pas l'unanimité chez les patients (et parfois chez leurs parents lorsqu'il s'agit de DA pédiatrique) du fait d'une corticophobie répandue en France. Loin d'aller dans le sens de certains patients qui veulent à tout prix se séparer des dermocorticoïdes pour « traiter » leur DA, nous avons pu nous intéresser à plusieurs thérapeutiques alternatives. Nous avons pu constater que les probiotiques, mais en particulier la souche *Lactobacillus rhamnosus*, en parallèle d'un allaitement exclusif, pouvaient permettre de réduire significativement le risque de DA pédiatrique lorsqu'on les administrait à la maman, deux mois avant et deux mois après l'accouchement à une dose située entre 2 et 50 milliards de CFU (94). Cependant, aucune étude n'a pu prouver un intérêt significatif des probiotiques, à part peut-être en association avec des prébiotiques, dans l'amélioration du SCORAD chez des patients déjà porteurs de DA. Concernant la phytothérapie, il semble que l'huile d'onagre, à la dose de 4 à 6 g quotidiens par voie orale (117), permette de soulager certains patients du prurit ; de même, outre l'intérêt significatif des émoullients sur la xérose constante des peaux atopiques, on a pu constater les effets positifs

de l'avoine, de l'huile de bourrache et de l'huile d'onagre sur l'inflammation cutanée des peaux touchées par l'eczéma atopique, notamment dans les gammes Exomega[®] d'A-DERMA et Topialyse[®] de SVR. Le pharmacien peut ainsi proposer des aides à la prévention du risque de DA tels que les probiotiques et proposer d'améliorer le quotidien des patients atteints de DA par la phytothérapie, même si peu de Spécialités à des doses suffisantes peuvent être actuellement conseillées en officine.

Les médecines parallèles comme l'acupuncture, la réflexologie ou l'homéopathie ne peuvent pas à elles seules améliorer l'état d'un patient atteint de DA ou remplacer le traitement de référence de la DA mais ont l'avantage de ne pas présenter d'effets indésirables.

Dans le cas de DA plus sévères, d'autres traitements de deuxième intention peuvent être proposés par la médecine comme la photothérapie et les immunosuppresseurs parmi lesquels la ciclosporine fait office de chef de file. Il est important pour le pharmacien d'être formé sur ce type de thérapies pour prodiguer les conseils les plus efficaces.

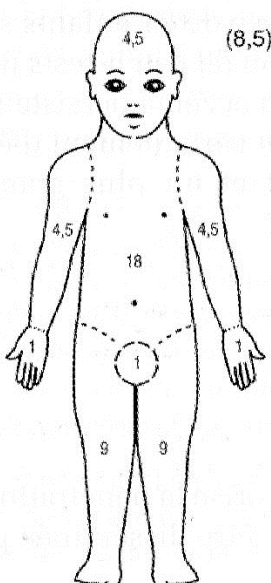
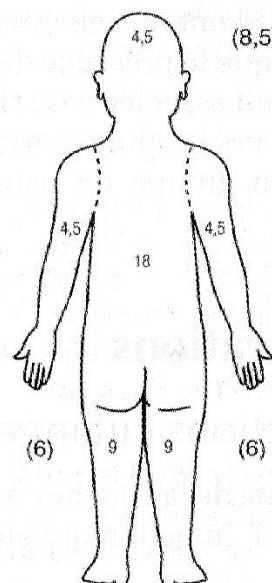
Les outils thérapeutiques étant nombreux, le système d'éducation thérapeutique tel qu'il a été développé dans les écoles d'atopie comme celle de Nantes semble être une solution très pertinente. En effet, il est nécessaire de proposer au patient une prise en charge globale, orientée sur l'écoute afin de corriger les gestes habituels plutôt que de donner des repères magistraux qui ne pourront pas être répétés par le patient lorsqu'il se retrouvera seul devant sa maladie. Ainsi, le traitement de référence doit s'intégrer aux objectifs pédagogiques, élaborés à partir du diagnostic éducatif effectué lors de l'entretien initial, de manière à éviter une mauvaise observance due notamment à une corticophobie généralisée dans la population.

Le but ultime est de voir se développer des réseaux de soin éducatifs qui feront le lien entre l'école de l'atopie et les professionnels de santé (dermatologues de ville, médecin traitant, pharmaciens, etc...). Des outils comme « L'eczéma de votre enfant », outil très interactif et à la portée des enfants comme des adultes, doivent se développer pour être proposés par ce réseau de soins comme une référence commune de « traitement » vers l'amélioration de la qualité de vie des patients. Pour établir ces réseaux de soins, les professionnels de santé dont les pharmaciens doivent se tenir informés des progrès mais aussi des simples compétences qu'ils peuvent apporter à ce type de malades. Une formation à l'éducation thérapeutique et des mises à jour régulières des connaissances par des experts de ces maladies chroniques (diabète, maladies cardio-vasculaires, eczéma atopique, psoriasis, etc...) doivent être pratiquées.

ANNEXES

Annexe 1 : SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis), 1990 (4)

SCORAD EUROPEAN TASK FORCE DERMATITE ATOPIQUE		Steroïde local utilisé : Puissance (marque) <input style="width: 100%;" type="text"/> Quantité/mois <input style="width: 50%;" type="text"/> (G) Nombre de poussées/ mois <input style="width: 50%;" type="text"/>	
Nom <input style="width: 100%;" type="text"/>	Prénom <input style="width: 100%;" type="text"/>		
Date de Naissance <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/>	<input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/>		
Date de Visite <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/>	<input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/> <input style="width: 20%;" type="text"/>		

	
<p>Chiffres entre parenthèses pour enfants de moins de 2 ans</p>	

A : ETENDUE (Indiquer les zones atteintes) <input style="width: 100%;" type="text"/>																	
B : INTENSITE <input style="width: 100%;" type="text"/>	C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS PRURIT + PERTE DE SOMMEIL <input style="width: 100%;" type="text"/>																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>CRITERE</th> <th>INTENSITE</th> <th>METHODE DE CALCUL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erythème</td> <td><input style="width: 50%;" type="text"/></td> <td rowspan="6" style="vertical-align: top;"> CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne) 0 = absent 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère </td> </tr> <tr> <td>Oedème/papule</td> <td><input style="width: 50%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Lésions suintantes ou croûteuses</td> <td><input style="width: 50%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Excoriations</td> <td><input style="width: 50%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Lichenification</td> <td><input style="width: 50%;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Secheresse cutanée*</td> <td><input style="width: 50%;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	CRITERE	INTENSITE	METHODE DE CALCUL	Erythème	<input style="width: 50%;" type="text"/>	CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne) 0 = absent 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère	Oedème/papule	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Lésions suintantes ou croûteuses	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Excoriations	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Lichenification	<input style="width: 50%;" type="text"/>	Secheresse cutanée*	<input style="width: 50%;" type="text"/>	<p>SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$</p> <input style="width: 100%;" type="text"/>
CRITERE	INTENSITE	METHODE DE CALCUL															
Erythème	<input style="width: 50%;" type="text"/>	CRITÈRES D'INTENSITÉ (surface représentative moyenne) 0 = absent 1 = bénin 2 = modéré 3 = sévère															
Oedème/papule	<input style="width: 50%;" type="text"/>																
Lésions suintantes ou croûteuses	<input style="width: 50%;" type="text"/>																
Excoriations	<input style="width: 50%;" type="text"/>																
Lichenification	<input style="width: 50%;" type="text"/>																
Secheresse cutanée*	<input style="width: 50%;" type="text"/>																

Echelle analogique visuelle (moyenne des 3 derniers jours ou nuits)	Prurit (0 à 10) <input style="width: 50%;" type="text"/>
	Perte de sommeil (0 à 10) <input style="width: 50%;" type="text"/>

TRAITEMENT :

OBSERVATIONS :

Patient-Oriented SCORAD

Nom : Prénom :

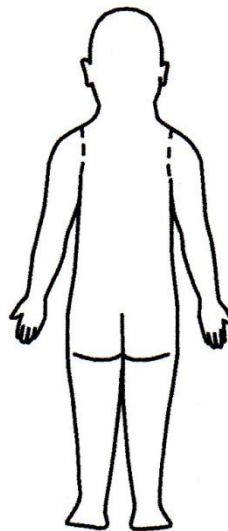
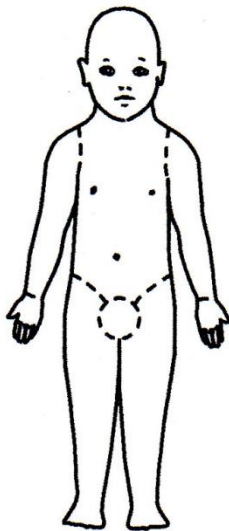
Date de naissance : Date du jour :

I. Évaluez la surface de peau atteinte par l'eczéma (là où la peau est rouge et démange) en prenant en compte les 3 derniers jours :

Coloriez sur la silhouette les zones atteintes

ET

En prenant comme mesure la main de votre enfant, doigts inclus, quelle surface (« en nombre de mains ») est atteinte par l'eczéma ?



Nombre de mains :
.....

II.A. Sur la peau saine (c'est-à-dire sans eczéma), la peau est-elle sèche ?

SÉCHERESSE	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS SÈCHE 3
Cochez la case correspondante				

II.B. Quel était l'aspect de l'eczéma sur les 3 derniers jours ?

La peau atteinte par l'eczéma était-elle rouge ?

ROUGEUR	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS ROUGE 3
Cochez la case correspondante				

La peau atteinte par l'eczéma était-elle gonflée ?

GONFLEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	TRÈS GONFLÉE 3
Cochez la case correspondante				

Y avait-il des croûtes, des zones où la peau atteinte par l'eczéma suintait ?

CROÛTES/SUINTEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante				

Y avait-il des traces de grattage sur la peau atteinte par l'eczéma ?

TRACES DE GRATTAGE	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante				

La peau était-elle épaissie ?

ÉPAISSISSEMENT	PAS DU TOUT 0	LÉGÈREMENT 1	MODÉRÉMENT 2	BEAUCOUP 3
Cochez la case correspondante				

La peau saignait-elle par endroits à cause de l'eczéma ?
Avez-vous retrouvé du sang dans le lit ou sur le pyjama ?

SAIGNEMENT	OUI	NON
Cochez la case correspondante		

Y avait-il des fissures sur vos mains ou vos pieds
à cause de l'eczéma ?

FISSURES	OUI	NON
Cochez la case correspondante		




La peau pelait-elle à cause de l'eczéma ?




LA PEAU PÈLE	OUI	NON
Cochez la case correspondante		

III. Dans les trois derniers jours, à cause de l'eczéma

- Avez-vous été gêné par des démangeaisons (voir ci-dessous) ?
- Le sommeil était-il perturbé (voir ci-dessous) ?

De quelle façon les démangeaisons et la perturbation du sommeil étaient-elles gênantes ?
« 0 » signifie pas du tout, « 10 » le pire imaginable.

DÉMANGEAISONS 0    10

TROUBLES DU SOMMEIL 0    10

Annexe 3 : Liste non exhaustive des produits de la gamme A-DERMA des laboratoires Pierre Fabre (182)

Laboratoires A-DERMA Gamme Exomega			
Produit	Composition	Caractéristiques	Conseils d'utilisation
<p>Huile nettoyante émollissante</p> <p>Hygiène-soin des peaux atopiques et très sèches au quotidien</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba®</p> <p>-Filaxérine®*</p> <p>-Base lavante douce (pH 5,5)</p> <p>-Glycérine</p> <p>-Conservateurs : γsorbique, Méthylisothiazolinone, Phénoxyéthanol, Sodium benzoate</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau</p> <p>-aide à la reconstruction de la barrière cutanée</p> <p>-nettoie la peau en douceur</p> <p>-hydrate</p>	<p>Sous la douche, émulsionner par de légers massages sur la peau mouillée. Rincer et sécher sans frotter. Visage et corps.</p>
<p>Gel moussant émollissant</p> <p>Hygiène-soin des peaux atopiques et très sèches au quotidien</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba®</p> <p>-Filaxérine®</p> <p>-Base lavante douce (pH 5,5)</p> <p>-Conservateur : Acide benzoïque</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau</p> <p>-aide à la reconstruction de la barrière cutanée</p> <p>-nettoie la peau en douceur</p>	<p>Sous la douche, émulsionner par de légers massages sur la peau mouillée. Rincer et sécher sans frotter. Visage et corps.</p>
<p>Crème émollissante D.E.F.I. 200mL</p> <p>Soin émollissant stérile des peaux atopiques et très sèches</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba®</p> <p>-Filaxérine®</p> <p>-Vitamine B3</p> <p>-Glycérine</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau</p> <p>-aide à la reconstruction de la barrière cutanée</p> <p>-agit sur le ciment inter-cornéocytaire</p> <p>-hydrate</p>	<p>1 à 2 applications par jour, après la toilette. Visage et corps. Texture onctueuse.</p>
<p>Crème émollissante Flacon pompe 400 mL</p> <p>Soin émollissant des peaux atopiques et très sèches</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba®</p> <p>-Filaxérine®</p> <p>-Vitamine B3</p> <p>-Glycérine</p> <p>-Conservateurs : Acide benzoïque, Chlorphénésine, Phénoxyéthanol</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau</p> <p>-aide à la reconstruction de la barrière cutanée</p> <p>-agit sur le ciment inter-cornéocytaire</p> <p>-hydrate</p>	<p>1 à 2 applications par jour, après la toilette. Visage et corps. Texture onctueuse</p>
<p>Baume émollissant D.E.F.I. 200 mL</p> <p>Soin émollissant stérile des peaux atopiques et très sèches</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba®</p> <p>-Filaxérine®</p> <p>-Vitamine B3</p> <p>-Glycérine</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau</p> <p>-aide à la reconstruction de la barrière cutanée</p> <p>-agit sur le ciment inter-cornéocytaire</p> <p>-hydrate</p>	<p>1 à 2 applications par jour, après la toilette. Visage et corps. Texture riche ultra-émollissante</p>

<p>Baume émollient Flacon pompe 400 mL</p> <p>Soin émollient des peaux atopiques et très sèches</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba® -Filaxérine®</p> <p>-Vitamine B3</p> <p>-Glycérine</p> <p>-Conservateurs : Acide benzoïque, Chlorphénésine, Phénoxyéthanol</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau -aide à la reconstruction de la barrière cutanée -agit sur le ciment inter- cornéocyttaire -hydrate</p>	<p>1 à 2 applications par jour, après la toilette. Visage et corps. Texture riche ultra-émolliente</p>
<p>Crème barrière</p> <p>Protection des peaux atopiques ou très sèches vis-à-vis de l'eau de mer ou de piscine</p>	<p>-Extrait d'Avoine Rhealba® -Glycérine -Silicones non occlusifs</p> <p>-Conservateurs : Parabens, O- cymen-5-ol, Phénoxyéthanol</p>	<p>-apaise la peau</p> <p>-hydrate -isolent et protègent la peau susceptible de s'irriter au contact de l'eau</p>	<p>Appliquer en couche mince avant un bain de mer ou de piscine et avant l'application d'un photoprotecteur.</p>
<p>Bain apaisant</p> <p>Soin apaisant des peaux atopiques et très sèches</p>	<p>-Extrait de plantules d'Avoine Rhealba® -Filaxérine®</p> <p>-Glycérine</p> <p>-Conservateurs : Acide sorbique, Parabens, Phénoxyéthanol</p>	<p>-calme les irritations et apaise la peau -aide à la reconstruction de la barrière cutanée -hydrate</p>	<p>Diluer dans l'eau du bain 2 (enfants) ou 4 (adultes) bouchons doseurs. Prolonger le bain quelques minutes. Ne pas rincer. Corps.</p>

*Filaxérine® : association d'une substance inductrice de filaggrine et d'acides gras essentiels ω -6 issus d'huile d'onagre.

Annexe 4 : Liste non exhaustive des produits de la gamme Topialyse des laboratoires SVR
(8), (130)

Laboratoires SVR : Gamme Topialyse pour la DA			
Produit	Composition	Caractéristiques	Conseils d'utilisation
<p>Topialyse Crème émolliente 200 mL ou 500 mL</p> <p>Emulsion H/E</p> <p>Peau sèche à tendance atopique</p>	<p>-Sphérulites d'huile de bourrache et d'huile de cameline (ω-3,6 et 9) -Vitamine E -Céramides -Peptide régulateur -Acide glycyrrhizique issu de la réglisse -Glycérine, beurre de karité, L-fructose, glycine, allantoiné -Sans parfum, sans paraben</p>	<p>-restaure, restructure et renforce la barrière cutanée -anti-oxydant qui protège les AGE -autres émoullients -régulateur des défenses naturelles -apaise et réduit l'incitation au grattage -texture ultra-riche apportant confort et souplesse à la peau -hypoallergénique</p>	<p>Appliquer 1 à 2 fois par jour sur peau nettoyée avec Topialyse Crème lavante. Visage et corps.</p>
<p>Topialyse Crème lavante 200 mL ou 500 mL</p> <p>Hygiène quotidienne peau sèche à tendance atopique</p>	<p>-Sphérulites d'huile de bourrache et d'huile de cameline (ω-3,6 et 9) -Vitamine E -Céramides -Peptide régulateur -Glycérine, glycine -Sans savon, sans parfum, sans paraben</p>	<p>-restaure, restructure et renforce la barrière cutanée -anti-oxydant qui protège les AGE -autres émoullients -régulateur des défenses naturelles -hypoallergénique</p>	<p>Appliquert sur peau mouillée. Faire mousser, rincer et sécher.</p>
<p>Topialyse Huile de bain 200 mL</p> <p>Peau sèche à tendance atopique</p>	<p>-Sphérulites d'huile de bourrache et d'huile de cameline (ω-3,6 et 9) -Vitamine E -Céramides -Peptide régulateur -Sans savon, sans parfum, sans paraben</p>	<p>-restaure, restructure et renforce la barrière cutanée -anti-oxydant qui protège les AGE -autres émoullients -régulateur des défenses naturelles -hypoallergénique</p>	<p>Quotidienne. Verser 2 bouchons dans l'eau pour un bébé, 2 à 4 pour un adulte. Ne pas rincer. Pour toute la famille. Peut rendre la baignoire glissante.</p>

Annexe 5 : Plan d'action personnalisé pour la dermatite atopique (46).





PLAN D'ACTION PERSONNALISE

Votre médecin a prescrit un traitement personnalisé à votre enfant mais il ne sera pas présent lors des soins.

Le plan d'action personnalisé (PAP), complété par votre médecin, vous aidera à utiliser au mieux les traitements prescrits entre 2 consultations.

Durant les premiers jours vous suivez la prescription de votre médecin, l'eczéma de votre enfant va régresser en suivant les conseils ci-dessous.

J'observe	J'agis
<p>La peau de mon enfant n'est pas rouge, ne gratte pas La peau de mon enfant est sèche</p> 	<p>J'applique le soin émollient :</p> <p>_____</p> <p>_____ fois par jour</p>
<p>La peau de mon enfant est rouge La peau de mon enfant le démange La peau de mon enfant suinte</p> 	<p>J'applique la crème anti-inflammatoire sur les zones rouges :</p> <p>_____</p> <p>_____ fois par jour</p> <p>et le soin émollient sur la peau sèche :</p> <p>_____</p> <p>_____ fois par jour</p>
<p>Je donne un médicament à mon enfant si le médecin lui a prescrit : _____</p>	

Par la suite l'eczéma de votre enfant va avoir tendance à évoluer, vous allez alors adapter les soins selon les règles suivantes :

J'observe	J'agis
<p>La peau de mon enfant n'est plus rouge, ne le gratte plus</p> 	<p>J'arrête la crème anti-inflammatoire et je continue le soin émollient :</p> <p>_____</p> <p>_____ fois par jour</p>
<p>La peau de mon enfant va mieux mais n'est pas totalement guérie</p> 	<p>Je mets sur les zones rouges la crème anti-inflammatoire :</p> <p>_____</p> <p>_____ fois par jour</p> <p>Je continue le soin émollient sur la peau sèche :</p> <p>_____</p> <p>_____ fois par jour</p>
<p>Pas d'amélioration : AGGRAVATION</p> 	<p>Je prends l'avis de mon médecin :</p> <p>Dr: _____</p> <p>Tél.: _____</p> <p>E mail : _____</p>

Outil réalisé par le Pr Stalder,
Professeur de dermatologie à l'Université de Nantes et
Chef du service de dermatologie du CHU de Nantes,
en collaboration avec Mustela des Laboratoires Expanscience.

Annexe 6 : exemple de grille simplifiée d'évaluation du niveau de compétences des malades
(Outil pour le soignant) (169)

Compétence	Niveau d'acquisition
Nommer la maladie	Acquis non acquis o _____ 10
Expliquer l'eczéma	Acquis non acquis o _____ 10
Reconnaître les différentes lésions	Acquis non acquis o _____ 10
Connaître et savoir utiliser les émollients	Acquis non acquis o _____ 10
Connaître et savoir utiliser les dermocorticoïdes	Acquis non acquis o _____ 10
Exprimer ses craintes vis-à-vis des dermocorticoïdes	Acquis non acquis o _____ 10
Connaître et savoir utiliser le tacrolimus	Acquis non acquis o _____ 10
Adapter ses soins d'hygiène , son habillement	Acquis non acquis o _____ 10
Adapter son environnement	Acquis non acquis o _____ 10
Savoir gérer les démangeaisons	Acquis non acquis o _____ 10
Savoir gérer les troubles du sommeil	Acquis non acquis o _____ 10
Reconnaître les situations à risque : herpès, allergie...	Acquis non acquis o _____ 10
Savoir s'adapter à des conditions particulières : vacances, piscine...	Acquis non acquis o _____ 10
Savoir exprimer ses difficultés, ses émotions, appeler à l'aide	Acquis non acquis o _____ 10

BIBLIOGRAPHIE

1. SAURAT, J-H., et al. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 5e éd. Paris : Elsevier Masson, 2009. pp. 67-80. 1152 p.
2. BOLZINGER, M-A., et al. *La dermatite atopique : savoirs et expériences*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2006. 179 p.
3. THOMAS, P., CATTEAU, B. et CARPENTIER, O. *L'eczéma de la clinique à la thérapeutique*. Paris : Editions MED'COM, 2005. 142 p.
4. ROGUEDAS-CONTIOS, A-M. et LORETTE, G. *Dermatite atopique*. Rueil-Malmaison : Doin, 2007. 63 p.
5. CEDEF (Collège des enseignants en dermatologie de France). Item 232 - dermatoses faciales : dermatite séborrhéique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2008, Vol. 135, 11,S, pp. F197-F199.
6. DermIS : Dermatology Information System. Ichtyose vulgaire. *www.dermis.net*. [En ligne] 2012. [Citation : 22 Juillet 2012.] <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/39957/diagnose.htm>.
7. Centre référence national du kératocône. Centre hospitalier universitaire de Toulouse au service de la vie et de l'innovation. [En ligne] [Citation : 20 Février 2013.] <http://www.chu-toulouse.fr>.
8. GUERIN, Elodie. *Dermatite atopique et conseils à l'officine*. Université d'Angers. Angers : s.n., 2006. p. 98, Thèse d'exercice : Pharmacie.
9. STALDER, J.F. et BARBAROT, S. Ecole de l'atopie : éducation thérapeutique de l'atopique. *La revue du praticien*. 2006, Vol. 56, pp. 273-276.
10. CEDEF (Collège des Enseignants en Dermatologie de France). Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012, Vol. 139, 11, pp. A85-A93.
11. WALLACH, D., et al. *Histoire de la dermatite atopique*. Paris : Masson, 2004. 284 p.
12. CRICKX, B., LAMIRAND, M. et NICOLAS, J.-F. *La dermatite atopique*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000. 186 p.
13. STALDER, J.F. et LACOUR, J.P. Champs, objectifs et méthodologie de la conférence de consensus "Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant". *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, 1, pp. 5-7.
14. BIEBER, T. Actualités dans la dermatite atopique : nouvelle nomenclature, génétique et évolution naturelle. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, 10, pp. 3-6.

15. **NOSBAUM, A., et al.** Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique : les atopy patch tests. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2009, Vol. 136, 8-9, pp. 630-634.
16. **TAIEB, A.** Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 35-43.
17. **AUDIGIER, V., SHISHA, A. et JULLIEN, D.** Génétique des altérations de la barrière cutanée dans la dermatite atopique. *Annales de dermatologie de vénéréologie*. 2008, Vol. 135, 1, pp. 34-37.
18. **VABRES, P.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2008, Vol. 135, S7, pp. S343-S353.
19. **Laboratoire A-DERMA Avoine Rhealba des laboratoires Pierre Fabre.** *Dossier scientifique - Les plantules d'Avoine Rhealba*. Lavour : Elixir, 2012. 41 p.
20. **NICOLAS, J-F., ROZIERES, A. et CASTELAIN, M.** Pathogénie de la dermatite atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 44-52.
21. **FROT, A-S., et al.** Syndrome de Netherton sans érythrodermie néonatale. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2006, Vol. 133, 6-7, pp. 622-623.
22. **STALDER, J.F., et al.** GET Dermatologie Groupe d'Education Thérapeutique en Dermatologie. [En ligne] [Citation : 21 Décembre 2012.] <http://www.ed dermatologie.com/>.
23. **LEE, S.I., et al.** A proposal : Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children. *Asia Pacific Allergy*. 2011, Vol. 1, 2, pp. 53-63.
24. **ZEIGER, R.S.** Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000, Vol. 30, S1, pp. 77-86.
25. **LANGAN, S.M., FLOHR, C. et WILLIAMS, H.C.** The role of furry pets in eczema : a systematic review. *Archives of dermatology*. 2007, Vol. 143, 12, pp. 1570-1577.
26. **BISGAARD, H., et al.** Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy : filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLOS Medicine*. 2008, Vol. 5, 6, p. e131.
27. **APFELBACHER, C.J., DIEPGEN, T.L. et SCHMITT, J.** Determinants of eczema : population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*. 2010, Vol. 66, 2, pp. 206-213.
28. **EPSTEIN, T.G., et al.** Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *Journal of pediatrics*. 2011, Vol. 158, 2, pp. 265-71.
29. **ENDARA, P., et al.** Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. *Clinical and experimental allergy*. 2010, Vol. 40, 11, pp. 1669-1677.
30. **BORALEVI, F.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2010 ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2010, Vol. 137, S4, pp. S145-S157.
31. **BACH, J-F.** The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease. *New England journal of medicine*. 2002, Vol. 347, 12, pp. 911-920.

32. **DE BOISSIEU, D.** L'allaitement et les laits "de régime" ont-ils un intérêt préventif ou curatif dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 104-111.
33. **GAHAGAN, S.** Breast feeding and the risk of allergy and asthma. *British medical journal*. 2007, Vol. 335, 7624, pp. 782-783.
34. **KRAMER, M.S., ABOUD, F. et MIRONOVA, E.** Breast feeding and child cognitive development. New evidence from a large randomized trial. *Archives of general psychiatry*. 2008, Vol. 65, 5, pp. 578-584.
35. **FLOHR, C., et al.** Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema : lessons from the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 165, 6, pp. 1280-1289.
36. **YANG, Y.W., TSAI, C.L. et LU, C.Y.** Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British journal of dermatology*. 2009, Vol. 161, 2, pp. 373-383.
37. **DE PROST, Y.** Allaitement maternel et dermatite atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012, Vol. 139, 4, pp. 253-254.
38. **FERGUSON, D.M. et HORWOOD, L.J.** Early solid food diet and eczema in childhood: a 10-year longitudinal study. *Pediatric allergy and immunology*. 1994, Vol. 5, S5, pp. 44-47.
39. **ZUTAVERN, A., et al.** Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years : results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008, Vol. 121, 1, pp. e44-e52.
40. **FEWTRELL, M., et al.** Six months of exclusive breast-feeding : how good is the evidence ? *British medical journal*. 2011, Vol. 342, c5955.
41. **ALM, B., et al.** Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Archive of disease in childhood*. 2009, Vol. 94, 1, pp. 11-15.
42. **SIMPSON, E., et al.** A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *Journal of the American academy of dermatology*. 2010, Vol. 63, 4, pp. 587-593.
43. **SCHEINMANN, P., PATY, E. et DE BLIC, J.** Quelles mesures d'environnement faut-il prendre pour le traitement de la dermatite atopique de l'enfant et pour la prévention des autres manifestations atopiques ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 86-89.
44. **PERONI, D.G., et al.** Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 164, 5, pp. 1078-1082.
45. **HADJ-RABIA, S.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2011 ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2011, Vol. 138, S4, pp. S245-S252.
46. **STALDER, J.F., et al.** L'eczéma de votre enfant. [En ligne] [Citation : 29 Octobre 2012.] <http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2012/eczeenfant2012/EczEnfant/Une.html>.

47. **TAÏËB, A.** Poussées de dermatite atopique : définitions et causes. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2008, Vol. 48, 3, pp. 192-195.
48. **TAÏËB, A. et BORALEVI, F.** Nouveaux traitements de la dermatite atopique. *Archives de pédiatrie*. 2005, Vol. 12, 4, pp. 491-497.
49. **CAMBAZARD, F.** Utilisation des dermocorticoïdes au cours de la dermatite atopique de l'enfant. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 64-67.
50. **PILLON, F.** Les corticoïdes. *Actualités pharmaceutiques*. 2011, Vol. 50, 503, pp. 14-21.
51. **LE JEUNNE, C.** Pharmacologie des glucocorticoïdes. *Presse médicale*. 2012, Vol. 41, 4, pp. 370-377.
52. **LEBRUN-VIGNES, B. et CHOSIDOW, O.** Dermocorticoïdes. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2004, Vol. 131, 1, pp. 39-48.
53. **DOROSZ, P., VITAL DURAND, D. et LE JEUNNE, C.** *Guide pratique des médicaments*. 32e éd. Paris : Maloine, 2013. 1878 p.
54. **ASSMAN, T., HOMEY, B. et RUZICKA, T.** Review. Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. *Immunopharmacology*. 2000, Vol. 47, 2-3, pp. 203-213.
55. **CORTEEL, P.** Profils immuno-analytiques en biologie médicale. Caractéristiques immuno-analytiques de la ciclosporine. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2011, Vol. 26, 4, pp. 190-193.
56. **ANSM.** ansm, agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Citation : 31 Janvier 2013.] <http://ansm.sante.fr/>.
57. **THACI, D., et al.** Proactive disease management with 0,03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis : results of a randomized, multicentre, comparative study. *British journal of dermatology*. 2008, Vol. 159, 6, pp. 1348-1356.
58. **MAZEREEUW-HAUTIER, J.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2009, Vol. 136, S7, pp. S426-S435.
59. **THACI, D., et al.** Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis : clinical efficacy and economic impact over 12 months. *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. 2010, Vol. 24, 9, pp. 1040-1046.
60. **SCHMITT, J., et al.** Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 164, 2, pp. 415-428.
61. **HEALY, E., et al.** Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis : twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer perspective. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 164, 2, pp. 387-395.

62. **STALDER, J.F., BOISSON, S. et COUTANCEAU, C.** Evaluation de la corrélation entre PO-SCORAD et échelles de qualité de vie. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012, Vol. 138, 12,S, p. A238.
63. **BERNIER, C.** Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères et chroniques de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 267-281.
64. **RING, J., et al.** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. 2012, Vol. 26, 9, pp. 1176-1193.
65. **CHIAVERINI, C.** Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 243-266.
66. **ANGLICHEAU, D., et al.** Thiopurine methyltransferase activity: new conditions for reversed-phase high-performance liquid chromatographic assay without extraction and genotypic-phenotypic correlation. *Journal of chromatography B*. 2002, Vol. 773, 2, pp. 119-127.
67. **ORVIS, A.K., et al.** Mycophenolate mofetil in dermatology. *Journal of the American academy of dermatology*. 2009, Vol. 60, 2, pp. 183-189.
68. **PERDRIGER, A., RIHOUEY, D. et VERDIER, M-C.** Pharmacogénomique et traitement de la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2010, Vol. 77, 4, pp. 341-345.
69. **ALLAIN, P.** Pharmacorama. Connaissance des médicaments. [En ligne] [Citation : 10 Février 2013.] <http://www.pharmacorama.com/ezine/20100129163415.php>.
70. **MISERY, L.** Dermatite atopique et psychisme. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 112-115.
71. **BONEBERGER, S., RUPEC, R.A. et RUZICKA, T.** Complementary therapy for atopic dermatitis and other allergic skin diseases : facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010, Vol. 28, 1, pp. 57-61.
72. **FISHER, P. et WARD, A.** Complementary medicine in Europe. *British medical journal*. 1994, Vol. 309, 6947, pp. 107-111.
73. **MACLENNAN, A.H., WILSON, D.H. et TAYLOR, A.W.** Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet*. 1996, Vol. 347, 9001, pp. 569-573.
74. **ERNST, E.** The role of complementary and alternative medicine. *British medical journal*. 2000, Vol. 321, 7269, pp. 1133-1135.
75. **KALLIOMÄKI, M., et al.** Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001, Vol. 357, 9262, pp. 1076-1079.
76. **BJORSKTEN, B., et al.** Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001, Vol. 108, 4, pp. 516-520.
77. **KALLIOMÄKI, M., et al.** Probiotics and prevention of atopic disease : a 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003, Vol. 361, pp. 1869-1871.

78. **KALLIOMÄKI, M., et al.** Probiotics during the first 7 years of life : A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007, Vol. 119, 4, pp. 1019-1021.
79. **KUKKONEN, K., et al.** Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007, Vol. 119, 1, pp. 192-198.
80. **KOPP, M.V. et SALFELD, P.** Probiotics cannot be generally recommended for primary prevention of atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009, Vol. 124, 1, p. 170.
81. **LEE, J., SETO, D. et BIELORY, L.** Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *American academy of allergy*. 2008, Vol. 121, 1, pp. 116-121.
82. **KUITUNEN, M., et al.** Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2009, Vol. 123, 2, pp. 335-341.
83. **KIM, N. Y. et JI, G. E.** Effects of probiotics on the prevention of atopic dermatitis. *Korean journal of pediatry*. The Korean Pediatric Society, Vol. 55, 6, pp. 193-201.
84. **KOPP, M.V., et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention : no clinical or immunological effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics*. 2008, Vol. 121, 4, pp. e850-e856.
85. **RAUTAVA, S., KALLIOMÄKI, M. et ISOLAURI, E.** Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2002, Vol. 109, 1, pp. 119-121.
86. **TAYLOR, A.L., DUNSTAN, J.A. et PRESCOTT, S.L.** Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children : A randomized controlled trial. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007, Vol. 119, 1, pp. 184-191.
87. **JENSEN, M.P., et al.** Early probiotic supplementation for allergy prevention : Long-term outcomes. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012, Vol. 130, 5, pp. 1209-1211.e5.
88. **SOH, S.E., et al.** Probiotic supplementation in the first 6 months of life at risk Asian infants : effects on eczema and atopic sensitization at the age of 1 year. *Clinical and experimental allergy*. 2009, Vol. 39, 4, pp. 571-578.
89. **ABRAHAMSON, T.R., et al.** Probiotics in prevention of IgE-associated eczema : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007, Vol. 119, 5, pp. 1174-1180.
90. **WICKENS, K., et al.** A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2008, Vol. 122, 4, pp. 788-794.

91. **WICKENS, K., et al.** A differential effect of 2 probiotics on allergic disease to age 4 years. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2011, Vol. 127, 2,S, p. AB38.
92. **BOYLE, R.J., et al., et al.** Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema : a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011, Vol. 66, 4, pp. 509-516.
93. **DOTTERUD, C.K., et al.** Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease : a randomized, double-blind trial. *British journal of dermatology*. 2010, Vol. 163, 3, pp. 616-623.
94. **RAUTAVA, S., et al.** Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2012, Vol. 130, 6, pp. 1355-1360.
95. **van den BIGGELAAR, A.H.J., et al.** Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium* : a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*. 2000, Vol. 356, 9243, pp. 1723-1727.
96. **KUKKONEN, A.K., et al.** Ovalbumin-specific immunoglobulins A and G levels at age 2 years are associated with the occurrence of atopic disorders. *Clinical and experimental allergy*. 2011, Vol. 41, 10, pp. 1414-1421.
97. **KIM, J.Y., et al., et al.** Clinical effects of probiotics are associated with increased transforming growth factor-B responses in infants with high-risk allergy. *Journal of the Korean society for applied biological chemistry*. 2011, Vol. 54, 6, pp. 944-948.
98. **NIERS, L., et al.** The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the pandA study). *Allergy*. 2009, Vol. 64, 9, pp. 1349-1358.
99. **GRÜBER, C., et al.** Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010, Vol. 126, 4, pp. 791-797.
100. **MAJAMAA, H. et ISOLAURI, E.** Probiotics : a novel approach in the management of food allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1997, Vol. 99, 2, pp. 179-185.
101. **ISOLAURI, E., et al.** Probiotics in the management of atopic eczema. *Clinical and experimental allergy*. 2000, Vol. 30, 11, pp. 1604-1610.
102. **ROSENFELDT, V., et al.** Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003, Vol. 111, 2, pp. 389-395.
103. **WESTON, S., et al.** Effects of probiotics on atopic dermatitis : a randomized controlled trial. *Archives of disease in childhood*. 2005, Vol. 90, pp. 982-987.
104. **VILJANEN, M., et al.** Induction of inflammation as a possible mechanism of probiotic effect in atopic eczema-dermatitis syndrome. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2005, Vol. 115, 6, pp. 1254-1259.
105. **SISTEK, D., et al.** Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children ? *Clinical and experimental allergy*. 2006, Vol. 36, 5, pp. 629-633.

106. **WU, K.G., LI, T.H. et PENG, H.J.** Lactobacillus salivarius plus fructo-oligosaccharide is superior to fructo-oligosaccharide alone for treating children with moderate to severe atopic dermatitis : a double-blind, randomized, clinic trial of efficacy and safety. *British journal of dermatology*. 2012, Vol. 166, 1, pp. 129-136.
107. **GERASIMOV, S.V., et al.** Probiotic supplement reduces atopic dermatitis in preschool children : a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *American journal of clinical dermatology*. 2010, Vol. 11, 5, pp. 351-361.
108. **KIRJAVAINEN, P., SALMINEN, S. et ISOLAURI, E.** Probiotic bacteria in the management of atopic disease : underscoring the importance of viability. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003, Vol. 36, 2, pp. 223-227.
109. **Nutergia.** Laboratoire nutergia : la nutrition cellulaire active. [En ligne] [Citation : 23 Octobre 2012.] <http://www.nutergia.fr/?sMenu=0&menu=1>.
110. **Decola Nutraceutics.** Decola Nutraceutics. [En ligne] [Citation : 23 Octobre 2012.] <http://www.decola.be/fr/>.
111. **PiLeJe.** Pileje la micronutrition. [En ligne] [Citation : 23 Octobre 2012.] <http://www.pileje-micronutrition.fr/>.
112. **LE STUM, R.** Laboratoires Le Stum : compléments alimentaires innovants et performants. [En ligne] [Citation : 23 Octobre 2012.] <http://www.labo-lestum.fr/>.
113. **Laboratoire Effinov.** Laboratoire EffiNov L'approche santé de la nutrition. [En ligne] [Citation : 23 Octobre 2012.] <http://www.effinov-nutrition.fr/>.
114. **BRUNETON, J.** *Pharmacognosie - phytochimie, plantes médicinales*. 4e éd. Paris : Tec & doc Cachan, Editions médicales internationales, 2009. 1269 p.
115. **PLANTIN, P.** Quelle est la place des thérapeutiques non immunosuppressives dans le traitement de la dermatite atopique ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 73-78.
116. **BELANGER, M.C.** Collection mémoires et thèses électroniques. [En ligne] [Citation : 30 Janvier 2013.] <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/24288/ch07.html>.
117. **European Medicines Agency.** Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). [En ligne] [Citation : 30 Octobre 2012.] <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
118. **ALTMAYER, P.** Prof. Dr. P. Altmeyer. [En ligne] [Citation : 30 Janvier 2013.] http://132.187.10.79/login/n/h/15679_1.htm.
119. **MORSE, P., et al.** Meta-analysis of placebo-controlled studies on the efficacy of epogam in the treatment of atopic eczema. *British journal of dermatology*. 1989, Vol. 121, 1, pp. 75-90.
120. **van GOOL, C., ZEEGERS, M. et THIJS, C.** Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis, a meta-analysis of placebo-controlled trials. *British journal of dermatology*. 2004, Vol. 150, 4, pp. 728-740.

121. **van GOOL, C.J., et al.** Gamma-linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis : a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *The American journal of clinical nutrition*. 2003, Vol. 77, 4, pp. 943-951.
122. **MORSE, N.L. et CLOUGH, P.M.** A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol Evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries ? *Current pharmaceutical biotechnology*. 2006, Vol. 7, 6, pp. 503-524.
123. **SENAPATI, S., BANERJEE, S. et GANGOPADHYAY, D.** Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis : a randomized placebo-controlled trial. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2008, Vol. 74, 5, pp. 447-452.
124. **HENZ, B.M., et al.** Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *British journal of dermatology*. 1999, Vol. 140, 4, pp. 685-688.
125. **TAKWALE, A., et al.** Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema : randomized, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *British medical journal*. 2003, Vol. 327, 7428, pp. 1385-1388.
126. **SPF Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement.** Compléments alimentaires, aliments enrichis. [En ligne] [Citation : 24 Mars 2013.] <http://www.health.belgium.be/eportal/foodsafety/foodstuffs/foodsupplements/index.htm?fodnlang=fr#Plante>.
127. **Laboratoire pharmaceutique Arkopharma, spécialiste en phytothérapie et homéopathie.** Arkopharma La santé naturellement. [En ligne] [Citation : 29 Octobre 2012.] <http://www.arkopharma.fr/?gclid=CL7mt9zUm7YCFYbHtAodFh4AAA>.
128. **Naturactive, des laboratoires Pierre Fabre.** Naturactive Laboratoires Pierre Fabre. [En ligne] [Citation : 29 Octobre 2012.] <http://www.naturactive.fr/>.
129. **PiLeJe.** *Vade-Mecum La médecine de santé*. Paris : MGFAB, 2011. 146 p.
130. **Laboratoires SVR.** Dermoactive cosmétologie SVR. [En ligne] [Citation : 29 Octobre 2012.] <http://fr.labo-svr.com/topialyse/topialyse-palpebral.php>.
131. **GODIN, J.L., Vive la vie, association Santé vitalité.** Médecine traditionnelle chinoise. [En ligne] [Citation : 30 Janvier 2013.] <http://www.medecinechinoise.org/>.
132. **WHITTLE, B.A., BROSTOFF, J. et LATCHMAN, Y.** *Chinese herbal composition for treating eczema and psoriasis*. US 6676975 B2 USA, 13 Janvier 2004. Patent Application Publication. Int. Cl. A61K 35/78.
133. **SHEEHAN, M.P. et ATHERTON, D.J.** A controlled trial of traditional Chinese medicinal plants in widespread non-exudative atopic eczema. *British journal of dermatology*. 1992, Vol. 126, 2, pp. 179-184.
134. **SHEEHAN, M.P., RUSTIN, M.H. et ATHERTON, D.J.** Efficacy of traditional Chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet*. 1992, Vol. 340, 8810, pp. 13-17.

135. **ARMSTRONG, N.C. et ERNST, E.** The treatment of eczema with Chinese herbs : a systematic review of randomized clinical trials. *British journal of clinical pharmacology*. 1999, Vol. 48, 2, pp. 262-264.
136. **SHEEHAN, M.P. et ATHERTON, D.J.** One year follow-up of children treated with Chinese medicinal herbs for atopic eczema. *British journal of dermatology*. 1994, Vol. 130, pp. 488-493.
137. **HENDERSON, C.A., et al.** An open study comparing the efficacy of two different Chinese herbal therapy formulations in atopic eczema and their effects on circulating activated T-lymphocytes. *Journal of dermatological treatment*. 2000, Vol. 11, 2, pp. 91-96.
138. **NOVAK, N., et al.** Standardized extracts from Chinese herbs induce IL-10 production in human monocyte-derived dendritic cells and alter their differentiation in vitro. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001, Vol. 108, 4, pp. 588-593.
139. **HON, K.L.E., et al.** Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British journal of dermatology*. 2007, Vol. 157, 2, pp. 357-363.
140. **LEUNG, T.F., WONG, K.Y. et WONG, C.K.** In vitro and clinical immunomodulatory effects of a novel Pentaherbs concoction for atopic dermatitis. *British journal of dermatology*. 2008, Vol. 158, 6, pp. 1216-1223.
141. **CHAN, B.C., HON, K.L. et LEUNG, P.C.** Traditional Chinese medicine for atopic eczema : PentaHerbs formula suppresses inflammatory mediators release from mast cells. *Journal of ethnopharmacology*. 2008, Vol. 120, 1, pp. 85-91.
142. **GUO, W., et al.** Avenanthramides, polyphenols from oats, inhibit IL-1beta-induced NF-kappaB activation in endothelial cells. *Free radical biology and medicine*. 2008, Vol. 44, 3, pp. 415-429.
143. **SCHMAUS, G., et al.** Dihydroavenanthramide D for anti-irritant and anti-itch. *Cosmetics and toiletries*. 2007, Vol. 122, 11, pp. 55-66.
144. **PETERSON, D.M., HAHN, M.J. et EMMOND, C.L.** Oat avenanthramides exhibit antioxidant activities in vitro. *Food chemistry*. 2002, Vol. 79, 4, pp. 473-478.
145. **BOUSSAULT, P., et al.** Oat sensitization in children with atopic dermatitis : prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007, Vol. 62, 11, pp. 1251-1256.
146. **GOUJON, C., et al.** Tolerance of oat-based topical products in cereal-sensitized adults with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2009, Vol. 218, 4, pp. 327-333.
147. **GEPDIREMEN, A., et al.** Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy : alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carrageenan-induced rat paw edema. *Phytomedicine*. 2005, Vol. 12, 6-7, pp. 440-444.
148. **MORANT, A.V., et al.** β -Glucosidases as detonators of plant chemical defense. *Phytochemistry*. 2008, Vol. 69, 9, pp. 1795-1813.

149. **ROTELLI, A.E., et al.** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological research*. 2003, Vol. 48, 6, pp. 601-606.
150. **MANDEAU, A., et al.** Rhealba oat plantlet extract : evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta Medica*. 2011, Vol. 77, 9, pp. 900-906.
151. **ANSTEY, A., QUIGLEY, M. et WILKINSON, J.** Topical evening primrose oil as treatment for atopic eczema. *Journal of dermatological treatment*. 1990, Vol. 1, 4, pp. 199-201.
152. **FERREIRA, M., et al.** Topical gamma-linolenic acid therapy in atopic dermatitis. a clinical and biometric evaluation. *Allergo journal*. 1998, Vol. 7, 4, pp. 213-216.
153. **GEHRING, W., et al.** Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. *Arzneimittelforschung*. 1999, Vol. 49, 7, pp. 635-642.
154. **STONEMETZ, D.** A review of clinical efficacy of evening primrose. *Holistic nursing practice*. 2008, Vol. 22, 3, pp. 171-174.
155. **GRÜNWARD, J. et JÄNICKE, C.** *Le guide de la phytothérapie*. Paris : Editions Marabout, 2006. 416 p, traduction de Grüne Apotheke, 2004.
156. **SCHEMPP, C.M., HEZEL, S. et SIMON, J.C.** Topical treatment of atopic dermatitis with Hypericum cream. A randomized, placebo-controlled, double-blind half-side comparison study. *Hautarzt*. 2003, Vol. 54, 3, pp. 248-253. [article in German].
157. **KOEBERLE, A., et al.** Hyperforin, an anti-inflammatory constituent of St. John's wort, inhibits microsomal prostaglandin E2 synthase-1 and suppresses prostaglandin E2 formation in vivo. *Frontiers in pharmacology*. 2011, Vol. 2, 7.
158. **GmbH, Laboratoires pharmaceutiques Wala Heilmittel.** Dr.Hauschka. [En ligne] [Citation : 9 Février 2013.] http://www.dr.hauschka.com/fr_FR/.
159. **Laboratoires SHISEIDO.** Shiseido. [En ligne] [Citation : 9 Février 2013.] <http://www.shiseido.fr/>.
160. **PubChem Compound.** Hamamelitanin - Compound Summary. [En ligne] [Citation : 13 Février 2013.] <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=44584241>.
161. **KORTING, H.C., et al.** Comparative efficacy of hamamelis distillate and hydrocortisone cream in atopic eczema. *European journal of clinical pharmacology*. 1995, Vol. 48, 6, pp. 461-465.
162. **Spitzner Arzneimittel.** Hametum Natürlich besser ! [En ligne] [Citation : 9 Février 2013.] <http://www.hametum.de/home/>.
163. **ZITTERL-EGLEER, K., et al.** Anti-oedematous activities of the main triterpendiol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.). *Journal of ethnopharmacology*. 1997, Vol. 57, 2, pp. 139-144.
164. **Heinrich Heine Universität Düsseldorf.** Botanischer Garten. [En ligne] [Citation : 13 Février 2013.] <http://digitalerapothekergarten.uni-duesseldorf.de>.

165. **Chemdrug.** Arnidiol. [En ligne] [Citation : 13 Février 2013.] http://www.chemdrug.com/databases/10_4_dgjarqyurtquqeut.html.
166. **BOIRON et SMILE.** Boiron. [En ligne] 2009. [Citation : 10 Février 2013.] <http://www.boiron.fr/>.
167. **WELEDA.** Weleda Dès 1921. [En ligne] [Citation : 10 Février 2013.] <http://www.weleda.fr/>.
168. **CHAVIGNY, J.M.** Place de l'éducation thérapeutique dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2005, Vol. 132, S1, pp. 116-120.
169. **BARBAROT, S., et al.** Dermatite atopique : un référentiel d'éducation du malade. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2007, Vol. 134, 2, pp. 121-127.
170. **DIEPGEN, T.L., et al.** Neurodermitisschulung. Konzept und aktueller Stand der German Randomized Intervention Multizentre Study. *Hautarzt.* 2003, Vol. 54, pp. 946-951. [article in German].
171. **STAAB, D., et al.** Age-related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents : multicentre, randomized controlled trial. *British medical journal.* 2006, Vol. 332, 7547, pp. 933-938.
172. **BROBERG, A., et al.** Parental education in the treatment of childhood atopic eczema. *Acta Dermato-Venereologica.* 1990, Vol. 70, 6, pp. 495-499.
173. **COENRAADS, P.J., et al.** Intensive patient education and treatment program for young adults with atopic eczema. *Hautarzt.* 2001, Vol. 52, 5, pp. 428-433.
174. **STAAB, D., et al.** Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatric allergy and immunology.* 2002, Vol. 13, 2, pp. 84-90.
175. **CHINN, D.J., POYNER, T. et SIBLEY, G.** Randomized controlled trial of a single dermatology nurse consultation in primary care on the quality of life of children with atopic eczema. *British journal of dermatology.* 2002, Vol. 146, 3, pp. 432-439.
176. **CORK, M.J., et al.** Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *British journal of dermatology.* 2003, Vol. 149, 3, pp. 582-589.
177. **CHAVIGNY, J.M., et al.** "Ecole de l'atopie", évaluation d'une expérience d'éducation thérapeutique chez 40 malades. *Annales de dermatologie et de vénéréologie.* 2002, Vol. 129, 8-9, pp. 1003-1007.
178. **MOORE, E.J., et al.** Eczema workshops reduce severity of childhood atopic eczema. *Australasian journal of dermatology.* 2009, Vol. 50, 2, pp. 100-106.
179. **DARSOW, U., WOLLENBERG, A. et SIMON, D.** ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of dermatology and venereology.* 2010, Vol. 24, 3, pp. 317-328.

180. **BARBAROT, S., et al.** Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis : position paper on objectives and recommendations. *Pediatric dermatology*. 2013, Vol. 30, 2, pp. 199-206.
181. **STALDER, J.F., et al.** Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD) : a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy*. 2011, Vol. 66, 8, pp. 1114-1121.
182. **Laboratoires A-DERMA des laboratoires Pierre Fabre.** *Mémento de gamme*. Lavour : Vent d'autan, Août 2012.

