

UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -
RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 74

**ÉTIOPATHOGÉNIE
DE LA DERMATITE ATOPIQUE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Nabil CHETTAHI

Né le 26 janvier 1987 à Khémisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Enfants - Dermatite atopique - Étiopathogénie - Aspects clinique -
Conduite thérapeutique

JURY

Mr. A. BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. JABOURIK

Professeur de Pédiatrie

Mme. F. MANSOURI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mme. S. ELHAMZAOU

Professeur de Bactériologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

باسم الله الرحمان الرحيم

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة ؛ الآية: 31

صدق الله العظيم





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
---------------------	------------------

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
-----------------------------	-------------

- | | | |
|-----|--------------------------|-----------------------------|
| 6. | Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 7. | Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. | Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie –Réanimation |
| 10. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|--------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-ptisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

33.	Pr. AJANA Ali	Radiologie
34.	Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35.	Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36.	Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37.	Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38.	Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39.	Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40.	Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41.	Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42.	Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43.	Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44.	Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46.	Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49.	Pr. ADNIAOUI Mohamed	Médecine Interne
50.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
56.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60.	Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation

65.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70.	Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
71.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
83.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86.	Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
87.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88.	Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97.	Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie

134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil

154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*

160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé
Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*
163. Pr. BELKACEM Rachid
164. Pr. BELMAHI Amin
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie

166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie

200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
213. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
216. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
218. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
219. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
220. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
222. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 234. Pr. EL HASSANI Amine
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*

246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies
 Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie
 Maxillo-Faciale
 Neurologie

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie

267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrie
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrie
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie

302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie

337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik

341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
367. Pr. AZIZ Noureddine*
368. Pr. BAHIRI Rachid
369. Pr. BARKAT Amina
370. Pr. BENHALIMA Hanane

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie

439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

A. Pr. ABOUDRAR Saadia
 B. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 C. Pr. ALAOUI KATIM
 D. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 E. Pr. ANSAR M'hammed
 F. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 G. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
 H. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 I. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie
 Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie

J.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
K.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
L.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
M.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
N.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
O.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
P.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
Q.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
R.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
S.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
T.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
U.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
V.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
W.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces

Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut....

Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse

à.....✍



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À mon très cher père Chettahi Abdeladim

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines,
ta persévérance et ton perfectionnisme.*

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

*Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes
études.*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma
considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consenti pour mon
éducation et mon bien être.*

*Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et
j'espère avoir été digne de ta confiance.*

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma merveilleuse mère Haida Najia

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon
amour et mon affection.*

*A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton
amour, n'aurait pu voir le jour.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de
mes études.*

*Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton
dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma
gratitude et mon profond amour.*

*Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer
longue vie.*

A mes très chers frères

Khalid

Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.

J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur, et t'aide à réaliser tous tes vœux

Anass

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Amine

Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux

A ma belle sœur Hasna, et mon neveu Akram

*Que Dieu vous bénisse, trouvez ici l'expression de mon profond respect, mon amour,
et ma gratitude.*

À Mon Très Cher Ami Hicham

Tu es un ami et un frère pour moi. Merci pour ta générosité et ton soutien.

Que Dieu te procure tout le bonheur que tu mérites.

*À tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis
involontairement de citer.*

À Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce
travail.*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et
diminuer leurs souffrances.*



*A notre maitre, Président de thèse,
Monsieur le Professeur A. BENTAHIL A.
Professeur de Pédiatrie .*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont
toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et
haute considération.*

A mon maître et rapporteur de thèse
Madame le professeur F. JABOUIRIK
Professeur de Pédiatrie .

C'est un grand honneur de me confier ce travail, je vous remercie
d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

J'espère avoir mérité votre confiance.

Veuillez accepter l'expression de mes sentiments les plus
respectueux et les plus reconnaissants.

À mon maître et juge de thèse
Madame le Professeur F. MANSOURI
Professeur d'Anatomie Pathologique .

*J'ai été touché par la bienveillance et la cordialité de votre
accueil.*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant
de juger mon travail.*

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A mon maître et juge de thèse

Madame le Professeur S. ELHAMZOU

Professeur de pédiatrie .

*Je suis particulièrement touché par la spontanéité et la
gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce
travail.*

Je Vous remercie ce grand honneur que vous me faites.

*Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime
et haute vénération.*



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
HISTOLOGIE.....	4
A. Structure et histologie de la peau	5
1. L'épiderme	6
2. La jonction dermo-épidermique	7
3. Le derme	8
4. L'hypoderme	9
5. Les annexes épidermiques	9
6. Vaisseaux et nerfs	11
7. Système pigmentaire ou mélanogène	12
B. Physiologie de la peau	13
1. Les fonctions de la peau.....	13
2. Particularités biochimiques de la peau de l'enfant.....	14
C. Le système immunitaire cutané du jeune enfant	15
HISTORIQUE	17
EPIDEMIOLOGIE	19
A. PRÉVALENCE ET INCIDENCE :.....	20
B. FACTEURS PREDISPOSANTS	21
1. Age de début :.....	21
2. Le terrain familial	21
3. Le sexe.....	21
4. Les facteurs climatiques et géographiques.....	21
5. Le niveau socio-économique	22
6. Le stress	22
ÉTHIOPATHOGENIE	23
A. Bases immunologiques	24
1. Dermatite atopique allergique et non allergique	24
a. Dermatite atopique allergique :	24
b. Dermatite atopique non allergique	25
2. Pénétration des allergènes de l'environnement.....	26

a.	La voie de sensibilisation épicutanée	26
b.	La voie de sensibilisation bronchique.....	28
c.	La voie de sensibilisation digestive	28
3.	Allergènes impliqués.....	29
a.	Allergènes environnementaux (pneumoallergènes)	29
b.	Allergènes alimentaires (trophallergènes)	30
c.	Auto-allergènes	30
d.	Les agents infectieux :	31
e.	Réactions croisées :	32
4.	Schéma physiopathologique	32
a.	Phase de sensibilisation.....	33
i.	Les cellules dendritiques atopiques expriment des récepteurs pour les IgE	34
ii.	Prise en charge des allergènes par les cellules de Langerhans	35
iii.	Activation des lymphocytes T précurseurs spécifiques d'antigène	36
b.	PHASE D'EXPRESSION DE L'ECZÉMA.....	36
c.	RÉGULATION DE L'INFLAMMATION CUTANÉE	38
B.	FACTEURS GÉNÉTIQUE	40
1.	Phénotype atopique	40
2.	Facteur héréditaires	40
3.	L'étude génétique :	43
a.	Régions chromosomiques candidates	43
b.	Gènes candidats :	44
i.	Récepteur aux immunoglobulines E	44
ii.	Complexe majeur d'histocompatibilité	45
iii.	Chymase mastocytaire	45
iv.	Cytokines, récepteurs aux cytokines et protéines de transductions du signal associées	45
v.	Gènes SPINK5	46
vi.	Profilaggrine et rôle de la barrière cutanée	47
C.	Facteur liée a des anomalies de la barrière cutanée	48
1.	Organisation structurale de la barrière épidermique et ses composants	48
a.	Lipides.....	49
b.	Protéines.....	50
2.	L'altération de la fonction barrière au cours de la dermatite atopique	51
a.	Altérations primaires de la barrière cutanée	51
i.	Un profil lipidique anormal	51
ii.	Une expression protéique modifiée	52
b.	Altérations secondaires de la barrière cutanée.....	54
	CLINIQUE	57
A.	Caractéristiques cliniques	58

1.	Forme clinique classique	58
a.	Chez le nourrisson	58
b.	Chez l'enfant	68
c.	Chez l'adolescent	69
2.	Signes cliniques mineurs associés	70
a.	Xérose cutanée	70
b.	Hyperlinéarité palmoplantaire	70
c.	Kératose pilaire	70
d.	Pityriasis alba, dartres achromiantes ou eczématides	70
e.	Chéilite et perlèche	70
f.	Intertrigos sous- et rétroauriculaires	70
g.	Signe de Dennie-Morgan	71
B.	Dermatite atopique et maladies associées	71
C.	Diagnostic de dermatite atopique : comment l'affirmer ?	72
D.	Etude histologique	75
E.	Exploration allergologique	75
1.	Différents tests allergologiques	75
a.	«Pricks-tests»cutanés	76
b.	Dosage des IgE sériques spécifiques	76
c.	Tests épicutanés («patch-tests»)	76
d.	Régime d'éviction alimentaire à visée diagnostique	77
e.	Test de provocation orale (TPO)	77
2.	Indication	77
F.	Diagnostics différentiels	78
1.	Dermatite atopiforme	78
2.	Dermite séborrhéique	79
3.	Gale	80
4.	Eczéma de contact	80
5.	Psoriasis	81
6.	Certains déficits immunitaires	82
EVOLUTION	83	
A.	Court terme	84
B.	À long terme	84
PRONOSTIC	86	

A. Facteurs pronostiques cliniques.....	87
B. Facteurs pronostiques biologiques	87
C. Scores de gravité.....	87
1. Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD).....	88
2. Six Signs Atopic Dermatitis (Sassad)	88
3. Eczema Area and Severity Index (EASI).....	88
4. Nottingham Eczema Severity Score (NESS).....	89
5. Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis Score (Osaad).....	89

COMPLICATION 90

A. Complications infectieuses	91
1. Complications bactériennes	91
2. Complications virales	93
a. Herpes simplex virus.....	93
b. Virus varicelle-zona.....	94
c. Virus du papillome humain.....	95
d. Poxvirus	95
3. Complications fongique : rôle des Malassezias.....	95
B. Retard de croissance	97
C. Complications ophtalmologiques.....	97
D. Dermite de contact.....	97

PRISE EN CHARGE 98

A. TRAITEMENT DES POUSSEES	99
1. TRAITEMENTS LOCAUX	99
a. Les émollients	99
b. Les dermocorticoïdes	100
i. Molécules disponibles	100
i. Mécanisme d'action	102
ii. Effets secondaire	102
ii. Choix du dermocorticoïde	105
iii. Utilisation	106
iv. Précautions d'emploi	107
c. Les immunosuppresseurs topiques	107
i. Molécules disponibles	107
ii. Mécanisme d'action	107
iii. Effets secondaires	108

iv.	Utilisation	109
v.	Comparaison aux dermocorticoïdes	109
d.	Les antibiotiques locaux et les antiseptiques	110
2.	TRAITEMENTS GENERAUX	110
a.	Les anti-histaminiques	110
b.	Les antibiotiques systémiques	111
3.	TRAITEMENT DES FORMES SEVERES	111
a.	La photothérapie	111
b.	Les immunosuppresseurs généraux	111
i.	La ciclosporine	111
ii.	Le méthotrexate	112
iii.	L'azathioprine	112
iv.	Le mycophénolate mofétil	112
v.	L'interféron gamma	113
vi.	Les immunoglobulines polyvalentes	113
c.	La corticothérapie générale	113
B.	MESURES ADJUVANTES	113
1.	Les Emollients	113
2.	Les mesures d'hygiène et vestimentaires	114
3.	Les Mesures préventives	114
a.	Prévention aeroallergénique	114
b.	Prévention d'ordre diététique	115
4.	La supplémentation alimentaire	116
5.	Les Probiotiques	116
6.	Les Cures thermales	117
7.	La psychothérapie	118
8.	Les médecines alternatives	118
a.	L'homéopathie	118
a.	La phytothérapie	120
b.	Les herbes chinoises	120
c.	L'acupuncture	120
	CONCLUSION	121
	RESUMES	125
	RESUME	126
	ABSTRACT	127

المُلخَص	128
----------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	129
---------------------	-----



INTRODUCTION

La dermatite atopique ou eczéma atopique est une maladie cutanée inflammatoire, qui touche préférentiellement le nourrisson.

- Le mot dermatite regroupe des aspects sémiologique divers qui ont un trait histologiquement commun : une atteinte épidermique prédominante avec un afflux de lymphocytes T et un oedème intercellulaire réalisant des vésicules microscopiques.
- La notion d'atopie désigne une hypersensibilité aux substances présents dans l'environnement
- L'augmentation de la prévalence de la DA dans la population à niveau de vie élevée a été relié à la diminution de l'exposition aux agents infectieux.
- La DA résulte d'une interaction complexe entre une barrière épidermique dysfonctionnelle, des anomalies de l'immunité innée, des facteurs environnementaux et une dérégulation de la réponse immunitaire acquise. Deux modèles principaux tentent d'expliquer la pathogenèse de la DA. Le premier incrimine la fonction défectueuse de la barrière épidermique alors que le second décrit la DA comme un trouble de la défense immunitaire avec comme acteurs principaux les cellules de Langerhans et les cellules T. Nous sommes persuadés que les deux modèles sont valables, car la barrière épidermique altérée est un terrain propice pour une dysfonction immune amplifiée.
- Le diagnostic de la DA est clinique et validé sur les critères de la United Kingdom Workind Party comme une dermatose prurigineuse, récidivantes, les examens para cliniques sont limités aux enquêtes allergologiques (tests et dosages sanguins) visant à identifier le ou les allergènes impliqués dans l'entretiens et l'exacerbation de la DA.
- La DA est une maladie chronique, pour laquelle il n'existe malheureusement aucun traitement curatif. La prise en charge de la DA reste dominée par la corticothérapie locale et les mesures

d'accompagnement qui tendent à préserver, sinon restaurer, la fonction barrière épidermique à ce niveau, le rôle des émollients est important.

- Une nouvelle classe thérapeutique, les immunosuppresseurs topiques, est proposée dans les formes rebelles avec des règles de prescriptions très encadrées. La corticothérapie générale n'est plus d'actualité dans la DA. Les traitements systémiques immunosuppresseurs sont réservés à quelques cas d'extrêmes sévérités.[1, 2, 3]



Histologie

A. Structure et histologie de la peau

Deux sortes de tissus constituent la peau [4] : tout d'abord l'épiderme, qui provient du feuillet embryonnaire superficiel (ectoderme) et donc de nature épithéliale. Ensuite le derme, auquel on rattache l'hypoderme, qui dérivent tous deux du feuillet embryonnaire moyen (mésoderme ou mésenchyme) et sont de nature conjonctive. Epiderme et derme s'articulent suivant une surface hérissée de saillies plus ou moins coniques qui constituent la jonction dermo-épidermique. Celle-ci est traversée par les annexes de l'épiderme, qui sont en grande partie situées dans le derme.

La peau est organisée en trois couches : épiderme, derme, hypoderme. Sa surface est de 1,5 à 2 mètres carrés pour une épaisseur de 0,5 à 4 mm et un poids de 3 kg. A la peau sont annexés les cheveux (100 à 150 000), les poils (1 à 5 millions de follicules pileux), les ongles, et les glandes sébacées et sudorales.

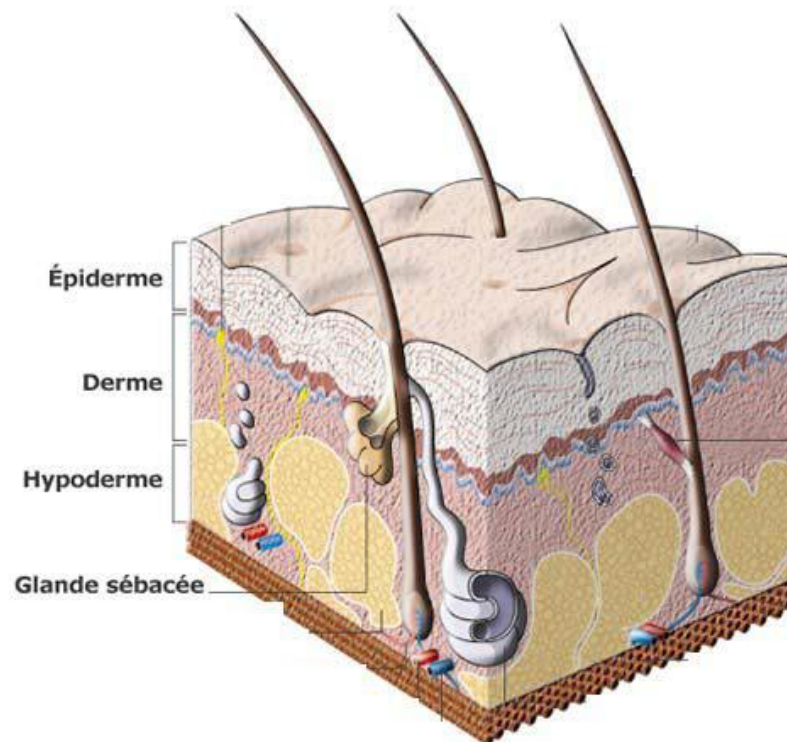


Figure 1 : couches de la peau

1. L'épiderme

Cette couche est le lieu de maturation progressive des kératinocytes produits par l'assise basale. Ils se transforment en couche cornée en 28 jours. Sa pigmentation est liée à la mélanine produite par les mélanocytes intercalés dans l'assise basale. Des cellules dendritiques mobiles (cellules de Langerhans de la couche suprabasale) sont impliquées dans les fonctions immunologiques de la peau (surveillance et présentation d'antigène). Des cellules de Merkel y sont annexées (fonction sensorielle présumée).

L'épiderme est un épithélium malpighien kératinisant : il est donc composé de plusieurs assises cellulaires qui prennent des aspects morphologiques différents au fur et à mesure de leur progression vers la surface et de leur maturation cornée, la kératinisation ne s'achevant normalement que dans la zone toute superficielle. Ces cellules épithéliales, parfois appelées kératinocytes, sont réparties en quatre couches nettement différenciées par leur structure histologique.

La couche basale, ou assise germinative ou génératrice, la plus profonde, n'est formée que d'une seule rangée de cellules dites basales. Celle-ci sont cylindriques, possèdent un gros noyau foncé et ont une disposition palissadique perpendiculaire à la surface dermique. Elles sont jointives, unies les unes aux autres ainsi qu'aux cellules malpighiennes sus-jacentes par de grêles ponts d'union peu visibles avec les colorations ordinaires.

Le corps muqueux de Malpighi, ou couche filamenteuse, comporte plusieurs assises de cellules plus ou moins polyédriques, disposées en mosaïque, qui tendent à s'aplatir et à devenir horizontales en même temps qu'elles se rapprochent de la surface et que leur noyau s'estompe.

Les cellules malpighiennes sont légèrement écartées les unes des autres et ménagent entre elles un mince espace intercellulaire traversé par des filaments appelés desmosomes ou ponts d'union. Ces ponts intercellulaires sont des expansions cytoplasmiques ou épines, d'où le nom de cellules épineuses attribuées aux cellules malpighiennes. Ils renferment des

tonofibrilles (faisceaux de tonofilaments) et amarrent les cellules entre elles, donnant ainsi au corps muqueux une remarquable cohésion.

La couche granuleuse comprend une à quatre rangées de cellules aplaties, dont le noyau est entouré de grains noirs, dits grains de kératohyaline, qui donnent aux cellules granuleuses leur teinte très foncée. Cette couche fait défaut sur les muqueuses. Elle disparaît habituellement dans les zones où la maturation cornée de la peau est viciée (parakératose).

Des cellules claires, translucides, remplies d'une substance nommée éléidine, se voient au-dessus de la couche granuleuse sur l'épiderme palmaire et plantaire : c'est la classique couche claire ou stratum lucidum.

La couche cornée est celle dont l'épaisseur varie le plus suivant les régions. Elle est particulièrement épaisse aux paumes et aux plantes. Elle est formée de cellules éosinophiles et homogènes qui ont subi une maturation cornée complète, comme en témoigne la disparition de leur noyau. Ces cellules sont plus ou moins tassées les unes contre les autres, formant des lamelles superposées, desséchées, qui perdent ensuite leur cohésion et s'exfolient.

Aux paumes et aux plantes, ces cellules cornées restent distinctes les unes des autres et forment une couche très épaisse (kératinisation selon le type A de Zander). Sur presque tout le tégument elles fusionnent en une masse d'épaisseur réduite.

2. La jonction dermo-épidermique

Elle forme une ligne ondulante de crêtes correspondant à des « papilles » dermiques. La zone basale qui sépare l'épiderme du derme est constituée de plusieurs couches : membrane basale liée à l'épiderme par les hémidesmosomes, lamina lucida (translucide aux électrons) et lamina densa (dense aux électrons) avec un réseau de fibres d'ancrage et de fibrilles qui permettent la connexion de l'ensemble de ces structures au derme et assure la cohésion et la résistance de la peau aux traumatismes de friction.

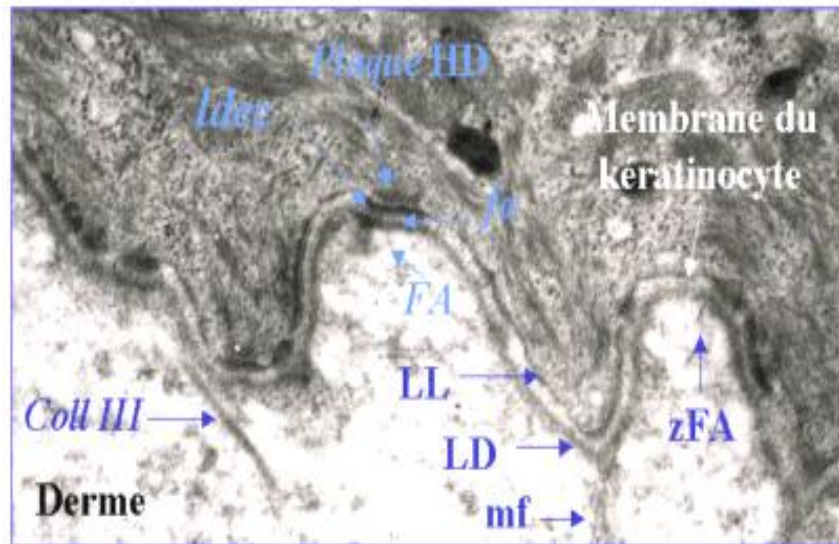


Figure 2: la jonction dermo-épidermique

3. Le derme

Il est composé de fibres, surtout collagènes, enrobées dans une substance fondamentale amorphe. Les cellules, d'origine dermique ou sanguine, sont normalement peu nombreuses et clairsemées. Les annexes de la peau sont situées à l'intérieur du derme dans lequel cheminent également des vaisseaux et des nerfs. On distingue assez schématiquement :

- Un derme superficiel ou derme papillaire ou corps papillaire, dont les papilles coniques, en doigts de gant, alternent avec les bourgeons, ou crêtes, ou prolongements interpapillaires de l'épiderme. De texture assez lâche, il est relativement riche en cellules.
- Un derme moyen ; ou chorion, plus dense, avec un feutrage de faisceaux collagènes à direction oblique ou horizontale.
- Un derme profond, composé de gros trousseaux collagènes horizontaux pénétrant dans le tissu graisseux de l'hypoderme.

La charpente du derme est formée de trois sortes de fibres intriquées entre elles et engrainées par la substance fondamentale : les fibres collagènes sont de beaucoup les plus

nombreuses et représentent la plus grande partie du tissu conjonctif dermique. Agencées en faisceaux qui forment des bandes onduleuses, allongées en tous sens et entrecroisées, elles sont constituées de fibrilles. On a également les fibres élastiques, qui sont minces, sinueuses, plus ou moins anastomosées en réseau et irrégulièrement disposées sur toute la hauteur du derme. Les fibres réticuliniques forment un réseau qui se tasse à la superficie du derme et autour des vaisseaux. Enfin, la substance fondamentale entoure les fibres et les cellules, en remplissant les intervalles laissés libres entre elles.

Les cellules, disséminées dans le derme, mais en nombre restreint, sont de deux types. Les unes se forment *in situ* et sont des cellules conjonctives dermiques : fibroblastes ou cellules conjonctives fixes, histocytes qui sont des cellules mobiles possédant un pouvoir phagocytaire. Les autres sont des cellules d'origine sanguine : lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou parfois éosinophiles, plasmocytes. Ces cellules, qui sont en très petit nombre à l'état normal, prolifèrent dans les inflammations chroniques ou aiguës.

4. L'hypoderme

C'est un tissu graisseux situé entre le derme, auquel il fait suite sans limites précises, et le tissu cellulaire sous-cutané. Il est cloisonné par des travées conjonctivo-élastiques qui délimitent des lobules remplis de cellules adipeuses.

5. Les annexes épidermiques

Les glandes sudoripares, les glandes sébacées et les phanères (poils et ongles) sont les annexes de l'épiderme dont elles dérivent embryologiquement mais qui sont logées en grande partie dans le derme et l'hypoderme. Les glandes sudorales, ou glandes de la sueur, sont de deux types qui correspondent à une origine, des localisations et des fonctions différentes.

Les glandes eccrines, de beaucoup les plus nombreuses, se trouvent sur l'ensemble du tégument et sont particulièrement abondantes aux paumes et aux plantes, aux aisselles, au front et à la poitrine. Ce sont des glandes en tubes, à lumière centrale assez réduite. Les glandes apocrines ou glandes de Schiefferdecker, anatomiquement et embryologiquement

liées aux glandes sébacées et aux poils, ne s'observent normalement que dans les régions ano-génito-périnéale, inguinale, axillaire et mamelonnaire. Elles diffèrent des glandes eccrines par le plus grand diamètre de leur lumière et le caractère éosinophile de leur assise bordante qui est formée de cellules de taille et de forme inégales.

Les glandes sébacées, habituellement annexées aux poils (appareil pilo-sébacé), se développent surtout après la puberté et sont particulièrement abondantes au visage (nez et joues). Il n'en existe ni aux paumes ni aux plantes. Elles sont plus superficielles que les glandes sudorales et siègent dans le derme moyen.

Les glandes de Meibomius de la paupière représentent une variété spéciale de glandes sébacées. Elles n'ont aucun rapport avec les cils.

Les poils, implantés dans une cavité appelée follicule, sont de taille variable (duvet, poil, cheveu), et s'enfoncent selon une direction assez oblique dans le derme, voire jusque dans l'hypoderme lorsqu'ils sont volumineux : on a le follicule, auquel sont annexés une ou plusieurs glandes sébacées et un muscle arrecteur qui n'est qu'une invagination de l'épiderme refoulé dans la profondeur par le poil. Il est donc constitué par des cellules malpighiennes, homologues de celles de l'épiderme. Ensuite on a la racine, qui est la partie profonde du poil, adhérente au follicule, qui s'étend du pôle inférieur de celui-ci à l'abouchement de la glande sébacée. La tige est la partie flottante du poil : celui-ci perd, en effet, peu à peu ses gaines, en même temps que la moelle s'efface et que les cellules de l'écorce se kératinisent. Dans sa partie libre, émergeant à la surface de la peau, le poil n'est plus formé que de cellules kératinisées anucléées : c'est une kératine dure, semblable à celle de l'ongle, qui s'oppose à la kératine molle épidermique. Un muscle arrecteur est annexé au follicule pileux. Composé de un ou de plusieurs faisceaux de muscles lisses, il forme un ruban étroit et bien limité, obliquement tendu du corps papillaire au poil sur lequel il s'insère du côté où le follicule pileux fait un angle obtus avec l'épiderme.

Les ongles comprennent une racine dite zone génératrice, et un corps ou limbe corné qu'unit une zone blanchâtre, la lunule. La racine est logée dans un profond repli épidermique ou matrice. Le limbe corné, constitué par de la kératine dure, repose sur le lit

de l'ongle qui est formé, comme la matrice, d'un épithélium malpighien dépourvu de couche granuleuse.

6. Vaisseaux et nerfs

Les vaisseaux sanguins sont abondants dans le derme et dans l'hypoderme, mais ils ne pénètrent pas l'épiderme. Ils sont de faible calibre, ne prenant une relative importance que dans l'hypoderme. Ce sont des artères, reconnaissables à leur lumière arrondie et à leur paroi musculaire bordée par une limitante élastique interne, des veines, à lumière plus allongée et à paroi moins épaisse, et surtout des capillaires, de beaucoup les plus nombreux, dont la paroi est réduite à un simple endothélium, entouré de quelques cellules périthéliales et parfois de péricytes contractiles.

Le réseau lymphatique est constitué par la fusion d'innombrables fentes lymphatiques qui se trouvent entre les cellules malpighiennes et entre les faisceaux conjonctifs dermiques. Les vaisseaux eux-mêmes sont rares et n'existent pas dans l'épiderme. Leur paroi n'est composée que d'un endothélium peu différent de celui des capillaires sanguins.

Le système nerveux cutané comprend, d'une part des nerfs cérébro-spinaux, centripètes et sensitifs, qui assurent les fonctions sensorielles de la peau, et d'autre part des filets sympathiques, centrifuges, qui sont surtout vaso-moteurs et sécrétoires. Les nerfs sont composés de plusieurs fibres nerveuses dont chacune est formée par un cylindraxe revêtu d'une gaine de Schwann et, pour les fibres cérébro-spinales, d'une gaine de myéline (lipidique) située entre les deux. Ils accompagnent en général les vaisseaux. Ils se ramifient dans la zone de jonction dermo-épidermique, autour des glandes sudoripares et des muscles arrecteurs, ou au niveau des corpuscules tactiles.

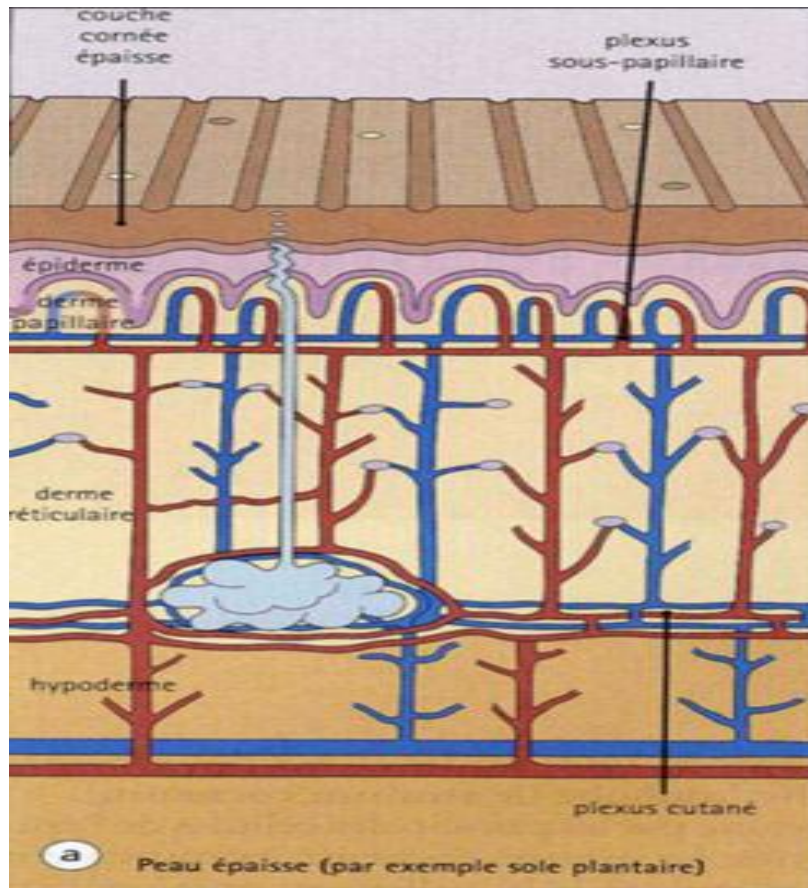


Figure 3 : vascularisation et innervation du derme et hypoderme

7. Système pigmentaire ou mélanogène

Dans l'étude de l'histologie normale de la peau, seul le pigment mélanique est intéressant. Les autres pigments, et avant tout ceux qui sont d'origine sanguine, ont un intérêt d'ordre presque exclusivement pathologique. Depuis Masson, la plupart des auteurs admettent l'origine nerveuse (neuro-ectodermique) du système mélanogène.

Le pigment mélanique ou mélanine prend sur les coupes histologiques une teinte qui va du jaune chamois au brun plus ou moins foncé. Les techniques d'imprégnation argentique le montrent avec plus de netteté, et décèlent sa présence aussi bien dans les cellules qui l'élaborent (mélanocytes ou mélanoblastes) que dans les éléments qui s'en sont chargés par macrographie (histiocytes mélanophages). Les éléments-mélano-formateurs se trouvent dans l'épiderme, dont ils parsèment la couche basale, et dans les bulbes pileux : ce

sont les « cellules claires » de Masson. Dans les peaux très pigmentées, il y a augmentation du nombre des cellules mélano-formatrices et de la quantité de pigment. Celui-ci se voit alors non seulement dans les cellules de la basale et du corps muqueux, et parfois jusque dans la couche cornée, mais également dans le derme où il se trouve soit réparti en mottes extra-cellulaires, soit capté par des macrophages (mélanophages).

B. Physiologie de la peau

1. Les fonctions de la peau

La peau a une fonction principale de barrière. Hewitt [5] a défini trois types de barrières que constitue cette peau : tout d'abord, une barrière résistante et imperméable, ensuite une barrière auto-réparatrice et enfin une barrière anti-microbienne.

❖ La peau, barrière résistante et imperméable

Tout d'abord, la couche cornée est imperméable : l'épiderme protège le derme qui est mécaniquement résistant mais hydrophile. La couche superficielle de l'épiderme, appelée couche cornée, est constituée de cellules mortes. Ces cellules sont bourrées de kératine et possèdent une enveloppe cornifiée formée de protéines associées sous l'action d'une transglutaminase spécifique. De plus, les lipides forment une sorte de «mortier gras» autour des cellules ce qui assure l'imperméabilité cutanée, rendant la peau «waterproof». Cependant, même si cette barrière empêche l'eau extérieure d'inonder l'organisme, elle laisse pénétrer de nombreuses molécules. La couche cornée est également résistante aux agressions chimiques, au froid et au chaud, à la friction.

Enfin, elle est extensible, ce qui permet de résister aux étirements, dépressions et frottements auxquels elle est soumise en permanence.

❖ La peau, barrière auto réparatrice

La cicatrisation est une réponse du revêtement cutané à toute atteinte à son intégrité. C'est un système de défense qui passe par une dédifférenciation cellulaire. Un traumatisme

purement épidermique (abrasion, griffure, brûlure du premier ou deuxième degré) entraîne l'activation d'une protéase et la libération de substances qui attirent les cellules de l'inflammation et augmentent les mitoses de la couche basale. La migration et la division des cellules épidermiques permettent de reconstituer la plaie.

❖ **La peau barrière antimicrobienne**

La peau est d'abord une barrière cutanée : elle est infranchissable pour l'ensemble des bactéries grâce à sa couche cornée, un effet antimicrobien étant induit notamment par la desquamation qui élimine en permanence les bactéries adhérentes, le PH acide de la peau, le film hydrolipidique de surface et la flore résidante de la peau. Ensuite elle constitue un organe doué de propriétés immunologiques propres qui lui permettent de protéger l'individu des agressions extérieures, en particulier infectieuses, mais aussi de le défendre contre les proliférations tumorales.

La peau permet enfin la régulation des échanges thermiques, et constitue un réservoir de graisse avec des métabolismes propres (vitamines D, élimination ou absorption de substances diverses). Elle constitue une enveloppe essentielle pour la vie de relations, à la fois organe sensoriel interactif du toucher et emblème visible du corps : toute altération bénigne ou grave est susceptible de retentir sur la qualité de vie au-delà de la gravité même de l'affection.

2. Particularités biochimiques de la peau de l'enfant

La dermato-allergo-pédiatrie a été délaissée au cours du 20^{ième} siècle. Les diagnostics étiologiques des dermatoses comme l'eczéma, les éruptions maculo-puruleuses, l'urticaire, le rôle des allergènes de contact, des aliments ou des médicaments de ces pathologies sont toujours difficiles à définir. Le congrès à Paris en 2000 s'est efforcé de répondre à toutes ces questions. Tout d'abord, on y aborde les caractéristiques biochimiques de la peau de l'enfant et ensuite les particularités de la barrière cutanée [6] .

Tout d'abord, la peau de l'enfant né à terme présente des caractéristiques biochimiques proches de celles de l'adulte : il n'y a pas de différence significative entre

l'adulte et l'enfant. L'enfant né à terme a un épiderme bien développé et normal qui possède d'excellentes propriétés de barrière. Cette constatation est aujourd'hui unanime et ces propriétés sont conservées tout au long de l'existence. Ce n'est pas le cas de l'enfant prématuré dont la peau est beaucoup plus perméable.

En ce qui concerne la barrière cutanée, l'absorption percutanée est un phénomène complexe qui correspond au passage d'une substance chimique à travers les structures cutanées de l'extérieur de l'organisme jusqu'au sang. Elle se divise en deux étapes : la première est la diffusion de la substance à travers les différentes assises de la peau : couche cornée, épiderme et derme. La deuxième est la phase de résorption durant laquelle la substance diffuse du liquide extracellulaire dermique à travers la paroi des vaisseaux qui assurent la micro-circulation dermique. La formation de la couche cornée est presque terminée trois semaines avant la naissance. Ainsi, sa morphologie est considérée identique chez l'enfant et chez l'adulte. Néanmoins, les propriétés biochimiques et surtout les capacités métaboliques sont différentes, la maturité des systèmes enzymatiques n'est atteinte qu'à 6-12 mois. Ce qui explique pourquoi il existe des variations, c'est-à-dire des réactions différentes observées entre la peau de l'enfant et celle de l'adulte lors de l'application d'une substance identique. De plus, il faut tenir compte du rapport surface/volume. Chez l'enfant, le volume corporel par cm² d'eau est plus faible ce qui conduit à des concentrations systémiques des substances relativement plus importantes chez l'enfant.

C. Le système immunitaire cutané du jeune enfant

Bosset et ses collaborateurs [7] abordent les caractéristiques du système immunitaire cutané en particulier chez le nourrisson. Le système immunitaire se développe pendant la vie fœtale. A la naissance, l'immunité spécifique humorale et cellulaire, ainsi que l'immunité non spécifique, sont en place et vont pouvoir faire face aux multiples contacts antigéniques avec les micro-organismes et les antigènes de l'environnement. Les premiers

mois de la vie sont critiques pour la mise en place des deux grandes fonctions de l'immunité : l'induction de réponse immunitaire vis-à-vis des pathogènes, et la tolérance vis-à-vis des antigènes de l'environnement. Un système immunitaire normal doit être capable de faire la différence entre les antigènes infectieux-tumoraux et les antigènes de l'environnement, antigène du soi. En fait, les premiers doivent entraîner des effecteurs capables de détruire les micro-organismes, les cellules infectées et les cellules cancéreuses. A l'inverse, les antigènes de notre environnement naturel, comme les antigènes respirés, ingérés ou de contact avec la peau, ne doivent pas induire de réponse immunitaire effectrice mais une réponse « tolérogène ». Cet intérêt pour le système immunitaire du nourrisson et de l'enfant permet de mieux comprendre les mécanismes par lesquels la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes de l'environnement va être la cause de maladies allergiques.

En ce qui concerne le nourrisson, le répertoire des lymphocytes B et T se constitue pendant la vie fœtale. Cependant, c'est un système immunitaire naïf puisque qu'avant la naissance, il n'a pas été encore en contact avec les agents infectieux ou les antigènes de l'environnement. A partir de la naissance, l'exposition aux antigènes va construire et façonner un système immunitaire propre à chaque individu puisque c'est l'interaction entre le monde antigénique et les lymphocytes qui aboutit au développement d'une immunité effectrice, protectrice et tolérogène.



Historique



En 1859, Ernest Bazin était le premier à décrire la dermatite atopique (DA) sous le nom d'eczéma arthritique.

En 1891, J. L. Brocq et Lucien Jacquet observent que le symptôme prédominant de ces prurigos chroniques était une démangeaison et que le système nerveux jouait par conséquent un rôle prédominant dans cette affection qu'ils proposèrent d'appeler : Neurodermite prurigineuse.

En 1892, Ernest Besnier insista sur la prédisposition familiale de cette dermatose et son association avec un asthme bronchique et un rhume des foins, et proposa de désigner cette entité distincte des autres eczémas prurigineux diathésique.

En 1909, J. Darrier dans son précis de dermatologie proposa de dénommer l'eczéma vrai ou diathésique « eczématose ».

En 1913, C. Rasch confirma l'entité eczéma-asthme-rhinite, précisant qu'il s'agissait souvent d'un enfant pâle, grassouillet et très agité et proposa le terme de prurigo de Besnier.

En 1923, Rost confirme les descriptions de Besnier et de Rasch et proposa de l'appeler la maladie « Früh-spat exudative eczematoides » (éruption eczématoides exudative tôt et tard).

En 1923, Coca immunologiste qui après un long entretien avec Sulzberger et Landsteiner sur la diathèse allergique proposa à Cooke le terme d'atopie, du grec (atopos).

En 1930, Sulzberger et Hul classèrent l'eczéma atopique en 3 phases correspondant à la petite enfance, à l'enfance et à l'âge adulte.

En 1933, Sulzberger et Wise proposaient de remplacer le terme de neurodermite disséminée et d'eczéma atopique, par celui de dermatite atopique.

Cette dénomination ne plaisait pas à tous car elle ne faisait pas ressortir le profil psychologique, cause principale de la maladie. En 1951, Kochs proposa le terme d'eczéma constitutionnel. En 1959, Shnyder celui de neurodermite constitutionnelle. Cependant, c'est celui de dermatite atopique qui a prévalu par la suite.



Epidémiologie

Toutes les données de la littérature ont montré que la prévalence de la DA varie selon l'origine géographique, l'ethnie et le niveau d'urbanisation.

A. PRÉVALENCE ET INCIDENCE :

La fréquence de la DA a doublé, voire triplé en 30 ans. La DA toucherait 10% à 25% des enfants contre 5% à 10% dans les années 1960.[8]

L'étude internationale study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC) réalisée en 1999 par questionnaire estimait sa prévalence en France à 8,8% chez les enfants de 6 à 7 ans et 10% dans la tranche d'âge de 13 à 14 ans. Au Danemark, l'incidence cumulative de la DA à l'âge de 7 ans était de 19,6%.[9]

Au Japon, en 2005, sa prévalence chez les enfants d'âge scolaire entre 6 et 7 ans est de 15,4%. Dans la tranche d'âge de 7 à 15 ans, une étude récente réalisée en Turquie estime sa prévalence à 4,9%[10]. Chez les enfants iraniens de 6-7 ans, elle est de 0,8% à Téhéran et de 1,3% à Rasht selon la même étude.[11]

Selon une étude menée en Ethiopie, la prévalence de la DA était de 1,2%. A Hong Kong, la prévalence de la DA est de 5,6%. En Tunisie, selon une étude multicentrique menée entre 1996 et 2000, l'incidence annuelle de la DA était estimée à 0,52%. [12]

Ainsi on remarque que la DA est plus fréquente dans les pays développés. Cependant, les enfants issus de pays en voie de développement qui migrent vers les pays développés peuvent devenir plus vulnérables que la population d'origine.

Un travail récemment publié a montré que chez les enfants Maghrébins vivant au Maghreb, l'incidence est inférieure à 1%, alors qu'elle passe à 12%-15% chez les enfants nés en France d'origine maghrébine, chiffre identique à ceux de la population française.[13]

B. FACTEURS PREDISPOSANTS

1. Age de début :

Le plus souvent, la DA débute précocement dans l'enfance et particulièrement pendant la première année de vie. Selon une étude anglaise, l'âge de début serait avant 6 mois dans 47,5% des cas et avant 1 an dans 69% des cas [14] avec un âge moyens de 6 mois. La DA commence au cours des six premiers mois de la vie dans 45% des cas, la première année dans 60% des cas et avant l'âge de 5 ans pour au moins 85% des enfants atteints [14]. Dans une cohorte finlandaise de 3029 enfant nés en 1994, le diagnostic de la DA était fait entre 6 et 24 mois dans 49% des cas [15]. Dans une étude sur 6877 enfants, Williams avait noté un début de la DA pendant la première année de vie chez 35% des patients, tandis que 54% des patients avaient un début de DA entre l'âge de 1 et 7 ans et 11% après l'âge de 7 ans. [16]

2. Le terrain familial

Deux tiers des patients atteints de DA ont un parent atteint au premier degré de DA, d'asthme ou de rhinite allergique. Les patients atteints de DA ont 50% de leurs enfants atteints, et jusqu'à 80% si les deux parents sont atteints. Le mode de transmission de l'atopie est inconnu, mais probablement polygénique. De nombreux gènes ont été étudiés dans l'eczéma atopique, mais aucun ne semble prédominant. Il est évident que c'est une maladie génétique complexe [17, 18].

3. Le sexe

Il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe [17].

4. Les facteurs climatiques et géographiques

La prévalence de la DA est plus forte dans les zones urbaines, dans les régions fortement polluées ainsi que sous les climats froids et tempérés .

5. Le niveau socio-économique

La prévalence de la DA aurait tendance à augmenter avec le niveau socio-économique, touchant plus volontiers les classes favorisées. Cela est lié à la différence de mode de vie, ainsi qu'à une utilisation plus importante de cosmétiques, en particulier de savons .

6. Le stress

Le stress est un facteur aggravant voire déclenchant de la DA .



Étiopathogénie

La DA s'accompagne du développement d'une réponse immunitaire inflammatoire privilégiant des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE vis-à-vis d'antigènes de l'environnement extérieur, domestique ou alimentaire survenant sur un terrain génétique prédisposant qui s'accompagne d'anomalies de la barrière cutanée.

Trois facteurs physiopathologiques président à la DA: des facteurs immunologiques , génétiques, et des anomalies de la barrière cutanée.

A. Bases immunologiques

1. Dermatite atopique allergique et non allergique

Il existe deux formes de DA [19, 20] qui sont définies sur l'existence ou non d'une élévation des IgE sériques (totales ou spécifiques) et de tests cutanés positifs aux pneumallergènes. La prédominance initiale de lymphocytes Th2 dans les lésions cutanées d'eczéma est comparable dans les deux formes .

a. Dermatite atopique allergique :

La DA dite «allergique» ou extrinsèque, dépendante de l'environnement concerne selon les études 55 à 84p.100 des patients [21]. Le phénotype «DA allergique» associe une élévation des IgE sériques (synthétisés sous la dépendance de l'IL-4 et de l'IL-13) et la positivité de tests cutanés aux pneumallergènes. En dehors des IgE, les autres Ig sont à un taux normal, à l'exception des IgG4 (synthèse également sous la dépendance de l'IL-4), parfois élevées en particulier chez des enfants chez lesquels sont associés DA allergique et asthme [22]. La positivité des tests cutanés explique que les poussées de DA allergique sont rythmées par l'exposition aux allergènes contre lesquels les patients sont sensibilisés. Le principal paradoxe dans la DA allergique est d'intégrer l'élévation des IgE et les manifestations de type hypersensibilité immédiate (immunité humorale) à la notion d'HSR de contact médiée par des lymphocytes T. Les IgE jouent pourtant un rôle pathogénique fondamental dans le développement de la réaction d'HSR dans la DA extrinsèque comme le montre par exemple l'application cutanée de l'antigène DerP1 (acarien) capable d'entraîner

une lésion de DA en 48 heures chez des patients atopiques, si et seulement si leur taux sérique d'IgE spécifique contre Derp1 est augmenté [23]. Ce phénomène «d'HSR dépendante des IgE» s'explique par la présence de récepteurs de forte affinité aux IgE (FcεRI) en surface des CPA, et qui sont capables de fixer les IgE spécifiques d'allergènes par leur fragment Fc. La capture d'un antigène multivalent par les IgE tapissant la surface de la CPA conduit au pontage des récepteurs et à l'activation de la CPA qui internalise alors l'antigène, puis l'apprête et le présente aux effecteurs du système immunitaire. Dans la DA allergique, les IgE peuvent par ailleurs également générer des réactions de type immédiat (urticaire, érythème vasomoteur) via l'activation des mastocytes cutanés. Enfin, le rôle pathologique des IgE dans l'expression clinique de la DA est également suggéré par l'intensité des manifestations cutanées de DA observées dans plusieurs pathologies à déterminisme génétique incluant une forte élévation des IgE sériques (syndrome de Netherton, syndrome de Buckley) [24].

b. Dermatite atopique non allergique

la DA intrinsèque ou non allergique dite «atopiforme» : ne comporte pas d'hyperIgE. Les patients n'ont pas d'asthme, de rhinite et/ou conjonctivite associés à l'eczéma. Les prick tests et les atopy patch tests sont négatifs. C'est la forme de DA la moins bien connue sur le plan physiopathologique alors qu'elle représente près de la moitié des DA de l'enfant et de l'adulte.

Plusieurs hypothèses pathogéniques sont possibles :

- **Dermatite atopique par HSR aux allergènes non mis en évidence par les atopy patch tests** : ces patients ont en fait une DA extrinsèque non diagnostiquée ;
- **Dermatite atopique auto-immune** : les patients seraient immunisés vis-à-vis d'auto-antigènes épidermiques. Un certain nombre d'auto-anticorps sont en effet détectés chez ces patients. Les travaux en cours devront caractériser les lymphocytes T spécifiques de ces auto-antigènes ;

- **Dermatite atopique auto-inflammatoire:** il est aussi possible que l'immunité innée seule soit à l'origine des lésions d'eczéma. Les cellules NK, NKT ou une activation chronique de l'épiderme producteur de cytokines et chimiokines permettant le recrutement des éosinophiles pourraient être en cause. Les agents infectieux seraient des facteurs activateurs.

Le sex ratio est, pour certains auteurs, en faveur d'une prédominance féminine dans la DA intrinsèque [25,26,27], ce qui fait discuter l'influence de facteurs hormonaux, par ailleurs non démontrés dans la littérature.

2. Pénétration des allergènes de l'environnement

a. La voie de sensibilisation épicutanée

La pénétration des allergènes au niveau cutané est favorisée par les anomalies de la barrière qui caractérisent les patients atopiques [26]. La peau atopique est sèche (xérose) et il manque le film hydrolipidique naturel protecteur qui limiterait le contact direct des molécules de l'environnement avec la couche cornée. Des anomalies de cohésion des cellules cornées majorent ce déficit de la barrière cutanée. Le prurit de l'eczéma atopique en dehors des poussées d'eczéma est lié à la xérose cutanée et aboutit à la pénétration des molécules en contact direct avec la peau. Les allergènes peuvent alors être pris en charge par les cellules dendritiques. Il est donc logique de penser que la pénétration des allergènes à travers l'épiderme puisse suffire à générer une sensibilisation lors des premiers contacts, puis des lésions d'eczéma lors des contacts ultérieurs.

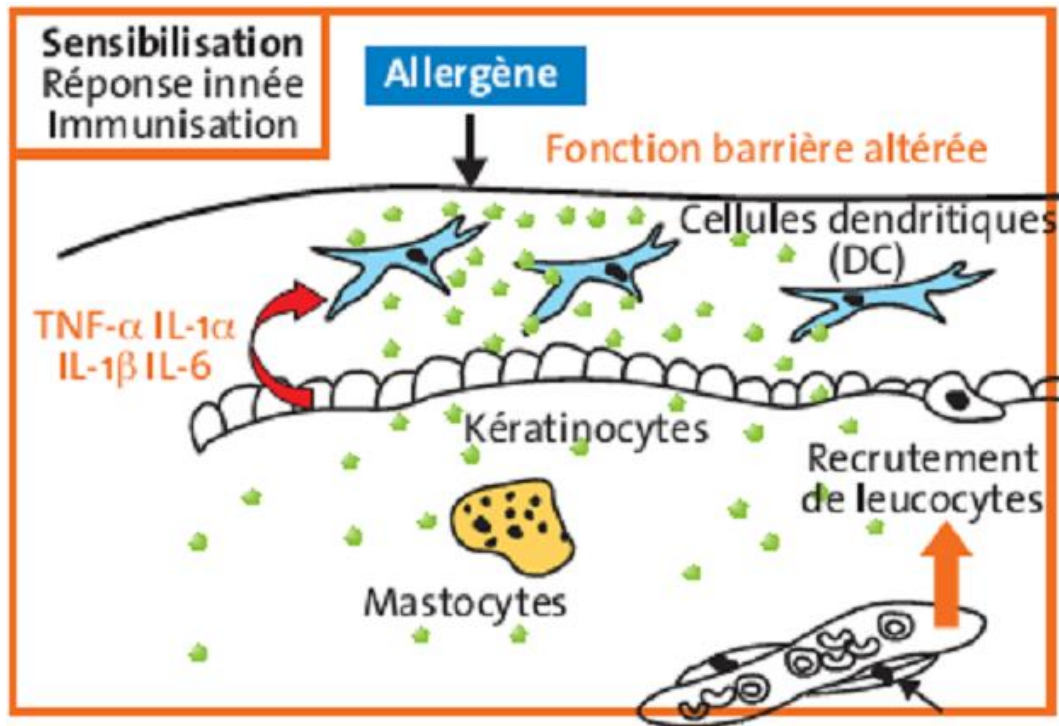


Figure 4 : Pénétration de l'allergène par voie cutané

La pénétration des allergènes est favorisée par les propriétés enzymatiques de la plupart d'entre eux [27]. Les allergènes les plus étudiés sont ceux de la poussière de maison (*Dermatophagoides pteronyssinus*) (DerP). Ce sont des serine protéases dont les cibles moléculaires sont les occludines, protéines transmembranaires des jonctions serrées assurant l'adhésion des cellules épithéliales .

Dans un modèle de souris BALB/c (fond génétique entraînant une réponse Th2 prédominantes à l'antigène), Spergel et al. montrent que la sensibilisation épicutanée d'animaux naïfs par l'ovalbumine entraîne la synthèse d'IgE et de cellules T spécifiques de la protéine, conduisant au développement de lésions de DA [28]. L'administration ultérieure d'ovalbumine par voie bronchique déclenche également une crise d'asthme chez les souris. Ainsi, la voie de sensibilisation épicutanée semble suffisante pour permettre le développement de la diathèse atopique, du moins chez l'animal.

b. La voie de sensibilisation bronchique

La pénétration des pneumallergènes par voie bronchique pourrait entraîner une sensibilisation conduisant soit à l'émergence d'une DA, soit au déclenchement des poussées. Tupker et al. montrent en effet, dans un essai randomisé en double aveugle, que l'inhalation d'allergènes Derp chez des patients porteurs d'une DA allergique associé à l'asthme peut aggraver des lésions de DA pré-existantes et provoquer une poussée de DA sur des zones cutanées non inflammatoires avant l'inhalation [29].

c. La voie de sensibilisation digestive

Les hypothèses d'une perméabilité intestinale intrinsèquement accrue aux allergènes alimentaires ou un défaut de régulation conduisant à une rupture de tolérance par voie orale ne sont pas démontrées. Les résultats du groupe de Leung, menée sur des lymphocytes T d'enfants atopiques déclenchant des poussées d'eczéma après absorption de lait, montrent l'expansion spécifique in vitro de clones T CLA+ en présence de caséine [30].

Il est possible de déclencher une DA (critères cliniques et biologiques) chez 30p.100 des souris C3H/HeJ sensibilisées par voie orale après réintroduction de l'allergène par la même voie [31]. La diète améliore le score clinique dans le modèle de DA spontané chez la souris NC/Nga [32]. Eigenmann a montré que les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) d'enfants porteurs de DA aggravée par le lait de vache surexpriment des intégrines ($\alpha 4\beta 7$) après stimulation in vitro par la β -lactoglobuline, permettant leur ecotaxie dans les organes lymphoïdes de l'intestin ou a lieu le premier contact avec les trophallergènes [33].

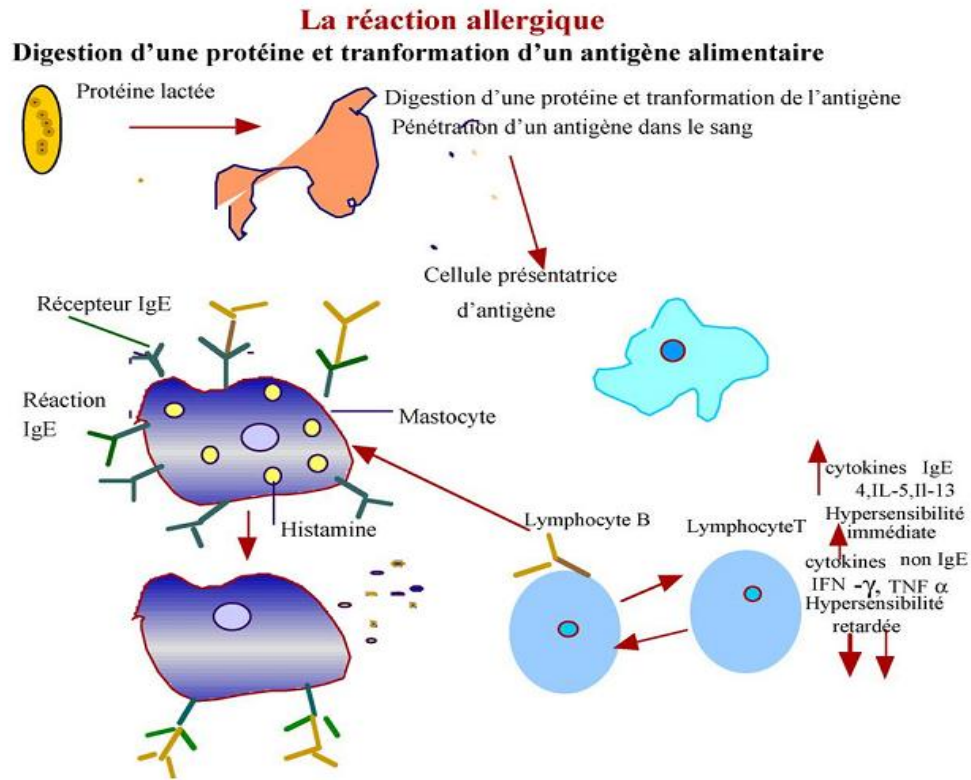


Figure 5 : Sensibilisation par voie digestive

Néanmoins, la plupart des manifestations cutanées associées à l'allergie alimentaire est de type urticarien (avec prick-tests positifs) ou anaphylactique. S'il est fréquemment observé que des enfants porteurs de DA puissent présenter des poussées déclenchées par des aliments, nous n'avons pas retrouvé d'arguments bibliographiques montrant l'imputabilité des trophallergènes dans le déclenchement de la DA à grande échelle.

3. Allergènes impliqués

De nombreux facteurs déclenchants sont responsables de poussées de DA [34].

a. Allergènes environnementaux (pneumoallergènes)

Les allergènes environnementaux (antigènes d'acariens, phanères de chat, pollens de graminées,...) sont considérés par beaucoup comme les principaux allergènes, puisqu'ils sont en contact permanent avec la peau. Même si une sensibilisation aux acariens est

souvent retrouvée au cours de la DA, aucune étude ne démontre l'intérêt des acaricides ou d'autres mesures de ménage dans la prévention de la DA. Concernant les poils d'animaux, les études ne permettent pas de conclure sur la responsabilité de la présence d'un animal à domicile dans la survenue de la DA chez l'enfant. En cas de DA, il est toutefois suggéré d'éviter l'acquisition d'animaux domestiques, en particulier les chats. Il est cependant difficile de définir avec certitude le rôle des antigènes inhalés dans la genèse de la DA ou dans le déclenchement des poussées [35,36].

b. Allergènes alimentaires (trophallergènes)

Près d'un cinquième des enfants avec DA présentent un diagnostic d'AA. L'œuf, le lait, les fruits à coques permettent d'identifier 90 % des cas. Les facteurs de risque associés à l'AA dans la DA sont un âge inférieur à 2 ans et une DA précoce débutant avant 3 mois. La sévérité de la DA semble aussi être un facteur associé à l'allergie alimentaire.

Chez les enfants présentant une DA modérée à sévère de façon précoce la recherche d'une allergie alimentaire associée devrait être réalisée plus.

c. Auto-allergènes

La chronicité des lésions de la DA pourrait être le résultat d'une auto-allergie, comme l'ont montré plusieurs travaux.

Parmi les nombreux auto-allergènes identifiés, Hom s2, un auto-antigène intracellulaire, a la capacité d'induire la synthèse d'interféron gamma par les cellules mononuclées des patients atopiques ou non. Cet interféron gamma pourrait entraîner l'apoptose des kératinocytes et la désintégration des cellules basales respiratoires. De plus, LEDGF/DSFS 70 (Lens epithelium— derived growth factor/dense fine speckles 70 kDa protein), facteur de transcription, est un antigène dont on a retrouvé des anticorps chez 30% de patients atteints de DA.[37,38]

d. Les agents infectieux :

Les virus herpès, varicelle ou vaccine déclenchent une maladie de Kaposi Juliusberg qui débute par une réactivation de l'eczéma avant que n'apparaissent les lésions vésiculeuses spécifiques. Le rôle du virus est difficile à analyser : il se situe entre cause et conséquence, la greffe virale paraissant être un marqueur de pronostic de dermatite atopique plus sévère avec un déficit d'immunité cellulaire plus profond.

Le staphylocoque doré est le micro-organisme prédominant de la DA chez 90% des patients y compris en peau saine quand sa représentation dans la flore à l'état normal n'est que de 5%. [39]

Cette prépondérance est expliquée par une augmentation d'adhérence des staphylocoques à des sites kératinocytaires d'adhésion démasqués par la xérose.

Le staphylocoque, par l'intermédiaire d'une toxine, peut avoir un effet pro-inflammatoire.

Des IgE antitoxine ont été mis en évidence chez 57% des atopiques. Ce taux d'IgE antitoxine semble corrélé avec la sévérité de la dermatite atopique.

Cependant, l'inflammation peut être induite par un effet direct lié aux propriétés de superantigène de sa toxine : en application cutanée, elle est capable de déclencher un eczéma de contact par un effet de superantigène. Elle peut aussi augmenter la réponse IgE vis-à-vis d'autres allergènes in vitro et peut activer les cellules TH2. [40]

Cela constitue un cercle vicieux: le grattage de la peau génère des lésions cutanées, qui seront colonisées par des bactéries déclenchent une infection.

Le streptocoque: En dehors de l'impétigo classique, il peut également déclencher des poussées d'eczéma.

Le molluscum contagiosum(poxvirus): est volontiers disséminé chez l'enfant atopique. Sa prévalence ne cesse d'augmenter ces dernières années avec un abaissement de l'âge concerné. La résolution spontanée peut durer plusieurs années. [41]

Pityrosporum orbiculare (Malassezia/PO) : Des arguments expérimentaux plaident en effet en faveur d'une hypersensibilité à PO au cours de certaines formes de DA : mise en évidence d'IgE anti PO, réactions inflammatoires cutanées après tests épicutanés au PO [43], synthèse in vitro d'IL-4 d'IL-5 et d'IgE par les cellules mononucléées de patients atopiques sensibilisés contre PO (RAST positifs) mises en présence d'extraits antigéniques de PO [42, 43].

e. Réactions croisées :

La possibilité de réactivité croisée entre les différents allergènes qu'ils soient alimentaires, aériens ou microbiens, rend la situation plus complexe.

Ainsi la possibilité d'allergie croisée entre pollens et fruits/légumes est bien démontrée. Certains patients sensibilisés au pollen de bouleau déclenchent une poussée de DA avec une réponse cellulaire T spécifique lors de l'ingestion d'aliments croisant avec ce pollen (carotte, céleri, noisette, pomme).

L'existence de réactions croisées entre certains aliments et pneumallergènes animaux est documentée: Syndrome œuf-oiseau, porc-chat... La réactivité croisée entre les aliments d'une même famille des légumineuses. Enfin l'existence de réactions croisées entre Pityrosporon et des levures type candida saccharomyces (levure de bière, de boulanger..) des moisissures de l'environnement mérite d'être soulignée.

4. Schéma physiopathologique

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions d'eczéma impliquent trois partenaires : l'antigène, les cellules présentatrices d'antigène du groupe des cellules dendritiques et les lymphocytes T (LT) spécifiques.

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

- une phase de sensibilisation qui survient (théoriquement) chez des sujets génétiquement prédisposés; les connaissances de cette phase découlent exclusivement des modèles animaux de DA [28, 44] et des données concernant la physiopathologie de la dermatite allergique de contact [45] ;
- une phase d'expression de l'eczéma qui survient chaque fois que le patient est en contact cutané avec l'allergène (les allergènes) auquel il est sensibilisé. Les connaissances sur cette phase découlent des modèles animaux ainsi que sur les études immunologiques et moléculaires réalisées sur le sang et la peau des patients.

L'expérience clinique et de nombreuses études démontrent que beaucoup de facteurs non immunologiques (psychologiques, physiques, chimiques, alimentaires) vont permettre ou non le développement des lésions d'eczéma chez un individu sensibilisé porteur d'une DA [47].

a. Phase de sensibilisation

Elle aboutit à la génération de LT spécifiques d'allergènes. Elle survient chez des individus prédisposés (terrain atopique génétiquement programmé), puisque les allergènes sont présents dans l'environnement habituel de tout individu. La sensibilisation s'effectue dans l'enfance. Les lésions d'eczéma de la DA nécessitent une présentation de peptides d'allergènes par des cellules dendritiques à des LT spécifiques au niveau des ganglions lymphatiques [47]. L'allergène pouvant pénétrer par voie respiratoire, digestive ou cutanée, la sensibilisation peut avoir lieu au niveau des ganglions lymphatiques drainant ces différents épithéliums de revêtement. Il est certain que l'inhalation ou l'ingestion d'allergènes peut induire des poussées de lésions d'eczéma dans la DA [48, 49]. Il est prouvé aussi que la peau est un site de prise en charge d'allergènes, comme le montre l'induction de lésions d'eczéma chez des patients atopiques par application de tests épicutanés aux aéro-allergènes [50, 51, 49]. Au niveau de la peau, la prise en charge de l'allergène est favorisée par la présence d'IgE spécifiques sur les cellules de Langerhans.

La question principale qui reste posée est de savoir si le nourrisson porteur de DA peut s'immuniser uniquement par pénétration d'allergènes au niveau cutané ou si les muqueuses sont indispensables à la mise en place de la sensibilisation. Malgré des débats passionnés [52], rien n'est encore formellement démontré.

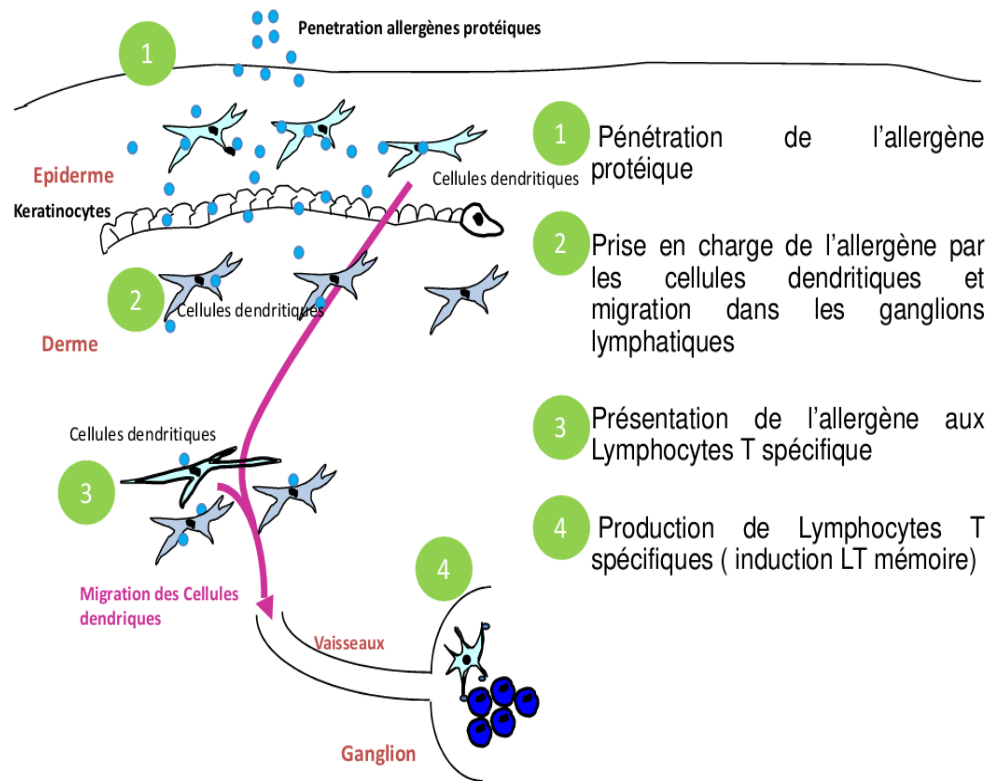


Figure 6 : Phase de Sensibilisation

i. Les cellules dendritiques atopiques expriment des récepteurs pour les IgE

Une particularité des cellules dendritiques des épithéliums de revêtement des patients atopiques est l'existence de récepteurs pour les IgE. Au niveau des cellules de Langerhans (CL) cutanées, trois types différents de molécules capables de fixer les Fc des IgE ont été décrits. Le récepteur de forte affinité, FcεRI, aussi présent sur les mastocytes et les basophiles, est celui doué des propriétés fonctionnelles les plus importantes [53].

Contrairement à ce qui avait été rapporté initialement, l'expression de récepteurs pour le Fc des IgE par les CL n'est pas spécifique de la DA. Il existe en effet, chez les atopiques respiratoires purs, des CL IgE +, dont le taux est fonction de la quantité d'IgE sériques. De même, des CL recouvertes d'IgE (et exprimant les FcεRI) sont retrouvées dans les lésions cutanées de patients non atopiques atteints de lupus érythémateux, psoriasis, mycosis fongoïde, eczéma de contact et ayant des taux d'IgE sériques élevés.

L'expression des récepteurs aux IgE n'est pas un phénomène stable, mais varie considérablement en fonction de l'environnement de la cellule. Leur expression faible en peau non lésionnelle augmente beaucoup en peau inflammatoire de DA ou d'autres dermatoses. L'expression la plus forte est retrouvée dans la peau lésionnelle de DA.

Ces observations suggèrent que des molécules produites par l'infiltrat inflammatoire modulent l'expression des FcR aux IgE. Parmi les cytokines lymphocytaires, l'IL-4 et l'IL-13, deux cytokines de type 2, impliquées dans la production des IgE spécifiques d'allergènes, sont en cause dans l'induction de leur expression.

ii. Prise en charge des allergènes par les cellules de Langerhans

Les allergènes qui pénètrent les couches superficielles de l'épiderme sont pris en charge (internalisés) par les cellules de Langerhans épidermiques. Cette internalisation serait facilitée par l'existence d'IgE spécifiques fixées à leurs récepteurs à la surface des CL. Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules d'IgE aboutissant à deux phénomènes: l'internalisation des allergènes (médiée par récepteur) et l'activation des CL, aboutissant à leur migration [47, 53].

L'activation des CL serait similaire à celle des mastocytes et basophiles qui suit le pontage des molécules d'IgE par fixation de l'allergène. Des travaux récents ont montré que le pontage des FcεRI était suivi de l'activation des protéines tyrosines kinases responsable d'une mobilisation calcique, témoin de l'activation cellulaire. Les CL ne contiennent pas d'histamine. L'activation induite par le pontage des FcεR aboutirait à la production de cytokines inflammatoires comme l'IL-1, IL-6, IL-8 ou TNF-α.

iii. Activation des lymphocytes T précurseurs spécifiques d'antigène

La prise en charge de l'allergène est suivie de sa dégradation en peptides dans les compartiments cellulaires associés aux voies de biosynthèse des molécules du CMH et par l'émigration des CL de l'épiderme ou des muqueuses vers les ganglions drainants où l'activation de LT spécifiques de peptides d'allergènes aurait lieu. Les LT mémoires quittent alors le ganglion et se retrouvent dans la circulation générale. La migration préférentielle dans les tissus cutanés serait liée à l'expression des antigènes CLA (cutaneous lymphocyte antigen) par les LT spécifiques autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques [54, 55].

b. PHASE D'EXPRESSION DE L'ECZÉMA

Une fois l'individu sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse, les contacts ultérieurs avec l'allergène en cause peuvent induire des lésions d'eczéma. L'allergène qui pénètre les couches superficielles de l'épiderme, est pris en charge par les CL. Cette prise en charge facilitée par l'existence d'IgE spécifiques membranaires aboutit à l'activation des CL, à l'apprêtement des protéines et à l'expression de peptides d'allergènes dans les niches «présentoirs» des molécules du CMH. Les CL migrent dans le derme où elles sont alors capables de présenter les peptides aux LT spécifiques. Il est aussi tout à fait possible d'imaginer que les allergènes ou les peptides dérivés puissent être pris en charge par les kératinocytes capables alors d'exprimer les motifs antigéniques sur les molécules du CMH de classe I.

L'inflammation cutanée de la DA est classiquement considérée comme secondaire à l'activation de LT CD4 spécifiques d'allergène au niveau du derme et de l'épiderme. Les LT spécifiques d'allergène retrouvés dans le sang et dans la peau sont majoritairement des LT CD4 de type 2 (Th2), produisant de l'IL-4 et de l'IL-5 [53, 57]. Ces cytokines seraient responsables de l'hyper-IgE caractéristique de l'état atopique puisque l'IL-4 est le facteur principal de commutation isotypique IgG vers IgE. La production d'IL-5 serait responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles. Les études cinétiques de production de

cytokines au cours du développement des réactions d'eczéma ont récemment montré que la physiopathologie de l'activation lymphocytaire T ne pouvait se résumer à une activation des LTh2. Si 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT recrutés sont de type 2 (Th2), dès 48 heures les LT (Th1) infiltrent la peau et produisent des cytokines de type 1 (IFN- γ , IL-2) ou des cytokines partagées par les deux types 1 et 2, correspondant alors aux LT de type 0 (Th0) [55, 58]. L'activation des lymphocytes T est suivie de l'activation d'autres types cellulaires, kératinocytes et cellules endothéliales principalement, ce qui aboutit à la production de cytokines inflammatoires et à la production de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires du sang vers la peau [60]. 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 spongieuse [56, 59].

Très peu de données existent sur le rôle des LT CD8 spécifiques dans le développement des lésions d'eczéma. Ils n'ont jamais été considérés comme pouvant être impliqués dans l'eczéma de la DA, en raison de leur faible contribution quantitative à l'infiltrat inflammatoire d'un eczéma constitué. Il est cependant possible que, comme dans l'eczéma allergique de contact [45, 61], les LT CD8 soient les cellules effectrices responsables de l'apoptose des kératinocytes qui caractérise l'eczéma de la DA. Les modèles animaux de DA permettront de vérifier cette hypothèse.

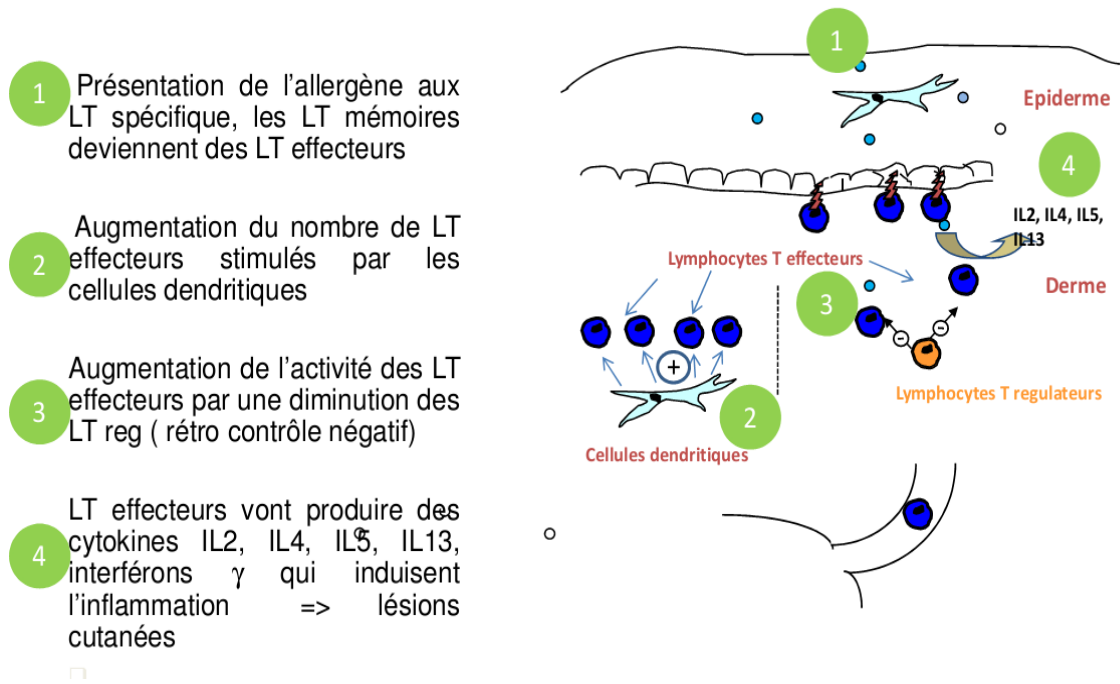


Figure 7 : Phase d'expression

c. RÉGULATION DE L'INFLAMMATION CUTANÉE

L'eczéma de la DA évolue par poussées entrecoupées de rémissions spontanées. Les mécanismes en cause dans la régulation de l'inflammation sont très mal connus [62].

Deux types d'hypothèses sont actuellement proposées :

- ❖ l'équilibre Th1/Th2 qui postule que les cytokines produites par les LT CD4 Th1 s'opposent à l'activation et aux fonctions des LT CD4 Th2 et vice versa. L'hypothèse actuelle d'un déséquilibre de LT spécifiques de types 1 et 2 au profit des cytokines de type 2 à l'origine du développement d'une DA est étayée par les travaux montrant l'existence chez des nourrissons d'un biais Th2 plusieurs mois avant le déclenchement de la DA [63]. Des arguments indirects ou expérimentaux suggèrent que la résolution de l'eczéma de la DA passerait par l'activation de LTh1 producteurs d'IFN- γ , molécule inhibitrice de l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2;

- ❖ la régulation/suppression de l'inflammation par des sous-populations de LT parmi lesquels on distingue les LTh3 et TR1, respectivement producteurs de cytokines suppressives TGF- β et IL-10, les cellules NKT et les LT CD4+CD25+. Les LT CD4+CD25+ encore appelés LT régulateurs jouent probablement un rôle important dans la DA comme dans la dermatite allergique de contact [64,65,66] et d'autres maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes. Cependant, très peu de données sont actuellement disponibles dans la DA pour étayer cette hypothèse .

Perspectives

Sur le plan immunologique les maladies atopiques (dont la DA) doivent être considérées comme une rupture de tolérance immunitaire aux antigènes de l'environnement. Le système immunitaire est considéré comme normal quand :

- ❖ il est capable de réagir vis-à-vis des microorganismes en développant une réponse effectrice qui va permettre de lutter contre les infections ;
- ❖ il tolère les autoantigènes et les antigènes (allergènes) présents dans l'environnement habituel de l'individu. On sait maintenant que cette tolérance est un mécanisme actif et non pas une simple non-reconnaissance ou ignorance des allergènes par le système immunitaire. Cette tolérance immunitaire spécifique met en jeu probablement plusieurs mécanismes impliquant des cellules et des cytokines immunosuppressives, mais la régulation dévolue à la sous population de LT CD4+ CD25+ et aux cellules NKT apparaît essentielle [62, 65]. Ces LTreg sont responsable de la guérison des lésions d'eczéma allergique de contact [61,64] Il est certain que les travaux des prochaines années permettront de caractériser la place et l'importance des phénomènes de tolérance immunitaire dans la physiopathologie de la DA et de proposer de nouvelles méthodes d'immuno-intervention visant à stimuler la régulation naturelle dont nous sommes tous pourvus [67, 62].

B. FACTEURS GÉNÉTIQUE

D'importantes avancées ont récemment eu lieu dans la caractérisation de déterminants génétiques de la dermatite atopique, pourtant ,le rôle des différents gènes potentiellement impliqués dans l'atopie demeure controversé.

De nombreux facteurs concourent à la complexité de l'études génétique de l'atopie et de la dermatite atopique en particulier.

1. Phénotype atopique [68,69]:

Le phénotype atopique est extrêmement variable selon les études : élévation des taux sériques d'IgE totales, des taux d'IgE spécifiques ou positivité des tests cutanés pour des allergènes divers.

Une telle hétérogénéité clinique suggère d'emblée qu'il puisse exister des gènes distincts dans la dermatite atopique au cours du temps.

Ainsi, la dermatite atopique débute précocement au cours de la vie, chez le nourrisson, alors que les manifestations respiratoires de l'atopie (asthme, rhinite) débutent plus tard chez l'enfant. De plus, les sensibilisations retrouvées (trophallergènes ou pneumallergènes) sont différentes.

L'atopie cutanée et l'atopie respiratoire peuvent donc être associées mais pas nécessairement simultanées dans leur expression. Par ailleurs, la fluctuation de la gravité de la dermatite atopique, spontanément ou sous traitement, quantifiable par le SCORAD, mérite d'être prise en compte.

2. Facteur héréditaires [69,70] :

Il ne fait aucun doute que des facteurs génétiques interviennent dans les manifestations allergiques atopiques, en particulier dans la dermatite atopique.

- ❖ Les études ont mis en évidence un phénomène d'agrégation familiale (coexistence de plusieurs sujets atopique au sein d'une même famille).

- ❖ En effet, Dans la descendance d'un sujet atteint de dermatite atopique, le risque pour ses enfants d'être également atteints de dermatite atopique varie selon le statut du conjoint :
- ❖ s'il est indemne de manifestation atopique, ou s'il est atteint d'une forme respiratoire isolée (asthme, rhinite), le risque est d'environ 50 % à 60%.
- ❖ s'il est atteint de DA, ce risque dépasse 80 %. L'étude de la descendance des sujets atteints de dermatite atopique est donc compatible avec une transmission autosomique dominante .
- ❖ L'atteinte maternelle aurait un rôle prépondérant sur le risque de survenue de dermatite atopique chez l'enfant par rapport à l'atteinte paternelle (57% versus 46%).
- ❖ Dans les études de jumeaux, on constate une concordance clinique de la dermatite atopique plus élevée chez les sujets monozygotes que les sujets dizygotes qui est de 73% pour les jumeaux monozygotes contre 23% seulement pour les jumeaux dizygotes.
- ❖ C'est non seulement l'atopie mais également le type (respiratoire ou cutané) d'atopie qui est concordant aux seins des familles. Les apparentés au premier degré d'un sujet atteint de dermatite atopique ont ainsi plus de risque d'être atteints de dermatite atopique que de rhinite ou d'asthme ; inversement, les antécédents familiaux d'atopie respiratoire ne majorent pas autant le risque de dermatite atopique que celui d'atopie respiratoire. (tableau 1 et 2).

Tableau 1 : Augmentation du risque (odds ratio) des manifestation atopiques en fonction du statut parental dans les familles ou l'un des parents est atopique (d'après Dold et al. [71])

Statut parental	Risque pour l'enfant (odds ratio-IC 95%) Asthme	Risque pour l'enfant (odds ratio-IC 95%) Rhinite	Risque pour l'enfant (odds-ratio-IC 95%) Eczéma
Asthme	2,6 (1,5-4,0)	2,5 (1,6-4,0)	1,5 (1,0-2,2)
Rhinite	1,0 (0,7-1,5)	3,6 (2,9-4,6)	1,4 (1,1-1,8)
Eczéma	1,0 (0,6-1,6)	1,7 (1,1-2,5)	3,4 (2,6-4,4)

Tableau 2 :fréquence relative selon le type (respiratoire ou cutané) des antécédents familiaux d'atopie en fonction du type d'atteinte atopique chez les patients (d'après Diepgen et al.)[72]

Statut des patients	Fréquences des antécédents familiaux Atopie (%)	Fréquence des antécédents familiaux DA (%)	Fréquence des antécédents familiaux Atopie respiratoire (%)
Dermatite atopique	58	42	28
Atopie respiratoire sans DA	53	12	43
Indemnes d'atopie	28	10	21

3. L'étude génétique :

la DA est une maladie héréditaire génétique multifactorielle avec deux types d'anomalies. Il existerait des anomalies génétiques du Système cAMP-PDE qui commande les signes permanents non immunologiques et des anomalies des cellules immunitaires comme cela a été démontré par transfert d'atopie après greffe de moelle et à l'inverse guérison d'une DA du syndrome de Wiskott-Aldrich après greffe de moelle.

a. Régions chromosomiques candidates [69,73] :

L'identification des gènes en cause dans la dermatite atopique peut se faire de deux façons : soit en recherchant de façon aléatoire sur le génome une liaison entre l'affection et un marqueur polymorphe, soit en recherchant une association entre l'affection et certains polymorphismes d'un gène connu (stratégie gène candidat). Plusieurs études de tour du génomes dans l'atopie ont permis de mettre en évidence une liaison génétique avec diverses régions sur les chromosomes 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13 et 16. Certains gènes situés dans ces régions sont de ce fait candidats par leur localisation mais aussi par leur fonction dans les mécanismes immunitaires de la dermatite atopique. Deux études ont confirmé une liaison génétique entre la DA et certaines de ces locus. Deux autres études de liaison sur l'ensemble du génome qui se sont intéressées spécifiquement à la dermatite atopique ont mis en évidence une liaison génétique, d'une part avec la région 3q21 et d'autre part, avec les régions 1q21, 17q25 et 20p.

Deux gènes situés en 3q21 codent des protéines membranaires impliquées dans l'activation des lymphocytes T de profil Th2, CD80 et CD86. Il s'agit donc de gènes candidats potentiels pour la prédisposition à la dermatite atopique.

Tableau 3 : régions chromosomique et gènes candidats impliqués dans la prédisposition génétique à la dermatite atopique.[69]

Région_chromosomiques	Gènes candidats	molécules
1q21	(TGFB2)	
3q21	CD80 CD86	
5q31-33	IL-4 , IL-13	Interleukines 4 et 13
5q31-33	SPINK5	LEKTI (serpin)
6p21.3	HLA-DRB1,DQB	CMH classe 2
11q13	FCER1B	Récepteur Fc IgE
14q11.2	CMA1	Chymase mastocytaire
13q12-14	?	
16q11.2	IL4R	Récepteur interleukine 4
17p12-17q11.	2 SCYA5	Chemokine RANTES
17q25	?	
19q13.3	TGFB1	TGF
20p	?	

b. Gènes candidats :

i. Récepteur aux immunoglobulines E [69,74,75,76] :

Le gène codant pour la sous unité b du récepteur à haute affinité (FcεRIb) est situé sur le chromosome 11q et il pourrait ainsi exister un lien génique étroit avec le gène prédisposant à l'atopie respiratoire.

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre certains polymorphismes de ce gène (leu181) et des manifestations en particulier lorsque l'allèle variant est transmis par la mère.

Ces résultats sont controversés, car les variants de FcεRI ne sont présents que chez une minorité de familles atopiques.

Deux études ont cependant montré une association entre la dermatite atopique et certains polymorphismes de FCERI avec à nouveau un effet maternel.

ii. *Complexe majeur d'histocompatibilité [69,77] :*

les premières études avaient conclu à l'exclusion du complexe majeur d'histocompatibilité (locus HLA, en 6p21.3) en tant qu'un facteur génétique de prédisposition à la dermatite atopique. Cependant, la caractérisation moléculaire des allèles de ce système très polymorphe a permis de nouvelles analyses. C'est ainsi qu'une augmentation de fréquence de certains épitopes des chaînes des molécules de classe 2 DR bêta (71Glu) et DQbêta1 (30His,57Val) a été observée au Japon dans des formes graves de dermatite atopique chez l'adulte associées à des taux très élevés d'IgE totales (supérieurs à 8000 UI/ml).

iii. *Chymase mastocytaire [69,74] :*

Un polymorphisme non codant du gène de la chymase mastocytaire (CMA1, chromosome 14q21), sérine protéase partiellement spécifique des mastocytes cutanés, semble associé à la dermatite atopique au Japon.

Il pourrait s'agir d'un gène de prédisposition assez spécifique de l'atopie cutanée car ce variant n'est pas associé à l'asthme ou à la rhinite allergique. Toutefois, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études.

iv. *Cytokines, récepteurs aux cytokines et protéines de transductions du signal associées [69,78] :*

les interleukines IL-4 et IL-13, produites par les lymphocytes de profil Th2, ont un rôle essentiel dans la production d'IgE. Les gènes de l'interleukine 4 et l'interleukine 13 sont situés à proximité d'autres gènes de cytokines (cluster) dans la région 5q13. L'implication des gènes de ces cytokines dans la prédisposition à l'atopie a donc été suggérée en raison de leur fonction cellulaire mais aussi par la mise en évidence d'une

liaison génétique avec la région 5q31 dans des familles de patients asthmatiques ou ayant des taux élevés d'IgE.

Une autre cytokine, le TGF bêta1, est potentiellement impliquée dans la prédisposition à la dermatite atopique, puisqu'un polymorphisme fonctionnel du gène TGFB1 qui diminue la production de cette cytokine a été retrouvé chez des enfants atteints de dermatite atopique.

La protéine RANTES est une chémokine ayant une activité chimiotactique sur les éosinophiles, et dont l'expression bronchique est augmentée dans l'asthme.

Un polymorphisme de la région promotrice du gène SCYA5, qui augmente l'expression de la protéine RANTES, a été retrouvée associé spécifiquement à la dermatite atopique chez l'enfant, mais pas à l'asthme.

v. Gènes *SPINK5* [69,73] :

SPINK5 code pour la molécule lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI), un inhibiteur polyvalent des sérines protéases exprimé dans les couches spineuses et granuleuses de l'épiderme. Chez les patients porteurs de mutations de SPINK5, on observe une diminution ou une perte de la couche granuleuse et de la couche cornée associée à une augmentation de l'activité protéolytique dans la couche cornée. Celle-ci pourrait selon certains auteurs être responsable, entre autre, d'une dégradation accélérée de la desmoglérine-1 et d'une desquamation accrue des cornéocytes responsables d'anomalies de la fonction barrière cutanée.

Des mutations homozygotes de ce gène ont été identifiées dans le syndrome de Netherton, ou il existe une atopie majeure.

Ces constatations, associées au fait que SPINK5 est situé en 5q31, région où une liaison avec des taux élevés d'IgE avait précédemment été retrouvée, en font un gène de prédisposition à l'atopie de première importance.

vi. Profilaggrine et rôle de la barrière cutanée[79, 80] :

Deux mutations du gène de la profilaggrine semblent prédisposer à la DA extrinsèque. La profilaggrine est la principale composante des granules de kératohyaline visibles à l'intérieur des kératinocytes de la couche granuleuse épidermique. Elle est clivée en dix à 12 peptides de filaggrine lors de la maturation des kératinocytes en cornéocytes. Ces peptides participent à l'agrégation des filaments de kératine dans la cellule cornée. Un déficit en filaggrine se traduit par une altération de la couche cornée et par une diminution de la capacité de rétention en eau de la peau.

Des mutations de la profilaggrine sont responsables de l'ichtyose vulgaire, fréquemment associée à une DA. Des altérations spécifiques de la barrière cutanée pourraient donc favoriser la sensibilisation aux aéroallergènes de sujets souffrant d'une DA. Ces DA sont volontiers associées à un asthme ou à une rhinite allergique, qui sont les expressions cliniques de l'allergie aux aéroallergènes.

Dans une étude transversale allemande portant sur 3099 enfants, des mutations de la filaggrine augmentent le risque de DA (risque relatif (OR) 3,12 ; intervalle de confiance à 95 % (CI) 2,33–4,17), mais également de rhinite allergique indépendamment de l'eczéma (OR = 2,64 ; CI 1,76–4) et d'asthme dans un contexte de DA.

C. Facteur liée a des anomalies de la barrière cutanée [81]

L'épiderme constitue la première ligne de défense contre les attaques de l'extérieur. Pour que la peau puisse agir comme une barrière physique et chimique, il est impératif que la couche cornée soit intacte. La perméabilité de l'épiderme se crée grâce à l'interaction entre les cornéocytes et des groupes d'enzymes, de lipides et de protéines structurales et régulatrices. Avec l'aide de lipides de surface comme les céramides ainsi que de protéines de l'enveloppe cellulaire comme la filaggrine et l'involucrine, les cornéocytes peuvent lier trois fois leur poids en eau. La DA est caractérisée par un contenu appauvri en céramides, responsables d'une diminution de la liaison avec les molécules d'eau. Ceci fait que la peau dans la DA, même dans des endroits exempts de lésions, est sèche et prurigineuse car elle n'est pas capable de garder l'eau. Toute altération ou lésion de la barrière cutanée, qu'elle soit due à une prédisposition génétique, à des facteurs environnementaux, à des changements de l'hydratation, à des pathogènes et/ou à des traumatismes (par exemple le grattage), va favoriser la pénétration des allergènes environnementaux ou des irritants à travers l'épiderme qui vont entraîner une réponse inflammatoire allergique.

1. Organisation structurelle de la barrière épidermique et ses composants

Les principaux composants de la barrière cornée sont les cornéocytes avec leur enveloppe cornée et les lipides bilamellaires intercellulaires. La résistance mécanique de la peau est conférée par les cornéocytes, qui sont incorporés dans une enveloppe cornée composée de protéines fortement réticulées, notamment la loricrine, l'involucrine et la filaggrine. Les bicouches lipidiques adjacentes assurent la rétention de l'eau et régulent le mouvement des électrolytes.

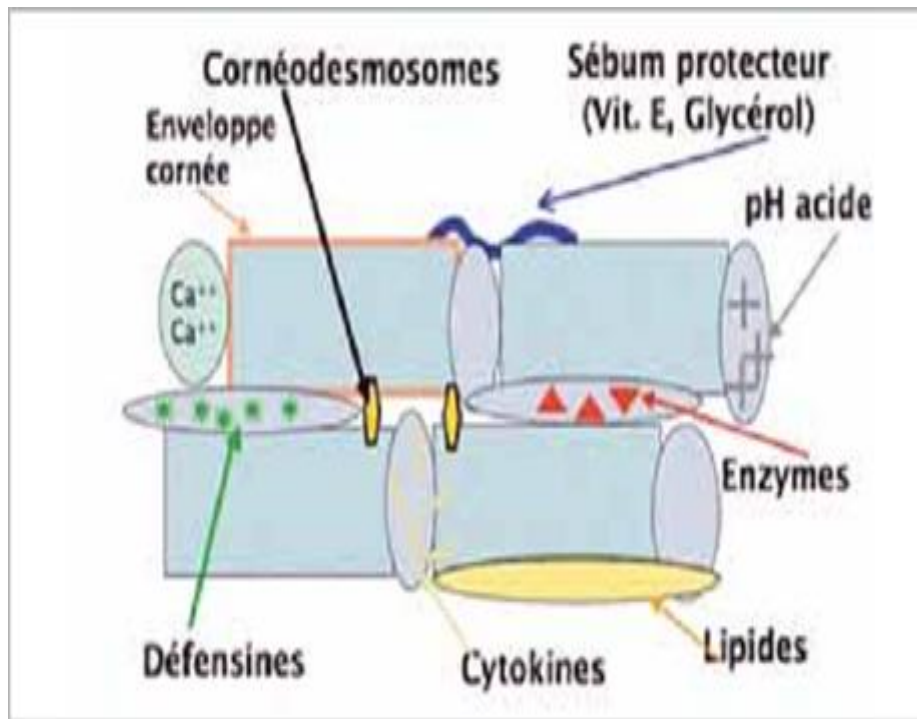


Figure 8 : Modèle « briques et ciment » de l'organisation de la couche cornée.

a. Lipides

Les composés biochimiques principaux de la barrière sous-cutanée sont des lipides et des protéines. Les lipides de la couche cornée se composent (en poids) d'environ 50% de céramides, 25% de cholestérol et 15% d'acides gras et d'éléments lipidiques mineurs[82]. Les céramides forment une famille de lipides structurellement hétérogènes contenant des composants de base à longue chaîne et des oméga-hydroxyacides et la 6-hydroxysphingosine à titre de blocs de liaison. Le céramide 1 est le moins polaire des céramides de la couche cornée et joue un rôle majeur dans l'organisation des bicouches lipidiques intercornéocytaires [83]. Les précurseurs des trois principales classes de lipides de la couche cornée sont des phospholipides, des glycosphingolipides, la sphingomyéline et des stérols libres. Ils sont libérés à l'interface entre la couche cornée et la couche granuleuse par des organites sécrétoires ovoïdes riches en membranes à deux couches, les corps lamellaires ou corps d'Odland [82]. Les corps lamellaires contiennent des enzymes importantes pour la poursuite du traitement des lipides et la desquamation. Une fois secrétés dans l'espace

intercellulaire, les précurseurs lipidiques sont transformés par des enzymes libérées par les corps lamellaires eux-mêmes. Une perturbation expérimentale de la barrière cutanée a abouti à une augmentation rapide de la synthèse du cholestérol de l'épiderme associée à un accroissement de l'activité et des taux d'ARNm de l'HMG CoA réductase, enzyme capitale pour cette synthèse. La maladie de Gaucher et la maladie de Niemann Pick sont respectivement dues à un déficit en bêta-glucocérébrosidase et en sphingomyélinase acide (aSMase) aboutissant à des anomalies des bicouches lipidiques et à des perturbations de la fonction de barrière de la peau [82] .

b. Protéines

Diverses protéines, notamment des kératines, la loricrine, l'involucrine, la filaggrine et la cornéodesmosine, jouent un rôle important dans la structuration des cornéocytes et dans la formation de l'enveloppe cornée et des jonctions entre cornéocytes. Les kératines forment le filament intermédiaire du cytosquelette. Les principales kératines exprimées dans les couches suprabasales de la peau sont K1, K2 et K10. Dans la formation de la structure du cornéocyte, K1 et K10 sont liées à la desmoglérine 1 et à la desmocolline 1 des cornéodesmosomes par l'intermédiaire de protéines de la plaque desmosomale, notamment la plakoglobine et les desmoplakines. La kératine interagit de plus avec les protéines réticulées de l'enveloppe cornée, renforçant ainsi la stabilité de la barrière que forme la couche cornée. La filaggrine est un membre de la famille des protéines S100 liant le Ca^{2+} . La transformation enzymatique de la profilaggrine, contenue dans les granules kératohyalins de la couche granuleuse, donne naissance à deux produits finaux, la filaggrine et un peptide N-terminal. La filaggrine agrège des filaments de kératine en macrofibrilles dans la partie basse de la couche cornée. Quand elle approche de la surface cutanée, la filaggrine est principalement dégradée en acides aminés libres, qui forment une partie majeure d'un complexe très hygroscopique, le facteur naturel d'hydratation (Natural moisturizing factor ; NMF). Le NMF est important pour le maintien de l'hydratation de la couche cornée et de la souplesse de la peau [84] . Des membres de familles distinctes de protéines se retrouvent à l'état réticulé lors de la formation de la couche cornée insoluble, par exemple l'involucrine, la loricrine, l'envoplakine, la filaggrine et de petites protéines riches en proline [85,86] . La

loricrine est la principale composante protéique de la couche cornée. Elle provient des granules kératohyalins. Des mutations d'allèles du gène de la loricrine se traduisent par différents profils pathologiques appelés syndrome de Vohwinkel, avec mutilation de doigts, kératodermie en rayons de miel et ichthyose généralisée de sévérité légère à modérée [87]. L'involucrine prédomine dans la partie externe de la couche cornée. Le processus de réticulation est régulé par une enzyme dépendante du calcium, la transglutaminase-1 (TG1). Un déficit en TG1 est l'anomalie responsable de l'ichthyose lamellaire.

Les cornéodesmosomes (desmosomes de la couche cornée) se composent de différentes protéines (cadhérines desmosomales, desmogléines et desmocollines) de protéines de la plaque desmosomale et d'une protéine extracellulaire (cornéodesmosine) [88]. La cornéodesmosine joue un rôle central dans la cohésion de la couche cornée. La couche cornée sépare physiquement l'organisme de l'environnement, mais la fonction de barrière ne peut lui être uniquement attribuée. Une étude a montré une importante perte insensible d'eau chez la souris knock-out déficiente en claudine-1 [89]. Les claudines sont des composants membranaires des jonctions étroites de l'épiderme viable. De plus, la couche cornée et les jonctions étroites coopèrent dans la formation de la barrière cutanée.

2. L'altération de la fonction barrière au cours de la dermatite atopique

a. Altérations primaires de la barrière cutanée

i. Un profil lipidique anormal

La composition des lipides épidermiques mesurée par la technique de bulles de succion a montré leur diminution quantitative chez les patients atopiques comparés aux témoins.

En 1988, Melnik met en évidence par chromatographie liquide à haute pression une diminution significative des taux de céramides exprimée en pourcentage du total des lipides du stratum corneum sur la peau non inflammatoire de dix patients porteurs d'une dermatite

atopique comparé à un groupe contrôle [90]. Il suggère qu'un déficit en céramides pourrait expliquer l'anomalie de la fonction rencontrée au cours de la dermatite atopique.

Imokava décrit la diminution des céramides et du ratio céramides/cholestérol en peau lésée et non lésée chez l'atopique [91]. Des anomalies qualitatives concernant la composition de certaines fractions de céramides, sans modifications quantitatives des lipides épidermiques, ont été observées sur des peaux sèches et desquamatives [92]. Des anomalies qualitatives portant sur les céramides I et III, mais aussi des modifications ultra-structurales montrant des perturbations de la fraction lipidique du contenu des corps d'Odland chez les atopiques ont été décrites [93].

Les céramides jouent donc un rôle important au niveau de l'hydratation de la peau, sachant que la majeure partie de "l'eau liée" dans le stratum corneum est liée aux protéoglycanes, le reste étant fixé aux céramides. Ces structures très hydrophobes (céramides 1 et 6) empêchent "l'eau libre" de s'évaporer [94].

Les anomalies du métabolisme des acides gras essentiels décrites chez l'atopique, en particulier le déficit fonctionnel en delta 6 désaturase ont fait évoquer la possibilité d'un déséquilibre entre les prostaglandines pro-inflammatoires et le défaut structurel des lipides des membranes cellulaires [95].

ii. Une expression protéique modifiée

mutations de la filaggrine

La filaggrine (filament aggregating-protein), codée par le gène de la profilaggrine (FLG), est une des protéines clé du complexe de différenciation épidermique. Avec la loricrine, elles comptent pour 75% de tous les produits de transcription protéiques de la couche granulaire. Il a récemment été démontré que plusieurs mutations de perte de fonction dans le gène de la profilaggrine représentent un facteur de risque majeur pour la DA. [96-97]

Le produit initial du gène de la FLG, la profilaggrine, est une grande protéine (environ 435kDa). Elle est le constituant principal des granules de kératohyaline. Lorsque

les cellules granuleuses entreprennent leur différenciation terminale pour former des cornéocytes, la filaggrine est déphosphorylée et clivée de manière protéolytique en de multiples copies qui lient et agrègent le cytosquelette dans la couche inférieure de la couche cornée. Dans la partie supérieure de la couche cornée, la filaggrine est essentiellement dégradée en acides aminés libres et en acide urocanique qui sont importants pour l'osmolarité, la flexibilité et la barrière UV de l'épiderme.

A l'heure actuelle, plus de vingt mutations de FLG ont été identifiées. Ces mutations homozygotes et hétérozygotes entraînent une absence complète ou partielle de l'expression de la filaggrine cutanée et se traduisent par une xérose et une barrière cutanée altérée. Lorsque d'autres facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques s'y ajoutent, il en résulte un eczéma. La plupart des mutations de FLG sont rares. Cependant, quatre de ces mutations perte de fonction (R501X, 2282del4, R2447X et S3247X) ont été répertoriées dans plusieurs populations et sont associées avec une DA à début précoce, sévère et persistante chez jusqu'à 50% des Caucasiens.[96-98] De plus, il a été démontré qu'en présence d'un eczéma, ces mutations prédisposent à une sensibilisation allergique, une rhinite et un asthme. [99-100]

Modification de l'expression des protéines des jonctions serrées

Le rôle de barrière des jonctions serrées a été démontré avec la production en 2002 de souris déficientes en Claudin-1 (homozygotes $-/-$) [101]. En effet, chez les souriceaux mutants, on observe dès les 15 premières heures de vie des pertes hydriques transépidermiques importantes ; leur poids ne cesse de diminuer par rapport aux souris de phénotype sauvage et aux hétérozygotes (+/-). Les souris déficientes en Claudin-1 ($-/-$) ne survivent pas plus de 24 heures [101].

Une étude nord-américaine publiée en 2011 a montré que l'expression de la Claudin-1 et de la Claudin-23 est significativement diminuée chez les patients atopiques et que celle-ci s'accompagne d'une baisse marquée des fonctions de barrière bioélectrique de l'épiderme (perméabilité paracellulaire (Na^+, Cl^-), résistance électrique trans-épithélial) [102]. L'expression de la Claudin-1 apparaît, par ailleurs, inversement corrélée à celle des cytokines de type Th2.

L'hypothèse selon laquelle les anomalies des jonctions serrées, en favorisant la circulation d'antigènes exogènes, pourraient être à l'origine d'une amplification de la réaction Th2 chez les individus génétiquement prédisposés a été avancée [102].

Implication des protéases et des inhibiteurs de protéases épidermiques

Des mutations des gènes codant pour des protéases épidermiques et des inhibiteurs de ces protéases pourraient être à l'origine d'altérations de la barrière cutanée. Par exemple, une augmentation de l'activité de certaines sérine protéases (telles les kallikréines-7 et -11 ou la plasmine) a été observée dans la couche cornée des patients atopiques [103]. Une mutation dans le gène codant pour la kallikréine-7 (stratum corneum chymotryptic enzyme) serait à l'origine d'une desquamation accrue [104]. Cependant, la plupart des cellules intervenant dans la réaction inflammatoire produisent aussi des protéases. Il est donc délicat de faire la part relative entre processus primaire ou secondaire.

En outre, des études rapportent chez les patients atopiques une diminution de l'expression d'un inhibiteur des sérine protéases (lymphoepithelial Kazal-type 5 serine protéase inhibitor [LEKTI]) [105]. Un polymorphisme du gène serine protease inhibitor Kazal-type 5 (SPINK5) codant pour le LEKTI serait associée à la dermatite atopique [106]

b. Altérations secondaires de la barrière cutanée

Un grand nombre d'affections peuvent engendrer des altérations de la barrière cutanée notamment des maladies systémiques par modification de la kératogenèse, des déséquilibres en nutriments (Zinc, vitamine A, acide gras essentiels), des dysendocrinies, les processus inflammatoires, des processus tumoraux (lymphome cutané épithéliotrope). Les mécanismes et leurs conséquences restent encore au conditionnel.

La sénescence est accompagnée d'une atrophie et d'une hypoplasie progressives de l'épiderme, ce qui pourrait se traduire par une réduction de la barrière cutanée [107].

Un déficit ou un déséquilibre nutritionnel pourrait intervenir. Par exemple, le remplacement de l'acide linoléique des céramides 1 par l'acide oléique modifierait la

structure des corps lamellaires et entraînerait une augmentation des pertes hydriques transcutanées.

Les molécules des jonctions serrées (notamment occludine, ZO-1 et claudine-1) peuvent être dégradées par des sérine protéases et/ou des cystéine protéases contenues dans les déjections des acariens de poussière (Derp 1 de *Dermatophagoides pteronyssinus* [109]) ou dans les grains de pollen [110], ce qui faciliterait la pénétration des allergènes.

L'augmentation chronique du pH, inhérente à toute dermatose inflammatoire chronique, provoque chez la souris de profondes altérations de la barrière cutanée [11]. Parmi ces altérations, on observe une baisse d'activité des enzymes (β -glucocérébrosidases) intervenant dans le métabolisme lipidique du stratum corneum et leur dégradation par les sérine protéases, lors d'augmentation du pH. Cela conduit à des anomalies dans l'extrusion des corps lamellaires [111]. En outre, l'activité accrue des sérine protéases mène à la dégradation des cornéodesmosomes [111].

Ces altérations conduisent à une augmentation des pertes hydriques transcutanées [111].

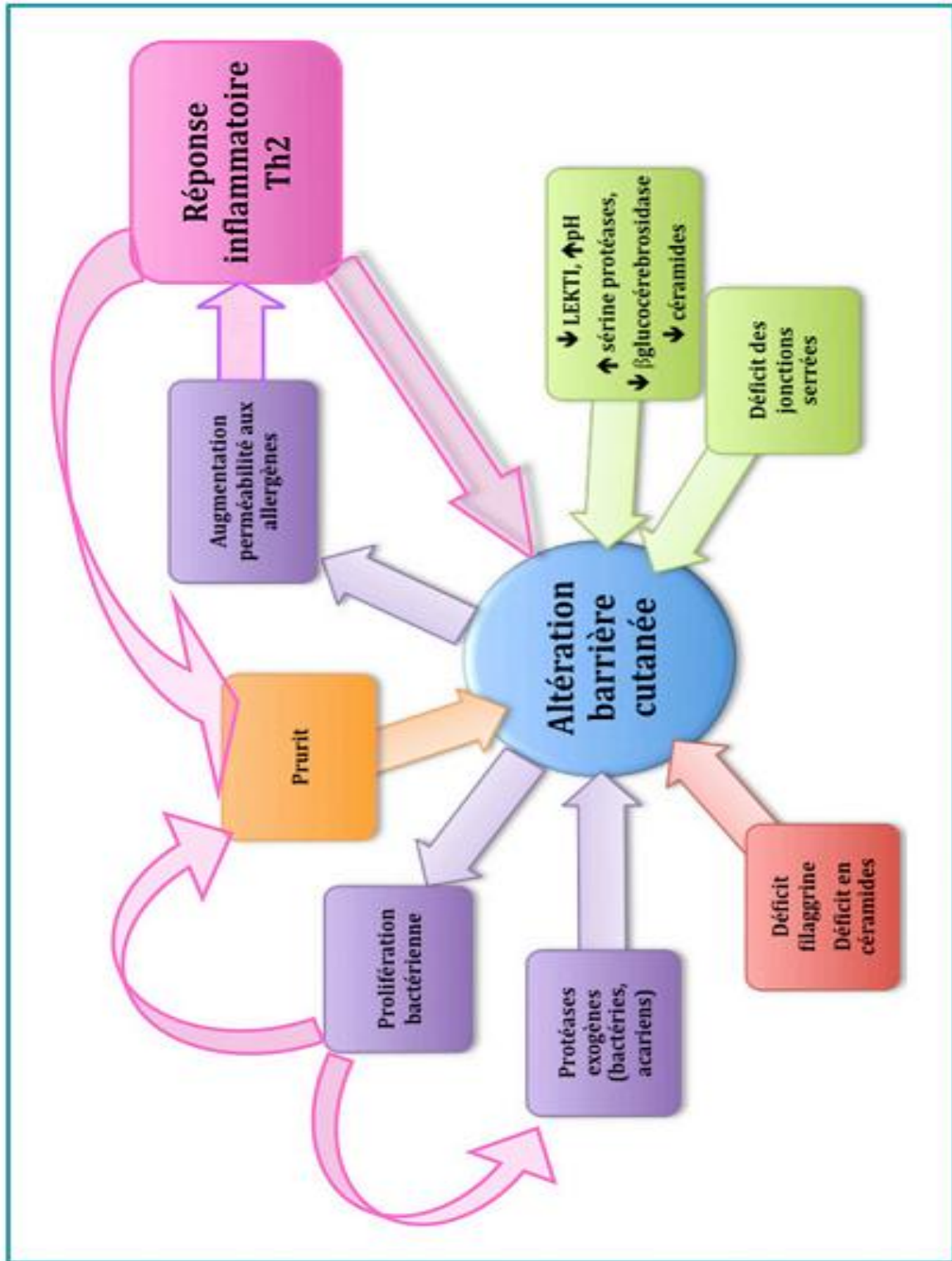


Figure 9 : Représentation simplifiée des mécanismes identifiés altérant la barrière cutanée au cours de l'atopie chez l'homme.



Clinique

A. Caractéristiques cliniques

1. Forme clinique classique

a. Chez le nourrisson

La DA commence communément dans les premiers mois de vie, généralement vers trois mois, mais parfois dès le premier mois. Elle se manifeste à cet âge par les signes indirects du prurit et par des lésions d'eczéma.

❖ Prurit

Le prurit est souvent net, responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. À défaut de grattage manuel, la démangeaison se révèle dès le deuxième mois par une agitation et trémoussement des membres et du tronc, et un frottement des joues contre les draps et les vêtements.

❖ Lésions d'eczéma

Il s'agit d'un eczéma aigu exsudatif dont les lésions érythémato-vésiculeuses, parfois aussi œdémateuses, sont à bord plus ou moins émiettés, croûteuses, débutant volontiers sur les convexités céphaliques (cuir chevelu, front, joues, menton).



Figures 10 et 11 :Dermatite atopique du cuir chevelu chez le nourisson

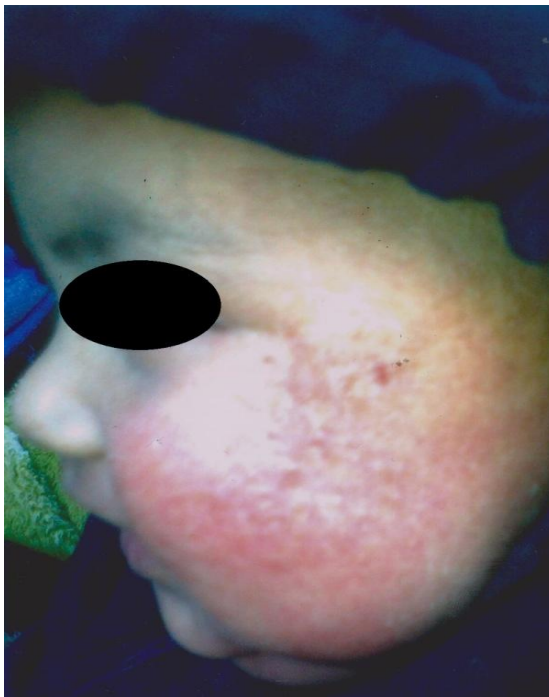


Figures 12 et 13 :Dermatite atopique du cuir chevelu chez le nourisson

(Malades de PIV)



Figures 14 et 15 : Dermatite atopique des joues chez le nourisson



Figures 16 et 17 : Dermatite atopique des joues chez le nourisson

(Malades de PIV)



Figures 18 et 19 : Dermatite atopique du front chez le nourisson



Figures 20 et 21 : Dermatite atopique du front chez le nourisson

(Malades de PIV)



Figures 22 et 23 : Dermatite atopique du menton chez le nourisson



Figures 24 et 25 : Dermatite atopique du menton chez le nourisson

(Malades de PIV)

L'atteinte est globalement symétrique avec localisations privilégiées des convexités des membres et du visage avec un respect assez net de la partie médiane . Le pli antérieur du cou est souvent touché. On remarque souvent des intertrigos rétro- et sous-auriculaires avec une fissuration suintante, surinfectée, douloureuse et persistante .



Figure 26 : intertrigos sous-auriculaires

(Malades de PIV)

Un aspect pseudoséborrhéique à squames grasses jaunâtres au niveau du cuir chevelu est parfois associé. Les plis des poignets et les faces dorsales des mains sont souvent atteints.



Figures 27 et 28 : Dermatite atopique pseudoséborrhéique

(Malades de PIV)

Le pouce sucé prend un aspect érythémateux et desquamatif. La région périnéofessière est vulnérable mais les convexités fessières sont le plus souvent respectées.

Les sites de prédilection de la DA se modifient ensuite entre un et deux ans : ils sont représentés tout d'abord par le segment céphalique puis le cou et les zones des plis de flexion .



Figure 29 :Dermatite atopique du plis du cou et tronc



Figure 30:Dermatite atopique du plis inguinaux et joues



Figure 31 :Dermatite atopique du plis du cou
(*Malades de PIV*)

Le tronc est le site le plus fréquemment concerné chez le nourrisson comme chez l'enfant en bas âge avec parfois un aspect de plaques nummulaires sur le tronc et les membres. La face externe des bras est plus atteinte que la face interne.



Figures 32 et 33: Dermatite atopique tronc



Figure 34 : Dermatite atopique tronc



Figure 35 : Dermatite atopique du tronc et du front

(Malades de PIV)

Quels que soient l'âge, le nez, les régions mammaires, les paumes et les pieds sont les zones les moins atteintes. L'évolution est marquée par des poussées successives faisant alterner suintement et desquamation. Des formes érythrodermiques ne sont pas exceptionnelles .



Figure 36 :Dermatite atopique sévère érythrodermique.



Figure 36 :Dermatite atopique sévère érythrodermique.

(Malades de PIV)

b. Chez l'enfant

L'eczéma peut apparaître d'emblée à cet âge ou plus fréquemment faire suite à l'évolution d'un eczéma du nourrisson. Il s'agit souvent de placards lichénifiés très prurigineux où les lésions sont épaissies et quadrillées. Le visage est moins atteint.

La topographie élective correspond aux plis : plis du coude et creux poplités en priorité, mais aussi sillons rétroauriculaires, plis sous-fessiers, plis du cou, chevilles. Toutefois, il existe des formes inversées avec atteinte prédominante des convexités (coudes et genoux).



Figure 37 : Dermatite atopique de l'enfant

(Malades de PIV)

Les mains sont touchées : leur peau est sèche, crevassée, eczémateuse ou lichénifiée. Les lèvres et la zone péri-buccale sont le siège respectif d'une chéilite fissuraire et d'une dermite périorale sèche desquamative associées à une perlèche. L'atteinte vulvaire est possible à cet âge, avec un aspect lichénifié, plissé ou fripé des grandes lèvres. Le prurit est très franc à cet âge, intense, associé à une anxiété et une irritabilité. L'évolution est chronique et comporte des poussées d'eczématisation aiguë.



Figure 38 : Dermatite atopique péri-buccale



Figure 39 : Dermatite atopique périoculaire

c. Chez l'adolescent

La DA manifeste une période de recrudescence à l'adolescence, parfois à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress. L'atteinte lichénifiée des plis de flexion est habituelle. Des formes graves extensives peuvent apparaître, allant du prurigo lichénifié prédominant aux membres jusqu'à l'érythrodermie.



Figure 40 : Dermatite atopique de l'adolescent : prurigo lichénifié.

(Malades de PIV)

2. Signes cliniques mineurs associés

Des signes cliniques associés aux lésions d'eczéma sont désignés comme «signes mineurs» utiles au diagnostic. Ils peuvent être l'expression d'une DA mineure ou masquée et persistent généralement après guérison de la DA.

a. Xérose cutanée

Elle est constante. La peau est sèche, finement squameuse, voire parfois ichtyosique.

b. Hyperlinéarité palmoplantaire

Elle est fréquente.

c. Kératose pilaire

Elle est souvent associée à la DA. Elle se manifeste par des papules kératosiques folliculaires, siégeant sur les faces d'extension des membres qui présentent un aspect râpeux en «chair de poule». Chez le nourrisson, elle peut atteindre le visage, et chez l'enfant noir, elle est souvent diffuse et atteint le tronc.

d. Pityriasis alba, dartres achromiantes ou eczématides

Elles se manifestent par des plaques arrondies, dépigmentées et finement squameuses de la face et des membres, plus fréquentes sur une peau foncée.

e. Chéilite et perlèche

Une chéilite, touchant surtout la lèvre supérieure, et une perlèche sont souvent associées.

f. Intertrigos sous- et rétroauriculaires

Ils sont un bon marqueur de DA.

g. Signe de Dennie-Morgan

Il correspond à un épaississement des plis sous-palpébraux avec aspect de doublement . Ce signe peut être quasiment isolé dans des DA mineures.

B. Dermatite atopique et maladies associées

L'asthme, la DA, la rhinite allergique et l'allergie alimentaire sont sous la dépendance de plusieurs facteurs génétiques. Classiquement, la DA est associée à l'asthme dans 50% des cas et à une rhinite dans 25% des cas [112]. L'association à une allergie alimentaire, qui a été estimée jusqu'à 30%, est volontiers retrouvée dans les DA sévères [113]. Au-delà de l'expression cutanée, l'existence d'une allergie alimentaire du nourrisson peut représenter un marqueur de risque pour la survenue d'asthme précoce [113,114].

Les derniers travaux de l'Étude épidémiologique des facteurs génétiques et environnementaux de l'asthme (EGEA) sur 295 familles françaises d'asthmatiques visaient à rechercher des facteurs génétiques impliqués dans l'association de l'asthme, eczéma et rhinite allergique : la région 11p14 est apparue très importante pour cette association [115].

L'urticaire n'entre pas dans la définition de l'atopie même si l'atopique peut, comme le non-atopique, présenter une réaction urticarienne alimentaire ou médicamenteuse, répondant ou non à un mécanisme spécifique d'histaminolibération [117]. En revanche, dans l'urticaire cholinergique, touchant de préférence les sujets jeunes, il semble exister un terrain atopique favorisant. De même, l'urticaire de contact est relativement fréquente dans la DA puisqu'elle peut être suspectée dans près de 35,7% des cas : elle se manifeste surtout au niveau des mains et de la région péri-buccale et survient sur des territoires cutanés actuellement ou antérieurement atteints par la DA [117]. Elle s'accompagne parfois de réactions générales sévères et peut être à l'origine d'une exacerbation de la DA. Répondant à un mécanisme immunologique ou non immunologique, l'urticaire de contact est déclenchée le plus souvent par le contact de parfums, aliments, latex, salive d'animaux et conservateurs contenus dans les topiques largement consommés par l'atopique.

C. Diagnostic de dermatite atopique : comment l'affirmer ?

Le diagnostic de la DA est clinique sans besoin d'examens complémentaires.

❖ Critères diagnostiques

Différents critères ont été développés pour être utilisés dans les investigations et les études de population. Hanifin et Rajka ont introduit les premiers critères de diagnostic de la DA (Tableau 4), qui ont été largement utilisés depuis plus de 20ans [118,119]. Le groupe UK Working Party's for diagnostic criteria for atopic dermatitis, dirigé par Williams[120], a établi des critères simplifiés utilisant des traits discriminatifs par rapport aux critères de définition Hanifin et Rajka sous forme d'un questionnaire. Au total, cinq critères validés sur six sont des critères d'interrogatoire.

Sur le plan pratique, il est possible de se référer aux critères diagnostiques définis par le groupe UK Working Party's (Tableau 5) pour quelques cas atypiques. Ainsi, le diagnostic de DA est retenu sur la base du critère obligatoire de dermatose prurigineuse (si les parents rapportent que l'enfant se gratte ou se frotte) associé à trois ou plus des critères suivants :

- ❖ antécédents personnels de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de dix ans ;
- ❖ antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de quatre ans) ;
- ❖ antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année ;
- ❖ eczéma visible des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de quatre ans ;

- ❖ début des signes cutanés avant l'âge de deux ans (critère utilisable chez les plus de quatre ans uniquement).

Tableau 4 : Critères diagnostiques de la dermatite atopique, d'après Hanifin et Rajka.	
Critères majeurs Trois sont nécessaires	Prurit Aspect et topographie typiques Lichénification des plis chez l'enfant Atteinte du visage et des faces d'extension des membres chez le nourrisson Évolution chronique et récidivante Antécédents familiaux ou personnels d'atopie
Critères mineurs Trois sont nécessaires	Xérose Ichtyose, kératose pilaire Réactions cutanées immédiates positives IgE totales sériques élevées Âge précoce de survenue Tendance aux infections cutanées Dermite des mains et des pieds Eczéma des mamelons Chéilite Conjonctivites récidivantes Signe de Dennie-Morgan Kératocône Cataracte sous-capsulaire antérieure Pigmentation périoculaire Pâleur et érythème faciaux Pityriasis alba Plis antérieurs du cou Prurit à la transpiration Intolérance à la laine et aux solvants lipidiques Renforcement périfolliculaire, surtout en peau noire Intolérance alimentaire Aggravation par les émotions Dermographisme blanc

Tableau 5 : Critères de diagnostic de la dermatite atopique de l'United Kingdom Working Party.

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse

Trois ou plus des critères suivants :

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

Plusieurs études menées dans différents pays ont validé ces critères. Toutes ont trouvé une spécificité de 90% ou plus alors que la sensibilité était variable.

Selon une étude italienne récente[121], l'utilisation des critères de UK Working Party permet de retenir le diagnostic de DA chez 77 sur 1331 enfants ayant donné des informations complètes sur tous les critères. Ces critères ont montré une sensibilité de 77,6%, une spécificité de 99,1%, une valeur prédictive positive (VPP) de 85,7% et une valeur prédictive négative (VPN) de 98,5%. Les auteurs ont conclu que l'examen clinique direct était le gold standard. Le plus fort prédicteur était la présence d'une dermatite des plis de flexion, suivi de l'histoire d'une atteinte des convexités, le début avant l'âge de deux ans et le prurit. Les antécédents d'une peau sèche durant la dernière année et ceux d'asthme ou de rhinite allergique étaient moins fortement associés à la DA [121].

Dans une étude espagnole, ces critères avaient une sensibilité de 76%, une spécificité de 90%, une VPP de 86% et une VPN de 84%. Les chiffres de sensibilité et spécificité étaient sensiblement équivalents, quel que soit l'âge de l'enfant [122].

La limitation des critères d'anamnèse UK Working Party est due à l'importance accordée à l'histoire des maladies allergiques rapportée par les parents ou la fratrie de

l'enfant : il est impossible de quantifier la relation entre la DA de l'enfant et l'histoire rapportée de maladies allergiques dans la famille [122].

D. Etude histologique

L'histologie est inutile. Elle montre une atteinte épidermique prédominante avec un afflux lymphocytaire (exocytose) et un œdème intercellulaire (spongieuse) réalisant des vésicules microscopiques. Le derme superficiel est œdématié avec une dilatation des capillaires et un infiltrat fait de cellules mononucléées et des polynucléaires éosinophiles.

E. Exploration allergologique

L'objectif des explorations complémentaires de la DA est d'abord d'obtenir à court terme un impact bénéfique sur la dermatose mais aussi de tenter de déterminer des facteurs pronostiques pour recommander la mise en place de mesures de prévention à long terme.

1. Différents tests allergologiques

L'altération de la barrière cutanée dans la DA pourrait faciliter la pénétration épicutanée des allergènes de l'environnement (atopènes). En effet, l'apparition de la maladie chez l'enfant coïncide souvent avec une sensibilisation médiée par les IgE aux atopènes.

Selon une étude transversale, cette hypothèse semble être confirmée avec une forte prévalence de la sensibilisation retardée aux aéroallergènes domestiques extérieurs chez des nourrissons porteurs de DA au vu des résultats du dosage d'IgE spécifiques, de prick-tests, d'atopy-patch tests et de la mesure de la perte transépidermique en eau [123].

Le rôle possible d'allergènes comme facteurs déclenchants des poussées et pérennisant certaines DA de l'enfant peut conduire, dans certains cas évocateurs, à demander des explorations allergologiques [124,125]. À cet âge, un test positif indique seulement que l'enfant est sensibilisé à un allergène, sans certitude que l'exposition

allergénique déclenche ou entretienne les symptômes : quels que soient les résultats des investigations allergologiques, ils doivent toujours être confrontés à l'histoire clinique.

L'exploration allergologique est bien hiérarchisée et codifiée par la conférence de consensus de la DA en 2004 [126]. Elle est indiquée pour les DA chroniques, sévères ou rebelles au traitement dermocorticoïdes.

a. «Pricks-tests»cutanés

Ils n'ont pas de seuil de positivité clairement défini. Les allergènes testés sont choisis en fonction de l'âge, de l'histoire clinique (précisée par l'interrogatoire des parents), de l'environnement et de l'alimentation de l'enfant. Ils sont le plus souvent suffisants pour affirmer la sensibilisation à un allergène.

b. Dosage des IgE sériques spécifiques

Il correspond aux prick-tests positifs. Les tests de dépistage sans identification de l'allergène (ImmunoCAP® Phadiatop et ImmunoCAP® Trophatop) ou multi tests qualitatifs et quantitatifs (CLA®) ainsi que le dosage des IgE sériques totales ne permettent pas de certifier la présence d'une allergie. Cependant, la présence d'IgE spécifiques à des taux dépassant certains seuils d'IgE sériques spécifiques peut éviter d'avoir à réaliser un test de provocation orale. Enfin, l'allergie n'est affirmée que sur les concordances entre l'exposition et le déclenchement des poussées.

c. Tests épicutanés («patch-tests»)

La batterie standard européenne permet d'explorer l'allergie aux principaux allergènes auxquels peut être soumis l'enfant : il s'agit essentiellement des parfums et des métaux. Une étude portant sur 152 enfants atteints d'eczéma de contact a montré que l'association est fréquente : 35% des enfants ayant une dermite de contact sont atopiques [127].

Elle n'a d'intérêt chez l'enfant atopique qu'en cas de suspicion d'une allergie de contact surajoutée. Le latex et certaines protéines alimentaires (amande douce) peuvent

aussi induire des eczémas de contact d'évolution secondaire vers une allergie IgE-dépendante[128,129].

Les atopy patch-tests(APT) initialement développés pour les acariens, et plus récemment pour quelques allergènes alimentaires (lait de vache, farine de blé, œuf) ne sont pas standardisés et encore en cours d'évaluation. Les APT permettent de mettre en évidence une hypersensibilisation retardée de contact. La fiabilité de ces tests dans les allergies alimentaires et cependant variable semble plus importante avec les aliments frais (lait de vache et œuf) qu'avec les extraits commerciaux[130].

d. Régime d'éviction alimentaire à visée diagnostique

Il ne doit pas être initié d'emblée sans la réalisation d'un bilan allergologique préalable, particulièrement pour les protéines du lait de vache chez le nourrisson. Ce régime d'éviction doit être strict, basé sur les données du bilan. En l'absence d'amélioration de la DA dans un délai d'un mois, le régime ne doit pas être poursuivi et l'enquête doit être reprise.

e. Test de provocation orale (TPO)

Il a pour objectif de prouver la responsabilité d'un allergène alimentaire. Le TPO en double insu contre placebo est la méthode de référence réalisable seulement dans quelques centres ; le TPO en ouvert est en pratique plus largement utilisé, mais dans des structures aptes à prendre en charge une réaction anaphylactique.

2. Indication

La DA grave définie comme un échec au traitement adapté bien conduit, même chez les nourrissons sous allaitement maternel exclusif (le lait maternel qui contient la plupart des protéines alimentaires ingérées par la mère peut être un vecteur de sensibilisation par procuration).

L'enfant atteint de DA avec stagnation ou cassure de la courbe staturopondérale.

L'enfant ayant une DA avec manifestations associées évocatrices d'allergie respiratoire, alimentaire ou de contact :

- ❖ signes évocateurs d'une allergie alimentaire après ingestion ou contact avec un aliment : syndrome oral, manifestations cutanées (urticaire, angioœdème), signes respiratoires (asthme, rhinite) ou digestifs (vomissements, diarrhée), voire choc anaphylactique,
- ❖ signes évocateurs d'une allergie respiratoire : asthme, rhinite ou rhinoconjonctivite,
- ❖ signes évocateurs d'une allergie de contact : eczéma localisé dans des zones inhabituelles (siège, paumes et plantes) ou diffus par intolérance à un cosmétique d'hygiène ou de soin.
- ❖ La DA qui ne répond pas au traitement habituel ou qui s'aggrave.

F. Diagnostics différentiels

1. Dermatite atopiforme

Aux confins nosologiques de la DA, les dermatites atopi-formes correspondent aux manifestations cliniques typiques de l'eczéma atopique mais sans stigmates génétiques et immunologiques associés. Dans une étude hollandaise, comparant une série témoin de 122 patients atteints de DA à un groupe de 34 autres atteints de dermatite atopiforme, Brenninkmeijer montre que la dermatite atopiforme se caractérise par une prédominance féminine, l'absence des maladies habituellement associées à l'atopie, un début plus tardif et une moindre sévérité. Les épisodes récurrents de conjonctivite, l'hyperlinéarité palmaire, la kératose pileuse, les eczématides achromiantes et l'eczéma des extrémités sont moins souvent observés. En revanche, le signe de Dennie-Morgan existe également dans la dermatite atopi-forme[131]. Les conseils d'éviction proposés pour la DA sont inutiles dans le cas des dermatites atopiformes. En effet, la sensibilisation aux principaux aéroallergènes

et/ou aux allergènes alimentaires ainsi que la présence d'IgE spécifiques à ces différents allergènes définissent la DA et non pas la dermatite atopiforme.

2. Dermite séborrhéique

Elle apparaît avant l'âge de trois mois et atteint préférentiellement l'extrémité céphalique et le siège. Les lésions sont érythémateuses ou même croûteuses au niveau du cuir chevelu. Mais d'authentiques DA peuvent débuter sur un mode séborrhéique pendant les premières semaines pour prendre un aspect classique ensuite (25% environ). Le temps permettra de rectifier le diagnostic car de toute façon, les IgE totales sont généralement peu augmentées chez le jeune nourrisson, ce qui ne permet pas de conclure.



Figures 41 et 42 :Dermite séborrhéique du cuir chevelu

(Malades de PIV)

3. Gale

Elle doit être évoquée de principe devant un prurit généralisé, féroce et insomniant. On retient l'apparition récente des lésions, leur polymorphisme et le contexte familial.



Figure 43 : La gale

4. Eczéma de contact

Il n'est pas si rare chez le nourrisson et l'enfant. La zone atteinte est bien limitée et correspond à l'endroit du contact. Le problème reste surtout celui de ne pas méconnaître une éventuelle sensibilisation de contact chez un enfant atopique.



Figure 44 et 45 : Eczema de contact

(Malades de PIV)

5. Psoriasis

Il peut poser un problème de diagnostic pendant les premiers mois de vie.



Figures 46 : Psoriasis



Figures 47 : Psoriasis
(Malades de PIV)

6. Certains déficits immunitaires

Ils s'accompagnent d'une dermatose eczématiforme proche de la DA, d'expression souvent sévère, voire érythro-dermique, résistante aux thérapeutiques habituelles et qui s'associe à des infections bactériennes, virales ou mycosiques récidivantes cutanées ou viscérales, à un retard staturopondéral ou à un syndrome hémorragique (Tableau 6). Dans ce contexte, un bilan immunitaire doit être réalisé dans un service spécialisé.

Tableau 6 : Déficits immunitaires associés à une dermatose proche de la dermatite atopique.

Syndrome de Buckley ou hyper-IgE
Syndrome de Wiskott-Aldrich
Granulomatose septique familiale
Agamma- ou hypogammaglobulinémie
Ataxie-télangiectasie
Syndrome de Schwachman
Déficit immunitaire combiné sévère (SCID)
Syndrome d'Omenn
Dysfonctionnement du complément

Ig : immunoglobulines.



Evolution

A. Court terme

L'évolution est chronique, faite d'alternances entre poussées et rémissions en fonction de différents facteurs aggravants avec possibilité de complications de la maladie. Les facteurs déclenchant ne sont pas toujours faciles à identifier. Les plus classiques sont : les poussées dentaires, les infections otorhinolaryngologiques (ORL), bronchopulmonaires ou gastro-intestinales, les surinfections cutanées bactériennes ou virales et les vaccinations.

D'autres circonstances liées aux changements d'environnement ou de régime alimentaire peuvent aussi amener une amélioration ou provoquer une poussée de la dermatose. Un certain nombre de circonstances peuvent déclencher une poussée par le seul fait qu'elles aggravent le prurit : augmentation de la sudation par l'exercice ou la chaleur, irritation cutanée par le dessèchement et la délipidation liés aux bains ou aux savons, usage intempestif ou prolongé d'antiseptiques ou de produits locaux inadaptés, port de vêtements en laine ou textile synthétique. Enfin, bien qu'ils ne soient pas quantifiables et que leurs impacts réels soient difficiles à apprécier, les émotions, les stress et les contrariétés de l'enfant et de son entourage sont également des facteurs qui influencent la DA avec eczématisation liée au grattage.

B. À long terme

Dès lors que la DA est une maladie chronique évoluant par poussées et rémissions successives, il reste difficile de parler de guérison. On parle plutôt de rémission prolongée. Néanmoins, la DA tend dans la majorité des cas à s'estomper avec l'âge, la peau devenant de moins en moins «réactive», comme si une désensibilisation lente s'opérait, mais le pronostic de la DA est difficile à évaluer. Les études récentes de suivi à long terme sont rares et les difficultés qu'elles comportent sont multiples (définition de la dermatose, établissement d'un score de sévérité, groupes homogènes de patients, perdus de vue). Les DA du nourrisson sont celles qui comportent le plus de formes étendues et graves mais l'évolution est spontanément bonne dans la majorité des cas, les formes persistant dans l'enfance étant plus localisées. L'étude de Vickers sur 2000 enfants donnait des résultats optimistes avec 90% de guérison au terme d'un suivi de 15ans [132]. Une étude de 1985

rapporte que sur 200 nourrissons atteints de DA, le quart bénéficie d'une rémission de plus de deux ans à partir de l'âge de trois ans.

En cas de rémission incomplète, l'intensité et l'étendue de la DA résiduelle sont habituellement proportionnelles à sa gravité initiale [133].



PRONOSTIC

A. Facteurs pronostiques cliniques

Les éléments cliniques cités habituellement comme critères de mauvais pronostic incluent : la gravité dans l'enfance, les antécédents familiaux de DA, une association précoce avec de l'asthme, une allergie alimentaire, une apparition précoce de la DA avant l'âge d'un an, la sévérité de la DA, le caractère disséminé dans les premiers mois et le sexe féminin[113,114,134].

Cependant, l'indépendance de ces facteurs vis-à-vis des mutations du gène de la filaggrine est à reconsidérer. Un travail écossais a évalué le rôle de ces mutations chez 874 patients asthmatiques âgés de trois à 22 ans. Parallèlement à la recherche d'une mutation R501X ou 2282del4, la sévérité de la maladie (histoire clinique, médicaments utilisés, présence d'un eczéma associé) et la fonction pulmonaire ont été évaluées. La fréquence des mutations de la filaggrine, R501X et 2282del4, était plus élevée chez les enfants asthmatiques que dans la population générale mais cette élévation n'était présente que chez les enfants ayant un eczéma associé. Les mutations de la filaggrine étaient significativement associées avec une sévérité accrue de la maladie asthmatique[135].

B. Facteurs pronostiques biologiques

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

C. Scores de gravité[136,137]

De nombreuses échelles d'évaluation ont été mises au point pour quantifier l'importance de la DA.

1. Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)

Il associe des mesures de :

- A. surface cutanée atteinte (calculée sur la base de la règle des neuf), adaptée au nourrisson ;
- B. intensité de six paramètres (érythème, œdème/papule, suintement/croûtes, excoriation, lichénification, sécheresse de la peau en zone non inflammatoire), avec une cotation de 0 à 3 ;
- C. signes subjectifs (prurit et perte de sommeil [moyenne appréciée sur une échelle analogique visuelle de 0 à 10]).

Lorsque l'enfant est âgé de moins de sept ans, la cotation est réalisée par les parents avec une fiabilité aléatoire.

Le Scord est calculé selon la règle suivante : $A/5 + 7B/2 + C$. Ainsi, dans le score global, l'extension de la maladie et les signes subjectifs comptent chacun pour 20% et l'intensité des six paramètres pour 60%.

2. Six Signs Atopic Dermatitis (Sassad)

Le Sassad est basé sur l'évaluation de six signes cliniques (érythème, exsudation, excoriation, sécheresse, fissuration et lichénification) cotés de 0 à 3 en six zones de la peau (bras, mains, jambes, pieds, tête et cou, tronc). Le score global va de 0 à 108. Il est applicable chez l'enfant et l'adulte dans des essais cliniques et sur le plan individuel pour juger de l'évolution clinique du malade. Il ne nécessite que deux à dix minutes.

3. Eczema Area and Severity Index (EASI)

Il ne tient pas compte de certains paramètres cliniques comme la xérose ni des paramètres subjectifs comme le prurit ou les troubles du sommeil. Il est également très utilisé lors d'essais thérapeutiques. Le malade ou les parents évaluent le prurit sur une échelle analogique visuelle cotée de 0 à 10. Les signes cliniques de l'atopie pris en compte sont l'érythème, l'œdème/induration/papule, le suintement/humidité/croûte, l'excoriation, la

desquamation, la lichénification évalués en quatre points du corps (tête et cou, tronc, membres supérieurs, membres inférieurs). La cotation va de 0 à 3 en fonction de l'intensité de la symptomatologie. Le score clinique pour chaque signe est représenté par la moyenne obtenue pour chaque paramètre clinique dans les différentes zones corporelles étudiées. Le score total pour les signes cliniques est la somme des scores cliniques pour chacun des Six Signs Atopic Dermatitis (après conversion de l'échelle analogique en un score en quatre points). L'EASI est au total un score combiné impliquant les signes individuels d'atopie et la surface corporelle atteinte dans les quatre régions anatomiques. Le score maximal est de 72.

4. Nottingham Eczema Severity Score (NESS)

Cette échelle est proposée chez des enfants d'un à cinq ans. Ce score relativement simple combine les signes cliniques observés dans les 12 derniers mois (durée d'évolution de la dermatose et intensité de celle-ci en appréciant son retentissement sur le sommeil) et un examen clinique unique appréciant le degré d'atteinte de la surface corporelle. Chacun des paramètres est coté de 1 à 5, permettant de définir des DA minimes (3 à 8), des DA modérées (9 à 11) et des DA sévères (12 à 15).

5. Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis Score (Osaad)

Ce système de cotation associe les paramètres cliniques et biométaboliques. Il comprend une mesure des surfaces atteintes qui sont reportées sur un schéma et scannérisées. Il est réservé aux domaines de recherches.

Le Scorad et le Sassad sont les échelles les plus utilisées lors d'essais cliniques afin de dépister des modifications minimales de la maladie. C'est actuellement le Scorad qui remplit les meilleurs critères de qualité.



Complication

A. Complications infectieuses

La DA expose à des complications infectieuses cutanées à la fois bactériennes, virales et mycosiques. Outre leur rôle infectant propre, ces agents infectieux, en particulier microbiens, exercent une action patente sur le système immunitaire.

Une étude [138,139] met en exergue le faible taux des protéines antimicrobiennes dans la sueur des sujets atopiques associée à une réponse inflammatoire plus faible des cellules dendritiques cutanée de l'atopique par rapport aux cellules dendritiques cutanée de la peau des sujets avec un psoriasis ou une dermite de contact.

1. Complications bactériennes [140]

L'impétigiisation fréquente de la DA due à *Staphylococcus aureus* se traduit par l'apparition de pustules, de croûtes jaunâtres d'impétigo, d'un suintement plus abondant de l'eczéma, d'adénopathies satellites dans les zones de surinfection. Ce tableau d'eczéma impétiginisé doit toujours faire soulever l'hypothèse d'une greffe virale sous-jacente à l'infection staphylococcique. Quelquefois, il s'agit de simples pustules superficielles plus ou moins folliculaires. L'infection peut également s'accompagner d'adénopathies subaiguës plus ou moins douloureuses, ne se ramollissant pas, de taille importante, simulant celles des hémopathies. *Staphylococcus aureus* constitue un facteur d'aggravation patent de la DA. Les infections profondes, tels cellulites, abcès, furoncles, érysipèles, septicémies sont rares. Leur survenue doit faire rechercher un immunodéficit sous-jacent.

Le staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) est rare chez l'atopique, mais la DA peut se révéler après un SSSS comme conséquence de l'activation immunitaire durant l'exposition aux superantigènes staphylococciques.

Le streptocoque bêta-hémolytique vient beaucoup plus exceptionnellement coloniser la peau de l'atopique. Des ostéomyélites phalangiennes distales, staphylococciques mais aussi streptococciques, d'installation insidieuse, ont été décrites chez des atopiques sévères et surinfectés.



Figure 48 : Léger décollement épidermique au centre avec Croûtes et pustules (staphylocoque)



Figure 49 : Infections streptococcique étendu sur le visage
(*Malades de PIV*)

2. Complications virales [140]

Elles sont fréquentes et plus sévères que chez les sujets normaux. Elles sont dominées par le risque d'infections herpétiques.

a. Herpes simplex virus

L'eczéma hérpétique est plus fréquemment due à l'hérpes virus type 1 que l'hérpes virus type 2 et survient chez 10 à 20% des patient porteurs de DA. les facteurs de risque sont un début précoce de la DA, le head and neck dermatitis (une forme de DA avec atteinte élective de la tête et du cou), DA sévère et non traité, antécédent de DA ou de d'infection au HSV et élévation des immunoglobulines E totale et spécifiques au M.symphodialis.

L'infection peut se manifester sous différentes formes :

- primo-infection herpétique sévère, le plus souvent à type de gingivostomatite;
- récurrence herpétique en peau saine ou sur placards eczématisés (vésicules plus profuses, suivies d'ulcérations) ;
- pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg: c'est la complication la plus redoutée chez l'atopique. Elle survient lors d'une primoinfection herpétique, ou plus rarement au cours d'une récurrence. elle est le fait des DA sévères, persistantes et traitées par des dermocorticoïdes. Mais, même en cas de DA en rémission, une greffe herpétique peut survenir. Elle se traduit par une aggravation brutale de la DA, avec oedème, suintement, vésicules ombiliquées puis pustulocroûteuses, nécrotiques et hémorragiques, localisées au visage puis étendues parfois au reste du tégument.

L'altération de l'état général est constante avec une hyperthermie à 39-40 °C, des polyadénopathies. Les complications de la pustulose sont doubles: dissémination virale avec possibilité d'encéphalite, de kératoconjonctivite, de bronchopneumopathie et surinfection staphylococcique avec risque de septicémie. Il importe de ne pas méconnaître ce syndrome à cause de sa gravité justifiant une thérapeutique d'urgence en centre spécialisé.

Les récurrences sont possibles, uniques ou multiples, dans des délais variables, de plusieurs mois à années. Toute infection herpétique constitue un facteur de déstabilisation de la DA bien que des rémissions temporaires puissent survenir .



Figure 50 : pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg.

b. Virus varicelle-zona [140]

L'incidence des infections par le virus varicelle-zona n'apparaît pas vraiment augmentée au cours de la DA, malgré les observations de Strannegard et al notant une incidence plus élevée de zona chez l'atopique par rapport à une population contrôle.



Figure 51 et 52 :Varicelle chez un enfant atteint de dermatite atopique

(Malades de PIV)

c. Virus du papillome humain [140]

Les verrues sont légèrement plus fréquentes et plus difficiles à traiter.

d. Poxvirus

Le molluscum contagiosum est plus fréquent, plus profus, volontiers surinfecté et disséminé par le grattage et l'application de dermocorticoïdes.

3. Complications fongique : rôle des Malassezias [140].

Les Malassezias sont des levures lipophiles, saprophytes de la peau humaine leur rôle est suspecté dans le déclenchement de certaines poussées de dermatite atopique (DA) avec atteinte électorale de la tête et du cou. Cette entité est encore appelée « head and neck dermatitis » (HND).

Les *Malassezias* peuvent stimuler chez leur hôte une réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou retardée chez les patients atteints d'une DA et particulièrement dans la HND. Leur capacité à stimuler une réaction inflammatoire non spécifique (stimulation de cytokines par les kératinocytes) a également été montrée [141]. Des publications ont mis en évidence, une sensibilisation à d'autres levures comme le *C. albicans* [142]. Savolainen et al. [143] ont montré que la réactivité au *C. albicans* chez les patients avec HND était toujours associée à une réactivité au *P. ovale*, que la réactivité initiale était due au *P. ovale* et que la réactivité au *C. albicans* était secondaire par réaction croisée due à des parentés antigéniques entre *P. ovale* et *C. albicans*.

Selon des études antérieures, la colonisation par les *Malassezias* serait plus importante chez les sujets atteints de HND que chez des sujets atteints de DA généralisée ou des témoins sains [144,145]. Svejgaard et al. [145] ont trouvé 77 % d'examen directs positifs pour le *Malassezias* chez 33 sujets atteints de HND, chez 18 % de 23 sujets atteints de DA généralisée et aucun de 18 témoins sains. En revanche, Broberg et al. [146] n'ont pas retrouvé cette différence avec des cultures positives pour le *Malassezias* chez 42 % de 60 sujets atteints de DA généralisée, 40 % de 40 sujets atopiques sans dermatose et chez 48 % de 40 témoins sains.

Une étude iranienne montre que *M. globosa* (une autre espèce du genre *Malassezia*) est l'espèce la plus fréquemment isolée chez les patients atteints de dermatite atopique et chez les sujets normaux, tandis que *M. furfur* est l'espèce la plus répandue chez les patients atteints de dermatite séborrhéique.

Dans la littérature, plusieurs études ont souligné l'efficacité d'un traitement antifongique systémique chez des sujets adultes atteints de DA, avec ou sans HND Bäck et al. [147], suggèrent que la sensibilisation aux levures nécessite un traitement plus large qu'un antifongique topique anti-*Malassezia* et donc un traitement par kétoconazole per os associé à un régime d'éviction en levure de bière.

B. Retard de croissance

Un retard de croissance peut être associé aux DA graves et se corrige souvent de façon spectaculaire quand la DA est traitée efficacement. Le rôle des dermocorticoïdes dans le retard de croissance n'est, en revanche, pas établi.

C. Complications ophtalmologiques

Elles sont rares (kératoconjonctivite, cataracte).

D. Dermites de contact

Compte tenu de l'importance des soins locaux dans cette affection, le risque de sensibilisation de contact au long cours est important. Il est donc nécessaire d'évoquer cette hypothèse et de tester les patients qui répondent mal aux traitements habituels. Ces données obligent à des précautions dans l'utilisation des topiques potentiellement à risque (conservateurs, parfums, néomycine, etc.) et des métaux (nickel en particulier avec des accessoires des vêtements, percement d'oreilles et objets métalliques) mais aussi du latex et des protéines d'origine alimentaire [124-127]. La possibilité de sensibilisation aux dermocorticoïdes doit parfois être envisagée.



Le traitement de la DA est symptomatique. Les objectifs sont de traiter les poussées et de prévenir les récives par une prise en charge au long cours. La réussite dépend de l'adhésion du patient au traitement, elle-même dépendante de sa bonne compréhension et de la collaboration de ses parents [36,148].

A. TRAITEMENT DES POUSSEES

1. TRAITEMENTS LOCAUX

Ils vont prendre en compte trois éléments fréquemment rencontrés lors de l'eczéma : la sécheresse, la surinfection et surtout l'inflammation cutanée. Leur importance est fondamentale en raison de leur efficacité et de leur simplicité de mise en place, avec des effets secondaires réduits lorsque les produits sont bien utilisés [149].

a. Les émollients

Les émollients sont essentiels dans la prise en charge de la DA. C'est un objectif thérapeutique très important. Leur but est de lutter contre la sécheresse cutanée, ainsi que de restaurer et protéger la barrière cutanée. Au-delà de cette restauration épidermique en eau, ils doivent apporter un confort pour le patient et doivent limiter la colonisation bactérienne et la perméabilité aux allergènes. L'application de crème, de pommade ou d'émulsion se fait de façon pluri-quotidienne et particulier sur les zones exposées (visage, mains), et surtout pendant les périodes d'hiver. Une application sur une peau encore humide facilite une meilleure couverture cutanée [150, 148, 149, 151].

De très nombreux produits cosmétiques sont commercialisés. Leur tolérance est habituellement bonne. Parfois, des sensations de brûlures, prurit, rougeurs lors de l'application sont rapportées, justifiant le changement d'émollient [36, 151].

Cependant, la sécheresse cutanée réagit bien plus vite à une corticothérapie locale [149].

b. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes constituent actuellement le traitement le plus rapidement efficace sur l'eczéma et son prurit. Ils sont indispensables et apportent un soulagement rapide des symptômes [152, 153].

i. Molécules disponibles

De nombreuses molécules sont commercialisées sous diverses formes (crèmes, pommades, lotions et gels) et sont classées en niveau d'activité (tableau7). Cette classification est basée sur leur puissance d'action, mesurée par le degré de vasoconstriction qu'elles provoquent. L'activité est, quant à elle, liée à l'affinité des dermocorticoïdes aux récepteurs [36, 149, 154].

Classe	Molécule	Spécialité	Concentration	Forme galénique
I Très forte	Clobétasol propionate	DERMOVAL®	0,05%	crème, gel
	Bétaméthasone dipropionate	DIPROLENE®	0,05%	crème, pommade
II Forte	Bétaméthasone dipropionate	DIPROSONE®	0,05%	crème, pommade, lotion
	Bétaméthasone valérate	BETNEVAL®	0,1%	crème, pommade, lotion
		CELESTODERM®	0,1%	crème
	Désonide	LOCATOP®	0,1%	crème
	Difluocortolone valérate	NERISONE®	0,1%	crème, pommade
		NERISONE C®	0,1%	crème
		NERISONEGRAS®	0,1%	pommade
	Difluprednate	EPITOPIC®	0,05%	crème, gel
	Fluticasone propionate	FLIXOVATE®	0,05%	crème
			0,005%	pommade
	Hydrocortisone butyrate	LOCOÏD®	0,1%	crème, pommade, lotion, émulsion fluide
	Hydrocortisone acéponate	EFFICORT®	0,127%	crème
III Modérée	Fluocortolone	ULTRALAN®	0,05%	pommade
	Difluprednate	EPITOPIC®	0,02%	crème
	Désonide	LOCAPRED®	0,1%	crème
		TRIDESONIT®	0,05%	crème
		CELESTODERM®	0,05%	crème
	Fluocinolone acétonide	SYNALAR®	0,01%	solution
IV Faible	Hydrocortisone	HYDRACORT®	0,5%	crème
		KERAPHARM®	0,5%	crème

Tableau 7 : Classification française des dermocorticoïdes actuellement disponibles

A l'inverse de la classification française, la classification internationale suit un ordre d'activité anti-inflammatoire croissante [36].

i. Mécanisme d'action

Les corticoïdes ont une action triple : anti-inflammatoire, immunosuppressive et anti-mitotique (ou anti-proliférative). Leur mécanisme d'action moléculaire est d'une grande complexité et encore mal connu. Ils agissent par l'intermédiaire d'un récepteur cellulaire spécifique, puis la formation d'un complexe ligand-récepteur cytosolique. Il y a ensuite translocation nucléaire et transcription du gène cible, puis production de certaines protéines dont les protéines anti-inflammatoires et inhibition d'autres protéines. L'affinité d'un dermocorticoïde pour le récepteur varie d'une molécule à une autre et différents gènes sont impliqués. Les effets sont donc variés en fonction des gènes influencés et des cellules qui expriment les récepteurs [154, 155, 156].

Au niveau vasculaire, les dermocorticoïdes ont des propriétés vasoconstrictrices qui participent de façon importante à l'effet anti-inflammatoire en diminuant rapidement l'érythème et l'œdème de la réaction inflammatoire [155].

Cependant, les dermocorticoïdes agissent également sur les fibroblastes, les cellules endothéliales, les récepteurs androgéniques... Ceci explique leurs multiples effets secondaires locaux [156].

ii. Effets secondaire

Les effets secondaires des dermocorticoïdes (tableau8) sont directement liés à la puissance de la molécule, à la durée du traitement, à la surface traitée, à la réalisation d'une occlusion, à l'intégrité cutanée et à l'âge du patient. Ils peuvent être tout d'abords cutanés, mais sont rarement observés en pratique. Ils peuvent également être systémiques, principalement chez les enfants du fait d'un rapport surface/poids plus élevé. Mais le passage systémique est très rare si on utilise correctement le produit [36, 156, 157].

Effets	Remarques
<u>Effets cutanés</u>	
Atrophie cutanée	Principal effet secondaire, réversible, surtout au niveau des zones de peau fine
Vergetures	En période pubertaire
Troubles pigmentaires	Dû à la destruction des mélanocytes par l'inflammation cutanée
Vasodilatation permanente Télangiectasie : grande visibilité des vaisseaux Fragilité cutanée	Principalement sur le visage et après la puberté
Acné	Après la puberté
Hypertrichose	Réversible
Glaucome et cataracte	Dû à une application prolongée sur les paupières
Granulomes glutéaux	Dû à une application sous des couches occlusives chez le nourrisson
Eczéma de contact	
Rosacée	
Surinfections bactériennes, virales et fongiques	
Corticophobie	Fréquent et accompagné d'une observance inadaptée
<u>Effets systémiques</u>	
Dépression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	Réversible à l'arrêt du traitement
Hyper-corticisme	Rare
Retard de croissance	Réversible à l'arrêt du traitement

Tableau 8 : Effets secondaires des dermocorticoïde



Figure53 : Rosacée



Figure 54 : Vergeture



Figure 55 : atrophie cutané



Figure 55 : Dépigmentation

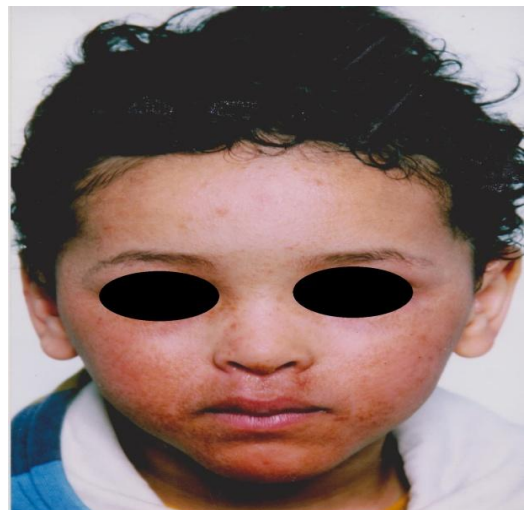


Figure 56 : Acnée

(Malades de PIV)

On peut diminuer ces effets en utilisant des dermocorticoïdes de niveau le plus bas en fonction de l'aspect clinique et en évitant la peau normale périphérique. L'emploi d'émollient en alternance permet également une réduction de la consommation de dermocorticoïdes [156].

La surveillance du traitement, et donc l'apparition des effets indésirables, se fait par la quantification du nombre de tubes utilisés. C'est un moyen simple de rechercher une sur-consommation ou une sous-consommation de dermocorticoïdes. La quantité utilisée par mois permet alors un ajustement du traitement [155].

ii. Choix du dermocorticoïde

Le choix de la classe se fait en fonction de l'âge du patient, de la sévérité de la DA, de la localisation et de la surface à traiter :

- les dermocorticoïdes faibles ont habituellement une efficacité insuffisante ;
- les dermocorticoïdes modérés sont utilisés sur le visage, au niveau des plis, des zones génitales et chez le nourrisson ;
- les dermocorticoïdes forts sont utilisés lors de formes très inflammatoires ou très lichenifiées ;
- les dermocorticoïdes d'activité très forte sont contre-indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant, ainsi que sur le visage, au niveau des plis et du siège [36, 149]

Le tableau 9 résume le choix de la classe de dermocorticoïdes.

Localisation	Nourrisson	Enfant
Visage	classe IV si indispensable	classe III ou IV
Corps	classe III	classe II ou III
Fesses	classe IV	classe III
Paume des mains Plante des pieds	classe II ou III	classe II
Cuir chevelu	classe IV	classe III

Tableau 9 : Choix du niveau d'activité selon l'âge et la localisation d'application

Concernant la forme galénique, les crèmes sont utilisées sur les lésions suintantes et les plis. Les pommades, contenant des excipients gras, sont, quant à elles, préférées en cas de lésions sèches et lichénifiées. Enfin, les lotions et les gels sont réservés aux zones pileuses et au cuir chevelu [36].

iii. Utilisation

Le schéma d'utilisation dépend du prescripteur : soit des cures prolongées de dermocorticoïdes faibles, soit des cures courtes de dermocorticoïdes forts. Quel que soit le schéma retenu, la durée du traitement doit être la plus courte possible [153, 155].

Compte tenu de la capacité des dermocorticoïdes de s'accumuler dans la couche cornée pour être relargués ensuite progressivement (effet réservoir), la fréquence des applications est en général d'une fois par jour, de préférence après la toilette du soir. En les appliquant sur une peau propre, on limite ainsi le risque de surinfection cutanée. En cas de lésions lichénifiées ou épaisses, deux applications par jour peuvent être nécessaires pendant une à deux semaines. L'occlusion, l'hydratation cutanée et l'élévation de température augmentent la pénétration des dermocorticoïdes [152, 149, 155, 156].

Pour l'arrêt du traitement, plusieurs protocoles sont préconisés. On peut soit diminuer de façon progressive les applications, soit diminuer la surface traitée en fonction de

l'amélioration, ou encore réaliser une décroissance en utilisant un dermocorticoïde de classe plus faible [36].

iv. Précautions d'emploi

Au niveau des précautions d'emploi, la zone du change chez le nourrisson doit être évitée du fait du risque de potentialisation de l'occlusion et la survenue de granulomes glutéaux. L'application de dermocorticoïdes au niveau du siège est possible mais elle doit se faire le matin, les fesses étant souvent lavées dans la journée. Les paupières doivent également être évitées. Enfin, l'effet immunosuppresseur contre-indique l'emploi de dermocorticoïdes sur les lésions infectées [149].

c. Les immunosuppresseurs topiques

Les immunosuppresseurs topiques permettent une alternative thérapeutique aux dermocorticoïdes, notamment en cas d'échec de ceux-ci [156].

i. Molécules disponibles

Le tacrolimus ou PROTOPIC® est commercialisé sous forme de pommade à 0,1% et 0,03%. Il agit comme inhibiteur de la calcineurine et inhibe la production de nombreuses cytokines. Il bloque l'activation et la prolifération des cellules T. Il agit également sur les cellules de Langerhans, sur les éosinophiles et sur les mastocytes. Enfin, le tacrolimus a une activité antistaphylococcique locale [158].

Le deuxième traitement immunosuppresseur mis sur le marché est le pimecrolimus ou ELIDEL®, commercialisé sous forme de crème à 0,1%. C'est également un inhibiteur de la calcineurine. Son action est très proche de celle du tacrolimus, mais il aurait une action plus anti-inflammatoire et moins immunosuppressive [158].

ii. Mécanisme d'action

L'antigène, lorsqu'il se lie aux récepteurs du lymphocyte T, va l'activer, entraînant un flux de libération de calcium dans le cytoplasme du lymphocyte. Ce calcium se lie à la

calmoduline qui active une phosphatase, la calcineurine (figure 57). Cette enzyme a pour rôle de déphosphoryler un facteur nucléaire (NF-AT) et permettre de pénétrer dans le noyau et synthétiser des interleukines (IL), du TNF... Les immunosuppresseurs vont bloquer la calcineurine et empêcher la déphosphorylation du facteur nucléaire, et donc inhiber la production de cytokines inflammatoires [153, 158].

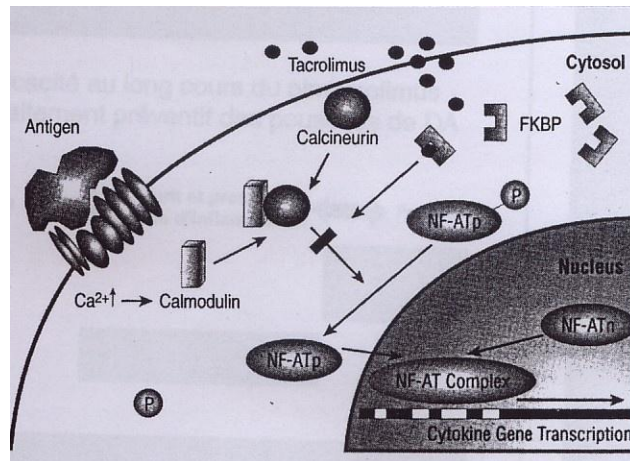


Figure 57 : Mécanisme d'action du tacrolimus (159)

iii. Effets secondaires

L'effet secondaire le plus souvent rencontré est l'apparition rapide (dans les 3 à 4 premiers jours) de brûlures, de picotements et de prurit au niveau des zones d'application du tacrolimus. Il touche près d'un patient sur deux, principalement à la concentration de 0,1%. L'effet est modéré et transitoire (quelques jours). Le pimecrolimus quant à lui, serait cependant mieux toléré localement [158, 159, 160].

Le risque d'infection herpétique est présent lors de l'utilisation des immunosuppresseurs. Des précautions telles que la surveillance clinique et la suspension du traitement en cas d'infection sont alors nécessaires [36].

Enfin, les immunosuppresseurs pourraient être responsables d'une éventuelle carcinogenèse à long terme. Le risque semble très faible, mais une photoprotection lors d'une utilisation en cas d'exposition solaire est recommandée [157, 158].

iv. Utilisation

Selon l'AMM (autorisation de mise sur le marché) actuelle, le tacrolimus est indiqué dans les formes modérées à sévères de DA de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans, qui n'a pas répondu au traitement par les dermocorticoïdes. La prescription se fait sur une ordonnance pour médicaments d'exception et reste réservée aux dermatologues et aux pédiatres. Il peut être utilisé en cure courte ou en traitement au long cours intermittent. Chez l'enfant, seule la forme à 0,03% est autorisée. Le tacrolimus doit être utilisé à raison de 2 applications par jour en couche mince sur toute la surface à traiter jusqu'à disparition des lésions. Il peut être appliqué sur toutes les parties du corps à l'exception des muqueuses et ne doit pas être utilisé sous pansement occlusif [36].

En cas d'infection cutanée, un traitement antibiotique est nécessaire, avant l'instauration du traitement [36].

v. Comparaison aux dermocorticoïdes

Ces nouveaux traitements ont montré une efficacité égale voire supérieure à celle des dermocorticoïdes. Ils réduisent efficacement et rapidement (dès la première semaine de traitement) les signes et les symptômes de la DA modérée à sévère. Un des éléments majeurs est l'absence d'atrophie et des effets secondaires des dermocorticoïdes, ce qui permet une utilisation sur le visage, les paupières, les fesses et les grands plis. De plus, on observe une nette amélioration de la qualité de vie des patients traités [36, 158] .

L'inconvénient le plus fréquent est l'apparition de sensations de brûlure et de picotements en début de traitement. De plus, la tolérance à long terme n'est pas encore bien connue. Il manque des études pour mieux définir le rythme d'utilisation ainsi que le mode d'arrêt du traitement. Enfin, le prix des immunosuppresseurs est bien plus élevé que celui des dermocorticoïdes. Si le tacrolimus permet d'éviter une hospitalisation et prévient les incapacités de travail, alors sa prescription trouve un intérêt économique [158, 160].

d. Les antibiotiques locaux et les antiseptiques

Devant un eczéma aigu, un topique antibiotique (acide fucidique, mupirocine) peut être utilisé le matin. Le but de cette antibiothérapie est surtout de diminuer la charge bactérienne, l'éradication du staphylocoque doré étant impossible. Une antibiothérapie topique de courte durée est conseillée afin d'éviter la survenue de résistance [149, 157].

Un savon antiseptique (triclocarban, chlorhexidine) suffisamment dilué et efficacement rincé peut également être utilisé le soir lors de la douche. Il permet de désinfecter l'ensemble de la peau avant l'application des dermocorticoïdes. Ce savon est réservé aux poussées évolutives, notamment en cas de lésions suintantes et surinfectées, car il favorise le dessèchement cutané [149].

2. TRAITEMENTS GENERAUX

Ils peuvent s'avérer nécessaires dans certains cas. Il s'agit des anti-histaminiques et/ou des antibiotiques [149].

a. Les anti-histaminiques

Le traitement du prurit repose principalement sur le traitement local de la sécheresse et des lésions cutanées. Les antihistaminiques H1 peuvent être éventuellement prescrits pendant quelques jours, bien que leur efficacité soit discutée. En cas de prurit nocturne altérant le sommeil, des antihistaminiques H1 sédatifs peuvent également constituer une aide. L'administration se fait au début du repas, pour éviter les caries dentaires secondaires aux sirops [148, 149, 153, 157].

Chez le sujet âgé, il faut tenir compte des contre-indications des antihistaminiques anticholinergiques, des interactions médicamenteuses et du caractère sédatif de certaines molécules .

b. Les antibiotiques systémiques

Une antibiothérapie par voie orale (macrolides ou bétalactamines) est indiquée dans les formes très étendues ou surinfectées. La durée du traitement est de 6 à 8 jours [149].

3. TRAITEMENT DES FORMES SEVERES

Les formes sévères de DA concernent une minorité de patients. Elles peuvent justifier des thérapeutiques lourdes même si cette pathologie est classiquement bénigne [148].

a. La photothérapie

La photothérapie est proposée dans le traitement de la DA en utilisant soit des UVA, soit des UVB, soit l'association des deux, ou soit la puvathérapie (prise de concomitante de psoralènes per os). L'association UVA-UVB est classiquement la plus efficace et se rapproche le plus des conditions d'exposition naturelle [148].

Chez l'enfant, il est possible de débiter une photothérapie dès l'âge de 8-10 ans, à raison de 2 ou 3 séances par semaine. La photothérapie UVB spectre étroit est préconisée en France car elle est efficace, bien tolérée à court terme, et serait peu mutagène et peu cancérogène. Néanmoins, les risques à long terme ne sont pas encore connus [36].

Chez l'adulte, la photothérapie reste un traitement efficace de la DA même si l'effet bénéfique n'est pas toujours constant. Elle expose à une majoration de la sudation et une accentuation du prurit. Mais la préoccupation majeure reste le risque carcinogène à long terme [36, 148].

b. Les immunosuppresseurs généraux

i. La ciclosporine

La ciclosporine est l'immunosuppresseur le plus étudié et le plus utilisé dans la DA de l'adulte. Elle a l'AMM dans cette indication et sa prescription initiale est réservée au milieu hospitalier. Elle n'est proposée qu'en cas d'échec des autres thérapeutiques. Deux

spécialités existent : NEORAL® et SANDIMMUN®. L'efficacité de la ciclosporine est démontrée à la posologie de 4-5 mg/kg/j. Les traitements de courte durée sont préconisés. La DA récidive chez la majorité des patients à l'arrêt du traitement, sous un mode moins sévère, avec parfois des rémissions prolongées. La toxicité rénale de cette molécule impose une surveillance régulière de la fonction rénale, ainsi que de la pression artérielle [36, 148].

La ciclosporine n'a pas eu l'AMM dans la DA de l'enfant. Le peu d'études dans cette tranche d'âge montrent une bonne efficacité. Néanmoins, les effets secondaires ne sont pas rares, même s'ils sont modérés et n'entraînent pas l'arrêt du traitement dans la plupart des cas. Les formes topiques de ciclosporine se sont, quant à elles, révélées inefficaces [148].

ii. Le méthotrexate

L'intérêt du méthotrexate dans le traitement des DA sévères n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée, mais semble réel. Il bénéficie d'une bonne connaissance en dermatologie ainsi que d'une utilisation aisée [148].

iii. L'azathioprine

L'azathioprine, commercialisée sous le nom d'IMUREL®, est considérée comme une alternative à la ciclosporine dans les formes sévères. C'est un analogue des bases puriques qui inhibe la biosynthèse des nucléotides et donc de l'ADN. Son avantage principal est son faible coût. Cependant, elle n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée. Son utilisation est à envisager en raison de sa bonne tolérance et de son utilisation relativement facile. Le principal facteur limitant son emploi est sa myélotoxicité. De plus, son délai d'action long nécessite la poursuite d'autres traitements au début et une surveillance biologique régulière. Ainsi, le délai nécessaire à la réponse thérapeutique et surtout la toxicité à long terme de l'azathioprine amènent à une grande prudence chez les jeunes patients [148].

iv. Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil, ou CELLCEPT®, n'a pas l'AMM dans le traitement de la DA. Cependant, les études montrent une bonne efficacité et une bonne tolérance de ce

traitement dans quelques cas de DA de l'adulte. Une rémission complète est même observée chez certains patients. Les effets secondaires (troubles digestifs, anémie, leucopénie) sont moins importants que ceux observés avec les autres immunosuppresseurs. Le rapport bénéfice/risque est donc en faveur de ce nouvel immunosuppresseur [161,148].

v. *L'interféron gamma*

Les études, essentiellement menées chez l'adulte, montrent une efficacité modérée, mais au prix d'effets secondaires fréquents (syndrome grippal, fièvre, toxicité médullaire). Ce traitement n'est donc pas préconisé chez l'enfant [36,148].

vi. *Les immunoglobulines polyvalentes*

Malgré quelques résultats encourageants chez les enfants, le coût, les risques, et la nécessité d'hospitalisations répétées ne permettent pas de préconiser ce traitement [36].

c. *La corticothérapie générale*

La corticothérapie générale, par voie orale ou injectable, doit être évitée au cours des DA sévères. Elle n'est pas validée par l'AMM et expose à des risques bien connus ainsi qu'un sevrage difficile, imposant souvent le recours à un immunosuppresseur. De plus, une reprise de l'évolution de la maladie après l'arrêt de la corticothérapie générale est quasi constante [36, 148].

B. MESURES ADJUVANTES

1. Les Emollients

La xérose cutanée persistant en dehors des poussées, l'utilisation des émollients doit être poursuivie. Traiter la peau entre les poussées est aujourd'hui une approche thérapeutique incontournable pour diminuer le risque de poussées et leurs complications [150, 36].

2. Les mesures d'hygiène et vestimentaires

Basées sur les habitudes, les mesures d'hygiène sont simples mais importantes à mettre en place. Concernant la toilette, il est préférable de donner une douche ou un bain court (5 à 10 minutes), quotidiennement, en utilisant de l'eau tiède et un pain sans savon. Une huile de bain ou des extraits d'avoine peuvent être rajoutés. Il faut sécher en tamponnant la peau, sans frotter. Le fait de couper les ongles évite les surinfections par grattage. Enfin, le nourrisson doit éviter tout contact direct avec une personne en poussées d'herpès labial [36, 149].

Si le soleil et la lumière ont un effet très bénéfique, la chaleur et l'hyperhidration vont au contraire aggraver les lésions. Les séjours en bord de mer ont un grand intérêt, et ils s'accompagnent souvent d'une nette amélioration cutanée. Les bains de mer ou en piscine, avec rinçage à l'eau douce, sont possibles, sauf pendant les poussées et à condition d'hydrater correctement la peau [149].

Au niveau des vêtements, il est conseillé d'éviter les textiles irritants (laine, textiles synthétiques à grosses fibres) qui accentuent le prurit, et de préférer le coton et le lin. Quand le prurit est trop intense, il est parfois nécessaire d'avoir recours à des moufles protectrices pour les mains [162].

3. Les Mesures préventives

a. Prévention aeroallergénique

La cible essentielle de la prévention est représentée par les allergènes domestiques. Au niveau de la chambre de l'enfant, les peluches doivent être lavées régulièrement. Les nids à poussière (moquette, tapis,...) sont déconseillés. Il est recommandé de dépoussiérer et de passer l'aspirateur régulièrement, d'aérer fréquemment et de ne pas surchauffer la pièce. Si celle-ci est trop sèche, il est possible d'utiliser un humidificateur ou de mettre de l'eau au-dessus du radiateur.

L'utilisation préventive de housses d'oreillers et de matelas en polyuréthane est efficace pour diminuer l'exposition aux acariens. Cependant aucune étude ne démontre l'intérêt des acaricides ou d'autres mesures de ménage (aspirateur avec filtre) [36].

b. Prévention d'ordre diététique

La responsabilité de l'allergie alimentaire dans la DA reste controversée. Elle est trop souvent évoquée par excès, car la sensibilisation à un allergène alimentaire n'est pas synonyme de cause de DA. La prescription d'un régime alimentaire d'éviction systématique peut même devenir dans certains cas une source de carence nutritionnelle. Cependant, la prévention de la DA peut s'envisager à plusieurs niveaux : primaire, secondaire et tertiaire [36].

La prévention primaire est l'éviction du facteur de risque avant l'apparition de la maladie. Chez les nouveaux-nés à risque d'atopie cutanée, l'allaitement maternel exclusif pendant au moins 3 mois diminue le risque d'apparition d'une DA. Le lait maternel contient des immunoglobulines de type A, des cytokines et des acides gras poly-insaturés qui pourraient jouer un rôle important dans la prévention de la DA. Un allaitement maternel sans régime particulier pour la mère est recommandé [36].

La prévention secondaire est l'éviction du facteur de risque en cas de maladie. Il est recommandé de remplacer le lait classique par un hydrolysate. Chez le bébé atteint de DA, la diversification alimentaire doit être retardée au maximum : éviter jusqu'à un an les fruits exotiques, le poisson, les œufs, l'arachide et les fruits secs [36].

La prévention tertiaire est l'éviction du facteur de risque pour éviter les rechutes et les complications. Un syndrome d'allergie multiple est corrélé à un risque de DA sévère. Les aliments les plus impliqués dans les allergies alimentaires du nourrisson sont le lait et l'œuf, puis l'arachide, le soja, le poisson, les légumineuses et le blé. Toutefois, l'éviction d'un allergène n'est justifiée que si son rôle dans une réaction allergique est prouvé [36].

4. La supplémentation alimentaire

Une altération du métabolisme de l'acide γ -linolénique a été mise en évidence au cours de la DA, responsable du défaut de la barrière lipidique cutanée. Cependant, l'intérêt de la prise par voie orale d'acide γ -linolénique est controversé. La supplémentation en acides gras essentiels omega 3 et 6, sous forme d'huile d'onagre, d'huile de bourrache ou encore de poisson, est elle aussi controversée. En effet, elle serait inefficace quelle que soit l'origine et la dose. Enfin, la supplémentation en vitamines E et B6, ou en sélénium n'a pas montré d'efficacité dans le traitement de la DA [36, 148, 149].

Malgré la controverse, les laboratoires dermatologiques SVR ont développé, dans la gamme Topialyse, un complément alimentaire destiné aux peaux sèches et atopiques du bébé. Ces capsules ont une composition 100% végétale, sans gluten et sans colorant. Elles contiennent de l'huile de bourrache de haute qualité, concentrée en acide linolénique, aux propriétés restructurantes et hydratantes. On retrouve également de la vitamine E, à propriétés anti-oxydantes. La posologie est d'une capsule par jour chez le nourrisson (en dilution dans l'alimentation), et de deux capsules chez l'enfant, pendant les repas. La durée des cures est d'un ou deux mois, renouvelables si nécessaire [163].



Figure 58 : Complément oral Topialyse des Laboratoires SVR

5. Les Probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes vivants, stables en milieu acide, qui adhèrent à la muqueuse intestinale, et dont l'ingestion a des effets positifs sur la santé. Des

travaux scandinaves ont montré que l'administration de probiotiques à des nouveaux-nés à risque atopique ou à leur mère pendant la grossesse et l'allaitement était susceptible de prévenir la DA. De même, dans des essais cliniques contrôlés, ces probiotiques ont significativement amélioré la DA. Ils représentent un nouvel espoir de prévention qui reste à confirmer [153, 164].

DITOPY® (figure 59) est le seul probiotique disponible en France. Il est commercialisé par le Laboratoire Pierre Fabre, dans la gamme A-DERMA. C'est un complément alimentaire qui associe deux souches de lactobactéries : *Lactobacillus rhamnosus* (95%) et *Lactobacillus acidophilus* (5%). Ce probiotique contribue à renforcer les défenses de l'organisme et participe à l'amélioration du confort cutané [165].

DITOPY® se présente sous forme de poudre à diluer. La posologie est d'un sachet par jour pendant six mois, à diluer dans un peu d'eau froide, à prendre une demi-heure avant un des repas. Chez le jeune enfant, le sachet se dilue directement dans le biberon (si le biberon est chauffé, la poudre est introduite après) [165].

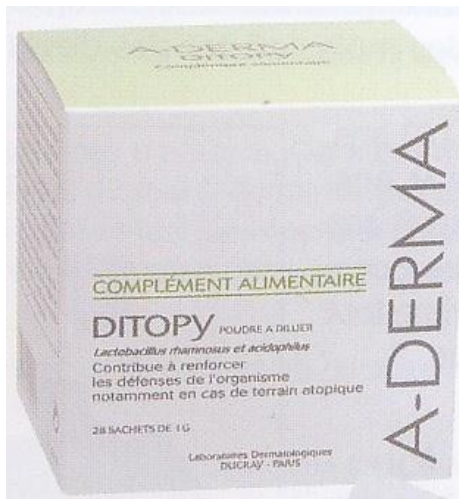


Figure 59 : Probiotique DITOPY du Laboratoire Pierre-Fabre

6. Les Cures thermales

Les cures thermales sont populaires en France où de nombreux centres de cures existent. Les eaux thermales sont très différentes tant dans leurs propriétés chimiques ou

physiques. Il n'y a pas d'argument scientifique pour les recommander en l'absence d'étude démonstrative.

7. La psychothérapie

Le système nerveux intervient dans la physiopathologie de la DA. Le stress est un élément déclenchant des poussées de DA, de façon plus ou moins importante selon les patients. Le psychisme est, quant à lui, un facteur modulant l'évolution de la maladie. Une DA grave peut altérer la qualité de vie, modifier la personnalité et induire des troubles psychologiques. La DA est alors elle-même source de stress.

La prise en charge psychologique doit être précoce et préventive, et concerne l'enfant mais aussi son entourage familial.

8. Les médecines alternatives

Le recours aux médecines alternatives est commun dans la DA. Selon les études, un à deux tiers des patients ayant une DA y ont recours, soit parce qu'ils considèrent les traitements conventionnels comme trop peu efficaces, soit parce qu'ils en redoutent les effets secondaires [151].

a. L'homéopathie

Aucune preuve scientifique ne permet de recommander cette pratique, les rares études étant contradictoires. Cependant, l'homéopathie est utilisée par nombre de patients et doit être prise en considération. Les principales souches utilisées sont rassemblées dans le tableau 10 [36, 152].

Souche	Dilution	Caractéristiques
<u>Lésions érythémateuses</u>		
Apis mellifica	4 ou 5 CH	érythème oedémateux rouge, prurigineux, brûlant, aggravé par la chaleur et amélioré par le froid
Urtica urens	4 ou 5 CH	érythème oedémateux plus pâle, prurigineux, brûlant, aggravé par le froid
Belladonna	4 ou 5 CH	érythème scarlatiniforme, localisé à la face et partie supérieure du corps, aggravé par le contact
<u>Lésions vésiculeuses</u>		
Rhus toxicodendron	9 ou 15 CH	vésicule avec liquide clair
Mezereum	9 ou 15 CH	vésicule avec liquide jaunâtre, purulent
<u>Lésions suintantes</u>		
Graphites	9 ou 15 CH	écoulement liquide, épais, jaune
Mezereum	15 ou 30 CH	croûtes
Petroleum	7 ou 9 CH	vésicules très prurigineuses et suintantes
<u>Lésions squameuses</u>		
Arsenicum album	9 ou 15 CH	squames fines
Arsenicum iodatum	9 ou 15 CH	squames larges et fines, sèches, adhérentes
Natrum sulfuricum	15 ou 30 CH	squames larges et fines, jaunâtres
<u>Lésions fissulaires</u>		
Nitricum acidum	9 ou 15 CH	fissures nettes et douloureuses qui se surinfectent et saignent rapidement
Graphites	15 CH	fissures avec suintement
Sepia	7 ou 9 CH	fissures avec fond saignant, peu douloureux
<u>Prurit</u>		
Staphysagria	9 CH	prurit déclenché ou aggravé par les contrariétés
Dolichos pruriens	5 CH	prurit associé à des troubles du transit
Cistus canadensis	9 ou 15 CH	prurit très important avec des lésions très rouge, suintantes et croûteuses
Radium bromatum	9 ou 15 CH	prurit brûlant diffus, sur une peau épaissie

Tableau 10 : Principales souches utilisées dans le traitement de la DA

Cependant, dans quelques observations publiées, le recours exclusif à l'homéopathie dans les formes sévères de DA a pu conduire à des effets indésirables notables liés à l'absence d'effets bénéfiques, à l'absence de protection et aux complications possibles [151].

a. La phytothérapie

De nombreux traitements topiques à base de plantes (millepertuis, camomille, réglisse, hamamélis, ...) ont été proposés dans le traitement de la DA, mais aucune preuve scientifique ne permet de valider cette pratique [36].

b. Les herbes chinoises

Les effets secondaires rapportés vont des simples nausées aux complications sévères (hépatites aiguës, néphropathies sévères, cardiomyopathies, ...). Ces données incitent donc à déconseiller l'utilisation de ces produits [36].

c. L'acupuncture

Il n'y a pratiquement aucune donnée sur le bénéfice de cette technique dans la DA de l'enfant. Par ailleurs, l'acupuncture est déconseillée chez l'enfant compte tenu de son caractère douloureux et de ses complications potentielles [36, 151].



Conclusion



La dermatite atopique est une dermatose inflammatoire prurigineuse évoluant par poussées récidivantes sur un fond de chronicité atteignant essentiellement le nourrisson et le petit enfant. Sa prévalence dans les populations augmente parallèlement à l'augmentation du niveau de vie et d'hygiène et a connu une recrudescence importante depuis les années 1960 jusqu'à nos jours, sa prévalence actuelle au Maghreb est de 1% tandis qu'en Europe elle est comprise entre 10% et 20%. La prévalence de la DA est plus forte dans les zones urbanisées que dans les campagnes, ainsi que dans les régions fortement polluées. Concernant le sex-ratio, dans les séries occidentales, la prédominance est tantôt féminine et tantôt masculine. Le sex-ratio est équilibré selon d'autres séries.

La DA s'accompagne du développement d'une réponse immunitaire inflammatoire privilégiant des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE vis-à-vis d'antigènes de l'environnement extérieur, domestique ou alimentaire survenant sur un terrain génétique prédisposant qui s'accompagne d'anomalies de la barrière cutanée. Trois facteurs physiopathologiques président à la DA : des facteurs génétiques, immunologiques et des anomalies de la barrière cutanée. Les facteurs génétiques intervenant dans les manifestations allergiques atopiques ne font aucun doute, en particulier dans la DA. Le mode de transmission exact de l'atopie est inconnu mais des gènes candidats ont été localisés en 3q21, 5q31-33, 11q13, 11p14, 13q12-14 et 14q11-22.

Sur le plan immunologique, l'atopie est considérée comme une réaction d'hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement, cette réaction implique une première phase de sensibilisation qui ne peut exister que chez les enfants prédisposés génétiquement et durant laquelle la pénétration des allergènes de l'environnement au niveau muqueux (respiratoire, digestif) et transcutané induit la production de lymphocyte T spécifique qui seront activés lors d'une deuxième exposition aux allergènes avec production de cytokine pro-inflammatoire de type Th2 déterminant dans l'expression de l'eczéma.

Sur le plan clinique, la dermatite atopique apparaît chez l'enfant le plus souvent entre l'âge de 3 et 6 mois sous la forme de placards eczématiformes mal limités, plus ou moins

suintants, siégeant essentiellement sur le visage, les membres, la face d'extension au début, puis les plis de flexion, les fesses et les mains . Le prurit est intense, il renforce les lésions de grattage et la surinfection. Il entraîne souvent une insomnie dans les formes importantes. L'autre élément essentiel est la sécheresse de la peau, constante au cours de la dermatite atopique, plus difficile à évaluer lorsque le climat est chaud et humide. Les antécédents familiaux d'atopie (asthme, rhume des foins, dermatite atopique) sont retrouvés dans plus de 60 p. 100 des cas. Des signes mineurs peuvent coexister (pâleur faciale, intertrigo rétro-auriculaire, exacerbation des plis palmaires, prurit à la sueur, kératose folliculaire). Le diagnostic est en général facile sur la chronicité des lésions, leur aspect eczématiforme plus ou moins suintant, la sécheresse de la peau associée et les antécédents familiaux. Il n'est pas nécessaire de faire d'examen complémentaire ; dans certaines formes de diagnostic difficile, un dosage des IgE montrant une élévation des IgE totales peut aider le diagnostic et, dans certaines formes difficiles à traiter, un dosage des IgE spécifiques peut aider à réaliser l'éviction de l'allergène. Il faut cependant savoir que le dosage des IgE spécifiques n'est qu'un élément de suspicion, de même que les prick-tests qui peuvent aider mais qui ont de nombreuses fausses négativités. Enfin, les IgE totales sont augmentées seulement dans 80 p. 100 des cas de dermatite atopique, un dosage normal d'IgE totales n'en élimine pas la possibilité diagnostique de dermatite atopique.

Le traitement de la DA est symptomatique. Les objectifs sont :

- ❖ de traiter les poussées par usage de dermocorticoïdes modérés (classe III) sur le visage, les plis et les zones génitales et chez le nourrisson, Les dermocorticoïdes forts (classe II) sont à réserver en cures courtes aux formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités, une application quotidienne pendant 3 à 7 jours suffit, Les crèmes sont préférées sur les lésions suintantes et les plis, et les pommades sur les lésions sèches, lichénifiées.
- ❖ prévenir les récurrences par une prise en charge au long cours qui comporte l'utilisation d'émollient sur les lésions de xérose ainsi que les mesures hygiéno-diététiques.

Pour le schéma thérapeutique préconisé, la plupart des experts recommandent l'utilisation de dermocorticoïdes puissants sur de courtes durées suivie par une période d'interruption avec usage d'émollients jusqu'à la récurrence suivante, avec poursuite d'applications quotidiennes sur les lésions persistantes jusqu'à disparition de celles-ci.



Résumés



Résumé

Titre de thèse : étiopathogénie de la dermatite atopique

Nom et prénom : Nabil Chettahi

Mots clés : Enfants - Dermatite atopique - étiopathogénie - Aspects clinique - Conduite thérapeutique

La dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, est une dermatose inflammatoire prurigineuse de prédisposition génétique évoluant par poussées récidivantes, sur un fond de chronicité atteignant essentiellement le nourrisson et le petit enfant.

Son incidence est en augmentation, elle touche actuellement 15 à 20% des enfants.

La physiopathologie de la DA inclue : un déficit de la fonction barrière cutanée de la peau vis-à-vis des allergènes de l'environnement; une prédisposition génétique comme l'atteste la notion d'atopie retrouvée chez les parents des enfants atteints de DA ; un tel terrain favorise dans un premier temps la sensibilisation à l'allergène, ainsi que la réponse inflammatoire médiée par les lymphocytes T helper2 lors des contacts ultérieurs avec le même allergène.

Le diagnostic est clinique, facilité par le recours à certains critères proposés initialement par Hanifin et Rajka puis simplifiés par Williams. L'enquête allergologique est réservée aux cas rebelles, sévères ou associés à des symptômes respiratoires. La DA est une dermatose qui évolue par poussées capricieuses et souvent imprévisibles.

Le traitement de la DA en poussée repose sur la corticothérapie locale. Le traitement d'entretien repose sur la correction de la sécheresse cutanée par les produits hydratants dont l'efficacité ne fait plus de doute. Une prise en charge optimale repose sur la compréhension du traitement par la famille et/ou l'enfant atteint, en leur expliquant que le but à atteindre n'est pas seulement de soulager l'enfant, mais de tenter de modifier l'évolution de la maladie.

Abstract

Thesis title : pathogenesis of atopic dermatitis

Name: Nabil Chettahi

Keywords: Children - Atopic dermatitis – etiopathogenesis - clinical aspects - therapeutic conduct

Atopic dermatitis (AD), or atopic eczema, is a pruriginous inflammatory dermatosis with a genetic predisposition evolving in recurrent flare-ups on a background of chronicity, affecting essentially infants and small children.

Its incidence is increasing, it currently affects 15-20% of children.

Physiopathology of AD includes : deficit of function cutaneous barrier of the skin in relation to allergens of environment; a genetic predisposition as certifies it the notion of atopy found at the parents of the children attained by DA; such ground favours sensitization in allergen, as well as inflammatory answer at first by lymphocytes T helper2 during subsequent contacts with the same allergen.

Diagnosis is clinical, facilitated by certain criteria initially proposed by Hanifin and Rajka and then simplified by Williams. The allergological investigation is reserved for cases that are stubborn, severe, or associated with respiratory symptoms. AD is a dermatosis that evolves in erratic and often unpredictable flare-ups.

AD flare-up treatment is based on local corticosteroid therapy. Maintenance therapy attempts to correct the cutaneous dryness with hydrating products whose efficacy has now been proven. Optimal management includes the family's and/or the child's comprehension of the treatment, explaining to them that the goal to reach is not only to relieve the child, but also to attempt to modify the course of the disease.

الملخص

عنوان الأطروحة: التهاب التأتبي الجلدي

الأستاذة: د. فاطمة جبوريك

الاسم: نبيل شطاحي

الكلمات الرئيسية: الاطفال-التهاب التأتبي الجلدي- المسببات-العلاج-الاضاع السريرية

التهاب الجلد التأتبي او الأكزيما التآيبيه هي التهابات جلدية مزمنة مسببة للحكة , تمر بفترات من الهجوع والنكس . تتميز بوجود استعداد وراثي لتطور المرض . تصيب خصوصا الاطفال والرضع .

معدل الانتشار في تزايد , ويصيب 15-20% من الأطفال.

الفزيولوجيا المرضية تتضمن وجود عجز في وظيفة الحاجز الجلدي أمام مسببات الحساسية البيئية و استعداد وراثي لدى الأطفال ، مما يسهل استقبال مسببات الحساسية بواسطة اللمفاويات اللتي تعطي لإتهاب حاد للجلد .

التشخيص يتم عن طريق الفحص السريري ، ويعتمد على المعايير المقترحة من طرف Hanifin و Rajka والتي تم تبسيطها من طرف Williams . البحث عن تحسسات ارجية يقتصر على الحالات المستعصية والخطيرة او التي تصحبها اعراض تنفسية . التهاب التأتبي الجلدي مرض مزمن تتفاقم أعراضه ثم تتراجع بشكل متتالي .

علاج حالات التهاب التآيبي الحادة يعتمد اساسا على الكورتزون المحلي ، اما العلاج الدائم فيهدف الى تصحيح الجفاف الجلدي عن طريق مرطبات والتي اثبتت فعاليتها . العلاج الفعال يعتمد اساسا على فهم العائلة والطفل المريض للمرض ، كما يجب على الطبيب ان يشرح لهم ان الهدف من الادوية ليس فقط تخفيف العلامات وانما لايعضا تغيير مجرى المرض .



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dermatite atopique item no 114 : Ann Dermato Venerol 2003
- [2] Dermatite atopique: definition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores Ann Dermato Venereol 2005
- [3] D. Guerrero Severe atopic dermatitis in children. Revue française d'allergologie et d'immunologie Clinique 46 (2006) S3-S54
- [4] MELISSOPOULOS, A., LEVACHER, C. La peau. Structure et physiologie. Techniques et documentation, 1998.
- [5] HEWITT, J. La peau. Glaxo, 1976.
- [6] MARTY, J-P. Pénétration des molécules chimiques dans la peau de l'enfant. Organisation scientifique du Congrès Annick Pons-Guiraud. Groupe d'étude et de recherche en dermato-allergologie. John Libbey, 2000.
- [7] BOSSET, S. Système immunitaire cutané du nourrisson et de l'enfant. Tolérance cutanée et rupture de tolérance. Organisation scientifique du Congrès Annick Pons-Guiraud. Groupe d'étude et de recherche en dermato-allergologie. Libbey, 2000.
- [8] Harris JM, Cullinan P, Williams P. Environmental associations with eczema in early life. Br J Dermatol 2001;144:795—802
- [9] Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Stable incidence of atopic dermatitis among children in Denmark during the 1990s. Acta Derm Venereol 2005;85:244—7.
- [10] Ergin S, Ozsahin A, Erdogan BS, Aktan S, Zencir M. Epidemiology of atopic dermatitis in primary schoolchildren in Turkey. Pediatr Dermatol 2008;25:399—401.
- [11] Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Allergy Clin Immunol 1999;103(1Pt1):125—38.
- [12] Amri M, Youssef M, Kharfi M. Atopic dermatitis in Tunisia. ExogDermatol 2003;2:60—3
- [13] De Prost Y. Dermatite atopique et théorie hygiéniste. 26e Congrès de l'Association des dermatologues francophones. Ann Dermatol Venereol 2007;134:1S99—1S.

- [14] Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35—9.
- [15] Isolauri E. Probiotiques et dermatite atopique. Séance de conférence de la Société française de dermatologie pédiatrique. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:943—69.
- [16] Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131:406—16
- [17] TAÏEB A. Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132 : IS35-43.
- [18] Congrès national de dermatologie pédiatrique. Actualités dans la dermatite atopique : nouvelle nomenclature, génétique et évolution naturelle. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ; 132 : 6S3-6S6.
- [19] Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.
- [20] Wuthrich B. Atopic dermatitis flare provoked by inhalant allergens. *Dermatologica* 1989;178:51-3.
- [21] Schafer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1280-4.
- [22] Gwynn CM, Smith JM, Leon GL, Stanworth DR. Role of IgG4 subclass in childhood allergy. *Lancet* 1978;1(8070):910-11.
- [23] Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Jouhal SS, Pope FM, Platts-Mills TA. Basophils in allergen-induced patch-test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982;1:127-30.
- [24] Katchourine I, Pradalier A. [Rare hyperimmunoglobulinemia E syndromes]. *Rev Med Interne* 1998;19:185-91.
- [25] Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, Akdis CA, Wuthrich B. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001;56:841-9.

- [26] Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Pucci N, Vierucci A. Natural history of “intrinsic” atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56:452-3.
- [27] Novak N, Kruse S, Kraft S, Geiger E, Kluken H, Fimmers R, et al. Dichotomic nature of atopic dermatitis reflected by combined analysis of monocyte immunophenotyping and single nucleotide polymorphisms of the interleukin-4/interleukin-13 receptor gene: the dichotomy of extrinsic and intrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2002;119:870-5
- [28] Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
- [29] Tupker RA, De Monchy JG, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1064-70.
- [30] Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, Leung DY. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995;95:913-8.
- [31] Li XM, Kleiner G, Huang CK, Lee SY, Schofield B, Soter NA, et al. Murine model of atopic dermatitis associated with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:693-702.
- [32] Fan W, Kouda K, Nakamura H, Takeuchi H. Effects of dietary restriction on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Biol Med (May-wood)* 2001;226:1045-50.
- [33] Eigenmann PA, Tropia L, Hauser C. The mucosal adhesion receptor alpha4beta7 integrin is selectively increased in lymphocytes stimulated with beta-lactoglobulin in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):931-6.
- [34] GARCIA G. Hyperéosinophilies d'origines allergiques. *Presse Med.* 2006 ; 35 : 135-43.
- [35] NICOLAS J.-F, ROZIERES A., CASTELAIN M. Pathogénie de la dermatite atopique. *Presse Med.* 2005 ; 34 : 78-80.
- [36] Résumé de la conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venerol* 2005 ; 132 : 1S19-33.

- [37] Mittermann I, Reininger R, Zimmermann M, Gangl K, Reisinger J, Aichberger KJ, et al. The IgE-reactive autoantigen Hom s 2 induces damage of respiratory epithelial cells and keratinocytes via induction of IFN-gamma. *J Invest Dermatol* 2008;128:1451—9.
- [38] Sugiura K, Muro Y, Nishizawa Y, Okamoto M, Shinohara T, Tomita Y, et al. LEDGF/DFS70, a major autoantigen of atopic dermatitis, is a component of keratohyalin granules. *J Invest Dermatol* 2007;127:75— 80.
- [39] Wahlgren CF. Pathophysiology of itching in urticaria and atopic dermatitis. *Allergy* 1992;47:65 75.
- [40] Dalh MV. Atopic dermatitis : The concept of flare factors. *South Med J* 1977;70:453–5.
- [41] Frain Bell W. The photoaggravated dermatoses. *Cutaneous photobiology*, 60. Oxford: Oxford University Press; 1985. p. 1.
- [42] Kroger S, Neuber K, Gruseck E, Ring J, Abeck D. *Pityrosporum ovale* extracts increase interleukin-4, interleukin-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1995;75:357-60.
- [43] Waersted A, Hjorth N. *Pityrosporum orbiculare*--a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985;114:146-8.
- [44] Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
- [45] Saint-Mezard P, Berard F, Dubois B, Kaiserlian D, Nicolas JF. The role of CD4+ and CD8+ T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:131-8.
- [46] Thestrup Pedersen K. Which factors are of relevance in the pathogenesis of atopic dermatitis? *Eur J Dermatol* 1997;7:549-53.
- [47] Bieber T. Place des cellules de Langerhans dans la physiopathologie de la dermatite atopique. *Pathol Biol (Paris)* 1995;43:871-5.
- [48] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.

- [49] Castelain M. Atopic dermatitis and delayed hypersensitivity to dust mites. Clin Rev Allergy Immunol 1995;13:161-72.
- [50] Darsow U, Ring J. Atopic patch-test. Atopic eczema and allergy. Haut-arzt 2003;54:930-6.
- [51] Reitamo S, Visa K, Kahonen K, Kayhko K, Stubb S, Salo OP. Eczema-tous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. Br J Dermatol 1986;114:303-9.
- [52] Machet L. Allergie alimentaire et dermatite atopique. Ann Dermatol Venereol 2002;129:264-7.
- [53] Bieber T. Fc epsilon RI-expressing antigen-presenting cells: new players in the atopic game. Immunol Today 1997;18:311-3.
- [54] 41. Santamaria-Babi LF. CLA(+) T cells in cutaneous diseases. Eur J Dermatol 2004;14:13-8.
- [55] 42. Schon MP, Zollner TM, Boehncke WH. The molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. J Invest Dermatol 2003;121:951-62.
- [56] Akdis M, Trautmann A, Blaser K, Akdis CA. T cells and effector mechanisms in the pathogenesis of atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep 2002;2:1-3.
- [57] Biedermann T, Rocken M, Carballido JM. Th1 and Th2 lymphocyte development and regulation of Th cell-mediated immune responses of the skin. J Invest Dermatol Symp Proc 2004;9:5-14.
- [58] Grewe M, Walther S, Gyufko K, Schopf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch-test reactions of atopic dermatitis patients. J Invest Dermatol 1995;105:407-10.
- [59] Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T, et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. J Clin Invest 2000;106:25-35.

- [60] Pastore S, Mascia F, Mariotti F, Dattilo C, Girolomoni G. Chemokine networks in inflammatory skin diseases. *Eur J Dermatol* 2004;14:203-8.
- [61] Akiba H, Kehren J, Ducluzeau MT, Krasteva M, Horand F, Kaiserlian, et al. Skin inflammation during contact hypersensitivity is mediated by early recruitment of CD8+ T cytotoxic 1 cells inducing keratinocyte apoptosis. *J Immunol* 2002;168:3079-87.
- [62] Goerdts S, Birk R, Dippel E, Orfanos CE. Beyond inflammation: tolerance, immunotherapy and more. *Eur J Dermatol* 1999;9:507-13
- [63] Borres MP, Einarsson R, Björkstén B. Serum levels of interleukin-4, soluble CD23 and IFN gamma in relation to the development of allergic disease during the first 18 months of life. *Clin Exp Allergy* 1995;25:543-8.
- [64] Dubois B, Chapat L, Goubier A, Papiernik M, Nicolas JF, Kaiserlian D. Innate CD4+CD25+ regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD8+ T cells mediating skin inflammation. *Blood* 2003;102: 3295-301.
- [65] Dubois B, Chapat L, Goubier A, Kaiserlian D. CD4+CD25+ T cells as key regulators of immune responses. *Eur J Dermatol* 2003;13:111-6.
- [66] Girolomoni G, Sebastiani S, Albanesi C, Cavani A. T-cell subpopulations in the development of atopic and contact allergy. *Curr Opin Immunol* 2001;13:733-7.
- [67] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
- [68] P. Vabres dermatite atopique : données génétiques actuelles : revue française d'allergologie et d'immunologie
- [69] P. Vabres, M. Larregue génétique de la dermatite atopique : revue française d'allergologie et d'immunologie clinique
- [70] B. Catteau Dermatite atopique : épidémiologie et données cliniques actuelles *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2002 ; 42 :20
- [71] Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67: 1018-22.

- [72] Diepgen TL, Fartasch M. recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Dermatol venereal* 1992; 71 suppl.176:13-8
- [73] Cookson Womc. The genetics of atopic dermatitis: strategies, candidates gens, and genome screens. *Am Acad Dermatol* 2001
- [74] Holgate ST. Asthma genetics: waiting to exhale. *Nat Genet* 1997;15:227-9
- [75] Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, et al. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994;7:125-9.
- [76] Kapsenberg ML, Wierenga EA, Van der Heijden FL, Bos Atopic dermatitis and CD4 + allergen specific Th2 lymphocytes. *J. Eur Dermatol* 1992;2:601-7
- [77] Analysis of disease-associated amino acid epitopes on HLA class 2 molecules in atopic dermatitis. *J Allergy clin immunol* 1995;96:1061-8
- [78] M. Krasteva et al. physiopathologie de la dermatite atopique *Ann Dermatol Vénereol* physiopathologie cutanée 1998;125:785-9
- [79] V. Audigiera, A. Shishaa, D. Jullien Génétique des altérations de la barrière cutanée dans la dermatite atopique ; *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) 135, 34—37
- [80] Barrière cutanée et dermatite atopique : les anomalies fonctionnelles de la couche cornée sont retrouvées en peau saine et en peau malade sans corrélation avec les mutations de la filaggrine. C. Paul , S. Balica , C.-Y. Hsub, C. Jean-Decoster , A.-M. Schmitt , D. Redoules , C. Lauzec, G. Serre , M. Simon *Dermatologie, université Paul-Sabatier, Toulouse, France* CNRS UMR5165, Toulouse, France
- [81] Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis : Gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:3-21; quiz 2-3.
- [82] Feingold KR. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J Lipid Res* 2007.
- [83] Bouwstra JA, Gooris GS, Dubbelaar FE et al. Role of ceramide 1 in the molecular organization of the stratum corneum lipids. *J Lipid Res* 1998; 39:186-96.

- [84] Rawlings AV, Matts PJ. Stratum corneum moisturization at the molecular level: an update in relation to the dry skin cycle. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1099-110.
- [85] Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6:328-40.
- [86] Steven AC, Steinert PM. Protein composition of cornified cell envelopes of epidermal keratinocytes. *J Cell Sci* 1994; 107 (Pt 2):693-700.
- [87] Schmuth M, Fluhr JW, Crumrine DC et al. Structural and functional consequences of loricrin mutations in human loricrin keratoderma (Vohwinkel syndrome with ichthyosis). *J Invest Dermatol* 2004; 122:909-22.
- [88] Simon M, Jonca N, Guerrin M et al. Refined characterization of corneodesmosin proteolysis during terminal differentiation of human epidermis and its relationship to desquamation. *J Biol Chem* 2001; 276:20292-9.
- [89] Furuse M, Hata M, Furuse K et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol* 2002; 156:1099-111.
- [90] Melnik K, Hollmann J, Plewig G. Decreased stratum corneum ceramides in atopic individual-a pathobiological factor for xerosis? *Br J Dermatol* 1988;119:547-9.
- [91] Imokawa G, Hattori M. A possible function of structural lipids in the water-holding properties of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1985; 84:282-4.
- [92] Fulmer AW, Kramer GJ. Stratum corneum lipid abnormalities in surfactant-induced dry scaling skin. *J Invest Dermatol* 1986;86:598-602.
- [93] Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen T. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non eczematous skin of atopics. *Br J Dermatol* 1992;127:221-7.
- [94] Di Nardo A, Wertz P, Gianetti A, Seidnari S. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998;78:27-30.
- [95] Yamamoto A, Serizawa S, Ito M, Sato Y. Stratum corneum lipid abnormalities in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1999;283:219-23.

- [96] Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
- [97] Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007;39:650-4.
- [98] Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006;38:337-42.
- [99] Irvine AD. Fleshing out filaggrin phenotypes. *J Invest Dermatol* 2007;127:504-7.
- [100] Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203-9, e1.
- [101] Furuse M, Hata M, Furuse K, et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol* 2002;156:1099—111
- [102] DeBenedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):773—86.
- [103] Voegeli R, Doppler S, Joller P, Breternitz M, Fluhr JW, Rawlings AV. Increased mass levels of certain serine proteases in the stratum corneum in acute eczematous atopic skin. *Int J Cosmet Sci* 2011;33(6):560—5.
- [104] Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;123(1):62—6.
- [105] Roedl D, Traidl-Hoffmann C, Ring J, Behrendt H, Braun-Falco M. Serine protease inhibitor lymphoepithelial Kazal type-related inhibitor tends to be decreased in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(11):1263—6.

- [106] Kato A, Fukai K, Oiso N, Hosomi N, Murakami T, Ishii M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br J Dermatol* 2003;148(4):665—9.
- [107] Scott DW, Miller Jr WH, Griffin CE. Muller & Kirk's small animal dermatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
- [108] Iyori K, Futagawa-Saito K, Hisatsune J, Yamamoto M, Sekiguchi M, Ide K, et al. *Staphylococcus pseudintermedius* exfoliative toxin EXI selectively digests canine desmoglein 1 and causes subcorneal clefts in canine epidermis. *Vet Dermatol* 2011;22:319—26.
- [109] Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Desmoglein 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104(1):123—33.
- [110] Runswick S, Mitchell T, Davies P, Robinson C, Garrod DR. Pollen proteolytic enzymes degrade tight junctions. *Respirology* 2007;12(6):834—42.
- [111] Hachem JP, Man MQ, Crumrine D, Uchida Y, Brown BE, Rogiers V, et al. Sustained serine protease activity by prolonged increase in pH leads to degradation of lipid processing enzymes and profound alterations of barrier function and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 2005;125(3):510—20.
- [112] Hadj-Rabia S. Le syndrome dermo-respiratoire : une entité clinique et génétique. 2^e Congrès francophone d'allergologie, Paris, 11—13 avril 2007.
- [113] Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128:187—92.
- [114] Guillet MH, Guillet G. Allergologic survey in 251 patients with moderate or severe dermatitis. Incidence and value of the detection of contact eczema, food allergy or sensitization to air-borne allergens. *Ann Dermatol Vénéréol* 1996;123:157—64.
- [115] Guilloud-Bataille M, Bouzigon E, Annesi-Maesano I, Bousquet J, Charpin D, Gormand F, et al. Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum Genet* 2008;122:605—14.

- [116] Guillet G, Guillet MH. L'allergie alimentaire dans la pathologie cutané de l'enfant. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997;37:602—12.
- [117] Orange AP, Bruynzeel DP, Stenveld HJ, Dieges PH. Immediate and delayed type contact hypersensitivity in children older than 5years with atopic dermatitis: a pilot study comparing different tests. *Pediatr Dermatol* 1994;11:209—15.
- [118] Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980;92:44—7.
- [119] RoguedasAM, Machet L, FontesV, Lorette G. Atopic dermatitis: which are the diagnostic criteria used in medical literature? *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:161—4.
- [120] Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The UK Working Party's Diagnostic Criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994;131: 406—16.
- [121] Girolomoni G, Abeni D, Masini C, Sera F, Ayala F, Belloni-Fortina A, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in Italian school-children. *Allergy* 2003;58:420—5.
- [122] Mahé E. Atopic dermatitis: epidemiology in France, definitions, natural history, association with other atopic manifestations, severity scores and quality of life. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132(1suppl. 1):131—50.
- [123] Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Fayon M, Roul S, et al. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008;63:205—10.
- [124] Vigan M, Adessi B, Amoult E, Assier H, Avenel M, Barbaud A, et al. Tests épicutanés : une batterie standard enfant ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2001;41:125.
- [125] Guillet G. Dermatite atopique : bilan allergologique Quand ? Comment ? *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1999;39:675—8.
- [126] Conférence de consensus de prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:81—91.
- [127] Guillet MH, Cartier H, Guillet G. Evolution of contact dermatitis in childhood: cross-sectional evaluation of 152children. *Eur J Dermatol* 1997;7:56—8.

- [128] Guillet G, Guillet MH. Sensibilisation percutanée à l'huile d'amande douce chez le nourrisson et tolérance cutanée des émoullients chez 27nourrissons atteints d'allergie alimentaire. *Allerg Immunol* 2000;32:309—11.
- [129] Guillet G, Guillet MH, Dagregorio G. Allergic contact dermatitis from natural rubber latex in atopic dermatitis and the risk of later type I allergy. *Contact Dermatitis* 2005;53:46—51.
- [130] Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Man-guso F, et al. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy* 2007;62:738—43.
- [131] Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JH, Bos JD. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:407—14.
- [132] Vickers CF. The natural history of atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1980;92(suppl.):113.
- [133] Queille-Roussel C, Raynaud F, Saurat JH. Aprospective compu-terized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol Suppl* 1985;114:87—92.
- [134] Rystedt I. Prognostic factors in atopic dematitis. *Acta Derm Venereol* 1985;65:206—13.
- [135] Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, ZhaoY, Liao H, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:64—8.
- [136] Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, Bruckner T, Diepgen TL, Williams ML. The objective severity assessment of atopic der-matitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003;139:1417—22
- [137] Berth-Jones J. Six area, six sign atopic dermatitis (SASSAD) severity score: a simple system for monitoring disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl. 48):25—30.

- [138] Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347: 1151-1160.
- [139] Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Dietz K, et al. Deficiency of dermcidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol* 2005;174:8003-8010.
- [140] Reda Benbrik. Complications de la dermatite atopique . Thèse Doct. Médecine . Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat.
- [141] Faergemann J, Bergbrant IM, Dohse M, Scott A, Westgate G. Seborrheic dermatitis and pityrosporum (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol* 2001;144:549–56.
- [142] Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, Viander M. *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:332–9.
- [143] Savolainen J, Broberg A. Crossreacting IgE antibodies to *pityrosporum* and *Candida albicans* in atopic children. *Clin Exp Allergy* 1992;22:469–74.
- [144] Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, Jemec GB, Ottevanger V, Stahl Skov P, et al. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:739–42.
- [145] Svejgaard E, Faergemann J, Jemec G, Kieffer M, Ottevanger V. Recent investigations on the relationship between fungal skin diseases and atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1989;144:140–2.
- [146] Broberg A, Faergemann J, Johansson S, Johansson SG, Strannegård IL, Svejgaard E. *Pityrosporum ovale* and atopic dermatitis in children and young adults. *Acta Derm Venereol* 1992;72:187–92.
- [147] Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995;287:448–51

- [148] DESCAMPS V. Les traitements actuels de la dermatite atopique chez l'adulte. Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 266-74.
- [149] CAMBAZARD F. Les traitements actuels de la dermatite atopique chez l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2003 ; 130 : 2S61-5.
- [150] STALDER J-F. Hydratation cutanée et atopie. Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 : 147-51.
- [151] BORALEVI F. Quelles mesures adjuvantes faut-il conseiller au cours de la dermatite atopique de l'enfant ?
- [152] CAMBAZARD F., MICHEL J-F. Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement. Rev Prat. 2000 ; 50 : 1355-1360.
- [153] GUILLET G., GUILLET-OYHENART M.H. Coordination du traitement de la dermatite atopique. Archives de pédiatrie 12 (2005) 909-911.
- [154] Collège des Enseignants de Dermato-vénérologie de France. Corticostéroïdes topiques cutanés. Ann Dermatol Venereol 2002 ; 127 : A180-A185.
- [155] LEBRUN-VIGNES B., CHOSIDOWO. Dermocorticoïdes. Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 : 39-48.
- [156] CAMBAZARD F. Utilisation des dermocorticoïdes au cours de la dermatite atopique de l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 1S64-7.
- [157] ROSSETTI G., LAFFITTE E., EIGENMANN P.A., LÜBBE J., HOHL D., HOFER M.F. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique. Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 501-4
- [158] DE PROST Y. Place des immunosuppresseurs topiques dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. Ann Dermatol Venereol 2005 ; 132 : 1S68-72.
- [159] TAÏB A., BORALEVI F. Nouveaux traitements de la dermatite atopique. Archives de pédiatrie 12 (2005) 491-497.
- [160] PIERARD G.E., PIERARD-FRANCHIMONT C., PAQUET P. Le tacrolimus topique (PROTOPIC ®). Rev Med Liege 2002 ; 57 : 8 : 552-555.

- [161] MARTINI M-C. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie. Editions TEC & DOC, 2003.
- [162] Collège des Enseignants de Dermato-vénérologie de France. Abrégé de dermatologie. Paris : Edition Masson, 2003.
- [163] Laboratoires SVR. Documentation Topialyse.
- [164] Laboratoires dermatologiques A-DERMA. D-A on line : actualités commentées sur la dermatite atopique.
- [165] Laboratoires dermatologiques PierreFabre. Documentation A-DERMA.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - السويسي

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 74

سنة : 2013

الفيزيولوجيا المرضية للإلتهاب

التأثبي الجلدي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : شطاحي نبيل

المزاداد في : 26 يناير 1987 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الاطفال-الأتها ب التأثبي الجلدي- المسببات-العلاج-الاضاع السريرية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بن تهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة المنصوري

أعضاء

أستاذة في التشريح الدقيق

السيدة: سكيبة الحمزاوي

أستاذة في علم الجراثيم