

Dermatite atopique de l'enfant

2020

Sébastien BARBAROT

Clinique Dermatologique
CHU de Nantes, 1 Place Alexis Ricordeau, 44000 Nantes, France

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- ✓ Connaître les principaux mécanismes physiopathologiques de la dermatite atopique (DA)
- ✓ Connaître les notions actuelles d'épidémiologie de la DA
- ✓ Connaître les présentations cliniques de la DA en fonction de l'âge et les principales complications
- ✓ Connaître les moyens d'évaluation de la gravité et du retentissement de la DA
- ✓ Connaître les moyens thérapeutiques actuels
- ✓ Connaître les indications et les moyens d'exploration d'une allergie alimentaire au cours de la DA de l'enfant
- ✓ Connaître les stratégies de prise en charge de la DA de l'enfant en fonction de la gravité et de l'âge

Correspondance

Sébastien BARBAROT, Service de Dermatologie, CHU de Nantes Hôtel Dieu, 44035 Nantes, France.

Tel: +33 (0)2 40 08 31 18; Fax: +33 (0)2 40 08 31 17; E-mail: sebastien.barbarot@chu-nantes.fr

POINTS FORTS

1. La dermatite atopique (DA) est une maladie multifactorielle touchant 10 à 20 % des enfants et 3 à 8 % des adultes dans les pays industrialisés.
2. Un tiers des patients atteints de DA développent un asthme et deux-tiers une rhinite allergique. La prévalence des allergies alimentaires au cours de la DA est d'environ 15 %.
3. La fréquence de la DA augmente dans les pays en voie de développement. La maladie est moins fréquente en milieu rural qu'en milieu urbain.
4. L'impact de la DA sur la qualité de vie des patients et de leur famille est important et sous-estimé.
5. Les patients atteints de DA sont souvent insuffisamment traités. Les croyances des patients et de leur entourage (dermocorticophobie, rôle des facteurs allergiques...) perturbent l'adhésion thérapeutique et favorise le nomadisme médical.
6. La physiopathologie de la DA fait intervenir l'interaction de cinq types de mécanismes : (1) une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, (2) une prédisposition au développement d'une réaction inflammatoire au sein de la peau faisant intervenir l'immunité innée et adaptative (3) l'action de facteurs d'environnement incomplètement connus (4) une faible diversité de la flore bactérienne digestive néonatale (microbiome digestif) (5) un rôle très probable mais encore mal connu du microbiome bactérien cutané.
7. La découverte du rôle des mutations hétérozygotes du gène de la filaggrine dans la physiopathologie de la DA suggère qu'une anomalie fonctionnelle innée de la fonction barrière cutanée soit en partie à l'origine de la marche atopique.
8. Il n'y a pas de traitement reconnu en prévention primaire actuellement en dehors des hydrolysats de protéines de lait de vache chez les nouveau-nés à risque et probablement des probiotiques et/ou des prébiotiques. Les émollients utilisés dès la naissance chez les enfants à risque ne diminuent pas le risque de développer une DA.
9. La prise en charge globale d'un patient atteint de DA et de sa famille doit intégrer une éducation thérapeutique et être planifiée.
10. La recherche de facteurs aggravants potentiels (allergie alimentaires, surinfection, facteurs psychologiques, eczéma de contact) doit être adaptée au cas par cas.

11. L'objectif du traitement de la DA est d'une part l'obtention rapide d'une rémission grâce à un *traitement d'attaque* et d'autre part le maintien de cette rémission au long cours grâce à un *traitement d'entretien* : cette stratégie doit être explicitée au patient.
12. Les dermocorticoïdes (DC) sont utilisés en première intention en traitement d'attaque de la DA et en traitement d'entretien : le traitement est alors débuté dès la réapparition des premiers symptômes (traitement réactif précoce) ou de manière systématique 2 à 3 fois par semaine (traitement proactif) dans les DA chronique avec poussées fréquentes. La puissance des DC et leur forme galénique sont adaptées à l'âge et à la localisation de lésions.
13. Les émoullients sont utilisés en phase d'entretien sur une peau non ou peu inflammatoire. Ils permettent probablement de diminuer le nombre des poussées sur le long terme.
14. Le tacrolimus peut être utilisé en seconde intention après l'âge de 2 ans plus volontiers sur le visage et les plis et pendant le traitement d'entretien. Ce traitement n'est cependant plus remboursé chez l'enfant.
15. La photothérapie est assez souvent utilisée chez l'adulte mais très rarement chez l'enfant.
16. Les indications des traitements systémiques (ciclosporine, autres immunosuppresseurs et thérapies ciblées) sont exceptionnelles et relèvent le plus souvent d'équipes spécialisées.
17. Le dupilumab a obtenu une AMM en 2020 chez l'adolescent en première ligne de traitement systémique
18. A l'avenir, de nouveaux traitements systémiques ciblés seront évalués dans les DA graves et la recherche permettra de mieux caractériser les différents phénotypes de la DA sur le plan clinique et génétique. La mise en évidence de biomarqueurs associés à ces phénotypes permettra peut-être de personnaliser précocement le traitement des malades.

Résumé

La dermatite atopique (DA) est une maladie multifactorielle touchant 10 à 20 % des enfants et 3 à 8 % des adultes en Europe occidentale et aux Etats-unis. La fréquence de la maladie augmente dans les pays en voie de développement suggérant un rôle majeur des facteurs d'environnement dans la physiopathologie de la maladie. L'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et de leur famille est important et sous-estimé. Les patients atteints de DA sont souvent insuffisamment traités. La physiopathologie de la DA fait intervenir l'interaction de plusieurs mécanismes dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, une prédisposition au développement d'une réaction inflammatoire au sein de la peau faisant intervenir l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs d'environnement incomplètement connus et l'action d'une anomalie de diversité des microbiomes digestifs et cutanés. Il n'y a pas de traitement reconnu en prévention primaire actuellement en dehors des hydrolysats de protéines de lait de vache chez les nouveau-nés à risque et probablement des probiotiques et/ou des prébiotiques. La prise en charge globale d'un patient atteint de DA et de sa famille doit intégrer une éducation thérapeutique et être planifiée. La recherche de facteurs aggravants potentiels (allergie alimentaires, surinfection, facteurs psychologiques, eczéma de contact) doit être adaptée au cas par cas. L'objectif du traitement est d'une part l'obtention rapide d'une rémission grâce à un *traitement d'attaque* et d'autre part le maintien de cette rémission au long cours grâce à un *traitement d'entretien* : cette stratégie doit être explicitée au patient. Les dermocorticoïdes (DC) sont utilisés en première intention en traitement d'attaque de la DA. Le tacrolimus peut être utilisé en seconde intention après l'âge de 2 ans plus volontiers sur le visage et les plis et pendant le traitement d'entretien (non remboursé). La photothérapie est assez souvent utilisée chez l'adulte mais très rarement chez l'enfant. Les indications des traitements systémiques (ciclosporine, autres immunosuppresseurs et biothérapies) sont exceptionnelles et relèvent le plus souvent d'équipes spécialisées.

1. INTRODUCTION

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique est une maladie cutanée inflammatoire chronique prurigineuse. La maladie touche majoritairement les enfants mais la prévalence de la maladie chez l'adulte est sous-estimée. La fréquence croissante de la maladie ainsi que le coût global de sa prise en charge (équivalent à celui de l'asthme) sont des problèmes de santé publique dans les pays industrialisés. La prise en charge de la DA de l'enfant est partagée entre les médecins généralistes, les pédiatres, les allergologues et les dermatologues en fonction de la gravité de la maladie et de l'âge des enfants. Les pédiatres voient plutôt les DA légères à modérées avant 3 ans alors que les dermatologues voient plutôt les DA modérées à sévères chez l'enfant plus âgé. Malgré une conférence de consensus nationale dont les résultats ont été publiés en 2005[1] et les recommandations européennes et internationales[2-9], les stratégies de prise en charge thérapeutique et d'examen complémentaires diffèrent encore fortement selon les médecins. La discordance des discours entre les soignants (dont les pharmaciens), les nombreuses croyances populaires autour de cette maladie et la corticophobie des malades et des soignants rendent la prise en charge difficile.

2. DEFINITIONS

Atopie

L'atopie est définie selon les recommandations de l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS) comme un terrain prédisposant à une réactivité immunologique anormale, médiée par les IgE, vis-à-vis de certains antigènes environnementaux qualifiés d'allergènes [10]. Ceci se manifeste par une hyperproduction d'IgE spécifiques d'allergènes dans le sérum ou par une hyperréactivité cutanée médiée par les IgE mise en évidence par des tests cutanés aux allergènes. La prévalence des maladies associées à l'atopie (dermatite atopique, rhinite allergique, asthme allergique, allergie alimentaire) n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies partout dans le monde, avec aujourd'hui en Europe une prévalence cumulée de 15 à 30 % dans la population générale[11]. Les prévalences les plus élevées sont observées

dans les pays industrialisés. Dans les pays en voie de développement, la prévalence des maladies atopiques augmente avec le niveau de vie[11].

Dermatite atopique.

La DA est la plus fréquente et la plus précoce des manifestations cliniques associée à l'atopie. Il est important de différencier la définition de l'atopie (cf plus haut) de celle des *maladies atopiques cliniques* comme la DA ou l'asthme. En effet, une proportion de patients (30 à 70 % selon les études) atteints du phénotype clinique *dermatite atopique* (cf. clinique) n'est pas atopique selon la définition de l'OMS (cf. plus haut). Cette proportion est variable selon les études et les pays, notamment en fonction du mode de recrutement des patients (les patients atopiques sont plus fréquents dans les séries à recrutement hospitalier) mais aussi en fonction du niveau de développement des pays. Des auteurs ont ainsi proposé de différencier la nosologie de ces patients atteints d'eczéma *non atopique* en introduisant le concept de *DA intrinsèque* [12] ou de *dermatite atopiforme* [13]. Ces termes sont néanmoins assez peu utilisés en dans la littérature. Actuellement, les auteurs anglo-saxons utilisent plutôt le terme *eczema* pour décrire les malades atteints du phénotype *dermatite atopique* pour lesquels le statut atopique est inconnu (ce qui correspond à la majorité des cas en population générale). **Un consensus international récent suggère de n'utiliser qu'un seul terme (dermatite atopique) pour désigner la maladie, quels que soient les phénotypes observés, et d'abandonner ainsi les termes *d'eczéma atopique* ou *d'eczéma*.**

3. PHYSIOPATHOLOGIE

La DA est une maladie multifactorielle due à l'association de facteurs génétiques et environnementaux.

- Sur le plan génétique, il s'agit d'une maladie polygénique complexe : deux groupes de gènes semblent être impliqués : des gènes de la barrière épidermique situés dans la région du complexe de différenciation épidermique en 1q21 (dont le gène de la filaggrine, cf.infra) et des gènes régulant le système immunitaire spécifique et inné. La concordance de la maladie est de 80% chez les jumeaux monozygotes et de 30% chez les dizygotes.

- L'augmentation de prévalence de la maladie en Europe et dans les pays émergents suggère un rôle majeur des facteurs d'environnements dans la physiopathologie de la maladie, mais ceux-ci ne sont pas encore clairement identifiés.[11] D'autre part, la flore bactérienne commensale digestive (microbiote) influe sur le risque de DA par des mécanismes encore hypothétiques. Le rôle du staphylocoque doré dans l'aggravation de la maladie est bien connu mais le rôle de la flore bactérienne commensale cutanée a été suspecté récemment.

Une anomalie innée de la barrière cutanée

La barrière cutanée joue un rôle crucial dans la protection vis-à-vis des microorganismes pathogènes et des allergènes, et dans la thermorégulation. Le *stratum corneum* est la structure épidermique la plus importante pour le maintien d'une fonction barrière cutanée adéquate.

Les patients porteurs d'une DA ont une fonction barrière cutanée défectueuse en peau lésée et non lésée[14-16]. Ce défaut se traduit notamment par une diminution du taux de céramides dans la peau et par une augmentation de la quantité d'eau « perdue » à travers la peau par évaporation : cette valeur est mesurable, il s'agit de la perte trans-épidermique en eau (Trans Epidermal Water Loss : TEWL).

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme ayant un rôle crucial dans le maintien de la qualité de la fonction barrière de l'épiderme en empêchant la pénétration d'allergènes et en maintenant un niveau d'hydratation cutanée optimal. Cette protéine provient du clivage de la profilaggrine et se dégrade elle-même en divers composant appelés « facteurs naturels d'hydratation » (Natural Moisturizing Factors : NMF) dans le *stratum corneum*. Les produits de dégradation de la filaggrine contribuent à diminuer le pH de l'épiderme et à inhiber l'action de protéases épidermiques. Une double mutation (homozygote) inactivatrice du gène de la filaggrine entraîne une absence complète de filaggrine dans la peau et est à l'origine de l'ichtyose vulgaire. Cette affection touche un enfant sur 250 à la naissance. Elle se traduit par une sécheresse cutanée avec squames et un aspect particulier des paumes des mains (hyperlinéarité palmaire). Les patients atteints d'ichtyose vulgaire sont également atteints de DA dans plus de 50% des cas.

Depuis 2006, Des données solides ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine, fréquentes dans la population générale (10%), étaient responsable d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par 3 le risque de développer une DA[17]. Ces mutations augmentent le risque d'avoir une peau sèche toute la vie[18], augmentent le risque de pénétration d'antigènes à travers la peau et de réactions cutanées allergiques immédiates[19] et sont associées à une hyperproduction d'IL- 1 dans la peau[20].

Cette anomalie innée de la barrière cutanée n'explique cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA et n'existe que chez environ 1/3 des sujets atteints. D'autres anomalies innées de la barrière cutanée sont dues à une diminution d'expression d'autres protéines épidermiques (loricrine, involucrine, corneodesmosine, desmogleine-1...). De plus, des anomalies innées d'activité de certains inhibiteurs de protéases épidermiques ont probablement un rôle dans les mécanismes de la DA chez certains individus (par exemple l'inhibiteur de protéase LEKTI impliqué dans le syndrome de Netherton)[21]. Enfin, récemment, il a été mis en évidence des anomalies d'expression des protéines constitutives des jonctions serrées (*tight junctions*) interkératinocytaires (claudine-1) chez les sujets atteints de DA en peau lésée et non lésée.[22] Les jonctions serrées constituent une « seconde barrière épidermique » située sous le *stratum corneum*, dans le *stratum granulosum*.

Il existe une interaction entre l'inflammation cutanée et la fonction barrière épidermique. **Ainsi, si un déficit en filaggrine est susceptible d'induire une inflammation cutanée, à l'inverse, l'inflammation cutanée médiée par plusieurs cytokines proinflammatoires (IL-4, IL-13, TNF and IL-25) tend à réduire l'expression de la filaggrine dans la peau, même chez les patients non mutés pour le gène de la filaggrine**[23]. De même, les traitements topiques anti inflammatoires stimulent l'expression de la filaggrine et améliorent la fonction barrière cutanée.

Les sujets atteints de DA ayant une mutation hétérozygote du gène de la filaggrine ont également une hyperlinéarité palmaire, plus volontiers une DA précoce et sévère par rapport aux patients DA sans mutation. De plus, cette anomalie génétique augmente le risque d'allergie de contact au nickel (risque multiplié par 2) mais aussi d'allergie à l'arachide (risque multiplié par 5) et d'asthme associé à une DA (risque multiplié par 1,5). [24-27] **Ainsi une anomalie qualitative congénitale de la peau expose au**

risque de maladies allergiques extra-cutanées. Certains auteurs suggèrent que cette anomalie de la barrière cutanée constitue la première marche de « l'escalier atopique ».

Une réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse.

La pénétration dans la peau d'allergènes de haut poids moléculaire dont le passage transcutané est rendu possible par le défaut fonctionnel de la barrière cutanée cité précédemment a un rôle crucial dans la phase de stimulation de l'inflammation. De même, des facteurs irritants chimiques externes sont susceptibles d'induire une réaction inflammatoire cutanée plus rapidement que chez le sujet sain. Des anomalies fonctionnelles de l'immunité adaptative (notamment des anomalies de la fonction des récepteurs *Toll like* –TLR-) interviennent également à ce stade et contribuent également à initier le processus inflammatoire. A la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans (cellules dendritiques épidermiques dont la concentration est plus élevée chez le sujet atteint de DA), en partie induite par le contact avec les allergènes, tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'interleukines 4, 5, 9, 13,31) et Th22 (associé à la production d'interleukine 22)[28]. Au cours de la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 s'associe à une activation Th2. Le grattage de la peau aggrave le processus inflammatoire en provoquant des dommages keratinocytaires.

Deux tiers des patients ont un taux élevé d'IgE circulant et parfois une hyper éosinophilie sanguine. Environ 1/3 des patients n'ont donc pas d'hyper IgE (dermatite atopiforme ou intrinsèque), mais leur phénotype cutané n'est pas différent des DA avec hyperIgE [7]. La production d'IgE est un phénomène secondaire et n'est pas nécessaire à l'initiation de l'inflammation cutanée. Cependant, elle contribue à l'aggraver par l'intermédiaire de récepteurs aux IgE a la surface des cellules de Langerhans. Chez les patients adultes porteurs de DA chronique, des phénomènes d'auto-immunité dirigés contre des auto-antigènes cutanés interviennent très probablement[29].

Une cytokine proinflammatoire (*thymic stromal lymphopoietin* : TSLP) semble jouer un rôle pivot dans les maladies atopiques. Cette cytokine, sécrétée en particulier par le kératinocytes, a un rôle précoce dans la promotion des mécanismes de l'inflammation cutanée au cours de la DA, notamment en

stimulant les cellules dendritiques, les lymphocytes Th2, les lymphocytes B et les mastocytes (dans la peau et dans la moelle osseuse) mais aussi les neurones responsables de la sensation de prurit[30-32].

Le pH intervient dans l'homéostasie de l'épiderme chez le sujet atteint de DA. Ainsi, un pH acide diminue l'activité des protéases épidermiques et contribue à réduire l'inflammation dans la peau. Au contraire un pH basique entraîne une activation des protéases épidermiques. Un déficit en filaggrine entraîne une augmentation du pH épidermique. Le maintien d'un pH épidermique acide est donc susceptible d'améliorer la fonction barrière cutanée. [33]

Rôles des flores bactériennes digestive et cutanée

Rôle de la flore bactérienne digestive

Le rôle des microorganismes (essentiellement bactériens) colonisant les barrières épithéliales du nouveau-né paraît important dans la physiopathologie des maladies atopiques. Le microbiome digestif est l'ensemble des bactéries commensales colonisant le tube digestif humain. Ce microbiote, constitué de 10^{18} bactéries, est un écosystème complexe ayant interagit en symbiose avec les mammifères au cours de l'évolution. La maturation du système immunitaire inné et adaptatif est notamment régulée par des interactions précoces entre l'hôte et le microbiote digestif. La période néonatale est capitale pour l'acquisition des mécanismes de tolérance immunitaire, notamment via l'acquisition d'un microbiote digestif diversifié. Chez l'homme, la majorité des études montre qu'il existe des différences entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque atopique et celui des nouveau-nés non à risque[34] ces études ont montré que le microbiote digestif des nouveau-nés à risque de DA est souvent plus pauvre en bactérie de type *Lactobacillus* et bifidobactéries et plus souvent colonisé par des bactéries de type *Clostridia*, *E. Coli* et *Staphylococcus aureus*. Des études plus récentes utilisant des méthodes d'identification moléculaires ont pour la plupart confirmé ces données [35-40] . Cette anomalie de diversification précoce du microbiote intestinal (*dysbiose* intestinale) chez les enfants à risque atopique semble persister pendant plusieurs mois voire un an. De même, chez les nouveau-nés à risque d'atopie, la diversité du microbiote intestinal en période néonatale est plus faible chez ceux qui développeront une

DA à un an par rapport à ceux qui ne développeront pas une DA[41]. Même si la relation de causalité est encore incertaine, la dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques dans plusieurs études longitudinales, ce qui suggère un rôle causal potentiel [40-43].

Ainsi, la présence de certaines souches bactériennes dans le microbiote intestinal des enfants pendant la première année de vie pourraient influencer sur le risque de développer des manifestations atopiques (figure 1).

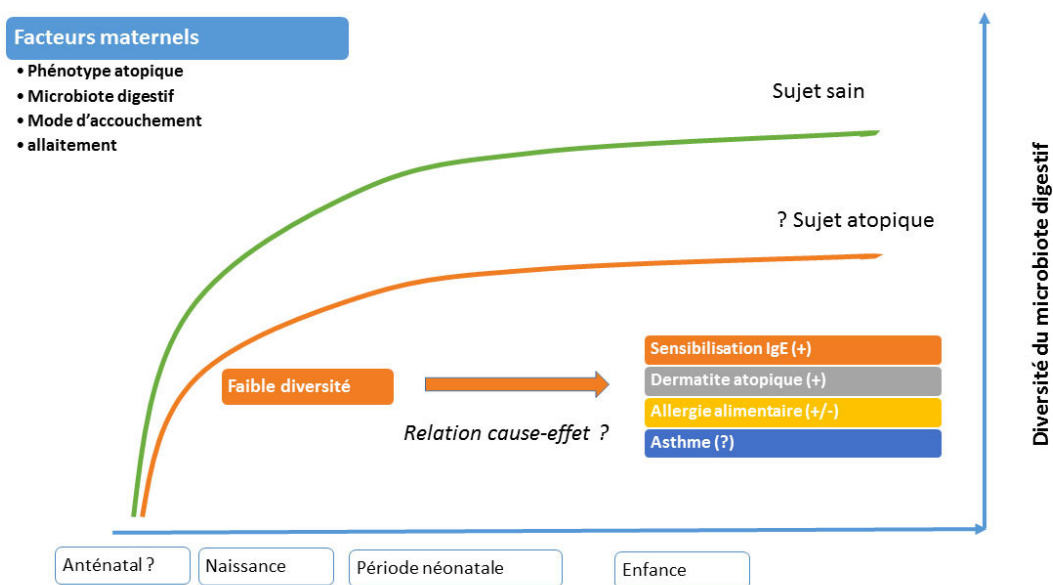


Figure 1 : Influence des facteurs maternels sur la diversité du microbiote digestif des enfants non atopiques (en vert) et des enfants atopiques (en orange) et relation avec le risque de manifestations atopiques (d'après 8)

Néanmoins, aucune souche bactérienne n'a été spécifiquement associée à cet effet potentiel, ainsi, il semble que la diversité bactérienne du microbiote soit en elle-même le facteur prédominant.

Enfin, l'étude de modèles animaux a montré que la reconstitution du microbiote digestif de rats transgéniques *germ-free* par une souche de bactérie du type *Bifidobacterium infantis* permettait d'induire une tolérance orale aux allergènes[44]. L'acquisition de tolérance obtenue par l'administration de ce probiotique n'était pas seulement observée localement, au niveau du tube digestif, mais aussi au niveau de l'épithélium bronchique. De plus, pour être efficace, cette restauration du microbiote digestif devait être réalisée pendant la période néonatale et non à l'âge adulte.

Rôle de la flore bactérienne cutanée

Microbiome cutané

Le microbiome cutané du nouveau-né semble se constituer progressivement après la naissance à partir du microbiome de la mère mais probablement également à partir de sources exogènes (contacts humain lors de la manipulation de l'enfant). Initialement, le microbiome cutané d'un nouveau-né ne semble pas différent en termes de type de souches bactériennes du microbiote intestinal. L'hétérogénéité du contenu des deux microbiomes (cutané et digestif) semble être acquise pendant les premières semaines de vie [45]. Des données récentes suggèrent que les bactéries commensales cutanées interagissent activement avec le système immunitaire inné chez la souris en activant des populations de cellules régulatrices, notamment via la production locale d'IL-1[46]. Comme pour le microbiote intestinal, il semble exister des différences entre le microbiome cutané des enfants atopiques et celui des enfants non atopiques. En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie au profit des souches de staphylocoques (staphylocoque doré et staphylocoque épidermidis)[47]. Ainsi, les traitements locaux de la DA tendent à favoriser la diversité bactérienne à la surface de la peau plutôt que de la réduire. En effet, la diversité du microbiome cutané d'enfants atteints de DA en poussée est plus faible que celle d'enfants contrôles et que celle d'enfants atteints de DA en phase de rémission [47]. Enfin, dans une étude finlandaise récente réalisée chez des adolescents, une plus grande biodiversité environnementale végétale et animale (en milieu rural versus urbain) était très significativement associée à une plus grande diversité du microbiome cutané (notamment à la présence de bactéries gram-négatives de type Acinetobacter) et à une diminution du risque d'atopie[48].

L'ensemble de ces données suggère une nouvelle « théorie de la biodiversité » qui associe biodiversité environnementale, diversité des différents microbiomes de l'homme et risque atopique. Ce modèle pourrait être l'évolution de l'ancienne « théorie de l'hygiène » qui associait sur le plan épidémiologique une faible fréquence d'infections à une fréquence élevée de maladies atopiques (cf infra). .

Rôle du staphylocoque doré

La colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente au cours de la DA (90% des cas). Un déficit de l'immunité innée cutanée (caractérisée par un déficit en « antibiotiques naturels » de la peau : beta défensines, cathélicidines mais aussi par une anomalie fonctionnelle de certains récepteurs *Toll like* -TLR-) semble en partie en cause [49]. Le staphylocoque doré stimule l'inflammation cutanée, notamment par le biais d'un mécanisme superantigénique vis-à-vis des lymphocytes T. De plus, l'infection par le staphylocoque doré entraîne une corticorésistance. Néanmoins, la corticothérapie locale (sans antibiothérapie associée) est un moyen efficace de réduire la colonisation cutanée par le staphylocoque doré[50]. Ce phénomène est mal compris, cependant il est probable qu'en diminuant l'inflammation dans la peau, la corticothérapie diminuent les capacités d'adhésion des kératinocytes aux staphylocoques dorés, facilitant ainsi l'élimination des bactéries à la surface de la peau. De même, Il a été montré que les produits de dégradation de la filaggrine ralentissaient la croissance du staphylocoque doré [51]. Ainsi, les patients atteints d'un déficit en filaggrine sont susceptibles d'être plus facilement colonisés par le staphylocoque doré que ceux sans déficit en filaggrine. En pratique, les antiseptiques ou antibiotiques n'ont pas d'intérêt dans la DA en dehors des épisodes de surinfections cliniques[52].

4. ÉPIDÉMIOLOGIE

Fréquence de la maladie et marche atopique

La DA est une maladie très fréquente : la prévalence de la DA de l'enfant en Europe occidentale et aux Etats Unis est estimée à 10 à 20 %. Cette fréquence a augmenté régulièrement depuis plusieurs décennies. Cependant, alors que la prévalence augmente rapidement dans les pays émergents, on observe depuis quelques années un plateau de prévalence dans les pays industrialisés avec un maximum atteints en Europe du Nord à 20%[7]. Ceci suggère que les facteurs environnementaux exercent dans ces pays une « pression » maximale sur les facteurs génétiques. Classiquement, la maladie débute le plus souvent lors de la première année de vie et régresse spontanément dans la majorité des cas vers 5 ans. Elle peut

cependant persister jusqu'à l'âge adulte chez environ 15% des malades. La prévalence de la maladie chez l'adulte est estimée entre 5 et 8%[53]. Les données concernant l'histoire naturelle de la DA de l'enfance à l'âge adulte sont cependant controversées. Des études récentes montrent que la DA pourrait être fréquemment chronique tout au long de la vie, avec des périodes de rémissions longues. La DA est associée à un asthme dans 30 % des cas et à une rhinite allergique dans 70 % des cas. Les allergies alimentaires sont associées dans 15% des cas. L'association de plusieurs manifestations atopiques chez un même malade est classique mais inconstant. Ces manifestations apparaissent habituellement dans l'ordre suivant : DA, allergie alimentaire, asthme, rhinite allergique et conjonctivite allergique. Cette succession temporelle, appelée « marche atopique », ne concerne néanmoins que 10% des malades atteints de DA. Un eczéma précoce et sévère est un facteur de risque d'asthme (Odds Ratio = 3). Il n'est pas prouvé actuellement que la prise en charge précoce des premières manifestations atopiques permette de réduire le risque de développer les manifestations ultérieures.

Théorie hygiéniste et facteurs environnementaux

Hypothèse hygiéniste

L'« hypothèse hygiéniste », proposée à la fin des années 80 à partir de données épidémiologiques, suggérait qu'une sur exposition à des infections variées au début de la vie, favorisée par la promiscuité (mode de garde collectif ou familles nombreuses), protégeait du risque de développer certaines maladies atopiques comme l'asthme [54].

Ce modèle a été affiné ces dernières années grâce à un ensemble de nouvelles données épidémiologiques et fondamentales (provenant essentiellement d'études sur des modèles animaux)[55].

De nombreuses études épidémiologiques ont tout d'abord confirmé que le mode de vie de type « occidental urbain » exposait à un risque accru de maladies atopiques (variables selon les études) par rapport au mode de vie de type « rural ». En particulier, des études ont montré que des populations génétiquement homogènes et géographiquement proches mais dont l'une avait un mode de vie « occidental urbain » et l'autre un mode de vie de type « rural » avaient des prévalences de phénotypes

allergiques différents [56, 57]. Le lien entre mode de vie et risque d'allergies a été renforcé par le fait que la prévalence des phénotypes allergiques dans les deux populations se rejoignait quand la population au mode vie rural accédait au mode de vie « occidental urbain ».

Pour expliquer ces constatations, des études ont cherché à évaluer la responsabilité de plusieurs facteurs environnementaux (alimentation, pratiques d'hygiène, nombre d'épisodes infectieux, utilisation d'antibiotiques, exposition aux microorganismes environnementaux, diversité du microbiote intestinal, climat, pollution atmosphérique...) dans une éventuelle relation causale. Ces études sont d'interprétation difficile car d'une part, les résultats sont différents en fonction des manifestations atopiques étudiées (asthmes, DA, sensibilisation IgE) et d'autre part les études observationnelles sont souvent exposées à différents biais qui perturbent l'interprétation d'une éventuelle relation causale. Néanmoins, le mode vie rural et l'exposition aux endotoxines provenant de microorganismes environnementaux a été régulièrement associée à une réduction du risque de maladies atopiques. Cette constatation a été particulièrement bien établie pour l'asthme et la sensibilisation IgE chez les enfants élevés dans une ferme avec des animaux domestiques divers. [58]

L'utilisation répétée d'antibiotiques à large spectre chez le nourrisson et l'exposition aux chats dans la petite enfance sont des **facteurs de risque** de DA

Au contraire les infections parasitaires, le mode de vie rurale, le mode de garde en crèche et l'exposition aux chiens dans la petite enfance sont associés sont des **facteurs protecteurs** de DA [59].
(ENCADRE 1).

ENCADRE 1

Déterminants de la dermatite atopique.

Les facteurs suivant sont associés a un risque plus faible de DA:

- Le mode de vie rural (probablement par l'exposition intense et précoce aux endotoxines bactériennes environnementales. Il est ainsi observé un gradient de prévalence urbain/rural dans plusieurs pays).
- Le mode de garde en crèche.
- Vivre dans une ferme avec des animaux pendant la grossesse.
- Les infections parasitaires dans l'enfance
- La présence d'un chien à domicile dans l'enfance

Les facteurs suivant sont associés a un sur risque de DA :

- L'utilisation répétée d'antibiotiques à large spectre chez le nourrisson
- La présence d'un chat à domicile dans la première année de vie, en particulier chez les enfants porteurs d'une anomalie d'expression de la filaggrine.

Les facteurs suivant n'influencent pas le risque de DA:

- Les infections bactériennes et virales précoces,
- Les mesures d'éviction des acariens
- L'alimentation au sein
- Les introductions alimentaires tardives

Il n'y a pas d'arguments épidémiologiques convaincants pour une responsabilité directe des épisodes infectieux bactériens ou viraux, des mesures d'évictions des acariens, de l'alimentation au sein, des introductions alimentaires tardives, des vaccinations ou de la pollution dans le risque de développer la maladie.

Influence du stress

Le stress psychologique est un facteur aggravant souvent évoqué par les patients et observé par les soignants. Peu d'études ont prouvé la responsabilité de ce facteur qui semble pourtant important en pratique quotidienne. Les données épidémiologiques recueillies après une catastrophe naturelle au Japon ont cependant mis en évidence une aggravation de la maladie chez les patients atteints[60].

Influence du climat

Les études ayant évalué l'influence du climat sur la DA suggèrent que la prévalence de la maladie est plus faible dans les régions ensoleillées, humides et chaudes et plus élevée dans les régions peu ensoleillées dans lesquels les maisons sont souvent chauffées. En revanche, chez les patients atteints de DA, la maladie semble aggravée dans les régions chaudes et humides[61].

DA et comorbidités « non allergiques »

- Il existe une association positive entre DA et troubles du déficit de l'attention dans plusieurs études chez l'enfant [62, 63]. Les prévalences des troubles anxieux et dépressifs semblent également plus élevées chez les enfants atteints de DA, et celles-ci sont d'autant plus élevées que la maladie est sévère. Ces données n'ont pas d'explications physiopathologiques actuellement mais plaident pour une prise en charge précoce et efficace des formes sévères de la maladie.
- D'autre part, les malades atteints de DA semblent avoir un risque plus élevé d'être en surpoids et obèses (mais ces associations sont nettement plus faibles que pour le psoriasis), et ont un risque plus faible de développer un gliome cérébral et un méningiome que les sujets sans DA.

5. CLINIQUE

Diagnostic

Il n'y a pas de « gold standard » pour le diagnostic de DA. Cependant, des critères diagnostiques cliniques sont souvent utilisés dans les études épidémiologiques. Les critères les plus souvent utilisés sont ceux de l'UK Working Party [5] (tableau 1) qui sont adaptés des critères d'Hanifin et Rajka. Ces critères sont validés chez l'enfant à partir de l'âge d'un an. Ils ont une sensibilité de 85% et une spécificité de 96% par rapport au diagnostic porté par un dermatologue.

Tableau 1: Dermate atopique : critères diagnostiques (UK Working Party's for diagnostic criteria for AD)

Dermatose prurigineuse chronique et au moins 3 des critères suivants :

- Eczéma visible des plis de flexion (ou des joues et/ou des faces d'extension des membres avant l'âge de 18 mois)
- Antécédent personnel d'eczéma des plis de flexion (ou des joues et/ou des faces d'extension des membres avant l'âge de 18 mois)
- Antécédent personnel de peau sèche au cours de la dernière année
- Antécédent personnel d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédent familial direct d'atopie chez l'enfant de moins de 4 ans)
- Apparition des lésions avant 2 ans (critère utilisé chez les enfants de plus de 4 ans)

Phénotypes

Il existe plusieurs « phénotypes » différents de DA mais leur définition n'est actuellement pas clairement établie et il existe de grandes variations interindividuelles dans les formes cliniques et l'histoire naturelle de la maladie[64]. De plus on ne connaît aucun bio marqueur fiable en routine permettant de prédire le phénotype de la maladie chez un individu (même si les sujets porteurs d'une mutation du gène de la filaggrine semblent avoir une maladie plus précoce, plus sévère, plus prolongée et plus volontiers associée à des manifestations allergiques extra cutanées).

- Les formes graves débutent souvent précocement chez le nourrisson et persistent toute la vie (mais ceci n'est pas constant).

- La maladie débute parfois tardivement chez l'enfant, l'adolescent ou même l'adulte. La fréquence des DA d'apparition tardive n'est pas connue.
- Certains malades ne développent jamais d'hyper IgE (de 30 à 70% des cas) mais il est possible que certains types d'IgE spécifiques ne soient pas dépistés par les méthodes utilisées en routine chez ces patients.
- Certains malades ont une prédisposition aux infections cutanées staphylococciques et virales (HSV, molluscum contagiosum)

Comme pour l'asthme, les études futures vont chercher à mieux caractériser les différents phénotypes de la DA sur le plan clinique et génétique et à mettre en évidence des bio marqueurs associés à chaque phénotype afin de personnaliser (stratifier) la prise en charge des malades[65].

Aspects cliniques

Ils varient selon l'âge :

- Chez le nourrisson les lésions débutent souvent au visage (**figures 2 et 3**)



Figure 2 : DA mineure du nourrisson.
Erythème modéré des joues.
Noter que la limite entre la peau atteinte et la peau saine sont floues.



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 3 : DA sévère du nourrisson.
Atteinte du visage. Les lésions associent un erythème diffus et des croûtes résultant de lésions suintantes. Noter que les régions des sourcils, du nez et peribuccale sont épargnées.

et au cuir chevelu et s'étendent sur les faces d'extension des membres et le tronc (**figures 4 et 5**)



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 4 : DA sévère du nourrisson.
Atteinte du visage, du tronc et des
membres supérieurs. Les lésions
associent un érythème diffus et des
croûtes résultant de lésions suintantes.
Noter que les régions des sourcils, du
nez et péribuccale sont épargnées.



Figure 5 : DA sévère du nourrisson.
Atteinte du visage, du tronc et des
membres supérieurs et inférieurs.
Les lésions associent un érythème
diffus et des croûtes résultant de
lésions suintantes. Noter que les
régions des sourcils, du nez et
péribuccale sont épargnées.
Noter l'atteinte des mains.

- La région du siège et le nez sont épargnés. Les lésions aiguës sont érythémateuses, toujours prurigineuses, parfois suintantes et croûteuses. Les excoriations cutanées dues au grattage sont fréquentes. Les lésions chroniques sont caractérisées par une sécheresse cutanée qui n'est cependant pas constante.
- Après 2 ans, les lésions se localisent aux plis de flexion des membres (**figures 6 et 7**) et souvent aux chevilles.



© Clinique Dermatologique – Nantes –

Figure 6 : DA modérée de l'enfant. Atteinte des plis du coude. Noter les excoriations dues au grattage.



© Clinique Dermatologique – Nantes –

Figure 7 : DA modérée de l'enfant : atteinte des creux poplités. Les lésions sont peu intenses mais nécessitent un traitement anti inflammatoire topique.

La lichénification (épaississement de la peau) induite par le grattage chronique apparaît chez le grand enfant. La sécheresse cutanée est plus fréquente que chez le nourrisson. L'atteinte du visage comprend parfois un double pli sous-palpébral (figure 8)

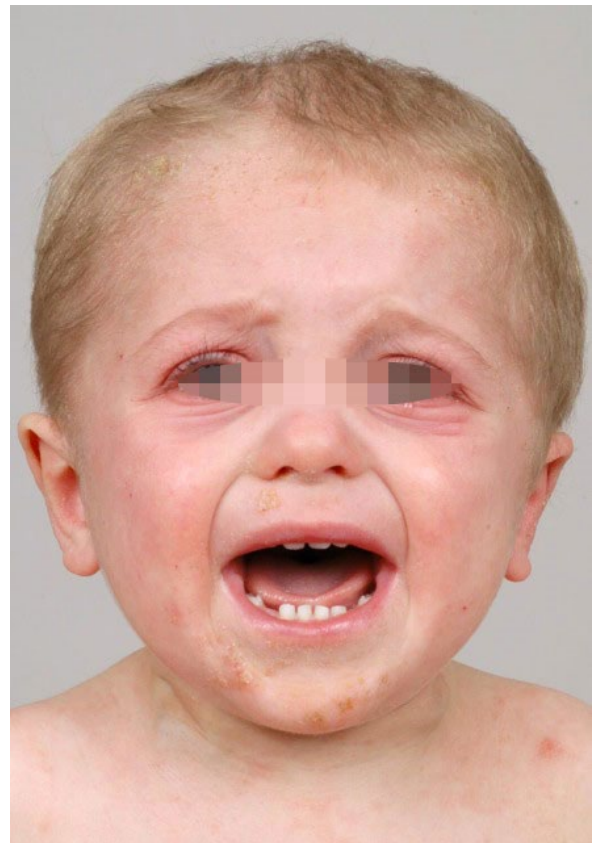


Figure 8: DA sévère en phase de maintenance : Notez les lésions crouteuses du cuir chevelu et le double pli sous palpébral fréquent au cours de la DA.

- Enfin, chez l'adolescent et l'adulte, les lésions se localisent au visage et au cou (figure 9) et deviennent franchement lichénifiées sur les membres (figures 10 et 11).



© Clinique Dermatologique - Nantes -

Figure 9 : DA modérée de l'adolescent : lésion lichénifiées du cou (noter l'épaississement cutané et l'hyperpigmentation).



Figure 10 : DA sévère du pré-adolescent : atteinte des membre inférieures : lésions érythémateuses, lichénifiées, suintantes, excoriées.



Figure 11 : DA sévère de l'adolescent en poussée : érythème diffus des 2 membres inférieurs. Noter la lichénification des régions poplitées.

La lichénification s'accompagne d'une hyperpigmentation de la peau (surtout sur les peaux génétiquement pigmentées).

- Chez l'adolescent et l'adulte on observe parfois un aspect de prurigo **figures 12**, notamment aux membres inférieurs



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 12 : DA de l'adulte. Noter les lésions de prurigo

- Une forme clinique associant une atteinte du visage et du cou chronique chez l'adolescent et l'adulte a été appelée *head and neck dermatitis* dans la littérature. Certains auteurs ont suggéré un rôle de *Malassezia* dans ces cas mais les études ayant évalué l'efficacité des traitements antifongiques per os n'ont pas été concluantes pour le moment.
- Certaines localisations sont rares mais typiques : l'atteinte des mamelons et l'atteinte des grandes lèvres chez la femme, l'atteinte des lèvres (chéilite atopique) et des paupières avec parfois des complications ophtalmologiques (kératites, kératoconjunctivites) **figures 13**.



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 13 : DA sévère de l'adulte : Noter l'atteinte grave des paupières

- Il existe une forme clinique nommée "**eczéma nummulaire**" caractérisée par des lésions rondes, infiltrées, inflammatoires (**figures 14 et 15**), résistantes aux traitements (cette forme clinique nécessite parfois le recours aux dermocorticoïdes sous occlusif).



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 14 : DA sévère avec lésions nummulaires. Noter les lésions bien limitées, rondes, oedémateuses, suintantes.



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 15 : DA sévère avec lésions nummulaires. Noter les lésions bien limitées, rondes, oedémateuses, suintantes.

- L'atteinte des mains est parfois observée au cours de la DA. Elle se caractérise par les lésions périunguéales avec parfois une dystrophie unguéale associée. Une atteinte chronique pulpaire doit faire rechercher un facteur aggravant de contact (**figures 16 et 17**).



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 16 : DA avec atteinte de la face palmaire des mains dans le cadre d'un eczéma de contact aux métaux.



Figure 17 : DA du nourrisson avec atteinte de la face dorsale des mains et des régions périunguéales. Noter l'oedème des doigts atteints.

En fonction de l'âge, d'autres manifestations atopiques sont souvent associées (asthme, allergie alimentaire, rhinite allergique). Ces manifestations touchent environ 50 % des patients atteints de DA au cours de leur vie.

Pour visualiser les principales lésions cutanées de la DA et leur niveaux de gravité :

<http://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/espace-professionnels-de-sante/scorad-et-po-scorad>.

Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont :

- La surinfection par le staphylocoque doré (SA). Ce germe colonise fréquemment la peau des malades, même en dehors des zones cliniquement atteintes. Le diagnostic de surinfection à SA est cliniquement difficile : la présence d'un écoulement purulent, de lésions vésiculo-bulleuses et de croûtes jaunes (**figures 18 et 19**) sont des signes en faveur de ce diagnostic mais un simple suintement clair n'est pas un signe de surinfection. Le traitement de l'inflammation cutanée par un anti-inflammatoire topique (dermocorticoïde, inhibiteur de la calcineurine) réduit la concentration de SA à la surface de la peau. Les indications des antiseptiques et des antibiotiques locaux et généraux sont restreintes (cf. infra). Certains malades sont probablement génétiquement prédisposés aux infections staphylococciques récidivantes [66].



Figure 18: Impétiginisation d'une DA : noter les croûtes jaunes évocatrices de surinfection bactérienne.



© Clinique Dermatologique – Nantes –
Figure 19 : Impétiginisation d'une DA : noter les croûtes jaunes évocatrices de surinfection bactérienne.

- La surinfection par le virus de l'herpès (HSV-1 essentiellement). Cette complication est classique mais rare (5% des sujets atteints de DA)[67]. Elle se traduit par une aggravation brutale de la maladie et par l'apparition de lésions vésiculeuses multiples évoluant rapidement vers des érosions cutanées (figures 20 et 21).



Figure 20 : Surinfection herpétique d'une DA. Atteinte du pli du cou. Noter les petites lésions érosives rondes post vésiculeuses parfois recouvertes d'une croûte et parfois coalescentes.



Figure 21 : Surinfection herpétique d'une DA. Atteinte du siège. Noter les petites lésions érosives rondes post vésiculeuses (Photo Dr D. BESSIS)

La propagation du virus de l'herpès est particulièrement rapide chez les sujets atteints de DA, même en dehors des périodes de poussées. Elle est due à un déficit de l'immunité innée cutanée observé au cours de la DA et est favorisée par une anomalie constitutionnelle de la barrière cutanée (mutation hétérozygote du gène de la filaggrine). La surinfection herpétique peut survenir au décours d'une primo-infection chez le jeune enfant, ou au décours d'une récurrence herpétique ou après un contact avec un sujet atteint (enfants embrassés par un adulte porteur d'une récurrence herpétique). Les dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisés lors d'une infection cutanée herpétique. Le traitement d'une surinfection cutanée à HSV repose sur l'acyclovir per os dont la posologie est la même que chez l'adulte (200 mg 5 fois par jour à partir de 2 ans). la demi vie très courte de la molécule justifie plusieurs prises dans la journée ce qui

peut rendre l'observance difficile. Il n'y a pas d'AMM pour le valacyclovir chez l'enfant. En cas d'atteinte sévère, étendue et d'impossibilité de traitement per os, la voie IV doit être retenue.

Evaluation de la gravité de la maladie

L'histoire naturelle de la DA chez un individu est caractérisée par une succession de périodes de poussées et de rémission. Cependant la définition exacte d'une poussée n'est pas consensuelle et il est plus juste de parler de fluctuation de l'intensité de la maladie au cours du temps. L'évaluation de la gravité de la maladie est importante pour la prise en charge thérapeutique. Plusieurs scores cliniques composites ont été validés[68] (SCORAD[6], EASI[69], SASSAD). Ces scores évaluent des critères objectifs (intensité des signes cliniques, surface corporelle atteinte) et des critères subjectifs (qualité du sommeil, intensité du prurit). Plus récemment, des auto-scores destinés aux patients ont été développés et validés (PO-SCORAD[70], POEM[71]). Ces scores permettent aux patients d'évaluer eux-mêmes, au cours de leur vie quotidienne, l'intensité de leur maladie entre deux visites médicales. Pour une démonstration d'utilisation du SCORAD et du PO-SCORAD : <http://www.fondation-dermatite-atopique.org>.

Les scores permettent de déterminer plusieurs grades de gravité de la maladie (**tableau 2**) Les formes graves (ou sévères) représentent moins de 10% des malades.

Tableau 2. Gravité de la maladie déterminée par le score clinique (SCORAD)

SCORAD	Gravité
< 15	Mineure Sécheresse cutanée mineure, Eczéma peu étendu et peu inflammatoire, prurit mineur, peu ou pas de trouble du sommeil. Qualité de vie peu altérée.
15 - 40	Modérée: Sécheresse cutanée modérée, Eczéma modérément étendu et inflammatoire, prurit modéré à sévère, troubles modérés du sommeil. Qualité de vie altérée.
> 40	Grave Sécheresse cutanée sévère, Eczéma étendu et/ou très inflammatoire, prurit sévère, trouble du sommeil important. Qualité de vie très altérée.

Au cours d'une DA, des facteurs aggravants potentiels doivent être recherchés et éliminés : produits d'hygiène irritants, infection cutanée bactérienne ou virale, eczéma de contact (surtout en présence de localisation inhabituelle comme les paumes et les plantes), allergies alimentaires (cf infra), facteurs psychologiques.

Qualité de vie

Dans les formes modérées et graves, la qualité de vie des sujets atteints et de leur famille est souvent très altérée en raison du prurit, des perturbations du sommeil et de l'humeur, du caractère affichant de la maladie. Les enfants dorment souvent avec leurs parents lors des poussées (« *cobedding* »). Cette pratique peut être fréquente en cas de DA sévère et entraîner un retentissement sur l'équilibre familial. Globalement, la qualité de vie est plus altérée au cours de la DA qu'au cours de l'asthme ou du diabète de l'enfant. Une évaluation de la qualité de vie par un score validé est utile à l'évaluation globale de la maladie et aux choix thérapeutiques. Le score de qualité de vie dermatologique le plus validé sur le plan international (mais non strictement validé en français) est le CDLQI® **C**hildren's **D**ermatology **L**ife **Q**uality **I**ndex (4-16 ans). Avant 4 ans, on peut utiliser le IDQoL® (**I**nfants' **D**ermatitis **Q**uality of **L**ife measure). [72-74] Ces scores peuvent être consultés sur le Cardiff Dermatology Website: <http://www.Dermatology.org.uk>. L'altération de la qualité de vie n'est pas toujours corrélée à la gravité de la maladie évaluée par les scores.

Diagnostics différentiels

Chez l'enfant

Chez l'enfant le diagnostic est le plus souvent évident. Les dermatoses prurigineuses chroniques sont en effet peu nombreuses.

- Il faut évoquer **une gale** devant un prurit chronique sans eczéma. Parfois les tableaux cliniques de gales eczématisées sont trompeurs. De plus, la corticothérapie locale peut atténuer les symptômes de la gale et retarder le diagnostic.

- Le diagnostic de DA peut parfois être difficile chez le nouveau-né. En particulier, il existe des formes cliniques intermédiaires entre **dermite séborrhéique** et DA (mais les lésions de DA respectent en général le siège). De plus, les nouveau-nés atteints de DA ont souvent une hyperkératose inflammatoire du cuir chevelu qui peut être très proche cliniquement d'une hyperkératose banale (« croûtes de lait »).
- Le **psoriasis de l'enfant** touche volontiers le visage (paupières) et le cuir chevelu. Le tableau clinique peut être trompeur dans un petit nombre de cas.
- Les très rares tableaux de DA syndromiques sont à évoquer devant **un eczéma sévère à début néonatal ou très précoce avec retard de croissance et infections à répétition** (cf infra)

Chez l'adulte

Le diagnostic de DA chez l'adulte est facile quand la maladie a débuté dans l'enfance. En cas de DA acquise tardivement, il faut impérativement évoquer un certain nombre de diagnostics différentiels : **un lymphome cutané T (mycosis fongoïde, syndrome de Sézary), une gale, un eczéma de contact, un psoriasis atypique, une toxidermie de type eczéma du sujet âgé** (plus fréquente chez les sujets âgés et parfois dus aux inhibiteurs calciques)

Dermatite atopique syndromique

Très rarement l'eczéma est une manifestation d'un syndrome complexe. Il faut évoquer ces diagnostics devant un eczéma sévère à début néonatal ou très précoce (avant 3 mois).

L'eczéma peut être le symptôme d'une génodermatose avec ou sans déficit immunitaire.

- **Le syndrome de Netherton** est une maladie autosomique récessive dû à des mutations dans le gène SPINK5 codant pour l'inhibiteur de protéase LEKTI [75]. La maladie se manifeste le plus souvent dès la période néonatale par une érythrodermie suivie par l'apparition de manifestations atopiques sévères (allergies alimentaires), par un retard de croissance puis par une ichtyose particulière.

- On suspectera un **déficit immunitaire** au cours de DA sévères d'expression précoce qui s'accompagnent de signes systémiques : cassure de la courbe staturo-pondérale, diarrhée, hépatosplénomégalie, infections récidivantes. Les déficits immunitaires associés à un eczéma sont les syndromes Hyper IgE (de transmission AR ou AD), le syndrome d'Omenn, le syndrome de Wiskott-Aldrich , le syndrome IPEX et l'agammaglobulinémie liée à l'X.

6. MOYENS THERAPEUTIQUES

Introduction

Le traitement de la DA comprend 4 composantes essentielles : (i) les soins d'hygiène, (ii) l'éducation thérapeutique, (iii) le traitement anti-inflammatoire local et (iv) les émollients. Une synthèse des résultats des essais randomisés évaluant tous les traitement de la DA publiés depuis 2000 a récemment été publiée[5].

Soins d'hygiène et adaptation de l'environnement

Il est très utile de conseiller des soins d'hygiène non agressifs pour la toilette des patients atopiques et d'éviter certains facteurs aggravants :

- Éviter le savon mais utiliser un gel sans savon doux non parfumé
- Réduire la fréquence des lavages de la peau (1 fois tous les 2 jours ou une fois par jour)
- Éviter les bains chauds prolongés
- Utiliser un émollient après la toilette sur une peau non inflammatoire (cf infra)
- Privilégier les textiles vestimentaires doux (éviter la laine)
- Ne pas surchauffer l'habitation et ne pas « sur couvrir » les enfants (rôle aggravant probable du chauffage domestique).

Une étude randomisée a montré que l'utilisation d'un adoucisseur d'eau n'a pas d'intérêt dans le traitement de la DA[5]. Les mesures de protection vis-à-vis des acariens (aspiration régulière de l'habitat,

housse anti acariens sur le lit, spray anti-acariens..) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la DA[77].

Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique (ET) a pour objectif d'apprendre au patient à vivre de manière optimale avec une maladie chronique. C'est un processus intégré au soin, adapté aux demandes du patients, qui comprend un ensemble d'informations et de techniques d'apprentissage réalisées avec un ou des soignants (médecins, infirmières, psychologue, diététicien(ne)...) au cours de programmes comprenant une/des consultation(s) (ET individuelle) et/ou une/des réunion(s) en petits groupes (ET collective) [6, 78]. Les programmes sont constitués de mises en situations, d'apprentissages sur les facteurs aggravant de la maladie, ses mécanismes, son vécu (**tableau 3**).

Tableau 3 : Exemples de compétences à acquérir par les patients atteints de dermatite atopique et/ou leur famille au cours d'un programme d'éducation thérapeutique *

Connaissances	Connaitre les mécanismes de la maladie, le mode de fonctionnement des traitements et leurs rapports bénéfice-risque. Facteurs aggravants.
Compétences pratiques	Savoir utiliser les traitements locaux de manière optimale, reconnaître les lésions cutanées, adapter le traitement au stade de la maladie. Savoir reconnaître une complication infectieuse. Savoir réaliser une auto évaluation de la gravité à l'aide d'un score.
Compétences relationnelles	Savoir expliquer la maladie à son entourage, Savoir à qui s'adresser en cas de complication ou de difficultés psychologiques.

** d'après Barbarot S, Gagnayre R, Bernier C, Chavigny JM, Chiaverini C, Lacour JP, et al. Dermatite atopique: un référentiel d'éducation du malade. Ann Dermatol Vénereol 2007;134(2):121-7.*

La démonstration pratique des soins locaux avec un soignant est très utile. L'interaction entre les patients dans les groupes est souvent appréciée. L'ET a pour conséquence d'autonomiser la famille et le patient, de lutter contre la corticophobie et d'améliorer l'adhésion thérapeutique. Un plan d'action personnalisé peut être utilisé comme au cours de la prise en charge de l'asthme. Deux essais randomisés récents ont confirmé que l'ET est efficace dans la prise en charge de la DA de l'enfant et de l'adulte sur la sévérité clinique de la maladie et la qualité de vie à court et moyen terme [79]. En France, certains centres

proposent une prise en charge globale des patients atteints de DA intégrant une offre d'ET (modèle des « écoles de l'atopie »). Certains programmes sont validés par les agences régionales de santé (ARS). A l'échelle mondiale, les programmes d'ET sont nombreux, variés dans leur contenu et leur organisation⁷⁷. A l'avenir, ils devront être évalués et structurés. Le suivi et l'information personnalisée des patients par internet prendra vraisemblablement à se développer. L'ET peut être adaptée à la médecine libérale. Pour plus d'informations : site du Groupe d'Education Thérapeutique de la Société Française de Dermatologie <http://www.edudermatologie.com/>

Le traitement anti- inflammatoire local : les dermocorticoïdes.

Les dermocorticoïdes (DC) ont une triple action anti-inflammatoire, immunosuppressive et antimitotique. Les DC sont habituellement très efficaces à court terme sur les poussées de DA. Les études d'efficacité au long cours sont très rares. Les DC sont classés selon leur puissance et leur forme galénique (crème, pommade, lotions et gels) (**tableau 4**).

Tableau 4. Classification des DC selon leur puissance (exemples)

Classification internationale	DCI	Nom commercial (forme galénique)
Classe IV très forte	Clobétasol propionate Béthamétasone dipropionate	Dermoval (C,G) Diprolène (C,P)
Classe III forte	Bétamétasone dipropionate Béthamétasone valérate Désonide Diflucortolone valérate Fluticasone propionate Hydrocortisone butyrate Hydrocortisone acéponate	Diprosone (C,P,L) Betneval (C,P,L) Locatop (C) Nerisone (C,P) Flixovate (C,P) Locoid (C,E,P,L) Efficort (C)
Classe II modérée	Désonide	Locapred (C) Tridesonit (C)
Classe I faible	Hydrocortisone	Hydracort

C: crème, P: pommade, L: lotion, G:gel

Quel dermocorticoïde choisir ?

Le choix d'un DC dépend de quatre critères: l'âge, la localisation des lésions, l'étendue à traiter et le caractère suintant des lésions.

- Les dermocorticoïdes d'activité très forte sont contre-indiqués chez le nourrisson et l'enfant jeune, le visage, les plis et le siège.
- Les dermocorticoïdes d'activité forte en cure courte (4 à 7 jours) sont indiqués chez l'enfant sur les lésions lichénifiées, sur les extrémités et sur les lésions résistantes aux DC d'activité modérée.
- Les dermocorticoïdes d'activité modérée sont utilisés chez le nourrisson et l'enfant sur le visage et le corps.
- Les dermocorticoïdes d'activité faible sont rarement utilisés en France.

En règle générale :

- Les formes « pommade » sont réservées aux zones cutanées lichénifiées et sèches
- Les formes « crème » sont réservées aux zones suintantes, aux plis et aux grandes surfaces cutanées.
- Les formes « lotion » sont réservées aux zones pileuses et aux plis mais sont très peu utilisées chez l'enfant
- Les formes « gel » sont réservées au cuir chevelu mais sont peu utilisées chez l'enfant.

Une seule application par jour est aussi efficace que plusieurs applications : ceci a l'avantage de faciliter l'adhésion thérapeutique. Aucune étude n'a cependant évalué les conditions optimales d'utilisation des DC et les habitudes professionnelles sont variées.

Il n'y a pas de quantité maximale recommandée au cours du traitement d'attaque (cf stratégie thérapeutique). En revanche, la quantité nécessaire au maintien de la rémission en traitement d'entretien ne doit pas habituellement dépasser 30 g/ mois de DC d'activité modérée pour un enfant et 60 g/ mois de DC d'activité forte pour un adulte. En période d'entretien, il a été montré chez l'enfant et l'adulte que l'utilisation systématique d'un dermocorticoïde d'activité forte 2 fois par semaine sur les zones cutanées habituellement atteintes pendant 4 mois permettait de réduire le nombre de poussées sans effet secondaire. Cette modalité d'utilisation est appelée « traitement proactif » [80-82] (cf Figure 24). Cette modalité d'utilisation des DC est particulièrement adapté dans les DA chroniques avec poussées fréquentes, récidivantes rapidement à l'arrêt des DC

Wet wrapping

Cette technique de double bandage (une couche de bandes humidifiées, une couche de bande sèche) associé à une corticothérapie locale semble être plus efficace sur le prurit à court terme que la corticothérapie seule. Elle peut être utilisée sur l'ensemble du corps ou sur des zones localisées (<http://www.chu-nantes.fr/qu-est-ce-que-le-wet-wrapping-comment-le-pratiquer>). Une hospitalisation courte peut être nécessaire. Les études n'ont pas prouvé le bénéfice de cette technique[83]. Elle est cependant utilisée fréquemment dans certains pays. De même, l'occlusion par des pansements (hydrocellulaires ou hydrocolloïdes fins) utilisés la nuit peut améliorer l'efficacité des DC sur des zones cutanées de petite surface et sur des périodes courtes (quelques jours).

Quels sont les effets secondaires des corticoïdes locaux ?

Les effets secondaires des corticoïdes locaux dépendent de la puissance de la molécule, de la durée du traitement, de l'occlusion, de la surface cutanée traitée, de l'âge et de l'intégrité de la peau. Les effets secondaires des DC sont rares chez l'enfant et ne doivent pas conduire à sous-utiliser les DC. Les effets présumés sur l'axe hypothalamo-hypophysaire ont notamment été surestimés ainsi que le risque d'atrophie cutanée ou de glaucome chez l'enfant [80-82]. Il a été rapporté par plusieurs auteurs que les retards de croissance observés chez des enfants atteints de DA sévère attribués à l'utilisation des DC étaient en réalité dus à la sévérité de la maladie ou aux régimes d'éviction stricts en cas d'allergies alimentaires associées. Il est cependant recommandé de ne pas utiliser les DC sur le siège chez le nourrisson pendant des durées prolongées, dans les plis, la face interne des cuisses et les seins chez l'adolescent et sur le visage au long cours chez l'enfant et l'adulte. Enfin les traitements ne doivent pas être renouvelés sans suivi médical.

Corticophobie

La corticophobie des patients (et parfois des médecins et des pharmaciens) est la crainte d'utiliser les dermocorticoïdes locaux. Cette crainte, souvent irrationnelle, peut avoir un impact négatif sur l'adhésion thérapeutique. L'expérience et les données de la littérature montrent que la corticophobie des patients

est très fréquente en particulier dans le contexte de la DA (60 à 80%) et doit être recherchée avant toute prescription d'un traitement par dermocorticoïdes [84, 85]. Pour cela, des questions ouvertes sont adaptées comme : « Que pensez-vous des dermocorticoïdes ? Avez-vous des réticences à les utiliser ? Si oui, pourquoi ? ». Les moyens pour réduire la corticophobie n'ont pas été évalués. Néanmoins, l'expérience suggère qu'une bonne compréhension du rapport bénéfice risque du traitement, une bonne compréhension des modalités d'utilisation, un suivi programmé et régulier, une attitude empathique et un discours médical homogène partagé entre le médecin généraliste, les différents spécialistes et le pharmacien sont des éléments susceptibles de réduire la corticophobie et d'améliorer l'observance.

Émollients

Les émollients améliorent les signes fonctionnels dus à la sécheresse cutanée et certains d'entre eux restaurent transitoirement la fonction barrière cutanée. Quelques études récentes de faible effectif semblent montrer un effet d'épargne des dermocorticoïdes et un effet de prévention des poussées[73, 86]. Une seule étude a comparé un émollient « classique » à un émollient de « dernière génération », sans mettre en évidence de différence en termes d'efficacité sur la DA[87]. Une seule étude de faible effectif a montré qu'un émollient (comparé à l'absence d'émollient) permettait de prolonger la période de rémission pendant la phase de maintenance de la maladie chez l'adulte[88]. Deux études randomisées solides récentes n'ont pas confirmé le rôle potentiel des émollients en prévention primaire de la DA.

L'utilisation des émollients est recommandée par accord professionnel dès les premiers symptômes de sécheresse cutanée et en traitement de maintenance pendant toute la durée de la DA quel que soit sa gravité. Cependant les émollients sont souvent mal tolérés en période de poussée très inflammatoire et il est parfois recommandé d'interrompre leur utilisation pendant quelques jours pendant la poussée.

Plusieurs galéniques sont disponibles et sont à adapter aux préférences du patient (formes galéniques plus ou moins fluides, plus ou moins grasses). Les produits sans parfums et sans conservateur sont à

privilégier afin d'éviter les sensibilisations de contact. Les émollients ne sont pas remboursés par l'assurance maladie à l'exception de l'ATOPICLAIR ® (classé dispositif médical cf infra), des génériques du DEXERYL © (remboursable à 15%) et des préparations magistrales remboursées (PMR) en l'absence d'équivalent disponible.

Un essai thérapeutique pragmatique britannique récent n'a pas montré d'efficacité des bains émollients dans la DA de l'enfant (en plus de la prise en charge standard comprenant des dermocorticoïdes et des émollients)

Inhibiteurs topiques de la calcineurine

En France, seul le tacrolimus topique est commercialisé. Ce traitement est disponible sous forme de pommade. Il est indiqué après l'âge de 2 ans chez l'enfant (tacrolimus 0.03%) et chez l'adulte (tacrolimus 0.1 %) dans la DA modérée à sévère en cas d'échec ou de contre-indications aux DC. Il est également indiqué en traitement d'entretien de la maladie, en prévention des poussées, chez les patients atteints d'au moins 4 poussées par an (traitement « proactif »). Le tacrolimus topique n'est plus remboursé chez l'enfant en France depuis 2014. L'efficacité du tacrolimus topique a été prouvée dans plusieurs essais randomisés contre placebo chez l'enfant et l'adulte, à court, moyen et long terme. Le tacrolimus 0.03% est équivalent à un corticoïde d'activité modérée. Le tacrolimus 0.1% est équivalent à un corticoïde d'activité forte. La tolérance immédiate est marquée par des sensations transitoires de brûlures et d'exacerbation du prurit. Ces effets secondaires sont fréquents mais ne durent habituellement que quelques jours. Ils sont d'autant plus importants que la peau est inflammatoire. Ils sont plus fréquents chez l'adulte que chez l'enfant. Le tacrolimus topique doit être utilisé sur peau sèche. Les adultes doivent être prévenus du risque de flush facial lors de la prise d'alcool. Il est recommandé d'éviter l'exposition solaire après l'application afin de réduire les phénomènes d'intolérance immédiate. La tolérance à moyen terme est satisfaisante. Des effets secondaires locaux type aggravation d'herpès ou de dermite rosacéiforme ont été rapportés mais sont rares. Les folliculites sont plus fréquentes, notamment sur les membres inférieurs. Le sur-risque de lymphome systémique n'est actuellement pas confirmé[89]. L'association statistique observée dans les études cas témoins semble être due à un biais (les adultes

atteints de lymphome cutané et diagnostiqués à tort dermatite atopique ont été ainsi traités par tacrolimus topique). Cependant les études longitudinales sont en cours. Le tacrolimus peut être utilisé sur le visage (notamment chez l'adulte et l'adolescent) et dans les plis car il n'induit pas d'atrophie cutanée à la différence des DC dans cette tranche d'âge. Une application 2 fois par jour est recommandée jusqu'à disparition des lésions puis la posologie peut être diminuée à 1 fois par jour. Comme pour les DC, l'application 2 fois par semaine de tacrolimus topique sur les zones habituellement atteintes au long cours réduit la fréquence et l'intensité des poussées de DA[90]. Actuellement les stratégies d'utilisation combinées DC/tacrolimus n'ont pas été évaluées. En pratique dans notre expérience, il semble que les DA en poussée aiguës, les DA nummulaires et les localisations aux extrémités ne soient pas de bonnes indications à l'utilisation du tacrolimus : ceci doit cependant être évalué par des études adéquates. La prescription du tacrolimus est réservée aux dermatologues et aux pédiatres. Actuellement le tacrolimus n'est plus remboursé par la SS chez l'enfant.

Autres traitements topiques

- Certains émoullients « actifs » enregistrés comme dispositifs médicaux (MAS063DP : Atopiclair®) ont été évalués versus placebo dans les formes de DA légères à modérées de l'enfant et l'adulte [91, 92]. Ces traitements semblent avoir une certaine efficacité dans le traitement précoce des lésions inflammatoires de la DA mais des études comparatives avec des émoullients « classiques » et avec des dermocorticoïdes d'activité modérée sont nécessaires. Actuellement, la place de ces traitements dans la stratégie thérapeutique par rapport aux dermocorticoïdes et aux émoullients « classiques » n'est pas encore clairement établie.
- Des **inhibiteurs de phosphodiesterase 4** par voie topique sont actuellement développés (crisaborole) mais n'ont pas d'AMM aujourd'hui en Europe.
- Des **inhibiteurs JAK topiques** sont en cours d'évaluation dans la DA et la dermite des mains

Antihistaminiques-H1

La prescription d'antihistaminiques-H1 (anti-H1) n'est pas systématique au cours de la DA. Une seule étude a montré une efficacité sur le prurit à la phase aiguë sur 7 jours (fexofénadine 120 mg/jr). Il n'y a pas d'efficacité prouvée des anti-H1 en prévention des poussées ni en prévention primaire de la DA. L'utilisation d'anti-H1 sédatifs (comme l'hydroxyzine) pendant des durées courtes de quelques jours peut être utile chez le jeune enfant en période de poussée avec troubles du sommeil. Les antihistaminiques locaux ne sont pas recommandés dans le traitement de la DA.

Anti-infectieux

La colonisation de la peau des patients atteints de DA par le staphylocoque doré (SA) est très fréquente (90% des malades). Paradoxalement, les surinfections bactériennes superficielles (impétiginisation) d'une DA sont des événements assez rares. Ces infections sont dues majoritairement au SA. Les antibiotiques par voie générale sont réservés aux surinfections cliniquement évidentes (lésions vésiculopustuleuses ou bulleuses inhabituelles, suintement purulent, croûtes jaunes). Il est important de ne pas confondre le suintement dû à l'inflammation cutanée avec l'écoulement purulent d'une surinfection ; cette confusion conduit encore à une sur-prescription inutile d'antibiotiques dans la DA. Dans ces cas, les antibiotiques proposés selon les recommandations de l'HAS de 2019 sont : l'association amoxicilline-acide clavulanique pendant (80/mg/kg en 3 prises pendant 7 jours), le cephadroxil (100 mg/kg/ jour) ou la josamycine (50 mg/kg/ jour) ou la clarithromycine (https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911550/fr/prise-en-charge-des-infections-cutanees-bacteriennes-courantes) .

L'oxacilline per os a une mauvaise biodisponibilité et a été retirée du marché en France. Les antibiotiques topiques (mupirocine 2 fois par jour ou acide fucidique en seconde intention) sont réservés aux surinfections localisées (moins de 3 sites atteints, surface corporelle inférieure à 5 %). Pendant un épisode de surinfection bactérienne, les traitements anti inflammatoires topiques peuvent être poursuivis sans risque d'aggravation (*avis personnel, ne figure pas in extenso dans les recommandations actuelles*).

Les antiseptiques ne sont pas recommandés en routine [52]. Il n'y a aucune indication à prescrire une antibiothérapie préventive d'une surinfection lors de la prescription d'un dermocorticoïde. Enfin, une

étude récente a évalué l'efficacité de bains contenant de l'eau de javel diluée comparés à des bains sans eau de javel chez des enfants atteints de DA sans surinfection clinique. Les résultats montrent une amélioration significative de la maladie dans le groupe traité par eau de javel diluée mais ceci doit être confirmée car la méthodologie de l'étude est contestable[93].

Photothérapie

La photothérapie est un traitement de seconde ou de troisième ligne de la DA à partir de l'âge de 8-10 ans. Des études randomisées ont montré l'efficacité de la photothérapie dans la DA de l'adulte à court terme[94]. Les types de phototherapies les plus efficaces semblent être les phototherapies UVA1 et UVB à spectre étroit. En raison des risques carcinogènes potentiels à long terme, l'utilisation de la photothérapie chez l'enfant ne se conçoit qu'au cours des DA sévères résistantes aux autres thérapeutiques, pendant des périodes courtes. La tolérance de la photothérapie est souvent médiocre chez les patients atteints de DA en poussée. De plus, l'utilisation de ce traitement est souvent limitée par la contrainte induite: faible densité géographique des cabines de photothérapie, nécessité de 2 à 3 séances par semaine pendant plusieurs semaines.

Traitements immunosuppresseurs systémiques

Indications

Les immunosuppresseurs systémiques sont des traitements de deuxième ou troisième ligne de la DA de l'adolescent et de l'adulte, exceptionnellement de l'enfant. Les pratiques varient selon les pays et il n'y a pas de définition consensuelle d'une DA grave (sévère) justifiant le recours à un traitement systémique. En pratique, ces traitements sont le plus souvent proposés hors AMM (excepté la ciclosporine chez l'adulte) à des patients atteints de DA grave (cf Tableau 3) et chronique, ne répondant de manière adéquate pas au traitement local et à la photothérapie[95]. Les difficultés d'adhérence au long cours au traitement local, les perturbations de la qualité de vie et les risques d'effets indésirables associés à ces traitements sont des éléments importants à prendre en compte avec le patient dans l'évaluation du rapport

bénéfice-risque. Ces traitements sont utilisés le plus souvent pendant quelques mois. L'objectif est alors de diminuer l'intensité de la maladie pour permettre un répit afin de reprendre un traitement local dans de meilleures conditions. Plus rarement, ils sont utilisés pendant plusieurs années, posant des problèmes d'effets indésirables cumulés et parfois potentialisés (par exemple l'utilisation cumulée d'une photothérapie de type PUVA prolongée et d'un traitement par ciclosporine au long cours augmente très nettement le risque de carcinome cutané[96]). En pratique, les indications des traitements immunosuppresseurs dans la DA de l'enfant sont très rares et réservées aux équipes spécialisées (cf [ENCADRE 2](#)).

ENCADRE 2

Traitements systémiques de la dermatite atopique chez l'enfant

- 1ere ligne : ciclosporine A
- 2eme ligne : methotrexate

Traitements actuellement non recommandés : Immunoglobuline IV, corticothérapie orale, montelukast, omalizumab

NB : Avant toute décision de traitement immunosuppresseur, plusieurs éléments sont à prendre en compte en fonction des antécédents du patient : Statut vaccinal (varicelle, grippe, pneumocoque), évaluation de la numération formule sanguine, de la fonction rénale et hépatique, recherche d'une infection virale chronique (VIH, hépatites), d'une tuberculose latente, recherche d'une grossesse en cours et mise en place d'une contraception si besoin, éducation à la photo protection.

En Europe, le traitement systémique de première ligne chez l'enfant et l'adulte est la ciclosporine. Les traitements de deuxième ligne sont l'azathioprine et le methotrexate et exceptionnellement le mycophenolate mofetil [97, 98]. Récemment, **le dupilumab** (anticorps monoclonal anti IL4-IL13) a obtenu l'AMM en France chez l'adulte dans les DA sévères ne répondant pas ou ayant une intolérance ou une contre-indication aux immunosuppresseurs conventionnels. L'AMM a été étendue chez

l'adolescent mais le traitement n'est pas encore pris en charge par l'assurance maladie en France fin 2020. Il est cependant disponible dans les hôpitaux. Le traitement est efficace dans les essais cliniques chez l'adolescent (environ 6 patients sur 10 ont une réponse EASI 50 c'est-à-dire une bonne réponse) comme chez l'adulte. Les effets secondaires les plus fréquents sont les conjonctivites (10 à 30 %) majoritairement bénignes et transitoires. Un plan de développement est prévu pour l'enfant.

Traitements systémiques

- La **ciclosporine** est administrée par voie orale à la dose de 3 à 5 mg/kg/j. La ciclosporine est le seul immunosuppresseur systémique ayant une AMM dans le traitement de la DA de l'adulte. La durée du traitement est de 6 à 9 mois voire 1 an. L'efficacité est souvent rapide (une semaine) mais les rechutes sont fréquentes à l'arrêt du traitement. Une surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale doit être mise en place pendant la durée du traitement[99]. La néphrotoxicité limite souvent l'utilisation de ce traitement au long cours. Par ailleurs, la tolérance digestive est parfois médiocre (nausées, douleurs abdominales) et certains patients sont gênés par des paresthésies des extrémités et une hyperpilosité.
- **le dupilumab** (anticorps monoclonal anti IL4-IL13) a obtenu l'AMM en France chez l'adulte dans les DA sévères ne répondant pas ou ayant une intolérance ou une contre-indication aux immunosuppresseurs conventionnels. L'AMM a été étendue aux adolescents en 2019 mais les conditions de prise en charge par l'assurance maladie sont en attente. Il est cependant disponible dans les hôpitaux. Le traitement est efficace dans les essais cliniques chez l'adolescent (environ 6 patients sur 10 ont une réponse EASI 50 c'est-à-dire une bonne réponse) comme chez l'adulte. Les effets secondaires les plus fréquents sont les conjonctivites (10 à 30 %) majoritairement bénignes et transitoires. Un plan de développement est prévu pour l'enfant.
- Chez l'adulte, l'**azathioprine** (2.5 mg/kg/jr) est supérieure au placebo dans deux études randomisées et semble aussi efficace que le méthotrexate dans une étude randomisée de faible

effectif (il ne s'agit cependant pas d'une réelle étude d'équivalence)[100]. Il n'y a pas d'étude évaluant l'efficacité de l'azathioprine chez l'enfant. Le délai d'action de ce traitement est de l'ordre de 4 à 8 semaines.

- Un essai de faible effectif a comparé récemment **méthotrexate** et **ciclosporine** chez l'enfant : les résultats suggèrent une efficacité équivalente mais l'essai n'est pas de bonne qualité [101]. Le délai d'action du methotrexate est de l'ordre de 4 semaines. La posologie habituellement utilisée varie de 10 à 25 mg/semaine chez l'adulte. Un essai randomisé comparant méthotrexate et ciclosporine chez l'adulte a montré une non- infériorité du methotrexate à 25mg/semaine chez l'adulte avec une meilleure tolérance que la ciclosporine mais un délai d'action plus long.
- Le **mycophenolate mofetil** utilisé à la dose de 1500 mg par jour semble d'efficacité équivalente à la ciclosporine chez l'adulte [102]. Cette molécule n'a cependant pas été évaluée en traitement d'attaque dans cette étude mais seulement en traitement d'entretien, après avoir obtenu une rémission.
- **Les immunoglobulines par voie intra intraveineuse** n'ont probablement pas d'intérêt chez l'adulte et n'ont pas été évalués chez l'enfant[58].
- **L'interféron alpha** n'a pas fait l'objet d'étude satisfaisante.
- **La corticothérapie générale en cure courte** (15 jours) n'a habituellement pas de place dans le traitement de la DA car il a été montré dans une étude randomisée qu'elle expose à un risque de rebonds de la maladie à l'arrêt du traitement comparé à la ciclosporine[103]. La corticothérapie générale au long cours expose au risque d'effets secondaires multiples.
- **Le montelukast** (anti-leucotriène) n'est pas efficace dans la DA[104]
- **L'omalizumab** (anti IgE) et le **mepolizumab** (anti interleukine 5) ne semblent pas être efficaces dans la DA mais des études supplémentaires sont nécessaires.
- **Le rituximab** n'a été évalué que dans une étude ouverte de faible effectif chez l'adulte.
- **Des inhibiteurs de phosphodiesterase 4** par voie systémique (apremilast) pourraient avoir un intérêt mais probablement faible.

- Des petites molécules **inhibitrices des récepteurs Janus kinases (JAK)** sont en cours d'évaluation (baricitinib, abrocitinib, upadacitinib) chez l'adulte et l'adolescent par voie orale. Les résultats sont prometteurs et un plan de développement chez l'enfant est prévu.
- Des **thérapies ciblées** sont encore en cours d'évaluation **chez l'adulte**. Les anticorps anti IL13 sont en cours d'évaluation (tralokinumab, lebrikizumab). Les anticorps anti IL-31 (nemolizumab) sont en cours d'évaluation et semblent intéressants pour le prurit (l'IL 31 est une interleukine de type TH2 essentielle à la transmission du message de prurit). Les anticorps anti IL17-C et anti IL-22 sont en cours d'évaluation avec des résultats mitigés. Les anticorps anti TSLP semblent décevants.
-

Immunothérapie spécifique (désensibilisation)

L'immunothérapie spécifique est jugée inefficace dans le traitement de la DA de l'enfant. Des résultats récents suggèrent un possible intérêt dans la DA de l'adulte, chez des malades porteurs d'une forme sévère avec sensibilisations aux acariens et aux pollens[105].

Autres traitements

- *Les suppléments alimentaires* (acides gras essentiels, vitamine E, zinc) et les herbes chinoises n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la DA[106, 107]. Des essais supplémentaires sont attendus pour la vitamine D.
- *Le port de vêtements spéciaux appliqués sur la peau* recouvrant l'ensemble de la surface corporelle (combinaisons en soie ou en textile synthétique) ont été évalués dans étude anglaise de grande envergure : ces combinaisons ne semblent pas apporter de bénéfice par rapport au placebo[108]. En Angleterre et en Allemagne, ces sous-vêtements sont néanmoins commercialisés et régulièrement utilisés par les familles.

Mesures préventives (prévention primaire)

Laits artificiels et allaitement maternel

Il existe toujours une controverse sur les bénéfices respectifs en terme de prévention de la DA de l'allaitement maternel ou artificiel. Aujourd'hui, il n'y a pas d'argument convaincant pour suggérer que l'allaitement maternel exclusif protège du risque de DA [109]. En revanche, il semble acquis que l'utilisation d'un lait artificiel contenant un hydrolysate de protéines de lait de vache (seul ou en complément de l'allaitement maternel) entraîne une réduction modeste du risque de DA dans les premières années de vie dans la population à risque d'atopie [110]. Ces laits artificiels ne réduisent cependant pas le risque d'asthme ni d'allergie alimentaire.

Probiotiques / prébiotiques

L'organisation mondiale de la Santé définit les **probiotiques** comme « des microorganismes vivants qui administrés en quantité adaptée, sont susceptibles d'induire un effet bénéfique pour la santé de l'hôte ». Les deux souches de probiotiques les plus étudiées sont des bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*

Les **prébiotiques** sont des substances non digestibles qui agissent en stimulant la croissance et/ou l'activité d'un ou plusieurs type de bactéries commensales du colon. Les prébiotiques sont constitués en particulier de sucres tels que des fructo-oligosaccharides (FOS) ou des galacto-oligosaccharides (GOS).

Les probiotiques et/ou les prébiotiques (leur association est appelée *symbiotique*) per os semblent avoir un intérêt préventif sur la DA (diminution du risque d'environ 20 % en population à risque et jusqu'à 50 % en population générale). L'âge optimal auquel les probiotiques doivent être administrés pour être efficace est probablement très précoce (dès la naissance voire pendant la grossesse). La population cible n'est pas clairement définie (femmes enceintes et /ou nouveau nés, population générale ou à risque) ainsi que la composition précise du probiotique optimal. Cependant les souches *lactobacillus* semblent être actuellement les plus efficaces.[111] Les probiotiques n'ont probablement pas d'intérêt pour traiter une DA déclarée.

Retarder l'introduction des aliments ou conseiller une éviction systématique des acariens ne semble pas modifier le risque de développer une DA en prévention primaire.

7. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Elle repose sur:

- 1) **Une évaluation initiale de la gravité de la maladie** (évaluée par un score clinique) et de la qualité de vie
- 2) **Une recherche de facteurs aggravants** (allergies alimentaires, surinfection, facteurs psychologiques, eczéma de contact) en fonction de l'âge et des signes cliniques du patient (la recherche d'allergies alimentaires par des tests ne doit pas être systématique cf. infra).
- 3) **Une éducation thérapeutique** adaptée au patient comprenant notamment une évaluation des connaissances et des croyances du patient et/ou de sa famille (corticophobie), une explication des mécanismes de la maladie, de son histoire naturelle, des principes et des objectifs du traitement, une démonstration de soins locaux (utilisation pratique des traitement anti-inflammatoires topiques et des émollients, adaptation quotidienne des traitements en fonction de l'état de la peau), des conseils d'hygiène cutanée (cf supra).
- 4) **Le choix d'un plan de traitement personnalisé** avec le patient et/ou sa famille, adapté à la gravité de la maladie (**tableau 4**) et à l'âge, et réévalué régulièrement selon un rythme de consultation prévu. Le plan de traitement et ses objectifs (efficacité chiffrée par score de gravité et délai) doit être clairement expliquée au patient et/ou à sa famille.

Ce plan de traitement comprend en première intention (**figure 22**):

- **une phase « d'attaque » courte** (1 à 2 semaines) ayant pour objectif l'obtention d'une rémission clinique la plus complète et la plus rapide possible. Cette phase repose sur l'utilisation 1 fois par jour d'un dermocorticoïde de puissance et de galénique adaptée à l'âge et à la localisation des lésions. Le traitement est interrompu sans décroissance progressive dès la disparition des lésions érythémateuses

et du prurit. La décroissance progressive est possible mais semble perturber l'observance thérapeutique. Il n'y a pas de quantité maximale recommandée au cours du traitement d'attaque. Il est important d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement d'attaque à 15 jours ou 1 mois (une consultation téléphonique avec une infirmière est possible en centre hospitalier) :

- Si l'efficacité attendue du traitement d'attaque est obtenue, le traitement d'entretien peut-être débuté. Son efficacité et sa tolérance sera évaluées à 2 mois par exemple.

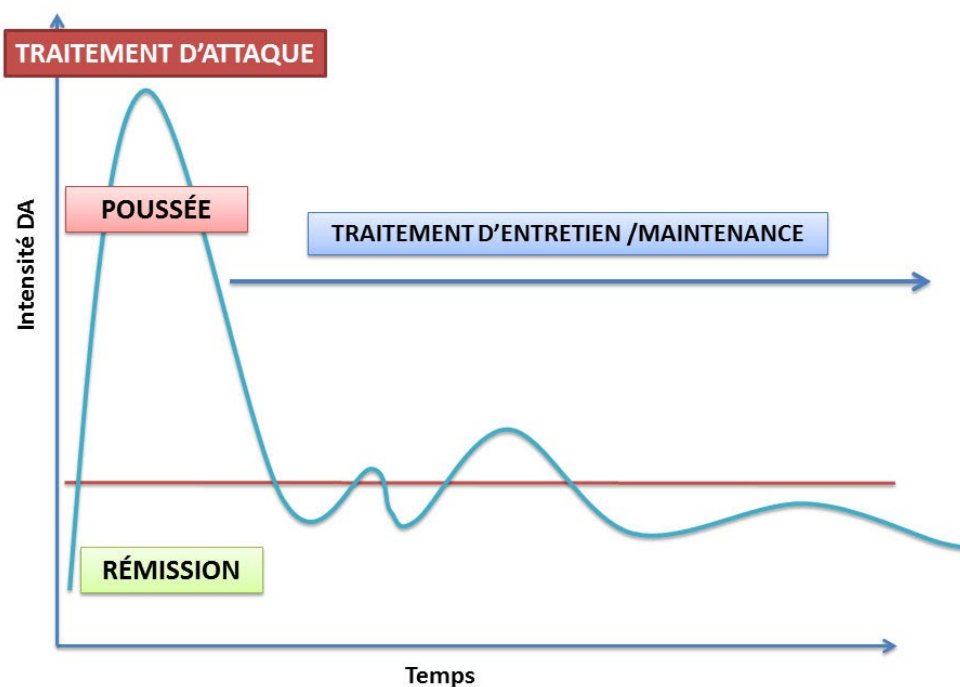


Figure 22 : Phases de traitements de la DA

- En l'absence d'efficacité (score de gravité et qualité de vie non ou insuffisamment modifiés), l'observance doit être évaluée (interrogatoire, recherche d'une corticophobie, compte du nombre des tubes utilisés depuis la première consultation):
 - ❖ si l'observance est satisfaisante, le traitement de seconde intention est débuté : les traitements de seconde intention sont variés (**tableau 5**)



Tableau 5. Stratégie de traitement de la DA en fonction de l'âge et de la gravité de la maladie

Âge	DA mineure (SCORAD < 15)	DA modérée (15 <SCORAD <40) >	DA grave (SCORAD > 40)
Avant 3 mois	Éducation thérapeutique Émollients Dermocorticoïdes modérés	Éducation thérapeutique Émollients Dermocorticoïdes modérés	Éducation thérapeutique Émollients Dermocorticoïdes modérés Avis spécialisé multidisciplinaire: - recherche d'un facteur aggravant alimentaire - éliminer un déficit immunitaire congénital Prise en charge psychologique des parents
3 mois – 2 ans	Éducation thérapeutique Émollients Dermocorticoïdes modérés	<i>Première intention:</i> - Éducation thérapeutique - Émollients - Dermocorticoïdes modérés <i>Seconde intention:</i> - Dermocorticoïdes forts	<i>Première intention:</i> - Éducation thérapeutique - Émollients - Dermocorticoïdes modérés - Recherche d'un facteur aggravant alimentaire - Prise en charge psychologique des parents <i>Seconde intention:</i> - Dermocorticoïdes forts
2ans – 10ans	Éducation thérapeutique Émollients Dermocorticoïdes modérés	<i>Première intention:</i> -Éducation thérapeutique - Émollients - Dermocorticoïdes modérés - Dermocorticoïdes forts (sur zones lichénifiées et extrémités) <i>Seconde intention:</i> - Dermocorticoïdes forts - Tacrolimus	<i>Première intention:</i> - Éducation thérapeutique - Émollients - Dermocorticoïdes forts - Tacrolimus - Prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé (psychologique, dermatologique, allergologique) <i>Seconde intention:</i> - Hospitalisation pour soins locaux - Dermocorticoïdes très forts sur zones lichénifiées et extrémités - Traitement systémique
Adolescent et adulte	<i>Première intention:</i> - Éducation thérapeutique - Émollients	<i>Première intention:</i> - Éducation thérapeutique - Émollients	<i>Première intention:</i> - Éducation thérapeutique - Émollients - Dermocorticoïdes forts

	- Dermocorticoïdes modérés <i>Seconde intention:</i> - Dermocorticoïdes forts - Tacrolimus	- Dermocorticoïdes forts - tacrolimus <i>Seconde intention:</i> - Dermocorticoïdes très forts (sur zones lichénifiées et extrémités) - Photothérapie - Traitement systémique	- Dermocorticoïdes très forts - Tacrolimus - Prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé (psychologique, dermatologique, allergologique) <i>Seconde intention:</i> - Hospitalisation pour soins locaux - Traitement systémique
--	---	---	---

❖ si l'observance n'est pas satisfaisante, l'éducation thérapeutique doit être renforcée et le traitement de première intention est repris.

b) une phase « d'entretien » ayant pour objectif de maintenir la rémission au long cours. Cette phase repose sur :

- l'utilisation quotidienne d'émollients
- l'utilisation d'un dermocorticoïde ou de tacrolimus topique selon deux modalités différentes : (i) traitement *réactif précoce* ou (ii) traitement *proactif* cf infra). Les dermocorticoïdes sont habituellement proposés en première intention durant le traitement d'entretien. Le tacrolimus topique est proposé en seconde intention en cas d'échec des dermocorticoïdes ou en première intention en cas de contre-indication aux dermocorticoïdes ou dans certaines localisations à risque (visage en particulier).

i. La première modalité (la plus fréquente) est le **TRAITEMENT**

REACTIF PRÉCOCE . Il est indiqué dans les DA avec poussées espacées de plusieurs semaines. Il consiste à débiter **précocement** le traitement anti inflammatoire sur les lésions débutantes. Son succès repose sur une éducation au traitement local (il faut expliquer au patient quand débiter le traitement, sur quel type de lésion). En pratique, le traitement anti inflammatoire doit être débiter dès l'apparition d'un érythème avec prurit débutant et doit être poursuivi jusqu'à disparition de l'érythème, du prurit et la rugosité de la peau. Il est très important

d'aborder tous ces détails avec le patient. Le **traitement réactif précoce** doit être privilégié par rapport au **traitement réactif tardif** qui consiste à attendre que la poussée soit installée voire maximale pour débiter le traitement (cette modalité est souvent spontanément adoptée par les patients, notamment quand l'éducation thérapeutique n'a pas été réalisée ou quand les patients sont corticophobes). Le traitement réactif précoce permet de traiter la poussée efficacement avec une quantité de traitement moins importante et pendant une durée moins longue que le traitement réactif tardif (figure 23).

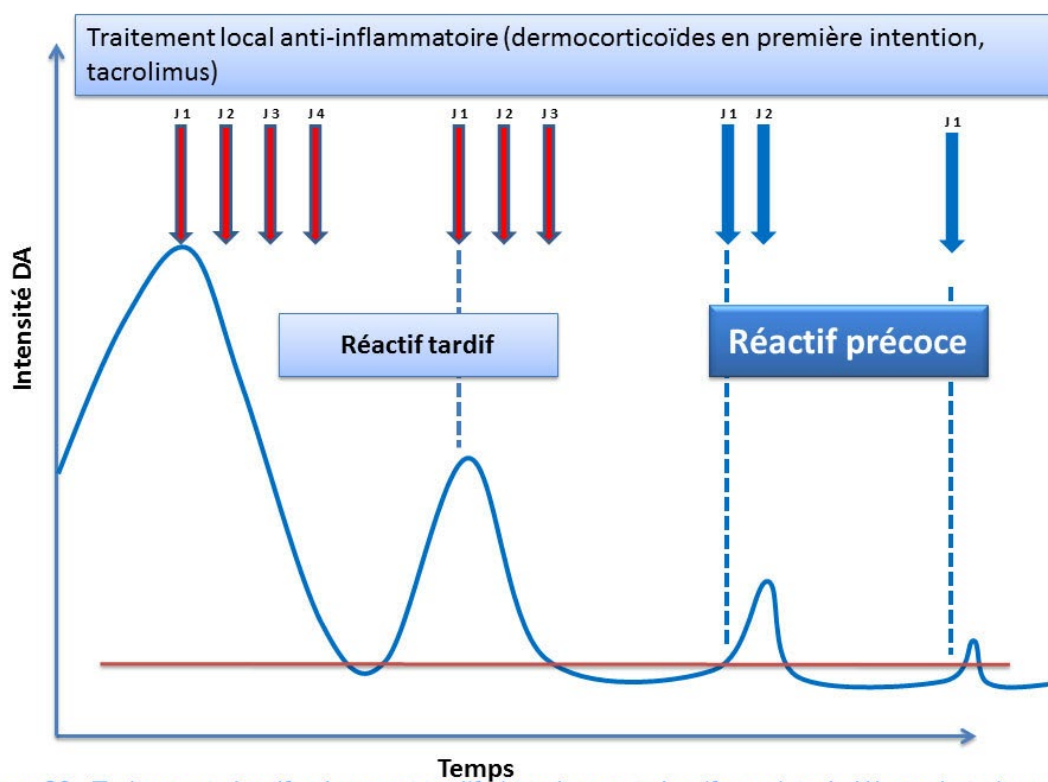


Figure 23 : Traitement réactif précoce et tardif : le traitement réactif consiste à débiter le traitement anti inflammatoire local quand les lésions d'eczéma sont visibles : des les premiers signes (traitement réactif précoce) ou quand la poussée est installée (traitement réactif précoce).

La seconde modalité est le **TRAITEMENT PROACTIF**. Il est indiqué dans les DA avec poussées très rapprochées ou permanentes (en pratique quand les lésions réapparaissent dès l'arrêt du traitement anti inflammatoire). Il s'agit d'utiliser le traitement antiinflammatoire systématiquement (même en l'absence de lésion) sur les zones habituellement atteintes, 2 à 3 fois par semaines pendant des durées longues (plusieurs semaines voire plusieurs mois) (figure

24). Il a été montré que cette modalité permettait de réduire très nettement le nombre de poussées à moyen terme comparé à un traitement émollient simple, sans effet secondaire et avec une quantité d'anti inflammatoire plus réduite que lors d'un traitement réactif classique (cette modalité n'a cependant pas été comparé au traitement réactif précoce dans les études).

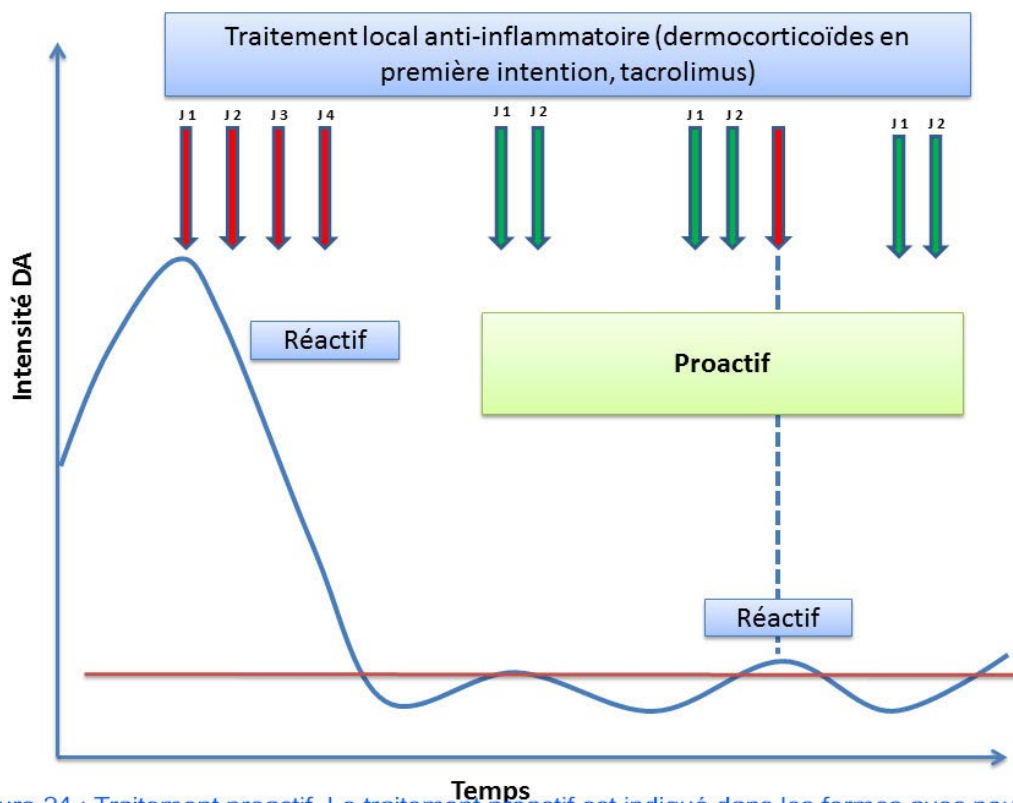


Figure 24 : Traitement proactif. Le traitement proactif est indiqué dans les formes avec poussées très rapprochées ou permanentes (en pratique quand les lésions réapparaissent dès l'arrêt du traitement anti inflammatoire). Il s'agit d'utiliser le traitement antinflammatoire systématiquement (même en l'absence de lésion) sur les zones habituellement atteintes, 2 à 3 fois par semaines pendant des durées longues (plusieurs semaines voire plusieurs mois).

En cas de poussée survenant pendant le traitement d'entretien, il faut appliquer les principes du traitement d'attaque pendant le traitement de la poussée.

8. PLACE DU BILAN ALLERGOLOGIQUE

Le diagnostic de DA est clinique et ne nécessite pas d'examen complémentaire. En revanche, chez certains patients, le rôle possible de certains allergènes comme facteurs déclenchant des poussées ou pérennisant de la DA peut conduire dans certains cas à des explorations allergologiques.

Allergie de contact

Les patients atteints de DA ont un sur risque de dermite irritative en raison de d'une fonction barrière cutanée défectueuse[112]. Cette anomalie innée de la fonction barrière et l'inflammation induite par d'éventuels irritants exposent les sujets atteints de DA aux allergies de contact.

Il faut savoir évoquer le diagnostic d'eczéma de contact au cours de la DA devant :

- une localisation atypique : mains, certaines localisations au visage ...
- un eczéma étendu ne répondant pas au traitement dermocorticoïde bien conduit
- une récurrence de DA chez un patient qui était en rémission depuis longtemps

Le bilan allergologique consiste en la réalisation de patchs tests sur le dos (batterie standard européenne avec les allergènes les plus fréquents et produits personnels du patient).

Allergie alimentaire

La DA et les allergies alimentaires coexistent dans la même population mais la prévalence des allergies alimentaires a été surestimée par des études biaisées. Dans une population de DA non sélectionnée, la prévalence des allergies alimentaires est d'environ 15 %[113]. Il est donc logique d'être vigilant quant à l'apparition d'une allergie alimentaire chez les enfants atteints de DA.

Définitions

Il est important de différencier *sensibilisation* et *allergie alimentaire*.

- **La sensibilisation** est définie par la positivité des tests cutanés ou des IgE spécifiques circulantes (*RAST*) pour un ou des allergènes alimentaires. Ce n'est pas une définition clinique. Les sensibilisations alimentaires sont d'autant plus fréquentes que la DA est sévère. Une sensibilisation ne doit pas conduire à un régime d'éviction si elle n'est pas associée à des signes cliniques d'allergie alimentaire.
- **L'allergie alimentaire** est une définition clinique, les signes peuvent témoigner d'une réaction de type immédiate ou retardée :

- Réaction immédiate : urticaire, angioedème, rhinite et/ou conjonctivite, bronchospasme, choc anaphylactique
- Réaction Retardée : aggravation d'une DA, troubles digestifs (diarrhée, ou à l'inverse constipation, RGO, altération de la courbe de croissance, colite hémorragique, œsophagite à éosinophiles)

Parfois ces deux types de manifestations sont associées chez un même patient pour un même aliment (par ex. urticaire et eczéma pour le lait de vache)

Le diagnostic d'allergie alimentaire est à confirmer idéalement par des tests allergologiques (prick-test, IgE spécifiques circulantes) et par un test de provocation orale, sauf en cas de manifestations immédiates de cause évidente

Les manifestations immédiates sont habituellement faciles à mettre en lien avec l'aliment en cause mais ceci peut être plus difficile pour les manifestations retardées dont le délai d'apparition est habituellement de 6 à 24h, et qui peuvent nécessiter des prises répétées pour se déclencher. En cas d'aliment consommé tous les jours (lait, blé, parfois œuf) le tableau clinique est donc parfois celui d'une DA sévère sans lien identifiable avec les repas.

Quand réaliser un bilan d'allergie alimentaire ?

Selon les recommandations de la conférence de consensus de 2005 il convient de réaliser un bilan allergologique alimentaire dans les situations suivantes

- En cas de manifestations immédiates évocatrices (dépistage et prise en charge d'allergies à risque anaphylactique)
- Dans le cas d'une DA sévère notamment résistante au traitement local bien conduit ou cortico-dépendante (rechercher d'un facteur alimentaire aggravant dont l'éviction peut améliorer l'eczéma, dépistage d'allergies à risque) ; ceci concerne aussi les enfants allaités (passage d'aliments pouvant être allergènes dans le lait maternel)

- En cas de manifestations associées : stagnation pondérale ou retard de croissance, troubles digestifs.

Il n'y a pas lieu de tester systématiquement tous les enfants présentant une DA « isolée » (sans signe clinique d'allergie alimentaire). Il convient avant tout de s'assurer que le traitement local est bien conduit, même dans les formes sévères. Sauf critère clinique inquiétant (troubles digestifs sévères, cassure importante de la courbe), il est toujours possible d'attendre 4 à 8 semaines pour évaluer l'effet de ce traitement. (ENCADRE 3)

ENCADRE 3

Les arguments conduisant à la pratique d'un bilan allergologique alimentaire chez un enfant atteint de DA sont de 2 types :

1. Présence de signes cliniques d'allergie alimentaires (coexistence d'une DA et d'une allergie alimentaire).
2. DA isolée (sans signe clinique évident d'allergie alimentaire) et sévère ne répondant pas au traitement local bien conduit (allergie alimentaire comme facteur causal de la DA). Dans ces cas rares, si les tests sont positifs, l'amélioration de la DA est le résultat attendu du régime d'éviction : il est donc capital d'évaluer strictement son effet après 1 mois afin de ne pas le prolonger inutilement.

Références

1. [Proceedings of the Consensus Conference on The Management of Atopic Dermatitis in Children]. *Ann Dermatol Venereol* 2005, **132** Spec No 1:1S5-290.
2. Lewis-Jones S, Muggleston MA: **Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance.** *BMJ* 2007, **335**(7632):1263-1264.
3. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H: **Systematic review of treatments for atopic eczema.** *Health Technol Assess* 2000, **4**(37):1-191.
4. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J *et al*: **Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **118**(1):152-169.
5. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, Williams HC: **What is the evidence-base for atopic eczema treatments? A summary of published randomised controlled trials.** *Br J Dermatol*.
6. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A *et al*: **ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **30**(5):729-747.
7. Bieber T: **Atopic dermatitis.** *N Engl J Med* 2008, **358**(14):1483-1494.
8. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA: **Management of atopic dermatitis in the pediatric population.** *Pediatrics* 2008, **122**(4):812-824.
9. Novak N, Simon D: **Atopic dermatitis - from new pathophysiologic insights to individualized therapy.** *Allergy* 2011, **66**(7):830-839.
10. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J *et al*: **Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004, **113**(5):832-836.
11. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H: **Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys.** *Lancet* 2006, **368**(9537):733-743.
12. Roguedas-Contios AM, Misery L: **What is intrinsic atopic dermatitis?** *Clinical reviews in allergy & immunology* 2011, **41**(3):233-236.
13. Brenninkmeijer EE, Spuls PI, Legierse CM, Lindeboom R, Smitt JH, Bos JD: **Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis.** *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008, **58**(3):407-414.
14. Hata M, Tokura Y, Takigawa M, Sato M, Shioya Y, Fujikura Y, Imokawa G: **Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis.** *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 2002, **82**(11):1451-1461.
15. Jakasa I, Verberk MM, Esposito M, Bos JD, Kezic S: **Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients.** *The Journal of investigative dermatology* 2007, **127**(1):129-134.
16. Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM, Bos JD, Kezic S: **Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects.** *The British journal of dermatology* 2006, **155**(1):104-109.
17. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ *et al*: **Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis.** *Nature genetics* 2006, **38**(4):441-446.

18. Bohme M, Soderhall C, Kull I, Bergstrom A, van Hage M, Wahlgren CF: **Filaggrin mutations increase the risk for persistent dry skin and eczema independent of sensitization.** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **129**(4):1153-1155.
19. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, Yamada T, Amagai M: **Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice.** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **129**(6):1538-1546 e1536.
20. Kezic S, O'Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, Caspers P, Kemperman PM, Puppels GJ, Sandilands A *et al*: **Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **129**(4):1031-1039 e1031.
21. Fortugno P, Furio L, Teson M, Berretti M, El Hachem M, Zambruno G, Hovnanian A, D'Alessio M: **The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis.** *Hum Mol Genet* 2012, **21**(19):4187-4200.
22. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, Berger AE, Zhang K, Vidyasagar S, Yoshida T *et al*: **Tight junction defects in patients with atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(3):773-786 e771-777.
23. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, Schneider L, Beck LA, Barnes KC, Leung DY: **Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression.** *J Allergy Clin Immunol* 2007, **120**(1):150-155.
24. Irvine AD, McLean WH, Leung DY: **Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases.** *N Engl J Med* 2011, **365**(14):1315-1327.
25. van den Oord RA, Sheikh A: **Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2009, **339**:b2433.
26. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, Tiplica GS: **Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis.** *J Eur Acad Dermatol Venereol*, **28**(11):1456-1462.
27. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC: **Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention.** *J Allergy Clin Immunol*, **134**(4):818-823.
28. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQ, Mitsui H, Cardinale I, de Guzman Strong C, Krueger JG *et al*: **Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **130**(6):1344-1354.
29. Tang TS, Bieber T, Williams HC: **Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis?** *J Allergy Clin Immunol* 2012, **129**(5):1209-1215 e1202.
30. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, Kitajima M, Han H: **The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP).** *Adv Pharmacol* 2013, **66**:129-155.
31. Wilson SR, The L, Batia LM, Beattie K, Katibah GE, McClain SP, Pellegrino M, Estandian DM, Bautista DM: **The Epithelial Cell-Derived Atopic Dermatitis Cytokine TSLP Activates Neurons to Induce Itch.** *Cell* 2013, **155**(2):285-295.
32. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, Wherry EJ, Jessup HK, Siegel LA, Kambayashi T *et al*: **TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation.** *Nature* 2011, **477**(7363):229-233.
33. Lee HJ, Lee NR, Jung M, Kim DH, Choi EH: **Atopic March from Atopic Dermatitis to Asthma-Like Lesions in NC/Nga Mice Is Accelerated or Aggravated by Neutralization of Stratum Corneum but Partially Inhibited by Acidification.** *J Invest Dermatol*, **135**(12):3025-3033.
34. Garn H, Neves JF, Blumberg RS, Renz H: **Effect of barrier microbes on organ-based inflammation.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013, **131**(6):1465-1478.

35. Wang M, Karlsson C, Olsson C, Adlerberth I, Wold AE, Strachan DP, Martricardi PM, Aberg N, Perkin MR, Tripodi S *et al*: **Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008, **121**(1):129-134.
36. Forno E, Onderdonk AB, McCracken J, Litonjua AA, Laskey D, Delaney ML, Dubois AM, Gold DR, Ryan LM, Weiss ST *et al*: **Diversity of the gut microbiota and eczema in early life.** *Clinical and molecular allergy : CMA* 2008, **6**:11.
37. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, Stokholm J, Smith B, Krogfelt KA: **Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011, **128**(3):646-652 e641-645.
38. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Bjorksten B, Engstrand L, Jenmalm MC: **Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012, **129**(2):434-440, 440 e431-432.
39. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, Hamelmann E: **Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013, **132**(3):601-607 e608.
40. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, Adams H, van Ree R, Stobberingh EE: **Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study.** *Gut* 2007, **56**(5):661-667.
41. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, Boyle RJ, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Tang ML: **Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants.** *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2012, **23**(7):674-681.
42. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M: **The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children.** *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1999, **29**(3):342-346.
43. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E: **Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001, **107**(1):129-134.
44. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y: **The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction.** *J Immunol* 1997, **159**(4):1739-1745.
45. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R: **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010, **107**(26):11971-11975.
46. Naik S, Bouladoux N, Wilhelm C, Molloy MJ, Salcedo R, Kastenmuller W, Deming C, Quinones M, Koo L, Conlan S *et al*: **Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals.** *Science* 2012, **337**(6098):1115-1119.
47. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, Nomicos E, Polley EC, Komarow HD, Murray PR *et al*: **Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis.** *Genome research* 2012, **22**(5):850-859.
48. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, Karisola P, Auvinen P, Paulin L, Makela MJ *et al*: **Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, **109**(21):8334-8339.
49. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A, Beck LA: **The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(2):266-278.
50. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M, Rostin M, Pheline F, Litoux P: **Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis.** *Br J Dermatol* 1994, **131**(4):536-540.

51. Miajlovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ: **Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**(6):1184-1190 e1183.
52. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC: **Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review.** *Br J Dermatol* 2011, **164**(1):228.
53. Silverberg JI, Hanifin JM: **Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **132**(5):1132-1138.
54. Strachan DP: **Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis".** *Thorax* 2000, **55 Suppl 1**:S2-10.
55. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF: **The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update.** *Clinical and experimental immunology* 2010, **160**(1):1-9.
56. Vartiainen E, Petays T, Haahtela T, Jousilahti P, Pekkanen J: **Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002, **109**(4):643-648.
57. Xu F, Yan S, Li F, Cai M, Chai W, Wu M, Fu C, Zhao Z, Kan H, Kang K *et al*: **Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China.** *PLoS One* 2012, **7**(5):e36174.
58. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C: **Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis.** *J Am Acad Dermatol*, **72**(6):992-1002.
59. Flohr C, Yeo L: **Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited.** *Current problems in dermatology* 2011, **41**:1-34.
60. Kodama A, Horikawa T, Suzuki T, Ajiki W, Takashima T, Harada S, Ichihashi M: **Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake.** *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104**(1):173-176.
61. Sargen MR, Hoffstad O, Margolis DJ: **Warm, Humid, and High Sun Exposure Climates Are Associated with Poorly Controlled Eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) Cohort, 2004-2012.** *J Invest Dermatol* 2014, **134**(1):51-57.
62. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J: **Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews.** *Allergy* 2013.
63. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL: **Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(2):428-433.
64. Bieber T, Cork M, Reitamo S: **Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy.** *Allergy* 2012, **67**(8):969-975.
65. Bieber T: **Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine.** *Allergy* 2012, **67**(12):1475-1482.
66. Broccardo CJ, Mahaffey S, Schwarz J, Wruck L, David G, Schlievert PM, Reisdorph NA, Leung DY: **Comparative proteomic profiling of patients with atopic dermatitis based on history of eczema herpeticum infection and *Staphylococcus aureus* colonization.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(1):186-193, 193 e181-111.
67. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, Paller AS, Lieff S, Reese J, Zaccaro D *et al*: **Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**(2):260-269, 269 e261-267.
68. Schmitt J, Langan S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, Thomas K, Spuls P: **Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: A systematic review and recommendation.** *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013.
69. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, Eichenfield LF, Cherill R, Hanifin J: **Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme.** *Br J Dermatol* 2004, **150**(1):96-102.

70. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, Oranje A, Deleuran M, Cambazard F, Svensson A *et al*: **Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe.** *Allergy* 2011, **66**(8):1114-1121.
71. Charman CR, Venn AJ, Williams HC: **The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective.** *Arch Dermatol* 2004, **140**(12):1513-1519.
72. Basra MK, Sue-Ho R, Finlay AY: **The Family Dermatology Life Quality Index: measuring the secondary impact of skin disease.** *Br J Dermatol* 2007, **156**(3):528-538.
73. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD *et al*: **Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.** *J Am Acad Dermatol*, **71**(1):116-132.
74. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ: **The Infants' Dermatitis Quality of Life Index.** *Br J Dermatol* 2001, **144**(1):104-110.
75. Raghunath M, Tontsidou L, Oji V, Aufenvenne K, Schurmeyer-Horst F, Jayakumar A, Stander H, Smolle J, Clayman GL, Traupe H: **SPINK5 and Netherton syndrome: novel mutations, demonstration of missing LEKTI, and differential expression of transglutaminases.** *J Invest Dermatol* 2004, **123**(3):474-483.
76. Batchelor JM, Ridd MJ, Clarke T, Ahmed A, Cox M, Crowe S, Howard M, Lawton S, McPhee M, Rani A *et al*: **The Eczema Priority Setting Partnership: a collaboration between patients, carers, clinicians and researchers to identify and prioritize important research questions for the treatment of eczema.** *Br J Dermatol* 2013, **168**(3):577-582.
77. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, Masi M: **Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis.** *Br J Dermatol* 2000, **143**(2):379-384.
78. Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, Deleuran M, Marcoux D, Eichenfield LF, Lio P, Lewis-Jones S *et al*: **Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences.** *Pediatr Dermatol* 2013, **30**(3):329-334.
79. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C *et al*: **Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial.** *BMJ* 2006, **332**(7547):933-938.
80. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hootehem O, Allegra F, Parker CA: **Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study.** *BMJ* 2003, **326**(7403):1367.
81. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ: **The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group.** *Br J Dermatol* 1999, **140**(6):1114-1121.
82. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, Koga T: **Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis.** *Br J Dermatol* 2003, **148**(1):128-133.
83. Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L: **A randomised study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema.** *Arch Dis Child* 2006, **91**(2):164-168.
84. Charman CR, Morris AD, Williams HC: **Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema.** *Br J Dermatol* 2000, **142**(5):931-936.
85. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, Misery L, Young P, Chastaing M, Danou N *et al*: **Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency.** *Br J Dermatol* 2011.
86. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H: **Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children.** *Pediatr Dermatol* 1997, **14**(4):321-324.

87. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, Weber TM, Fleischer AB, Jr.: **An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial.** *J Drugs Dermatol* 2011, **10**(5):531-537.
88. Wiren K, Nohlgard C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, Wallberg P, Berne B, Edlund F, Loden M: **Treatment with a barrier-strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, **23**(11):1267-1272.
89. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF: **Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis.** *J Invest Dermatol* 2007, **127**(4):808-816.
90. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C: **Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *Br J Dermatol* 2011, **164**(2):415-428.
91. Abramovits W, Boguniewicz M: **A multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study to examine the efficacy and safety of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild to moderate atopic dermatitis in adults.** *J Drugs Dermatol* 2006, **5**(3):236-244.
92. Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, Hebert AA, Jarratt M, Lucky AW, Paller AS: **MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study.** *J Pediatr* 2008, **152**(6):854-859.
93. Huang JT, Rademaker A, Paller AS: **Dilute bleach baths for Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis to decrease disease severity.** *Arch Dermatol* 2011, **147**(2):246-247.
94. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI: **Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with the use of GRADE and implications for practice and research.** *The British journal of dermatology* 2013.
95. Flohr C, Irvine AD: **Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **132**(3):774-774 e776.
96. Marcil I, Stern RS: **Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study.** *Lancet* 2001, **358**(9287):1042-1045.
97. Proudfoot LE, Powell AM, Ayis S, Barbarot S, Baselga Torres E, Deleuran M, Folster-Holst R, Gelmetti C, Hernandez-Martin A, Middelkamp-Hup MA *et al*: **The European treatment of severe atopic eczema in children taskforce (TREAT) survey.** *Br J Dermatol* 2013, **169**(4):901-909.
98. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J: **Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review.** *J Allergy Clin Immunol* 2013.
99. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M: **Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007, **21**(5):606-619.
100. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI: **A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **128**(2):353-359.
101. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B: **Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt.** *Eur J Pediatr* 2013, **172**(3):351-356.
102. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA: **Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial.** *J Am Acad Dermatol* 2011, **64**(6):1074-1084.

103. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, Aberer W, Luger T, Meurer M: **Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial.** *Br J Dermatol* 2010, **162**(3):661-668.
104. Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K, Berth-Jones J: **A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema.** *Clin Exp Allergy* 2007, **37**(10):1536-1540.
105. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH: **Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **132**(1):110-117.
106. Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC: **Dietary supplements for established atopic eczema.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **2**:CD005205.
107. Gu S, Yang AW, Xue CC, Li CG, Pang C, Zhang W, Williams HC: **Chinese herbal medicine for atopic eczema.** *Cochrane Database Syst Rev* 2013, **9**:CD008642.
108. Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A: **Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis.** *Pediatr Allergy Immunol* 2013, **24**(6):603-613.
109. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC: **Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two.** *The British journal of dermatology* 2011, **165**(6):1280-1289.
110. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, Hoffmann U, Reinhardt D, Grubl A, Heinrich J *et al*: **Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(6):1565-1573.
111. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, La Vecchia C: **Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis.** *Epidemiology* 2012, **23**(3):402-414.
112. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E: **Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(2):300-313.
113. Silverberg JI, Simpson EL: **Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization.** *Pediatr Allergy Immunol* 2013, **24**(5):476-486.