

Le PéDiATRE

L'enfant est partout, le pédiatre doit y être

DERMATITE ATOPIQUE ET ENVIRONNEMENT



COLLÈGE DE
DERMOCOSMÉTOLOGIE
UNILEVER

Dermatite atopique et environnement

La dermatite atopique (DA) est une affection inflammatoire cutanée qui se présente sous la forme d'un eczéma aigu récidivant (dans la petite enfance) et/ou d'un eczéma volontiers chronique (en particulier chez le grand enfant, l'adolescent et l'adulte). Elle constitue la manifestation dermatologique de la "maladie atopique" qui associe également l'asthme (chez l'enfant), ainsi que la rhinite et la conjonctivite allergiques (plutôt chez l'adolescent et l'adulte jeune)¹.

La DA n'est pas à proprement parler une maladie allergique. Une « allergie », terme générique imprécis, est en effet une manifestation clinique d'hypersensibilité, immédiate ou retardée, spécifique d'un antigène.

Ce n'est pas le cas dans la DA où :

- 1- il existe une réactivité anormale, spécifique ou non, à de multiples antigènes ;
- 2- la physiopathologie associe de façon complexe et variable des éléments biologiques d'hypersensibilité immédiate et d'hypersensibilité retardée parfois non liés aux manifestations cliniques.

On pense aujourd'hui que la DA évolue en trois phases¹. La phase initiale, constitutionnelle, précéderait l'acquisition des sensibilisations par les IgE chez le nourrisson. Puis suivrait une phase de sensibilisation à des allergènes exogènes (parfois appelés "atopènes"). La troisième phase, plus tardive et inconstante, serait celle de la sensibilisation du sujet à ses propres protéines, transformant la DA en une maladie auto-allergique favorisée par le grattage des lésions (libération de protéines cellulaires exposées au système immunitaire)².

Malgré sa grande fréquence (1 enfant sur 5 ou 6 atteint dans les pays développés), la DA reste une maladie mal connue et mal comprise. Ceci peut

être responsable d'une insuffisance de traitement, mais aussi parfois d'une prise en charge aberrante en raison des convictions physiopathologiques des médecins ou des parents des enfants atteints.

L'une des convictions les plus répandues concernant la DA est qu'il s'agit d'une maladie allergique et que les allergènes responsables sont présents dans notre environnement. Mais qu'entend-on ici par « environnement » ? Une définition opératoire de l'environnement s'impose avant de discuter plus avant !

Nous définirons ici l'environnement comme l'ensemble des conditions physiques, chimiques, biologiques, naturelles ou non, susceptibles d'agir sur un organisme vivant, ici celui de l'enfant. La participation de l'environnement culturel (social) est indéniable dans la DA, et il y aurait également à dire sur les rapports entre stress psychologiques et DA, mais ceci est une autre histoire...

Pratiquement, peuvent donc être discutés ici comme environnementaux des facteurs naturels alimentaires, respiratoires, infectieux, et des facteurs non naturels : les vêtements, les polluants atmosphériques, les produits chimiques en contact avec la peau (ou pénétrant dans l'organisme par les voies respiratoire et digestive).

Ces définitions admises, les questions qui sont posées sont les suivantes :

- la DA est-elle une affection liée, totalement ou en partie, à l'environnement ?
- l'augmentation de la fréquence de la DA est-elle le fait de l'environnement ?
- la sévérité de la DA augmente-t-elle du fait de l'environnement ?
- ... et si la réponse à ces questions est "oui", que peut-on faire ?

Pr Ludovic Martin
Service de dermatologie,
CHU d'Angers,
Collège de
Dermocosmétologie,
d'Unilever.

La DA : présentation clinique et actualités physiopathologiques

Présentation clinique

Les lésions cutanées de la DA évoluent avec l'âge mais la xérose et le prurit sont constants à tous les stades. La DA est une dermatose initialement vésiculeuse et suintante, qui devient squameuse et croûteuse. Histologiquement, les lésions associent principalement un œdème épidermique et un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire dermique. La DA commence habituellement dans la petite enfance : dans 45 % des cas avant 6 mois et dans 85 % des cas avant 5 ans.



DA du visage du nourrisson.



DA du poignet chez le nourrisson.



DA du coude chez le nourrisson.

Les poussées s'expriment de façon variable selon l'âge et le stade de l'évolution. Elles affectent initialement le front, les joues, les cuisses, les bras et l'abdomen du nourrisson.



Fissure sous-auriculaire : un bon signe de DA.



DA des mains chez l'adolescent.

Au fil des mois, les plaques d'eczéma quittent les parties "convexes" pour se localiser alors au niveau des plis de flexion : cou, creux des coudes et des genoux, plis des poignets, chevilles, et derrière les

oreilles. Vers l'âge de 3-4 ans, la DA affecte alors préférentiellement les plis, mais également les mains et le visage (pourtour de la bouche et paupières).



« Eczématides achromiantes » (xérose cutanée) chez un petit atopique noir.

Chez l'adolescent, les régions le plus souvent atteintes sont le visage et le cou (érythème sec caractéristique), ainsi que les mains. La chéilite est également fréquente. Le prurit chronique, sévère, contribue au caractère lichénifié (par hyperplasie épidermique) de l'eczéma : la face, le cou, les plis de flexion et le tronc en constituent les sièges de prédilection. Les raisons de ces changements phénotypiques au cours du temps sont inconnues.



DA modérée du visage chez le grand enfant.



Lichénification des mains chez l'adolescente.

Actualités physiopathologiques

La DA est indéniablement une affection de physiopathologie complexe. Deux théories se sont longtemps opposées pour expliquer la physiopathologie de la DA : la "théorie immunologique" qui postule la production anormale d'IgE dans la genèse des lésions, et la "théorie dermatologique" qui accorde une place initiale à une anomalie de la barrière épidermique.

La dermatite atopique

Maladie dermatologique ?
vs Maladie immunologique ?

Maladie génétique ?
vs Maladie acquise ?

Par ailleurs, l'atopie est une affection volontiers familiale et ceci est un fort argument pour le déterminisme génétique. Il est en effet fréquent de retrouver une ou plusieurs des manifestations atopiques chez les apparentés (chez les jumeaux bien sûr, mais aussi chez les apparentés du premier degré). Ceci illustre le caractère constitutionnel et héréditaire de l'affection, mais cela n'explique pas que la prévalence de la DA augmente régulièrement dans la population pédiatrique des pays développés, indépendamment de l'origine ethnique. Cela n'explique pas non plus que la prévalence de la DA chez les enfants d'immigrés soit identique à celle de la population d'accueil ("rattrapage" en une génération)³.

La "théorie hygiéniste" explique que l'augmentation de la fréquence de la DA dans les pays industrialisés est la conséquence de la réduction de l'exposition du système immunitaire des enfants aux antigènes microbiens qui ré-orienterait ce dernier vers les réactions d'hypersensibilité⁴. Elle explique plus difficilement que la DA soit plus fréquente en milieu urbain qu'en milieu rural ou que la prévalence soit sensiblement différente en fonction des classes sociales, ce qui fait donc discuter

l'intervention de l'environnement dans la genèse des lésions.

Le principal progrès physiopathologique de ces dernières années dans la DA a sans doute été la mise en évidence en 2006, chez une proportion notable de patients atopiques, de mutations d'une protéine : la *filaggrine*. Celle-ci a un rôle clé dans la différenciation terminale des kératinocytes et la formation de l'enveloppe cornée (barrière cutanée).

Les mutations de la filaggrine sont impliquées dans au moins 30 % des DA. Des études par microscopie électronique montrent que la filaggrine peut être totalement absente dans la peau lésionnelle⁵⁻⁶. Cette anomalie génétique favorise la pénétration transcutanée d'allergènes exogènes, d'irritants et d'agents infectieux, permettant ainsi une sensibilisation et provoquant l'inflammation. Mais une mutation de la filaggrine n'est pas présente chez tous les atopiques, et ceci semble modifier la présentation clinique et l'évolution de la maladie atopique. En effet, les DA associées aux mutations de la filaggrine sont des DA sévères, de début précoce, associées à des allergies alimentaires et à un asthme allergique. L'asthme survient alors dans 100 % des cas et toujours après la DA⁵. Il est à noter qu'on ne retrouve pas de mutation de la filaggrine quand l'asthme n'a pas été précédé par une DA. Les anomalies de la filaggrine ne sont probablement pas les seules anomalies de la barrière épidermique au cours de la DA, et globalement il a été montré que la sensibilisation aux aéro-allergènes augmentait avec l'altération de la barrière épidermique⁷.

L'existence de mutations de la filaggrine a ancré solidement la DA dans le champ de la dermatologie en faisant de la DA une maladie primitivement cutanée. *Mais à côté des altérations génétiques de la barrière, il existe également chez les sujets atopiques de nombreuses anomalies génétiques portant sur la réponse immunologique. Ces anomalies sont à l'origine d'une forte prédisposition aux phénomènes de sensibilisation médiée par les IgE ou d'hypersensibilité retardée. Par exemple, la production de cytokines par les cellules dendritiques est altérée chez les jeunes enfants (moins de 1 an) atteints de DA⁸. Ces anomalies immunitaires peuvent être génétiquement déterminées et articulées avec l'environnement. L'eczéma, réaction d'hypersensibilité retardée de la DA, est dû à l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes. Et ces antigènes sont volontiers des allergènes de l'environnement (pneumallergènes : pollens, poils d'animaux, acariens...), capables de pénétrer l'épiderme dans le cas des DA dites extrinsèques.*

Ce qui est passionnant pour la compréhension de la DA, et qui illustre la complexité de la maladie en écartant les dualités simplistes dermatologique vs immunologique ou héréditaire vs acquise est qu'un déficit en filaggrine peut aussi être induit ou majoré par l'inflammation cutanée (cf. paragraphe suivant). Par exemple, sur un plan fondamental, les cytokines pro-inflammatoires IL-4 et IL-13 diminuent l'expression de la filaggrine kératinocytaire⁹.

DA et allergènes environnementaux

Une étude récente¹⁰ menée sur le chien (Labrador et Golden retriever) a montré que les paramètres suivants étaient corrélés à une augmentation du risque de développement de DA canine : vie dans un abri au cours des premières semaines, adoption à l'âge de 8 à 12 semaines, et lavage régulier. En revanche, les facteurs suivants étaient associés à un risque moindre : vie en milieu rural, compagnie d'autres animaux et promenades en forêt. Si l'environnement semble avoir un impact sur la DA chez le chien, qu'en est-il chez l'être humain ?

De fait l'eczéma atopique s'associe classiquement dans 60 à 80 % des cas à la présence d'IgE spécifiques dirigés contre les allergènes "environnementaux" (notamment aéro-allergènes et allergènes alimentaires)¹¹. Certains d'entre eux méritent d'être individualisés pour illustrer notre propos.

Allergènes alimentaires

Jusqu'à un tiers des enfants souffrant de DA sont réputés présenter une allergie alimentaire, laquelle se manifeste le plus souvent après l'atteinte dermatologique. En fait, ce chiffre peut être discuté selon la définition que l'on donne à l'allergie alimentaire : simple test positif ou manifestations cliniques d'hypersensibilité immédiate ou retardée spécifiquement reliées à l'exposition à un antigène alimentaire.

Un certain nombre d'études en double aveugle, contre placebo, ont montré que les allergènes alimentaires provoquaient une DA chez 35 % des patients. Dans 75 % des cas, il s'agit d'allergies au lait de vache, aux œufs, au blé, au soja, à l'arachide¹². Les facteurs de risque qui sont associés sont un en-

fant consultant tôt, une DA modérée à sévère et une DA précoce¹³.

L'arachide est un allergène qui a un intérêt didactique car il a été montré que des mutations du gène codant pour la filaggrine représentaient un facteur de risque significatif d'allergie à l'arachide médiée par les IgE¹⁴. Ceci illustre très bien l'interaction entre prédisposition génétique et environnement au cours de la DA.

Un autre élément liant alimentation et DA est la mise en évidence d'une association entre la dermatose et l'obésité (qui est en partie une manifestation de l'environnement social). L'obésité chez l'enfant est associée à une augmentation de l'asthme et de l'atopie. Il a été récemment montré qu'une obésité prolongée dans la petite enfance constitue un facteur de risque de DA¹⁵. Cette prédisposition à la DA est trouvée quand l'obésité débute avant 2 ans, mais pas après 5 ans, et quand l'obésité perdure entre 2,5 à 5 ans et au-delà de 5 ans. Par ailleurs, l'obésité est associée à une DA plus sévère. Enfin les enfants obèses atteints de DA nécessitent de plus fréquentes visites chez le pédiatre pour la prise en charge de leur DA. Une perte de poids pourrait constituer une approche importante dans la prévention et le traitement de la DA chez ces enfants.

Aéro-allergènes : pollens, acariens, allergènes d'animaux

Le contact avec des aéro-allergènes semble jouer un rôle important chez les patients atteints de DA¹⁶ et le degré de sensibilisation semble être corrélé avec la sévérité de la maladie¹⁷. Les animaux domestiques sont déconseillés dans les familles à

haut risque (surtout les chats vs les chiens) dans les premières années de la vie. Pourtant, il a été montré que le contact maternel avec des animaux de la ferme et avec des chats pendant la grossesse aurait un effet protecteur vis-à-vis du développement de la DA chez l'enfant...¹⁸.

Allergènes de contact

Même s'ils ne sont pas considérés comme des atopènes classiques, les allergènes de contact sont des allergènes environnementaux susceptibles d'aggraver la DA.

Les métaux sont volontiers en cause. Une allergie de contact au nickel peut être impliquée surtout quand il s'agit de DA localisée sur le visage, les mains, les pieds. Là encore, il a été récemment montré que le statut de porteur de mutations du gène codant pour la filaggrine était associé à une sensibilisation au nickel¹⁹. Ceci pourrait être dû au fait que la filaggrine chélate les ions nickel et préviendrait ainsi leur pénétration cutanée et leur exposition aux cellules de Langerhans²⁰.

Les parfums, les conservateurs, dont les parabens, peuvent également aggraver une DA²¹.

L'application prolongée de dermocorticoïdes, le principal traitement symptomatique de la DA, peut augmenter la production de chymotrypsine au niveau de la couche cornée et ainsi favoriser l'altération de la fonction barrière cutanée²². Il faut en outre savoir que les corticoïdes topiques peuvent également être responsables d'eczéma, en particulier chez les atopiques.

DA et irritants et polluants

La place des irritants environnementaux est également à discuter.

Irritants locaux incluant les produits de toilette et savons détergents

L'utilisation de savons détergents agressifs exacerbe l'altération de la barrière épidermique, du fait de l'élévation du pH de la couche cornée. Une augmentation soutenue de ce pH favorise le niveau et l'activité de protéases telles la chymotrypsine, responsable de l'hydrolyse prématurée des cornéodesmosomes, et diminue l'activité des enzymes responsables de la synthèse lipidique²²⁻²³. Par ailleurs, chez l'enfant, une des principales circonstances connues de déclenchement de poussées de DA est le port de vêtements en laine et en nylon. Il faut donc re-

commander aux parents l'achat de vêtements en coton ou en soie.

Polluants atmosphériques

La fréquence de la DA a considérablement augmenté dans les pays développés ces trente dernières années, surtout en milieu urbain. Il semble qu'une relation existe entre exposition aux polluants atmosphériques (ozone, monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre) et symptômes d'asthme, de rhinite et d'eczéma atopique²⁴. Le tabagisme passif est également un facteur reconnu d'exacerbation de l'eczéma atopique.

Certaines activités de loisir peuvent aussi entraîner des poussées. Ainsi les bains en piscine avec une eau fortement chlorée dessèchent la peau et favo-

risent les poussées d'eczéma. Même si les UV peuvent être utilisés pour le traitement symptomatique de la DA pour leurs propriétés immunomodulatrices, certains atopiques ont une DA photoaggravée. En lien toujours avec le niveau

d'exposition solaire, il semble que la vitamine D puisse jouer un rôle important dans la pathogenèse de diverses maladies allergiques²⁵, et notamment que le taux de vitamine D soit corrélé au niveau de sévérité de la DA²⁶.

DA et micro-organismes

S. aureus : une colonisation constante de la peau atopique

Le staphylocoque doré joue un rôle aggravant à tous les stades de la DA. Il colonise la peau de plus de 90 % des patients. Cette colonisation est majeure ; elle est nettement favorisée par le déficit en peptides antimicrobiens (défensines, cathélicidines) propre à la peau atopique²⁷. *S. aureus* produit une toxine qui induit la production d'IgE spécifiques et surtout possède une activité superantigène à l'origine de l'activation polyclonale des lymphocytes T, indépendamment d'un mécanisme antigénique spécifique²⁸⁻²⁹. Cette activité superantigène favorise les sensibilisations aux allergènes environnementaux et les autosensibilisations.

Les moisissures

Le rôle délétère d'autres micro-organismes environnementaux est plus mal connu. Les moisissures retrouvées sur les murs de la maison pendant la grossesse sont significativement associées à la DA infantile précoce³⁰.

Intérêt des antiseptiques et des antibiotiques

Les antiseptiques tels que le triclosan ou la chlorhexidine présentent un potentiel sensibilisant faible et un bas niveau de résistance. Ils peuvent être utilisés dans des émoullients ou syndets. Il a été montré que l'usage régulier de bains d'eau de Javel diluée permettait de diminuer la sévérité de la DA chez les patients présentant des signes cliniques d'infections bactériennes secondaires³¹.

À court terme, l'acide fusidique est utilisé pour le traitement des surinfections à *S. aureus* en raison de sa concentration minimale inhibitrice basse et de son bon pouvoir pénétrant³². En revanche, le traitement prophylactique augmente les taux de résistance et ne présente aucun bénéfice sur l'évolution de la maladie³². L'exposition indirecte aux antibiotiques (*in utero* et pendant l'allaitement) augmente les risques de symptômes allergiques chez l'enfant, alors que l'exposition directe permettrait de les prévenir³³.

Pour la pratique

Les principes de prise en charge de la DA ont été énoncés par une conférence de consensus de la Haute autorité de santé (HAS) en 2004³⁴ ainsi que dans les 200 recommandations du *National Institute for Clinical Excellence Guidelines* (NICE)³⁵. Spontanément, l'eczéma tend à se chroniciser alors qu'un traitement correct peut faire disparaître les lésions. Il faut donc corriger la xérose avec des émoullients et traiter les poussées d'eczéma pour restaurer une barrière cutanée efficace et limiter les sensibilisations aux allergènes d'environnement et les autosensibilisations.

Restaurer la barrière épidermique : un traitement étiologique

La prise en charge médicamenteuse de la DA associe une corticothérapie locale lors des poussées et une

hydratation bien conduite en traitement de fond.

En effet, le traitement de la xérose cutanée est essentiel au long cours. Le recours aux émoullients, dans le but de restaurer la fonction barrière de l'épiderme, une à plusieurs fois par jour, sur tout le corps, et en quantité suffisante, est indispensable pour diminuer la fréquence des poussées inflammatoires. Le massage avec l'émoullient permet à la fois un assouplissement cutané et un effet relaxant d'où une meilleure acceptation du traitement. L'application régulière diminue par ailleurs la consommation de dermocorticoïdes.

En ce qui concerne les mesures d'hygiène, il est préférable de donner un bain court quotidien ou une douche, avec une eau tiède, et d'utiliser des pains dermatologiques ou des gels sans savon. L'intérêt prospectif d'une application systématique

d'un émoullient sur la peau de nouveau-né à risque de développer une DA a été évalué³⁶ et suggère un effet bénéfique de cette stratégie. C'est un traitement préventif pour limiter la pénétration des allergènes. En effet, la correction des défauts de la barrière cutanée depuis la naissance pourrait prévenir le déclenchement de la DA voire modérer la sévérité de cette affection.

Traiter efficacement les poussées de DA par les dermocorticoïdes

Le traitement de l'eczéma repose en première intention sur les dermocorticoïdes de galénique, de force et surtout de quantité adaptées. Ils ont une action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Ils doivent être appliqués dès l'apparition des lésions inflammatoires une fois par jour jusqu'à disparition complète de celles-ci. Ils diminuent l'intensité et la durée du prurit ainsi que les risques de surinfection bactérienne qui augmentent en cas de grattage (colonisation staphylococcique). En cas d'échec ou de résistance à la dermocorticothérapie bien conduite, il est possible d'utiliser en deuxième ligne différents immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine, méthotrexate, photothérapie etc.) en milieu spécialisé.

Discuter les traitements préventifs proactifs : dermocorticoïdes et tacrolimus

Récemment, un nouveau concept de traitement préventif ou « proactif » est apparu dans la littérature³⁷. L'idée est de traiter l'inflammation infraclinique afin de limiter le nombre de poussées, de conserver au maximum une barrière cutanée intacte voire de réduire les sensibilisations aux allergènes. L'intérêt du traitement préventif sur le nombre de poussées a été montré pour les dermocorticoïdes (avant l'âge de 2 ans)³⁸ et pour le tacrolimus³⁹ (traitement de deuxième intention pour

les enfants de plus de 2 ans n'ayant pas répondu de façon adéquate au dermocorticoïde). En pratique, ces traitements préventifs concernent les DA sévères, avec eczéma récidivant rapidement toujours dans les mêmes zones.

Limiter les contacts avec l'environnement délétère (allergénique ou irritant) et discuter les tests allergologiques et les mesures d'éviction

La maîtrise des allergènes présents dans l'environnement du patient (pneumallergènes, allergènes alimentaires, allergènes de contact notamment cosmétiques) est importante mais doit être raisonnée. En particulier, les étapes de la diversification alimentaire ne doivent pas être, dans la majorité des cas, ni retardées ni modifiées. Les irritants divers doivent être évités... sans psychose. L'exploration allergologique ne se conçoit qu'en cas de résistance de la DA à un traitement usuel bien conduit ou en cas d'identification de facteurs déclenchants manifestes (de contact, alimentaires ou respiratoires). Il ne faut pas confondre tests positifs et tests cliniquement pertinents ! La place des *atopy patch tests* reste à déterminer. Les exclusions allergéniques ne sont pas sans risque... Certains enfants chez qui l'exploration allergologique a révélé une sensibilisation à des allergènes alimentaires sont soumis à des régimes restrictifs qui peuvent conduire à de véritables problèmes de malnutrition voire à de graves carences. Par ailleurs on observe que les régimes prophylactiques restrictifs sont parfois à l'origine de davantage d'allergies alimentaires que les régimes diversifiés chez les jeunes enfants, tout se passant comme si ces derniers induisaient l'apparition d'une tolérance alimentaire⁴⁰. De même, écarter un animal familier peut s'avérer délétère, étant à l'origine d'un stress responsable d'une ou plusieurs poussées de DA !

Perspectives

Il ne fait pas de doute que la DA est liée dans sa physiopathologie et dans son expression clinique à l'environnement. La DA illustre à l'envi les possibles interactions complexes entre terrain génétique et environnement.

Vraisemblablement, l'augmentation de la prévalence et de la sévérité de certains cas de DA est due à des agents environnementaux, variables selon les sujets. Mais la réponse médicale à donner à ces constatations n'est pas simple... et de nombreuses questions restent en suspens.

Alors que le terrain génétique ne se modifie pas mais que les contacts délétères avec l'environnement auront certainement tendance à se multiplier dans le futur :

- pourquoi la présentation clinique de la DA se modifie-t-elle ?
- pourquoi les DA guérissent-elles chez 70 à 80 % des enfants atteints ?
- pourquoi l'atopie change-t-elle de visage ? (marche atopique) ;
- la gravité de la maladie atopique va-t-elle continuer de s'accroître dans les années à venir ?

Bibliographie

1. Bieber T. Mechanisms of Disease: Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358(14):1483-94.
2. Mittermann I, Aichberger KJ, Bünder R, Mothes N, Renz H, Valenta R. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(5):367-71.
3. McNally NJ, Phillips DR, Williams HC. The problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment and lifestyles. *Soc Sci Med* 1998; 46(6):729-41.
4. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010; 160(1):1-9.
5. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, Sergeant A, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38(4):441-6.
6. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CN, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean WH, Novak N. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1):214-9.
7. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Fayon M, Roul S, Maurice-Tison S, Taïeb A. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* 2008; 63(2):205-10.
8. Yao W, Chang J, Sehra S, Travers JB, Chang CH, Tepper RS, Kaplan MH. Altered cytokine production by dendritic cells from infants with atopic dermatitis. *Clin Immunol* 2010; 137(3):406-14.
9. 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):150-5.
10. Meury S, Molitor V, Doherr MG, Roosje P, Leeb T, Hobi S, Wilhelm S, Favrot C. Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Vet Dermatol* 2011 Jan 20. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00950.x.
11. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5):925-31.
12. Greenhawt M. The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(5):392-7.
13. Mailhol C, Giordano-Labadie F, Ammoury A, Lauwers-Cances V, Paul C, Rancé F. Dermatite atopique de l'enfant : quand penser à l'allergie alimentaire ? *Rev Fr Allergol* 2010; 50(Suppl 2):S14-S20.
14. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, Northstone K, Henderson J, Alizadehfar R, Ben-Shoshan M, Morgan K, Roberts G, Masthoff LJ, Pasmans SG, van den Akker PC, Wijmenga C, Hourihane JO, Palmer CN, Lack G, Clarke A, Hull PR, Irvine AD, McLean WH. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3):661-7.
15. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, Smith-Norowitz TA. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5):1180-6.
16. Adinoff AD, Tellez P, Clark RAF. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *JACI* 1988; 81(4):736-42.
17. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6):1280-4.
18. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R, Bitter S, Bieli C, Loeliger S, Büchele G, Riedler J, Dalphin JC, Remes S, Roponen M, Pekkanen J, Kabesch M, Schaub B, von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Lauener R; PASTURE Study Group. Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1):179-85.
19. Ross-Hansen K, Menné T, Johansen JD, Carlsen BC, Linneberg A, Nielsen NH, Stender S, Meldgaard M, Szecsi PB, Thyssen JP. Nickel reactivity and filaggrin null mutations: evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population. *Contact Dermatitis* 2011; 64(1):24-31.
20. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Carlsen BC. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010; 162(6):1278-85.
21. Nardelli A, Morren MA, Goossens A. Contact allergy to fragrances and parabens in an atopic baby. *Contact Dermatitis* 2009; 60(2):107-9.
22. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, Ferguson A, Moustafa M, MacGowan A, Duff GW, Ward SJ, Tazi-Ahnini R. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1):3-21.
23. Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, MacGowan AL, Tazi-Ahnini R, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129(8):1892-908.
24. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, Wandalsen NF, Rosário Filho NA, Fischer GB, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17(1):6-13.
25. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30(3):397-409.
26. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011; 164(5):1078-82.
27. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, Gallo RL, Leung DY. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347(15):1151-60.
28. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Herz U, Bergmann RL, Wahn U, Renz HP. Prevalence and role of serum IgE antibodies to the Staphylococcus aureus - derived superantigens SEA and SEB in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1 Pt 1):119-24.
29. Cardona ID, Cho SH, Leung DY. Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(5):273-9.
30. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol* 2009; 161(5):1166-72.
31. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009; 123(5):e808-14.
32. Bieber T. Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol* 2010; 22(2):125-37.
33. Dom S, Droste JH, Sariachvili MA, Hagendorens MM, Oostveen E, Bridts CH, Stevens WJ, Wieringa MH, Weyler JJ. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age of 4 years. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(9):1378-87.
34. Société française de dermatologie. Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant, 20 octobre 2004. <http://www.sfdermatologie.com/pdf/Conf-cons-2dec.pdf>
35. www.nice.org.uk
36. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63(4):587-93.
37. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis - an emerging concept. *Allergy* 2009; 64(2):276-8.
38. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem O, Allegra F, Parker CA; Multinational Study Group. Twice daily 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):1367-70.
39. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez-Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03 % tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159(6):1348-56.
40. Hanifin J. Controversies in definition, assessment and treatment. Forum. Food allergy and dermatology. 69th Annual meeting of American Academy of Dermatology. New Orleans, 4-8 février 2011.

UNILEVER :

DES MARQUES AU SERVICE DE NOTRE SANTÉ ET DE NOTRE BIEN-ÊTRE

« Nous travaillons chaque jour à créer un meilleur avenir. Nous aidons chacun à se sentir bien et à profiter de la vie avec des marques et des services qui font du bien, à soi comme aux autres. En conduisant chacun de petites actions au quotidien, nous contribuons positivement à notre monde, notamment en réduisant notre impact environnemental. »

Pour atteindre cet objectif, Unilever, acteur responsable, collabore avec la communauté scientifique, les professionnels de santé et des organismes tels que les associations de patients. Ainsi, de nombreuses initiatives sont menées par le Groupe pour assurer, aux consommateurs, la sécurité et la qualité des produits Unilever et établir avec eux un lien de confiance durable. Ces initiatives se traduisent notamment par la mise en place d'études,

de groupes de réflexion scientifique et de campagnes d'éducation. Cet engagement se concrétise aussi à travers les travaux du SEAC (Safety and Environment Assurance Centre), centre de recherches du Groupe, constitué de 150 chercheurs toxicologues et dermatologues, qui évalue la sécurité de chaque matière première, de chaque produit dans leur contexte d'utilisation et délivre un certificat de sécurité avant toute mise sur le marché.

Quelques exemples d'initiatives prises par Unilever et ses marques d'hygiène-beauté et d'entretien de la maison :

- **Signal** et l'UFSBD (Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire) sont engagés depuis plus de dix ans dans **l'éducation à l'hygiène dentaire des enfants** qui sont sensibilisés aux bonnes habitudes d'hygiène bucco-dentaire, grâce à un kit pédagogique et ludique élaboré en collaboration avec des dentistes.
- Afin de répondre aux préoccupations des consommateurs en matière **d'irritation et d'allergie**, **Unilever a constitué, en 2004, le Collège de Dermocosmétologie**, groupe d'experts pluridisciplinaires et indépendants ayant pour mission d'apporter conseil et assistance pour la prévention, l'hygiène et la santé de la peau et d'informer dermatologues, pédiatres et patients.

Des produits adaptés aux besoins des peaux les plus sensibles :

Conscient que ses consommateurs ont besoin de produits spécifiques, Unilever propose des produits adaptés aux peaux sensibles :

- avec la gamme testée dermatologiquement **essences de la nature** de **Skip** et **Cajoline** pour un soin complet du linge de toute la famille.
- avec sa gamme complète de soins au quotidien **Dove** adaptés à tous les types de peau.

