

Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant

Texte des recommandations

PROMOTEUR



COPROMOTEURS

Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française
Association Française de Pédiatrie Ambulatoire
Association Nationale de Formation Continue en Allergologie
Collège National des Enseignants de Dermatologie et Vénérologie
Collège National des Généralistes Enseignants
Fédération Française de Formation Continue en Dermato-Vénérologie
Groupe d'Étude et de Recherche en Dermato-Allergologie
Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique
Société Française d'Immunologie
Société Française de Dermatologie Pédiatrique
Société Française de Pédiatrie

COMITÉ D'ORGANISATION

Jean-Philippe Lacour, Président. Dermatologue, Nice
Béatrice Crickx. Dermatologue, Paris
Christophe Dupont. Pédiatre, Paris
Jean-François Fontaine. Allergologue, Reims
Yvon Lebranchu. Immunologiste, Tours
Ludovic Martin. Dermatologue, Orléans
Michel Navel. Pédiatre, Ancenis
Jean-Baptiste Sautron. Médecin généraliste, Bagnols-en-Forêt
Jean-François Stalder. Dermatologue, Nantes

AVEC LA PARTICIPATION DE

Association Consensus en Dermatologie

Conférence de consensus organisée selon la méthodologie de l'ANAES

JURY

Jean-François Stalder, Président. Dermatologue, Nantes
Pierre Armingaud. Dermatologue, Orléans
Sylvie Aulanier. Médecin généraliste, Le Havre

Thierry Bourrier. Pédiatre, Allergologue, Nice
Jérôme Castanet. Dermatologue, Monaco
Philippe Célerier. Dermatologue, Le Mans
Marie-Sylvie Doutre. Immunologiste, Dermatologue, Bordeaux.
Marie-Françoise Fardeau. Allergologue, Les Milles
Nicolas Kalach. Pédiatre, Lille
Christine Labreze. Dermatologue, Bordeaux
Pierre Le Mauff. Médecin généraliste, La Roche-sur-Yon
Sylvie Monpoint. Dermatologue, Montpellier
Françoise Rembert-Sagot. Pédiatre, Allergologue, Dunkerque
Lyonel Rossant. Pédiatre, Nice

EXPERTS

Sébastien Barbarot. Dermatologue, Nantes
Christine Bodemer. Dermatologue, Paris
Delphine de Boissieu. Pédiatre, Paris
Franck Boralevi. Dermatologue, Bordeaux
Frédéric Cambazard. Dermatologue, Saint-Etienne
Jean-Marc Chavigny. Dermatologue, Allergologue, Nantes
Gisèle Kanny. Médecin interniste, Allergologue, Nancy
Laurent Misery. Dermatologue, Brest
Jean-François Nicolas. Immunologiste, Dermatologue, Lyon
Patrice Plantin. Dermatologue, Quimper
Yves de Prost. Dermatologue, Paris
Fabienne Rancé. Pédiatre, Allergologue, Toulouse
Pierre Scheinmann. Pédiatre, Allergologue, Paris
Alain Taieb. Dermatologue, Bordeaux

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

Frédéric Bérard. Immunologiste, Lyon
Claire Bernier. Dermatologue, Nantes
Christine Chiaverini. Dermatologue, Nice
Mathilde Kemula. Dermatologue, Paris
Emmanuel Mahé. Dermatologue, Paris
Brigitte Nicolie. Allergologue, Angers
Nhan Pham Thi. Pédiatre, Paris

L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires : 3M Santé, Fujisawa, Galderma International, GlaxoSmithKline, LEO Pharma, Novartis Pharma, Pierre Fabre Dermatologie, Schering-Plough, UCB Pharma.

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

LES QUESTIONS POSÉES AU JURY

QUESTION 1 : Quelle est l'histoire naturelle de la dermatite atopique, quelle est son épidémiologie, quelles sont ses bases physiopathologiques ?

QUESTION 2 : Quelle est l'utilité des examens complémentaires pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ?

QUESTION 3 : Quel est le traitement des poussées de dermatite atopique de l'enfant ?

QUESTION 4 : Quels sont les mesures adjuvantes et les moyens de prévention des poussées de la dermatite atopique de l'enfant ?

QUESTION 5 : Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères de l'enfant ?

La dermatite atopique (DA) ou eczéma atopique est une maladie cutanée inflammatoire chronique qui débute chez le nourrisson et atteint surtout les enfants. La DA a fait l'objet d'un grand nombre de travaux scientifiques, mais elle reste sujette à controverses. En effet, les différences d'attitude de prise en charge médicale sont importantes et participent à la fréquence des échecs thérapeutiques.

Une conférence de consensus a été réalisée sous les auspices de la Société Française de Dermatologie selon la méthodologie de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) [1] avec la participation de toutes les spécialités médicales concernées (pédiatres, allergologues, dermatologues, médecins généralistes, immunologistes). La méthodologie et les objectifs de cette conférence de consensus ont été détaillés dans un texte publié [2].

Les objectifs de cette conférence ont été d'améliorer la prise en charge de la maladie, de simplifier et d'harmoniser les pratiques pour l'ensemble des soignants concernés.

Deux textes de recommandation, court et long, ont été rédigés par le jury de la conférence. Les recommandations proposées par le jury ont été classées en grades A, B ou C en fonction du niveau de preuve scientifique fourni par la littérature. Celles pour lesquelles le grade n'est pas mentionné explicitement dans le texte doivent

être considérées comme des recommandations de grade C. Quand le niveau de preuve scientifique fourni par l'analyse de la littérature était trop faible, le jury a tenu compte des pratiques professionnelles en tentant de faire des propositions de bon sens. Le texte ci-dessous est le texte long des recommandations professionnelles. Il comporte une liste de références établissant un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

Question 1 : Quelle est l'histoire naturelle de la dermatite atopique, quelle est son épidémiologie, quelles sont ses bases physiopathologiques ?

DÉFINITION

La DA ou eczéma atopique est une maladie cutanée inflammatoire prurigineuse d'évolution chronique qui touche préférentiellement le nourrisson. Le terme d'atopie regroupe la DA, l'asthme et la rhino-conjonctivite allergique.

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de la DA est clinique. Des critères diagnostiques ont été proposés en 1979 par Hanifin et Rajka [3]. Ces critères ont été revus, simplifiés et validés en 1994, au plan international

et transethnique au cours de la *United Kingdom Working Party* [4, 5]. Ils comportent :

- un critère obligatoire : dermatose prurigineuse (ou rapportée comme telle par les parents qui signalent que l'enfant se gratte ou se frotte) ;
- des critères associés (trois ou plus) :
 1. antécédents personnels de dermatite des plis de flexion comme les plis des coudes, les creux poplités, la face antérieure des chevilles, le cou (les joues chez les enfants de moins de 10 ans) ;
 2. antécédents personnels d'asthme ou de rhinite allergique (ou antécédents de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans) ;
 3. antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année ;
 4. eczéma visible des grands plis (ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans) ;
 5. Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans uniquement).

L'ASPECT CLINIQUE DE LA DA VARIE SELON L'ÂGE

Chez le nourrisson jusqu'à 2 ans

La DA commence communément dans les premiers mois de la vie généralement vers trois mois, parfois dès les premières semaines de vie sous forme d'une atteinte symétrique prédominant sur les convexités du visage et des

membres. L'atteinte des plis est parfois présente dès cet âge. Les lésions épargnent le siège. Une sécheresse cutanée (xérose) est souvent associée. L'aspect des lésions est variable selon la gravité de la DA et le moment de l'examen (poussées ou rémission). Les lésions aiguës sont érythémateuses, suintantes puis croûteuses. Dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités. Les lésions plus chroniques peuvent prendre un aspect bien limité en pièces de monnaie (nummulaire) sur le tronc. Le prurit est présent, mais difficile à reconnaître dans les premiers mois. Il est responsable de troubles du sommeil.

Chez l'enfant après 2 ans

Les lésions sont plus localisées : aux plis (cou, coudes, genoux), aux mains et poignets, chevilles, mamelon, plis sous-auriculaires, où elles persistent de façon chronique et parfois isolée (on parle de « zones bastion »). Parfois les lésions sont plus étendues et prennent un aspect de prurigo (papules prurigineuses) sur les membres. Une atteinte inversée (faces d'extension des membres) est possible. La lichénification (épaississement de la peau) prédomine sur l'érythème et l'œdème. Après deux ans, la pigmentation infraorbitaire, les plis sous-palpébraux (signe de Dennie-Morgan) et la xérose sont plus nets que chez le nourrisson.

Certaines dermatoses localisées (dermite périorale, dermite plantaire juvénile, dyshidrose, chéilite, vulvite) peuvent être des signes associés à la DA.

Chez l'adolescent

Les DA apparues dans l'enfance disparaissent souvent avant l'adolescence. Quand elles persistent, la lichénification et la xérose sont particulièrement fréquentes.

Un aspect particulier est l'atteinte érythémateuse prédominant au visage et au cou (head and neck dermatitis).

Une sensibilisation à *Malassezia sp.* a été incriminée dans cette forme, sans arguments convaincants.

HISTOIRE NATURELLE DE LA DA

L'évolution naturelle de la DA aboutit à la guérison dans près d'un cas sur

deux vers l'âge de deux ans. La persistance de lésions intermittentes après cette date concerne un tiers des enfants. Ces chiffres proviennent d'études de cohorte de niveau 2. Le fort taux de rémission à 2 ans observé dans certaines études tient compte de l'inclusion de formes peu sévères [6, 7].

D'AUTRES MANIFESTATIONS ATOPIQUES PEUVENT SURVENIR

La présence d'une DA dans l'enfance augmente le risque de développer un asthme. L'évaluation précise du risque de survenue varie selon les études pour des raisons de difficultés méthodologiques (âge des enfants suivis, définition variable de l'asthme, origine hospitalière des cohortes) (niveau 3). Il existe cependant une corrélation nette entre la fréquence de la DA et la fréquence de l'asthme et on estime le risque de survenue d'un asthme chez un enfant porteur d'une DA entre 30 et 40 p. 100 [8, 9]. La sévérité ou la multiplicité des manifestations atopiques précoces (DA et/ou bronchite asthmatiforme et/ou antécédents atopiques familiaux) semble accroître ce risque. Le risque de survenue d'une allergie alimentaire, le plus souvent avant 3 ans, ou d'une rhinite allergique, d'apparition plus tardive, varie selon les études.

DES COMPLICATIONS PEUVENT APPARAÎTRE

Complications infectieuses

– Le staphylocoque doré colonise la peau lésée et saine dans la DA. La surinfection est difficile à apprécier, en particulier dans les formes aiguës exsudatives. La présence de lésions vésiculo-bulleuses, pustuleuses ou croûteuses inhabituelles doit faire évoquer cette complication.

– L'herpès (HSV1 essentiellement) peut être responsable de surinfection grave par diffusion du virus sur les zones d'eczéma. Une modification rapide de l'aspect des lésions et/ou la présence de vésiculo-pustules ombiliquées, disposées en bouquet, sont des signes d'alarme en faveur de cette infection. L'association avec de la fièvre, une altération de l'état général évoque un tableau de pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg qui nécessite un traitement d'urgence.

– Eczéma de contact : la prévalence de

l'eczéma de contact est élevée chez les enfants ayant une DA. Il faut l'évoquer devant une localisation inhabituelle et/ou une persistance, voire une aggravation malgré un traitement bien conduit [10].

– Un retard de croissance peut être associé à une DA sévère. Il impose une surveillance de routine des paramètres statur pondéraux. Ces retards de croissance se corrigent quand la DA est traitée efficacement.

– Les complications ophtalmologiques, kératoconjonctivite, kératocône, cataracte et décollement rétinien sont exceptionnelles.

COMMENT ÉVALUER LA GRAVITÉ D'UNE DA ?

Les scores de gravité

Plusieurs scores évaluant la gravité de la DA ont été proposés.

Le SCORAD (*Scoring of Atopic Dermatitis*), mis au point en 1990 par l'« European Task Force on Atopic Dermatitis », est l'outil le plus utilisé et le mieux validé [11, 12].

Il prend en compte trois paramètres :

- l'intensité des signes cliniques,
- l'extension de la dermatose
- la sévérité de signes fonctionnels : prurit et perte du sommeil.

Le SCORAD peut être utilisé en pratique clinique à chaque consultation (en dehors des essais cliniques) dans la prise en charge des DA sévères. Il permet un partage d'information avec le patient, chiffre l'état cutané à un moment donné, permet de définir un objectif de traitement précis et offre une comparaison possible d'une consultation à l'autre, en restant reproductible d'un médecin à l'autre (accord professionnel).

Toutefois, le SCORAD, comme les autres scores, est une évaluation d'un état clinique à un moment donné et ne prend pas en compte la sévérité globale de la maladie.

Les échelles de qualité de vie

La qualité de vie (QDV) dépend de l'adaptation du patient à sa maladie. Son appréciation témoigne de l'intérêt d'intégrer dans l'évaluation de la maladie une vision qualitative provenant du patient. Elle n'est pas systématiquement corrélée à la sévérité clinique.

Comparée à d'autres maladies chroniques la DA n'est pas perçue par le public comme une affection pouvant altérer la QDV. Cependant, elle peut altérer gravement la QDV de l'enfant et de son entourage par la chronicité du prurit, l'inconfort qu'il entraîne et le caractère affichant de la maladie. Des études ont montré que l'altération de la QDV au cours de la DA sévère pouvait être égale ou supérieure à celle d'affections plus graves en termes de morbidité (asthme, diabète) [13, 14]. La mesure de la QDV peut faire appel à des échelles de type différent selon la maladie. Il existe des échelles de QDV spécifiques de la DA : pour le nourrisson et l'enfant : *Infant's Dermatitis Quality of Life index*, mais aussi pour son entourage : *Dermatitis Family Impact Score* [15].

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DA

Peu de travaux permettent d'évaluer la prévalence exacte de la DA en France. La seule étude est l'étude *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), menée en 1999 par questionnaire [16]. Cette étude dont la principale limite est l'absence de prise en compte des nourrissons, a montré que la prévalence de la DA en France était de 8,8 p. 100 chez les enfants de 6-7 ans et 10,0 p. 100 chez les enfants de 13-14 ans. En Europe de l'Ouest et du Nord plusieurs études ont tenté d'évaluer la prévalence de la DA de l'enfant. Dans les études avec questionnaire la prévalence varie de 7 p. 100 à 28 p. 100 ; dans les études avec examen médical elle varie de 6 p. 100 à 16 p. 100 [17, 18].

PHYSIOPATHOLOGIE

La DA correspond au développement d'une réponse immunitaire inflammatoire survenant sur un terrain génétique prédisposant qui s'accompagne d'anomalies de la barrière cutanée. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la DA ne sont pas tous élucidés. Ils comportent trois aspects.

Les facteurs génétiques

50 à 70 p. 100 des patients atteints de DA ont un parent au premier degré atteint d'une DA, d'un asthme ou

d'une rhinite allergique. 72 p. 100 des jumeaux monozygotes sont concordants pour le phénotype atopique contre 23 p. 100 pour les jumeaux dizygotes. Le mode de transmission de l'atopie est inconnu. Elle est probablement polygénique.

Les facteurs immunologiques

La meilleure connaissance de la physiopathologie de l'eczéma atopique est liée à plusieurs découvertes récentes :

- la fixation de molécules d'IgE à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans en particulier) ;
- la caractérisation de lymphocytes T spécifiques d'allergènes dans la peau de patients porteurs de DA ;
- l'observation d'eczéma au site de contact des tests épicutanés aux allergènes de l'environnement.

Ainsi, l'eczéma au cours de la DA représente une forme de réaction d'hypersensibilité retardée qui met en jeu un ou des antigènes, des lymphocytes et des cellules présentatrices d'antigène. Le développement d'une réponse immunitaire inflammatoire TH2 spécifique d'antigènes protéiques est à l'origine des lésions d'eczéma dans la DA. Cependant, une hétérogénéité immunologique existe parmi les patients porteurs de DA. On individualise aujourd'hui 2 profils principaux qui peuvent se succéder chez un même patient.

Le premier groupe comporte une hyper-IgE sanguine et des IgE spécifiques. Ces DA sont volontiers associées à d'autres manifestations atopiques (asthme, rhinite et conjonctivite) : on parle de DA extrinsèque ou allergique.

Un second groupe n'a pas d'hyper-IgE et a un risque moindre d'asthme. On parle de DA intrinsèque ou non allergique.

Les anomalies constitutives ou induites de la barrière épidermique

L'augmentation des pertes insensibles en eau, les anomalies des lipides cutanés de surface sur la peau des patients porteurs de DA représentent un trouble constant de la barrière cutanée. Ces anomalies pourraient être à l'origine du passage des allergènes et d'autres molécules.

Hypothèse pathogénique

L'augmentation de la prévalence de la DA dans les populations à niveau de vie élevé a été reliée à la diminution de l'exposition aux agents infectieux dans ces populations. La théorie hygiéniste suppose que la diminution des infections est responsable de modifications de la régulation du système immunitaire inné.

Question 2 : Quelle est l'utilité des examens complémentaires pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ?

Le diagnostic de la DA est clinique. Il n'est pas nécessaire de faire des examens complémentaires pour prendre en charge un patient porteur d'une DA (accord professionnel). Seule la suspicion d'un eczéma associé à un déficit immunitaire fait réaliser un bilan complémentaire hautement spécialisé. En revanche, le rôle possible d'allergènes comme facteurs pérennisants de certaines DA de l'enfant peut conduire dans certains cas à des explorations allergologiques (accord professionnel).

QUELS TESTS ALLERGOLOGIQUES ?

Un test d'allergie positif (cutané ou sanguin) indique seulement que l'enfant est sensibilisé à un allergène, sans preuve que l'exposition allergénique déclenche ou entretient les symptômes. Quels que soient les résultats des investigations allergologiques, ils doivent toujours être confrontés à l'histoire clinique (accord professionnel).

Les tests utilisés comportent :

1 - Les prick-tests cutanés

Ils sont effectués selon une technique standardisée à l'aide d'extraits commerciaux et éventuellement d'aliments natifs pour la recherche d'allergie alimentaire. Il n'y a pas de limite inférieure d'âge pour les réaliser. La réactivité cutanée doit toujours être vérifiée à l'aide de témoins positifs. Un témoin négatif permet d'exclure un dermatographisme. Il n'y a pas de seuil de positivité clairement défini. Les allergènes testés sont adaptés à

l'âge, à l'histoire clinique et à l'environnement de l'enfant.

2 - Le dosage des IgE sériques spécifiques, les tests de dépistage sans identification de l'allergène type Trophatop® pour les allergènes alimentaires et Phadiatop® pour les allergènes respiratoires, le dosage des IgE sériques totales ne permettent pas d'assurer avec certitude la présence d'une allergie.

En cas de suspicion d'allergie alimentaire, la démarche diagnostique allergologique doit suivre une progression avec d'abord la réalisation des prick tests cutanés qui sont souvent suffisants pour évoquer la responsabilité d'un allergène alimentaire suspecté en fonction de l'âge de l'enfant et de l'interrogatoire.

Cependant, un dosage sanguin peut par les valeurs chiffrées des IgE sériques spécifiques éviter la réalisation d'un test de provocation orale [19, 20]. Des recommandations techniques pour les tests d'allergie chez l'enfant ont été publiées en 2003 par la section Pédiatrique de l'Académie Européenne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique [21].

3 - Les test épicutanés (patch-tests) Ils consistent à appliquer sur la peau des allergènes standardisés dilués dans un véhicule neutre. Le test est laissé en contact 48 heures et lu entre la 48^e et 72^e heure. Le but est de reproduire un eczéma expérimental sur les zones d'application du test. Ils ne doivent pas être réalisés sur les zones d'eczéma, d'application de dermocorticoïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine.

– La batterie standard européenne regroupe les principaux allergènes connus comme responsables d'eczéma de contact. En fonction de la clinique, on peut y associer les produits personnels utilisés et d'autres allergènes potentiels (couches, chaussures, etc.).

– Les atopy patch-tests ont été initialement développés pour les pneumallergènes et plus récemment pour mettre en évidence une réaction d'allergie alimentaire chez l'enfant atteint de DA. Ils ne sont pas standardisés et encore en cours d'évaluation [22, 23]. L'intérêt des atopy patch-tests prêts à l'emploi reste à évaluer.

4 - Le régime d'éviction alimentaire à visée diagnostique

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

5 - Le test de provocation orale (TPO) Le TPO a pour objectif de prouver la responsabilité d'un allergène alimentaire en évitant des régimes d'éviction abusifs. Le TPO en double aveugle contre placebo est la méthode de référence. Cependant, il est extrêmement lourd et n'est réalisable que par peu de centres en France. Pour ces raisons, il est souvent remplacé par un TPO en ouvert. Ce test doit impérativement être effectué dans une structure apte à prendre en charge une réaction anaphylactique. Les conditions pratiques de la réalisation du test de provocation par voie orale aux aliments ont été publiées par l'EAACI en 2004 [24].

QUELS ENFANTS TESTER ?

- Trois situations sont validées (accord professionnel)
 - Les enfants ayant une DA grave définie comme un échec au traitement adapté bien conduit, même chez les nourrissons sous allaitement maternel exclusif (en effet, bien que l'effet bénéfique en prévention primaire de l'allaitement exclusif, particulièrement chez les enfants à risque atopique, soit prouvé, le lait maternel contient la plupart des protéines alimentaires ingérées par la mère et peut être un vecteur de sensibilisation par procuration).
 - Les enfants atteints de DA ayant une stagnation ou une cassure de la courbe staturo-pondérale.
 - Les enfants ayant une DA avec manifestations associées :
 - signes évocateurs d'une allergie alimentaire : manifestations cutanées (urticaire, angioedème), respiratoires (asthme, rhinite) ou digestives (vomissements, diarrhée), voire choc anaphylactique, après ingestion ou contact avec un aliment ;
 - signes évocateurs d'une allergie respiratoire : asthme, rhinite et conjonctivite ;

- signes évocateurs d'une allergie de contact : eczéma localisé dans des zones inhabituelles (siège, paumes et plantes), DA qui ne répond pas au traitement habituel ou s'aggrave.

- Des situations restent discutées du fait du faible niveau de preuve de études rapportées et de leur biais de recrutement. Elles ne permettent pas de consensus. Il s'agit de :
 - la présence de manifestations digestives banales (reflux gastro-œsophagien et vomissements persistants, pleurs et coliques résistant au traitement habituel) qui sont des symptômes trop prévalents pour avoir une valeur d'orientation à elles seules chez le nourrisson ;
 - la notion d'antécédents familiaux d'atopie ;
 - la précocité des symptômes cutanés avant l'âge de 3 mois (le jury émet des réserves sur la possibilité d'affirmer une DA avant 3 mois).

En l'absence de preuves suffisantes, et du fait de la divergence d'avis, le jury recommande la réalisation d'études prospectives visant à étayer ces indications.

POURQUOI TESTER ?

L'objectif principal des explorations complémentaires dans la DA est d'obtenir à court terme un impact bénéfique direct sur la dermatose. Un objectif secondaire pourrait être la détermination de facteurs pronostiques motivant la mise en place de mesures de prévention éventuelles.

Peut-on améliorer la DA ?

Au cours de l'allergie de contact : la prévalence de l'eczéma de contact est élevée chez les enfants ayant une DA [10]. Il est admis que l'éviction de l'allergène responsable améliore un eczéma de contact (accord professionnel).

En cas d'allergie alimentaire : l'impact de l'éviction des allergènes alimentaires sur l'évolution de la DA est discuté. Des études de niveau 2 et 3 ont montré une amélioration de la DA dans des populations sélectionnées après la mise sous régime d'éviction [25-27]. Le jury recommande la réalisation d'autres études éthiquement et méthodologiquement acceptables.

Lors d'une sensibilisation aux pneumallergènes : des études contradictoires de niveau 2 ne permettent pas de conclure à l'intérêt de mesures d'éviction dans l'environnement, en particulier l'utilisation de housses anti-acariens [28].

Peut-on déterminer des marqueurs pronostiques d'évolution ?

Des études de valeur inégale ont montré une relation entre la sensibilisation à l'œuf ou aux pneumallergènes et la persistance de la DA chez l'enfant de plus d'un an [29-31]. Le risque d'évolution vers l'asthme de sous groupes de patients sensibilisés aux aéro-allergènes a été rapporté dans des études de niveau 2 et 3.

L'impact des mesures de prévention restant discuté, la réalisation de tests allergologiques pour établir un pronostic individuel au cours de la DA n'est pas pertinente (grade C). De même, le dosage des IgE totales n'a pas d'intérêt pour la détection précoce des nourrissons à risque de développer une DA persistante ou sévère [32].

Question 3 : Quel est le traitement des poussées de dermatite atopique de l'enfant ?

Le traitement de la DA est symptomatique. Les objectifs sont de traiter les poussées et de prévenir les récurrences par une prise en charge au long cours. Il faut rendre cette dermatose chronique compatible avec la qualité de vie souhaitée par le patient et sa famille.

L'enquête nationale de pratique montre la grande diversité des modalités de prise en charge selon les praticiens, en particulier pour le traitement local.

LES DERMOCORTICOÏDES

Les dermocorticoïdes sont la pierre angulaire du traitement de la DA depuis plus de 40 ans. Ils ont longtemps représenté le seul traitement efficace dans cette indication. Ils restent la valeur de référence pour tous les nouveaux produits testés. Ils ont une triple action anti-inflammatoire, immunosuppressive et anti-

mitotique. Ils agissent non seulement sur les cellules immunitaires (lymphocytes, mastocytes, macrophages), mais aussi sur les fibroblastes et les cellules endothéliales. Leurs mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus.

Quelles sont les molécules disponibles ?

Plusieurs molécules stéroïdes topiques sont commercialisées sous diverses formes (crème, pommades, lotions et gel) et répertoriées en classe d'activité selon leur puissance d'action mesurée par le degré de vasoconstriction induite (tableau I).

À l'inverse de la classification internationale, la classification française suit un ordre d'activité anti-inflammatoire décroissante. Dans un souci de cohérence, le jury recommande l'adoption de la classification internationale des dermocorticoïdes : activité très forte (classe ou niveau IV), forte (classe ou niveau III), modérée (classe ou niveau II), et faible (classe ou niveau I). Elle est adoptée dans le texte suivant.

Quel dermocorticoïde choisir ?

Le choix est fait en fonction de l'âge, de la sévérité, du site et de l'étendue à traiter.

Ainsi, les dermocorticoïdes d'activité très forte (classe IV) sont contre indiqués chez le nourrisson et le jeune enfant, sur le visage, les plis et le siège. Les dermocorticoïdes forts (classe III) sont à réserver en cures courtes aux formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités. Les dermocorticoïdes modérés (classe II) sont utilisés sur le visage, les plis et les zones génitales et chez le nourrisson. Les dermocorticoïdes faibles (classe I) ont peu de place en thérapeutique. Le caractère fluoré ou non-fluoré ne doit pas être pris en compte pour le choix de la molécule, en l'absence d'argument scientifique.

Ces critères de choix reposent sur des habitudes professionnelles et ne sont pas étayées par des études de niveau 1.

Tableau I.

Classification internationale	DCI	Concentration	Nom commercial (formes galéniques)
Classe IV très forte	Clobétasol propionate	0,05 p. 100	Dermoveal (C, G)
	Bétaméthasone dipropionate	0,05 p. 100 (propylène glycol)	Diprolène (C, P)
	Bétaméthasone dipropionate	0,05 p. 100	Diprosone (C, P, L)
Classe III, forte	Bétaméthasone valérate	0,1 p. 100	Betneval (C,P, L) Celestoderm (C)
	Désonide	0,1 p. 100	Locatop (C)
	Diflucortolone valérate	0,1 p. 100	Nerisone (C, P) Nerisone C (C) Nerisone gras (P)
	Difluprednate	0,05 p. 100	Epitopic (C, G)
	Fluticasone propionate	C 0,05 p. 100 P 0,005 p. 100	Flixovate (C,P)
	Hydrocortisone butyrate	0,1 p. 100	Locoid (C, E, L, P)
	Hydrocortisone acéponate	0,127 p. 100	Efficort (C)
Classe II, modérée	Fluocortolone	0,05 p. 100	Ultralan (CP)
	Difluprednate	0,02 p. 100 0,05 p. 100	Epitopic (C, G)
	Désonide	0,1 p. 100	Locapred (C)
	Désonide	0,05 p. 100	Tridesonit (C)
	Bétaméthasone valérate	0,05 p. 100	Celestoderm, relais (C)
	Fluocinolone acétonide	0,01 p. 100	Synalar (S)
Classe I, faible	Hydrocortisone	1 p. 100	Hydrocortisone Kerapharm (C) Hydracort (C)

Les dermocorticoïdes sont-ils efficaces ?

• En phase aiguë

Les essais sont limités (petits effectifs, imperfections méthodologiques) et montrent que les dermocorticoïdes (désônide, clobétasol propionate, fluticasone propionate et hydrocortisone butyrate) sont plus efficaces que le placebo dans le traitement de la DA de l'enfant de moins de 15 ans. Les comparaisons entre dermocorticoïdes font apparaître que ceux de forte puissance sont plus rapidement efficaces, mais que ceux de classe inférieure sont aussi efficaces en quelques semaines [33].

• En prévention des rechutes

L'utilisation en phase aiguë de dermocorticoïdes de forte puissance par rapport à des dermocorticoïdes d'activité plus faible ne prévient pas le risque de récurrences à l'arrêt du traitement. Une seule étude de niveau 1 démontre l'intérêt d'un traitement d'entretien pour la prévention des récurrences. Le délai de survenue de récurrence est allongé par 2 applications par semaine de fluticasone par rapport à l'excipient (plus de 20 semaines contre 4 à 5) [34]. Cette étude ne justifie pas pour l'instant de modifier les habitudes d'utilisation des dermocorticoïdes.

Les DC exposent-ils à des effets secondaires ?

Les effets secondaires sont directement liés à la puissance de la molécule, à la durée du traitement, à l'occlusion, à la surface traitée, à l'intégrité cutanée et à l'âge de l'enfant.

• Les effets secondaires locaux sont rares

Peu d'études évaluent de manière objective et détaillée les effets secondaires locaux des dermocorticoïdes chez l'enfant. Les effets indésirables, souvent cités, sont en pratique rarement observés (télangiectasies, atrophie cutanée, vergetures, hirsutisme, couperose, dermatite périorale, acné en période pubertaire et allergies de contact aux dermocorticoïdes). La crainte théorique de ces effets secondaires ne doit pas limiter la prescription des dermocorticoïdes (accord professionnel). Sur les paupières, leur utilisation doit être prudente (au maximum dermo-

corticoïde de classe II et traitement court) en raison du risque d'atrophie et du risque potentiel, quoique peu documenté, de glaucome, de cataracte ou d'amaurose (accord professionnel).

• Effets secondaires systémiques

Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux effets indésirables systémiques des topiques du fait d'un rapport surface/poids plus élevé. Les effets systémiques potentiels sont une freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et un ralentissement de croissance.

– La freination de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien se traduit par une baisse du cortisol plasmatique le matin à 8 h, une baisse du cortisol urinaire et un test au Synacthène® perturbé. Ces anomalies biologiques sont dépendantes de la quantité absolue de dermocorticoïdes appliquée, mais leur normalisation est constante une à deux semaines après l'arrêt du traitement. En l'absence de traduction clinique de cette freination biologique, la réalisation systématique d'explorations endocriniennes n'est pas justifiée (accord professionnel).

– Effets secondaires sur la croissance : peu d'études évaluent la croissance des enfants ayant une DA.

Parallèlement, la DA sévère peut entraîner par elle-même un retard de croissance, qui se corrige sous traitement efficace de l'eczéma. Comme pour toute affection chronique de l'enfant, la surveillance de la croissance est indispensable.

Comment utiliser les DC ?

• Quelle forme galénique privilégier ?

Les crèmes sont préférées sur les lésions suintantes et les plis, les pomades sur les lésions sèches et lichénifiées, les lotions sur le cuir chevelu et les zones pileuses.

Les préparations magistrales visant à diluer les dermocorticoïdes ne doivent pas être utilisées.

• Faut-il appliquer les dermocorticoïdes une ou deux fois par jour ?

Plusieurs études montrent une efficacité équivalente entre une et deux applications quotidiennes, quelle que soit la puissance du dermocorticoïde (niveau 2). Une seule application par

jour a le mérite d'en faciliter l'emploi, d'assurer une meilleure compliance, et de réduire le risque d'effets secondaires et le coût (accord professionnel). Il n'y a pas d'argument formel pour un horaire particulier d'application. Celle-ci se fait préférentiellement après la toilette sur une peau propre. Sur les zones très lichénifiées, 2 applications par jour sont possibles.

• Quelle est la quantité maximale de dermocorticoïdes à utiliser ?

Aucune donnée de la littérature ne permet de donner la quantité de dermocorticoïdes à ne pas dépasser selon le poids de l'enfant. L'appréciation de l'efficacité clinique est plus importante que la définition d'une dose théorique.

• Quel schéma thérapeutique préconiser ?

Aucune étude clinique n'a évalué les conditions optimales d'utilisation des dermocorticoïdes.

Il existe une grande diversité d'habitudes professionnelles tant pour initier le traitement que pour l'arrêter. Pour la mise en route du traitement : – utilisation de dermocorticoïdes puissants sur de courtes durées suivie par une période d'interruption avec usage d'émollients jusqu'à la récurrence suivante ;

– ou dermocorticoïdes d'emblée de faible puissance renouvelés à la demande.

Pour l'arrêt du traitement :

– diminution progressive des applications programmée par le prescripteur (1 application un jour sur 2 ou sur 3...); – poursuite d'applications quotidiennes seulement sur les lésions persistantes ; la réduction de la surface atteinte conduit au sevrage ; – décroissance en utilisant un dermocorticoïde de classe plus faible.

Cette variabilité des protocoles utilisés entretient l'inquiétude des patients, favorise une certaine méfiance, voire une corticophobie, et participe au nomadisme médical.

Actuellement, la plupart des experts utilisent préférentiellement la méthode suivante : utilisation de dermocorticoïdes puissants sur de courtes durées suivie par une période d'interruption avec usage d'émollients jusqu'à la récurrence suivante ; poursuite

d'applications quotidiennes seulement sur les lésions persistantes.

En absence d'étude clinique évaluant les conditions optimales d'utilisation des dermocorticoïdes, il apparaît nécessaire d'harmoniser les pratiques, sur la base d'essais comparatifs à réaliser.

- Quel suivi réaliser ?

Dans les formes légères à modérées de DA, l'efficacité d'un traitement dermocorticoïde bien conduit est spectaculaire avec disparition du prurit en quelques jours et amélioration des lésions en une semaine. Une consultation systématique de suivi est nécessaire pour s'assurer de cette évolution favorable, de l'adhésion du patient au traitement en évaluant la quantité de dermocorticoïdes utilisée, et pour réadapter au besoin le traitement.

- Y a-t-il un intérêt à l'usage des traitements occlusifs (hydrocolloïdes) et pansements humides ?

Les occlusions par hydrocolloïdes peuvent être utiles sur des lésions résistants, localisées et lichénifiées. Quelques études montrent une efficacité des pansements humides tubulés (« *wet wrapping* »), mais leur intérêt est limité par les difficultés techniques de réalisation.

LES INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE

Le développement récent des inhibiteurs de la calcineurine topiques dans le traitement de la DA de l'enfant est une innovation importante pour sa prise en charge. Ce sont des molécules de la famille des macrolides qui ont une action immunosuppressive par inhibition de la calcineurine, molécule nécessaire à l'activation de lymphocytes TH₂, ce qui les classe dans les immunomodulateurs locaux. Les inhibiteurs de la calcineurine bloquent ainsi la production de cytokines proinflammatoires.

Deux molécules ont été étudiées depuis plusieurs années : le tacrolimus et le pimecrolimus non encore disponible en France.

Le tacrolimus est présenté sous forme de pommade à 0,1 p. 100 et 0,03 p. 100. Seule la concentration à 0,03 p. 100 dispose de l'AMM chez l'enfant à partir de deux ans.

Quelle est l'efficacité des inhibiteurs de la calcineurine ?

- Pour le traitement des poussées

L'efficacité clinique du tacrolimus a été évaluée par de nombreuses études aux États-Unis et en Europe qui regroupent plus de 13 000 patients dont 3 000 enfants. Cette efficacité a été démontrée à court terme dans des études avec comparaison contre placebo ou contre dermocorticoïdes de niveau faible à modéré [35]. Ces études montrent que le tacrolimus topique réduit efficacement et rapidement, dès la première semaine de traitement, les signes et symptômes de la DA modérée à sévère chez l'enfant (niveau 1). Le pimecrolimus est également rapidement actif dans la DA : deux larges études de niveau 1 montrent que, appliqué 2 fois par jour pendant 3 semaines dans la DA légère à modérée, il améliore tous les paramètres cliniques de manière significativement supérieure à l'excipient. Dans une étude de niveau 1, il est d'efficacité inférieure au valérate de bétaméthasone (activité forte) [36].

- Pour la prévention des récives

L'efficacité du tacrolimus se maintient pendant l'année du traitement si le traitement est poursuivi [37]. Des études à plus long terme ne sont pas disponibles actuellement.

En ce qui concerne le pimecrolimus, une étude de niveau 1 a montré qu'appliqué deux fois par jour dès l'apparition des premières lésions, il était plus efficace que l'excipient sur le nombre de poussées et la consommation totale de dermocorticoïdes [38].

Les inhibiteurs de la calcineurine exposent-ils à des effets secondaires ?

- Effets secondaires locaux

Les effets secondaires locaux les plus fréquents sont une sensation de brûlure et de prurit au site d'application, le plus souvent modérée et transitoire (quelques jours).

Il n'induisent pas d'atrophie cutanée.

Les infections bactériennes ne sont pas augmentées.

Il en est de même des infections virales, hormis l'herpès pour lequel des précautions (information des risques de transmission, surveillance

clinique et suspension du traitement en cas d'infection herpétique) sont nécessaires.

- Effets secondaires systémiques

À court terme

– Dans la plupart des études à court terme, aucune anomalie biologique n'a été constatée.

– Les taux plasmatiques de tacrolimus, un mois après le début du traitement, sont inférieurs aux taux d'immunosuppression thérapeutique.

À long terme

Il s'agit de produits aux propriétés immunosuppressives qui pourraient donc être à l'origine d'une éventuelle carcinogénèse. La carcinogénicité a été étudiée *in vitro*. Elle est négative dans la majorité des tests sauf un, chez la souris albinos. Le risque de carcinogénèse cutanée chez l'homme reste hypothétique, mais ne pourra pas être levé tant qu'il n'y aura pas un recul suffisant d'utilisation de ces produits.

Comment utiliser les IC chez l'enfant ?

- Selon l'AMM actuelle

Le tacrolimus à 0,03 p. 100 est indiqué dans la DA modérée à sévère de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans qui n'a pas répondu de façon adéquate au traitement conventionnel. Chez l'enfant, seule la forme à 0,03 p. 100 est autorisée. Il doit être utilisé à raison de 2 applications par jour en couche mince sur toute la surface à traiter jusqu'à disparition des lésions. Il peut être appliqué sur toutes les parties du corps à l'exception des muqueuses. Il ne doit pas être utilisé sous pansement occlusif. Si aucune amélioration n'est obtenue après 2 semaines, un autre traitement doit être envisagé.

Il peut être utilisé en cure courte ou en traitement au long cours intermittent.

La prescription se fait sur ordonnance pour médicaments d'exception et est réservée aux dermatologues et aux pédiatres.

- Au-delà de l'AMM

Les avantages de cette nouvelle classe thérapeutique sont :

– leur bonne efficacité à court terme ;
– leur utilisation possible sur les zones fragiles sans toxicité notable à court terme ;

– la bonne tolérance du pimecrolimus, à court terme, avant l'âge de 12 mois. L'AMM actuelle n'est pas satisfaisante compte tenu que son libellé n'est pas en accord avec les études réalisées, qu'elle limite l'emploi du produit par son statut de médicament d'exception et sa prescription restreinte à certains groupes de praticiens. Dans le cadre d'une révision, il faudrait de plus intégrer les données des travaux en cours concernant les études d'efficacité à long terme et ceux évaluant la prévention des poussées. La mise à disposition du pimecrolimus est également souhaitable.

Des réponses pourraient être apportées également sur l'utilisation d'emblée en phase aiguë et l'utilisation éventuelle en association aux dermocorticoïdes de cette classe de médicament.

Quelles précautions pour un bon usage des IC ?

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

– Du fait du potentiel de risque photogène, l'association à une photothérapie ou à des expositions solaires est déconseillée.

– La présence d'une infection herpétique évolutive est une contre-indication transitoire aux inhibiteurs de la calcineurine.

– Des précautions doivent être prises en cas d'antécédents personnels d'herpès récurrent. La famille doit être informée des précautions à prendre en cas d'herpès dans l'entourage.

– Les vaccins ne sont pas contre-indiqués lors de traitements par IC.

ÉMOLLIENTS

Ce sujet est développé dans la question 4.

Les émoullients peuvent être utilisés à la phase aiguë et sont destinés aux zones de xérose.

En peau lésée, des réactions d'intolérance locale sont possibles.

ANTIHISTAMINIQUES ANTI-H1

L'enquête de pratique nationale montre que des médecins prescrivent des anti histaminiques anti-H1 (AH1) dans la DA, à la phase aiguë, pour lut-

ter contre le prurit et l'insomnie, mais également en dehors des poussées.

Les AH1 améliorent-ils le prurit ?

Peu d'études ont été réalisées chez l'enfant sur l'efficacité clinique des AH1. Seules deux études (niveau 1) montrent une efficacité modérée, rapide, mais transitoire, limitée à 2 semaines.

Faut-il des AH1 sédatifs ou non ?

Les résultats cliniques obtenus avec les AH1 non sédatifs sont comparables aux sédatifs.

Quels sont les effets secondaires chez l'enfant ?

La sécurité au long cours dans la DA n'a été évaluée chez l'enfant que pour la cetirizine. La tolérance est bonne. Les antihistaminiques locaux n'ont pas de place dans le traitement de la DA.

La prescription des antihistaminiques oraux à la phase aiguë ne doit pas être systématique ; elle peut s'envisager en cas de prurit important et sur des durées courtes (grade A.)

KÉTOTIFÈNE

Une seule étude chez l'enfant (niveau 3) ne montre pas d'efficacité.

CORTICOÏDES GÉNÉRAUX

Les corticoïdes par voie orale ou injectable n'ont pas de place dans le traitement de la poussée de DA.

ANTI-INFECTIEUX

Les patients avec DA sont porteurs de *Staphylococcus aureus* sur les lésions cutanées et en peau saine. Il faut différencier ce portage habituel d'une réelle surinfection (croûtes, bulles, pustules, majoration du suintement, extension des lésions, signes généraux et majoration du prurit...).

Dans l'enquête nationale de pratique, les antiseptiques et antibiotiques locaux ou généraux sont largement prescrits lors des poussées de DA. Les études montrent que les dermocorticoïdes réduisent la densité du *S. aureus* avec une amélioration clinique concomitante. Par contre, les antibiotiques topiques ou oraux et les

antiseptiques réduisent le portage de *S. aureus*, mais ne modifient pas les paramètres cliniques.

En dehors d'une surinfection bactérienne patente, il n'y a pas lieu d'utiliser les antibiotiques locaux ou généraux ni les antiseptiques (accord professionnel).

PHOTOTHÉRAPIE

Elle a peu d'indication à la phase aiguë où sa tolérance est médiocre. Ses indications et modalités sont précisées dans la question 5.

Question 4 : Quelles sont les mesures adjuvantes et les moyens de prévention des poussées de la dermatite atopique de l'enfant ?

La DA est une affection chronique où interviennent plusieurs facteurs. Son approche nécessite donc une prise en charge pluridimensionnelle médicale, psychologique et environnementale.

ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

L'éducation thérapeutique est une approche nouvelle dans la DA. Associée au traitement curatif et aux mesures adjuvantes, elle repositionne le patient comme acteur de la prise en charge de sa maladie. Son objectif principal est d'améliorer l'alliance thérapeutique entre le soignant, le soigné et son entourage pour permettre une prise en charge optimale.

Plusieurs études (niveau 3) ont montré que l'éducation thérapeutique augmente l'efficacité du traitement sur le prurit et le sommeil [39, 41].

L'évaluation de l'éducation thérapeutique dans la DA est très difficile car, selon les études :

– les modalités sont différentes : consultation unique avec un professionnel, sessions de groupe pluridisciplinaire sur plusieurs jours, approche individuelle sur plusieurs consultations ;

– les moyens d'évaluation ne sont pas standardisés : score de gravité de la DA, échelle de qualité de vie, échelle d'évaluation d'acquisition de compétences.

L'éducation thérapeutique dans la DA de l'enfant améliore la prise en charge du patient et de sa famille, mais il reste à :

- définir un modèle (programme, modalités, soignants...),
 - standardiser les outils d'évaluation,
 - réaliser des études contrôlées, randomisées et en intention de traiter.
- L'éducation thérapeutique s'adresse d'abord aux formes modérées à sévères de DA. Elle ne doit pas être réservée à des centres spécialisés, mais s'intégrer à nos pratiques professionnelles.

MESURES ADJUVANTES

La DA est aggravée par de nombreux facteurs favorisants (facteurs alimentaires, environnementaux, facteurs contact ou stress psychologique...). Des mesures adjuvantes et préventives pour lutter contre ces facteurs ont donc été développées. Elles sont classées ici en deux catégories, celles validées (études scientifiques ou accord professionnel) et les autres.

Pratiques validées

- Les émoullients

La xérose cutanée, ou sécheresse de la peau, persiste en dehors des poussées de DA et altère la fonction barrière de l'épiderme. Les émoullients sont utilisés dans le but de restaurer cette propriété de la peau.

L'efficacité des émoullients sur la xérose a été démontrée (niveau 2) ; un effet a été observé sur les signes fonctionnels et le SCORAD (niveau 5) [42, 43]. Leur tolérance est habituellement bonne. Parfois, des sensations de brûlures, prurit, rougeurs lors de l'application sont rapportées, surtout sur les zones en poussée. Ces effets justifient le changement d'émoullient.

Une sensibilisation aux composants (lanoline, fragrance, avoine...) doit être évoquée quand une exacerbation de l'inflammation est observée après les applications.

Les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une formulation émoulliente particulière, une durée d'utilisation courte ou prolongée, ni une application unique ou pluriquotidienne.

Les modalités d'utilisation sont :
- choix d'émulsions « eau dans huile » (ou pommades) sur les zones épaisses et lichénifiées, et « huile dans eau » (ou crèmes) sur les zones moins sèches et plus fragiles (accord professionnel) ;
- utilisation contemporaine ou en relais des dermocorticoïdes (accord professionnel) ;
- nécessité d'apprendre aux parents ou à l'enfant à faire la différence entre les zones sèches ou chroniques où s'applique l'émoullient et les zones inflammatoires où s'appliquent les dermocorticoïdes.

Une seule étude (niveau 2) a montré l'intérêt de la pratique des massages à l'occasion de ces applications pour faciliter des soins quotidiens.

Connaissant les difficultés rencontrées par les parents pour l'application des soins locaux chez l'enfant, ces résultats sont à confirmer.

Le jury souhaite que plusieurs produits commerciaux remboursables ou à faible coût soient mis à la disposition des patients et de leurs familles.

- Les mesures d'hygiène

Basés sur des habitudes, les conseils d'hygiène ne reposent sur aucune donnée validée.

Il est préférable de donner un bain court quotidien ou une douche, avec une température tiède, et d'utiliser des pains sans savon (accord professionnel). Une seule étude anglaise a soulevé le problème de la dureté de l'eau (concentration en calcium). Son caractère unique et les biais méthodologiques ne justifient pas de précautions particulières (adoucisseurs par exemple).

Les additifs à l'eau du bain (huiles...) doivent faire l'objet d'évaluation. Il n'y a pas de raison actuelle de les recommander.

- Les mesures vestimentaires

Il est préférable de porter du coton. D'autres tissus sont également bien tolérés : soie ou polyester à fibres fines (niveau 2) [44]. La laine, irritante, doit être évitée.

Plusieurs études ont montré l'absence d'impact des lessives ou assouplissants sur la DA chez des adultes atopiques. Aucune précaution n'est rete-

nue pour leur usage (accord professionnel).

- Prise en charge psychologique

Le système nerveux intervient dans la physiopathologie des dermatoses inflammatoires, dont la DA. Le psychisme est un des facteurs qui modulent son évolution. Les interactions entre DA, émotions et psychisme existent.

Une DA grave altère la qualité de vie et peut modifier la personnalité ou induire des troubles psychologiques. Le stress est incriminé comme élément déclenchant de poussées de DA, mais de manière imprécise : il s'agit probablement d'un facteur très important chez certains et négligeable chez d'autres.

L'approche éducative est la première réponse à apporter avant d'envisager les autres possibilités thérapeutiques : psychothérapies, approche comportementaliste peu pratiquée en France, mais donnant de bons résultats dans d'autres pays européens, relaxation, technique de management du stress... Les psychotropes ont des indications très limitées.

Dans tous les cas, il convient de repérer les familles en souffrance pour leur proposer une prise en charge spécifique.

Pratiques non validées

- Antihistaminiques

Il n'existe pas d'étude de niveau 1 ou 2 montrant l'efficacité préventive des anti-H1 au long cours sur les poussées de DA [45, 46].

- Cures thermales

Les cures thermales sont populaires dans de nombreuses pathologies, dont la DA. En France, de nombreux centres de cures existent. Les eaux thermales qu'ils proposent sont très différentes tant dans leurs propriétés chimiques (composition qualitative et quantitative) que physiques (température, pH, propriétés osmotiques...). En l'absence d'étude démonstrative, il n'y a pas d'argument scientifique pour les recommander (accord professionnel).

- Médecines d'exercice particulier

De nombreux parents ont recours à des médecines d'exercice particulier

parce qu'ils considèrent que les traitements conventionnels sont insuffisamment efficaces, ou qu'ils redoutent leurs effets secondaires.

Il s'agit avant tout de l'homéopathie, de la phytothérapie et de l'acupuncture.

– L'homéopathie : les rares études d'efficacité de l'homéopathie dans la DA sont contradictoires. Aucune preuve scientifique ne permet de recommander cette pratique.

– La phytothérapie : de nombreux traitements topiques à base de plantes (millepertuis, réglisse, camomille, hamamélis, argousier...) ont été proposés dans le traitement de la DA notamment chez l'adulte. Aucune preuve scientifique ne permet de valider cette pratique.

Les herbes chinoises englobent plusieurs dizaines de produits différents, souvent utilisés en association, généralement par voie orale, plus rarement en topique ou en injectable.

L'utilisation de ces produits est commune dans divers pays d'Orient, rare en France, et plus fréquente en Grande-Bretagne.

Les effets secondaires rapportés dans les études vont des simples nausées aux complications les plus graves (hépatites aiguës, néphropathie sévère, syndrome de Stevens-Johnson, cardiomyopathie dilatée...). Ces données incitent à déconseiller l'utilisation de ces produits.

– L'acupuncture : le jury déconseille cette pratique chez l'enfant compte tenu de son caractère douloureux et de ses complications potentielles (accord professionnel).

• Les probiotiques

Les probiotiques sont définis actuellement « comme des micro-organismes vivants d'origine humaine capables de coloniser le tube digestif dont l'ingestion entraîne un effet bénéfique sur la santé ».

Leur utilisation dans la prévention et le traitement de la DA de l'enfant est basée sur la « théorie hygiéniste » qui se fonde sur une relation inverse entre l'intensité de l'exposition microbienne et le risque de développement de pathologie allergique et sur certaines modifications de la flore intestinale des enfants atteints de DA.

L'administration de probiotiques permet-elle de prévenir l'apparition de DA chez des enfants à risque ?

Une seule étude monocentrique (niveau 1) suggère qu'il y a un intérêt à donner du *Lactobacillus rhamnosus* un mois avant l'accouchement chez la mère et 3 ou 6 mois après la naissance chez la mère ou les enfants à risque d'atopie pour prévenir la survenue de DA [47, 48].

En l'absence de confirmation par d'autres études, il est prématuré de recommander l'administration de probiotiques à titre préventif chez la femme enceinte ou chez le nourrisson à risque atopique.

L'administration de probiotiques permet-elle de traiter les poussées de DA de l'enfant ?

Deux études, méthodologiquement discutables, ont évalué l'intérêt des probiotiques dans le traitement curatif de la DA [49]. Elles ne plaident pas pour l'utilisation des probiotiques dans le traitement curatif de la DA.

• Vitamines

Deux études contrôlées et randomisées n'ont pas montré d'efficacité d'une supplémentation en vitamines E, B6 ou en sélénium dans le traitement de la DA.

• Les acides gras essentiels (AGE)

Les AGE sont des acides gras polyinsaturés à chaîne longue (acide linoléique ou omega 6 et acide eicosapentaénoïque ou omega 3).

Différentes huiles riches en AGE omega 6 (huile de bourrache, d'onagre du Missouri ou de cassis) ou AGE omega 3 (huile de poisson) ont été utilisées per os dans la DA.

L'étude de la littérature permet de conclure à l'inefficacité dans la DA de l'enfant d'un traitement par acide gras essentiel quelle que soit son origine (et la dose) (grade A) [50].

Pratiques discutées : les mesures d'éviction

• Vaccinations de l'enfant atopique

La notion de poussée de DA est une observation clinique régulièrement rapportée chez le nourrisson. Il n'y a pas de preuve scientifique dans la littérature confirmant le rôle des vaccins dans le déclenchement ou l'exacerbation d'une DA.

En cas d'allergie à l'œuf associée, seules les vaccinations contre la grippe et la fièvre jaune, réalisées sur des milieux de culture sur œufs embryonnés, nécessitent un avis spécialisé. Le calendrier vaccinal doit être le même chez les enfants ayant une DA que chez les enfants non atopiques. Il est prudent de retarder transitoirement les vaccinations au cours de fortes poussées de DA (accord professionnel).

DA ET ALLERGIE ALIMENTAIRE :
PEUT-ON AMÉLIORER UNE DA
AVEC UN RÉGIME D'ÉVICTION ALIMENTAIRE
OU UN CHANGEMENT DE LAIT ?

La responsabilité de l'allergie alimentaire dans la DA reste controversée. Elle est trop souvent évoquée par excès. La prescription de régime alimentaire d'éviction systématique peut devenir dans certains cas une source de carence nutritionnelle. La sensibilisation à un allergène alimentaire n'est pas synonyme de cause de DA.

Cette sensibilisation est cependant plus fréquente au cours des DA sévères ; elle constitue donc un élément prédictif de gravité de la DA. La prévention de la DA peut s'envisager à plusieurs niveaux :

- prévention primaire : éviction du facteur de risque avant l'apparition de la maladie ;
- prévention secondaire : éviction du facteur de risque en cas de maladie avérée ;
- prévention tertiaire : éviction du facteur de risque pour éviter les rechutes et complication.

Prévention primaire chez la femme enceinte

Les régimes d'éviction alimentaire chez la femme enceinte dans le but de prévenir la DA chez l'enfant sont difficiles à suivre et leurs résultats ne sont pas prouvés.

Il n'y a pas d'indication à un régime particulier chez la femme enceinte pour prévenir la survenue d'une DA chez l'enfant.

Prévention primaire chez le nouveau-né à risque de DA

La définition de « nouveau-né à risque » n'est pas univoque et la

notion d'antécédents familiaux directs ne représente pas un argument suffisant.

En cas d'allaitement maternel exclusif pendant au moins 3 mois, le risque d'apparition d'une DA chez les enfants à risque d'atopie est diminué (niveau 1). L'allaitement maternel sans régime particulier pour la mère est recommandé (grade A).

Dans les autres situations, compte tenu du faible niveau de preuve des données de la littérature, aucune recommandation ne peut être avancée.

Prévention secondaire chez le nourrisson ayant une DA

Il n'y a actuellement pas d'étude de niveau de preuve suffisant ou de revue Cochrane disponible concernant les effets du changement de lait chez les enfants atteints de DA. Aussi en raison de la variabilité des usages il n'existe pas d'accord professionnel. Cependant lors d'une DA sévère et après explorations allergologiques positives pour les protéines de lait de vache les recommandations suivantes peuvent être retenues en tenant compte des surcoûts induits :

- en cas d'allaitement maternel exclusif : proposition de sevrage et d'une alimentation avec un hydrolysat poussé de protéines de lait de vache ;
- en cas d'allaitement mixte : remplacement du lait de complément par un hydrolysat poussé ;
- en cas d'utilisation de lait classique (préparations 1^{er} âge pour nourrisson), remplacement du lait par un hydrolysat poussé.

Prévention secondaire et tertiaire après l'allaitement

Les aliments les plus impliqués dans les allergies alimentaires du nourrisson sont le lait et l'œuf, puis l'arachide, le soja, le poisson, les légumineuses et le blé. Des études de niveau 3 indiquent qu'un syndrome d'allergie multiple (responsabilité d'au moins 2 allergènes) est corrélé à un risque de DA sévère.

L'éviction d'un allergène n'est justifiée que si son rôle dans une réaction allergique est prouvé.

DA et allergènes environnementaux

Il est difficile de définir avec certitude le rôle des allergènes inhalés dans la

genèse de la DA ou dans le déclenchement de ses poussées.

• Acariens

Une sensibilisation aux acariens est souvent retrouvée au cours de la DA, mais les mesures d'éviction ne montrent pas d'effet clinique probant. Il n'y a pas d'études démontrant l'intérêt des acaricides ou d'autres mesures de ménage (aspirateurs avec filtres...). Cinq études (niveau 2) sur l'utilité des housses anti-acariens ont des résultats contradictoires, ce qui ne permet pas de conseiller leur utilisation [52-55]. L'immunothérapie spécifique (désensibilisation aux acariens) par voie sous-cutanée ou sublinguale est sans effet sur la DA.

• Poils d'animaux

Le faible niveau de preuves et les résultats discordants des études disponibles ne permettent pas de conclure sur la responsabilité de la présence d'un animal à domicile dans la survenue de la DA chez l'enfant.

En cas de DA, le jury suggère d'éviter l'acquisition d'animaux domestiques (chat en particulier).

Les travaux publiés ne permettent pas d'affirmer que la prévention primaire de la DA est possible. L'influence de l'éviction des pneumallergènes sur les poussées de DA n'est pas claire, rendant les mesures de prévention secondaire et tertiaire superflues.

Question 5 : Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères de l'enfant ?

Les réponses apportées à cette question sont davantage basées sur un consensus professionnel que sur des études de niveau de preuve élevé, ceci du fait du petit nombre de malades concernés. Cependant, la gravité de la maladie chez ces patients rend nécessaire, dans le cadre de cette conférence de consensus, d'apporter des éléments de réponse pour leur prise en charge.

DÉFINITION D'UNE DA SÉVÈRE

Il n'existe pas de définition univoque de la sévérité de la DA, car elle dépend d'un ensemble de paramètres :

- objectifs : nombre et gravité des poussées, retentissement organique (cassure de la courbe staturo-pondérale, insomnie...),

- subjectifs : retentissement psychologique, retentissement sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille.

Il n'existe pas de score validé prenant en compte tous ces éléments et permettant de donner une valeur seuil pour le diagnostic de DA sévère.

Avant de considérer qu'il s'agit effectivement d'une DA sévère, il est très important de s'assurer que la prise en charge de la maladie est optimale : quels sont les traitements prescrits et ont-ils été correctement appliqués ? ; l'enquête allergologique a-t-elle été faite et les mesures d'éviction éventuelles ont-elles été prises ?

Si la prise en charge ne paraît pas adaptée, un apprentissage des soins, réalisé par le médecin lui-même ou une infirmière, une éducation thérapeutique ou un soutien psychologique doivent être proposés. Une hospitalisation dans une structure hospitalière adaptée à la dermatopédiatrie peut être utile. Elle permet de s'assurer qu'il s'agit d'une DA sévère et que les traitements locaux bien faits sont réellement inefficaces.

Si la prise en charge est correcte, soit d'emblée, soit après échec de toutes ces mesures, il s'agit alors réellement d'une DA sévère. Il faut, dans tous les cas, un avis spécialisé pour décider de mesures thérapeutiques difficiles, souvent hors AMM, mais justifiées par la gravité de ces cas rares d'échec des soins locaux.

LES DIFFÉRENTES THÉRAPEUTIQUES À ENVISAGER DEVANT UNE DA SÉVÈRE

Photothérapies

Les photothérapies sont un traitement efficace de la DA de l'adulte. Chez l'enfant les photothérapies recommandées sont les UVA-UVB, les UVB spectre étroit (souvent appelés UVB TLO1) et les UVA1. La photothérapie UVB spectre étroit est préconisée en France chez l'enfant, car elle est efficace, bien tolérée à court terme, et serait peu mutagène et peu cancérogène du fait de l'absence de prise de psoralène. Néanmoins, ses risques au long cours ne sont pas encore connus.

Il est possible de débiter une photothérapie à partir de l'âge de 8-10 ans [56]. Les études concernant l'utilisation de la photothérapie dans la DA de l'enfant sont peu nombreuses et de faible niveau de preuve scientifique :

– une série de 21 enfants a été traitée par photothérapie UVAB avec environ 2/3 de bons ou très bons résultats et des effets secondaires minimes (niveau 4) ;

– une série de 40 enfants a été traitée par photothérapie UVB spectre étroit avec de bons ou très bons résultats et des effets secondaires modérés (niveau 4).

Les photothérapies UVA-UVB et UVB spectre étroit peuvent être utilisées dans le traitement de la DA sévère de l'enfant (grade C et accord professionnel).

En pratique, les principales limites de ce traitement sont liées à la nécessité de 2 ou 3 séances par semaine auquel s'ajoute la faible densité de cabine équipées en lampes UVB ou UVB spectre étroit, leur répartition inégale sur le territoire, et leur éloignement du domicile.

La durée des rémissions obtenues n'est pas évaluée. Il n'existe aucune donnée sur une photothérapie d'entretien chez l'enfant.

Ciclosporine

La ciclosporine est l'immunosuppresseur le plus étudié et le plus utilisé dans la DA de l'adulte. Elle a l'AMM dans cette indication. Sa prescription initiale est réservée au milieu hospitalier par un médecin habitué à l'utilisation de cette molécule.

La ciclosporine n'a pas l'AMM dans la DA de l'enfant. Il y a peu d'études dans cette tranche d'âge [57-60] :

– 3 études ouvertes (niveau 5) montrent de bons résultats avec un temps de traitement court (6 à 12 semaines), des rechutes précoces fréquentes et quelques cas de rémission prolongée à 6 mois ;

– une étude randomisée ouverte (niveau 3) compare 2 modalités de traitement par ciclosporine : un traitement continu pendant un an ou des cures de 12 semaines renouvelées à chaque rechute pendant un an. Il existe une bonne efficacité dans les 2 bras et il semble exister une petite supériorité du traitement continu sur la qualité de vie.

Les effets secondaires rapportés dans ces études ne sont pas rares, mais modérés et n'entraînent pas dans la plupart des cas l'arrêt du traitement.

La ciclosporine *per os*, à la posologie initiale de 5 mg/kg/j, a une place dans le traitement de la DA sévère de l'enfant en respectant strictement les règles de prescription et de surveillance. Il est important de préciser à l'enfant et aux parents : que ce traitement n'entraîne pas de guérison, mais permet de passer un cap difficile ; que sa durée est le plus souvent de 6 mois, au maximum 1 an du fait en particulier des risques rénaux et d'hypertension artérielle (Grade C).

Le jury propose qu'une réunion d'experts décide de l'intérêt du dosage systématique de la ciclosporinémie en raison d'avis différents des prescripteurs dans cette indication.

Corticothérapie générale

Une reprise de l'évolutivité de la maladie après l'arrêt d'une corticothérapie générale est quasi constante risquant de conduire à un traitement au long cours et à des effets secondaires.

La corticothérapie générale, par voie orale ou injectable, doit être évitée (accord professionnel).

Autres immunosuppresseurs

– L'azathioprine a été peu utilisée dans la DA de l'adulte du fait d'un risque de myélosuppression. Une seule étude rétrospective évalue l'intérêt de l'azathioprine chez 48 enfants ayant une DA sévère [61]. Quarante et un enfants ont eu une réponse excellente ou bonne au traitement ; 7 enfants n'ont pas répondu. Il n'y a pas eu de neutropénie ; un cas de possible réaction d'hypersensibilité a été observé. Ces données sont insuffisantes pour préconiser son utilisation chez l'enfant en l'absence d'études complémentaires (grade C).

- Le mycophénolate mofétil a été efficace dans quelques cas de DA de l'adulte.

- Le méthotrexate et le cyclophosphamide n'ont pas fait l'objet d'études publiées dans la DA chez l'enfant.

Antileucotriènes

Une seule étude (niveau 2) chez l'enfant a montré une diminution signifi-

cative de la sévérité de la maladie, mais sans modification de la surface atteinte ni amélioration de la qualité de vie.

Les antileucotriènes ne sont pas un traitement des DA sévères. Leur place éventuelle comme traitement d'appoint des DA modérées reste à préciser.

Immunoglobulines polyvalentes

Malgré quelques résultats encourageants chez des enfants, le coût, les risques, la nécessité d'hospitalisations répétées ne permettent pas de préconiser ce traitement (grade C).

Interféron gamma

Deux études de niveau 1 et 2 et deux de niveau 4 ont été menées, essentiellement chez des adultes, montrant une efficacité modérée, mais au prix d'effets secondaires fréquents [62]. Ce traitement ne peut pas être préconisé chez l'enfant.

Selon les données actuelles, les photothérapies UVA-UVB ou UVB spectre étroit et la ciclosporine sont les 2 traitements qui peuvent être utilisés pour ces rares cas de DA sévères. L'enfant et ses parents doivent être informés oralement et par écrit des risques de ces traitements.

En l'absence d'études comparatives entre ces 2 traitements chez l'enfant, tant du point de vue efficacité qu'effets secondaires à long terme, leur place respective est difficile à définir. Le choix est fonction de la faisabilité (âge, pathologies associées, proximité d'une cabine équipée en UVB...) et du résultat de la discussion avec l'enfant et les parents.

Les autres thérapeutiques ne peuvent pas être recommandées.

Références

1. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. ANAES 1999.
2. Stalder JF, Lacour JP. Champs, objectifs et méthodologie de la conférence de consensus « Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ». Ann Dermatol Venereol 2005;132:153-5.
3. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 1980;60 (Suppl 92):44-7.

4. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. UK Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol* 1996;135:12-7.
5. Fleming S, Bodner C, Devereux G, Russell G, Campbell D, Godden D, *et al.* An application of the United Kingdom Working Party diagnostic criteria for atopic dermatitis in Scottish infants. *J Invest Dermatol* 2001;117:1526-30.
6. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol* 1998;139:834-9.
7. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, *et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
8. Luoma R, Koivikko A, Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis by the age of five years. A prospective study of 543 newborns. *Allergy* 1983;38:339-46.
9. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis—a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
10. Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G, Schwarze HP. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis* 1999;40:192-5.
11. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993;186:23-31.
12. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195:10-9.
13. Su JC, Kemp AS, Varigos GA, Nolan TM. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997;76:159-62.
14. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:284-90.
15. Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, Reid P, Owens RG. The family impact of childhood atopic dermatitis: the Dermatitis Family Impact Questionnaire. *Br J Dermatol* 1998;138:107-13.
16. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
17. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-9.
18. Schultz-Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-4.
19. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
20. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
21. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, *et al.* Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
22. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. Atopy Patch Test Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:187-93.
23. Heinemann C, Schliemann-Willers S, Kelterer D, Metzner U, Kluge K, Wigger-Alberti W, Elsner P. The atopy patch test -- reproducibility and comparison of different evaluation methods. *Allergy* 2002;57:641-5.
24. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, *et al.* Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
25. Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
26. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:33-8.
27. Hill DJ, Sporik R, Thorburn J, Hosking CS. The association of atopic dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. *J Pediatr* 2000;137:475-9.
28. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, von Mutius E. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002;3:265-72.
29. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
30. Wahn U, group. Es. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
31. Pajno GB, Peroni DG, Barberio G, Pietrobelli A, Boner AL. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:292-5.
32. Laske N, Niggemann B. Does the severity of atopic dermatitis correlate with serum IgE levels? *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:86-8.
33. Thomas K S, Armstrong S, Avery A. Randomized controlled trial of short bursts of potent topical corticosteroid *versus* prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324(7340):768.
34. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Inter-mittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147 (3): 528-37.
35. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44 (1 suppl):S47-57.
36. Eichenfield LF, Lucky AW, Bogubiewicz M. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
37. Kang S, Lucky AW, Pariser D. Long term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44 (1 suppl):S58-64.
38. Kapp A, Papp K, Bingham A. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a non steroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110 (2):277-84.
39. Chavigny JM, Adiceom F, F, Bernier C, Debons M, Stalder JF. « Ecole de l'atopie », évaluation d'une expérience d'éducation thérapeutique chez 40 malades. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:1003-7.
40. Staab D, Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P *et al.* Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:84-90.
41. Cork MJ, Britton JB, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003;149:582-9.
42. Lucky A, Leach A, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis. *Ped Dermatol* 1997;14: 321-4.
43. Chamlin S, Kao J, Frieden I, Sheu M, Fowler A, Fluhr J, *et al.* Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensi-

- tive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
44. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:127-31.
45. Diepgen T on behalf the ETAC™ study group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC™ trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
46. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiezdziski Z et coll. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002;205:40-5.
47. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
48. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
49. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
50. Henz BM, Jablonska S, Van De Kerkhof PCM, et al. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685-8.
51. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003;58:833-43.
52. Tan, B.B., Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996;347:15-8.
53. Ricci, G., Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, et al., Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2000;143:379-84.
54. Holm, L., Bengtsson A, van Hage-Hamsten M, Ohman S, Scheynius A. Effectiveness of occlusive bedding in the treatment of atopic dermatitis--a placebo-controlled trial of 12 months' duration. *Allergy* 2001;56:152-8.
55. Oosting, AJ, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al., Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:500-6.
56. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SB, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003;20:71-77.
57. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Good-year H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporin in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1016-1021.
58. Zaki I, Emerson R, Allen BR. Treatment of severe atopic dermatitis in childhood with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1996;135 (sup 48):21-24.
59. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000;142:52-58.
60. Bunikowski R, Staab D, Kussebi F, Bräutigam M, Weinger G, Renz H, et al. Low-dose cyclosporin A microemulsion in children with severe atopic dermatitis: clinical and immunological effects. *Ped Allergy Immunol* 2001;12:216-223.
61. Murphy LA, Atherton DJ. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-315.
62. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DYM, Ellis CN, Jaffe HS, Izzu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:189-197.