



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



MISE AU POINT

Facteurs influençant la physiopathologie de la dermatite atopique

Factors influencing the pathophysiology of atopic dermatitis

Karim Ait idir^{a,*}, Samia Aissani^b.

^aCentre de consultations spécialisées de l'armée. Hussein Dey Alger.

^bService de pneumo-allergologie .Hôpital central de l'armée. Alger

Article reçu le : 12-02-2021 ; accepté le : 01-03-2021

MOTS CLÉS

Dermatite atopique ;
Multifactoriel,
Immunité ;
Génétique ;
Barrière

Résumé

La dermatite atopique est une pathologie cutanée inflammatoire complexe incluant l'interaction de nombreux facteurs. Des avancées récentes dans la compréhension de sa pathogénie ont été objectivées regroupant des perturbations immunitaires innées et adaptatives, un dysfonctionnement de la barrière cutanée, une perturbation du microbiote digestif et cutané, des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Multifactorial;
Immunity;
Genetical;
Barrier.

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is recognized as a complex inflammatory skin condition involving the interaction of many factors. Recent advances in the understanding of its pathogenesis have been objectified including innate and adaptive dysimmune phenomena, skin barrier dysfunction, perturbation of intestinal and cutaneous microbiota, environmental factors and genetic predisposition.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie médicale. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : aitidir22@gmail.com(K. Ait idir)

Introduction :

La dermatite atopique (DA) est une affection cutanée chronique, prurigineuse inflammatoire touchant plus l'enfant et évoluant par des

poussées et des rémissions, associée souvent à une élévation des IgE sériques dans un cadre d'atopie. Elle est d'origine multifactorielle, dont les mécanismes de survenue restent complexes et à ce jour non totalement clarifiés (1).

K. Ait idir (physiopathologie de la dermatite atopique)

La prévalence de la DA avoisine 15-30% chez les enfants (2). La plus importante étude épidémiologique réalisée est celle intitulée International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), ayant concerné environ 2 millions d'enfants (3). La race blanche serait la plus affectée (4). 85% des cas se voient avant 5 ans de vie, surtout au cours de la première année de vie ; 30% persistera à l'âge adulte, le sex-ratio globalement égal à 1(5,6).

Hanifin et Rajka en 1980, the United Kingdom Party's Diagnostic for Atopic Dermatitis en 1994, puis Williams et al en 2005(7,8) ont défini les critères diagnostics de la DA (tableau I). Actuellement, on lui reconnaît deux endotypes : dermatite intrinsèque et dermatite extrinsèque, dont les pourcentages respectifs sont de 20% et 80% (9).

Tableau I : les critères diagnostics de la DA selon la United Kingdom Party's Diagnostic for Atopic Dermatitis (7,8).

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte.

Associé à trois ou plus des critères suivants :

Antécédents personnels de DA des plis de flexion et/ou des joues chez les enfants <10 ans.

Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foies (maladie atopique chez un parent 1^{er} degré chez l'enfant <4 ans).

Antécédents de peau sèche généralisée au cours de la dernière année.

Eczéma des grands plis visibles ou des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant >4 ans.

Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans uniquement).

Les constituants de la peau

L'épiderme est constitué d'un épithélium pavimenteux stratifié orthokératosique où se trouvent 80% de kératinocytes (rôle de structure), des mélanocytes (rôle de photoprotection) et des cellules dendritiques (rôle immunitaire). La différenciation des kératinocytes est appelée cornification (10) et s'effectue du stratum basal (SB) au stratum cornéum (SC). Une fois matures, ils produisent des protéines de structure dont le chef de file est la filaggrine (FLG), en plus d'autres protéines (la loricrine, l'involucrine et les filaments de kératine). La membrane cellulaire est remplacée par une structure de barrière spécifique protectrice dite couche cornée dont la nature protéino-lipidique est hautement résistante et composée de protéines et de céramides(11). Ces lipides sont constitués de 50% de céramides

(avec plus de 300 molécules), de 20% d'acides gras libres et de 5% de cholestérol (10,12).

La FLG se dégrade en protéines appelées facteurs naturels d'hydratation (FNH) qui participent à baisser le potentiel hydrogène (pH) de l'épiderme et freinent ainsi les protéases épidermiques.

Les kératinocytes, tout comme les cellules dendritiques, expriment les Toll-Like-Receptor (TLR). Ces populations cellulaires produisent des cytokines qui stimulent la différenciation des cellules T en T Helper (Th2). Enfin, les kératinocytes, les glandes sébacées, les glandes sudoripares, les mastocytes et les neutrophiles synthétisent le peptide antimicrobien (PAM) dont le rôle principal est la lyse bactérienne (13). Les figures 1 et 2 illustrent l'histologie de la peau et la fonction barrière épidermique(11,14).

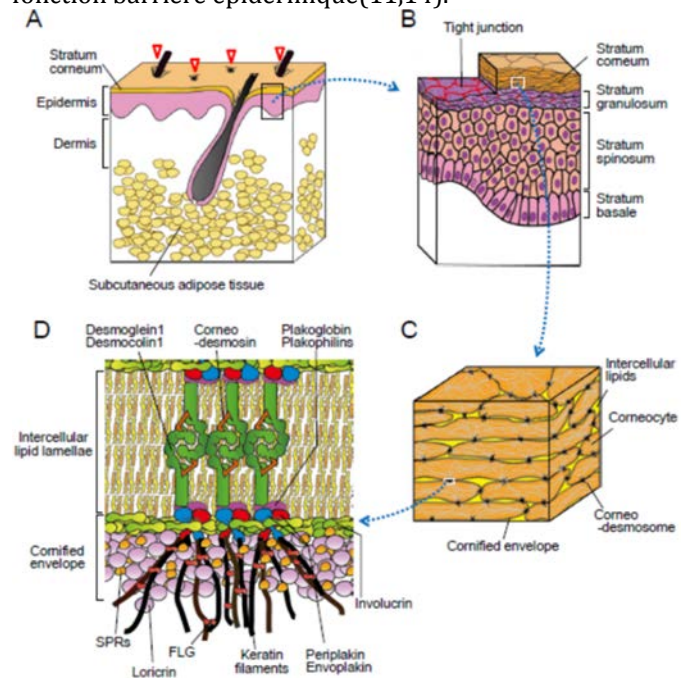


Fig 1 : Histologie de la peau (11)

La barrière épidermique est faite des éléments suivants :

1. Une barrière photoprotectrice faite de mélanine et d'acide urocanique ;
2. Une barrière immunitaire faite des éléments de l'immunité acquise (cellules de Langerhans) et de l'immunité innée (Toll Like Receptor ou TLR).
3. Une barrière de perméabilité composée elle-même de deux barrières [14], du stratum cornéum et des jonctions serrées du stratum granulosum. On lui distingue alors, deux fonctions barrières :
 - a- Chimique : le pH et le peptide antimicrobien ;
 - b- Physique : le cytosquelette, la filaggrine, les enveloppes cornées, les jonctions cellulaires, les lipides extracellulaires, le pouvoir de cornification, le film hydrolipidique (sébum et sueur)[14].

Facteurs intervenant dans la physiopathologie de la dermatite atopique

La pathogénie tient en compte simultanément de nombreux éléments: la prédisposition génétique, la fragilité de la barrière cutanée, le dysfonctionnement du système immunitaire inné et acquis, la perturbation de la flore bactérienne (digestive, cutanée) et l'environnement.

La prédisposition génétique : Un parent atopique augmente le risque de développement de la DA dans sa progéniture. L'atteinte simultanée des jumeaux homozygotes est de 77% versus 15% pour les jumeaux hétérozygotes(15). Des mutations génétiques perturbant l'homéostasie de la barrière cutanée ont été mises en évidence concernant l'expression de la FLG et des éléments immunitaires (gènes ATOD) (15-17) ou tout récemment, la mutation du gène KIF3A nécessaire pour l'équilibre hydrique de la barrière (18).

Les anomalies de la barrière cutanée : elles concernent la peau eczématisée et la peau d'allure normale. Ceci est dû à une baisse du taux des céramides, à une défectuosité des protéines (la FLG, la lorincrine, l'involucrine, la cornéodesmosine la caspase 14...) et à une atteinte du film hydrolipidique protecteur occasionnant des pertes hydriques considérables(11,19,20). Une agression d'allergènes pénétrant la peau fragilisée déclenchera alors, des réactions initiées par les Th2 libérant des IL4, IL13 [19]et parfois IgE-médiée (21). Certains auteurs suggèrent que cette fragilité épidermique est le point de départ de l'atopie, expliquant l'association dans 30% des cas d'un asthme, dans 60% des cas de rhinite allergique et dans 30% des d'allergie alimentaire chez les <5 ans avec DA modérée à sévère(22). Le tableau II résume les anomalies de barrière épidermique.

Tableau II: le dysfonctionnement de la barrière cutanée (23,24).

	Répercussions structurelles	Conséquences
Surface cutanée	Augmentation du pH. Augmentation de l'activité de certaines protéases	Augmentation de l'activité staphylocoque. Libération des médiateurs pro-inflammatoires.
Couche cornée	Augmentation des pertes transépidermiques Diminution de la densité des cornéosomes. Atteinte du film	Xérose. Altération de la fonction barrière. Augmentation de l'exposition aux allergènes.

	hydrolipidique.	
Zone de transition CC-SG	Altération de la maturation des corps lamellaires. Altération des filaments de la kératine.	Altération de la fonction barrière. Augmentation de l'exposition aux allergènes.

La théorie immunologique : la fragilité barrière et la sensibilité aux infections provoquent la participation du système immunitaire inné comme ligne de défense initiale(25). Les phénomènes immunologiques se déroulent en deux phases : une phase aiguë et une autre phase chronique. Dans un premier temps, les TLR reconnaissent des déterminants antigéniques microbiens et provoquent la production des PAM qui stimulent la fonction barrière par l'intermédiaire des cellules T et des cellules dendritiques(15,16) . L'altération de l'expression des TLR et/ou de leur signalisation perturbe la défense innée et augmente le risque infectieux (1,15,16) , favorisant ainsi une réponse médiée par les Th2 avec libération des cytokines ce qui diminue l'expression de la FLG avec synthèse exagérée des IL4, IL5 et IL13, tout en recrutant des cellules inflammatoires caractéristiques de l'atopie (éosinophiles, Lymphocytes producteurs d'immunoglobulines IgE). Ce déséquilibre se voit notamment chez le nouveau-né atopique (16). Les enfants avec un excès d'hygiène manqueraient de stimulation du système immunitaire, ce qui entraîne une réponse Th1 limitée et favorise le rôle des Th2 qui est le point de départ de l'atopie (15-17) . L'augmentation des IgE est classique mais pas toujours présente, même si le mécanisme n'est pas encore totalement clarifié (25) .

Par ailleurs, les intervenants dans ces réactions immunologiques (type de cellules et médiateurs recrutés et libérés) diffèrent entre enfant chez qui prévalent les Th22 (IL22) et Th17 (IL17)) et adulte où prédominent les Th1 (IL17)) (26). Les figures 2 et 3 illustrent et résument les réactions immunitaires décrites.

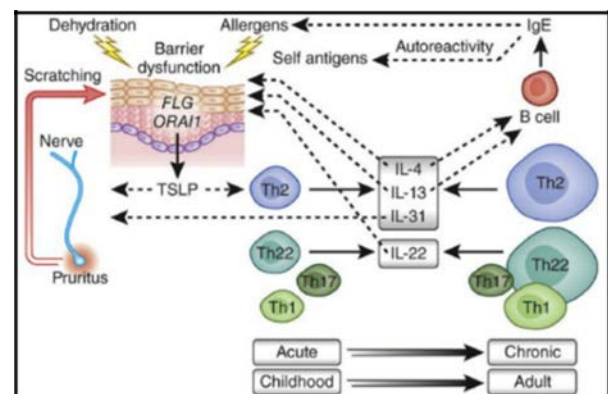


Fig 2: réaction inflammatoires de la dermatite atopique et passage à l'âge adulte(25).

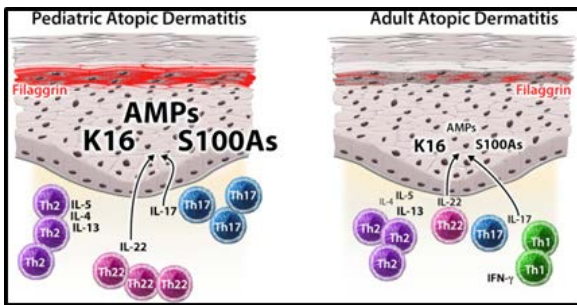


Fig 3: différences immunologiques entre DA de l'enfant et DA de l'adulte (26).

Le rôle du microbiote digestif : l'acquisition du microbiote du nouveau-né se fait dès le passage par la filière génitale maternelle ; il est influencé par plusieurs facteurs comme le mode de naissance (voie basse ou haute), le type d'allaitement (naturelle ou artificiel) et la prise d'antibiotiques (27) , Les travaux concernant la flore digestive néonatale sont controversées, même si il est bien connu que les populations bactériennes digestives du nouveau-né à risque atopique sont pauvres en lactobacillus et bifidobactéries et plus riche en Clostridia, E. Coli et staphylocoque aureus contrairement au nouveau-né non à risque atopique (28-30). L'antibiothérapie en période néonatale majore le risque de DA de 40%, chaque antibiotique utilisé la première année de vie augmente ce risque de 7% (31).

Le rôle microbiote cutané : la flore cutanéest très variée et très liée à l'environnement. Elle varie selon le site cutané. La flore des plis du coude et celle du creux poplités sont très semblables (32). Chez l'enfant atopique. les bacilles gramme négatif naturellement présents sur la peau saine (10-50% de la flore cutanée) sont moins présents, voire absents sur une peau malade qui, en poussée de DA, est anormalement riche en staphylocoque aureus (jusqu'à 90%), staphylocoque epidermidis, streptocoque, gemella, peu de dermacoccus et de malassezia (33,34). La perturbation du PAM en pleine poussée de DA engendre un déséquilibre bactérien avec prédominance du staphylocoque aureus, dont les toxines déclenchées empireraient la réponse inflammatoire, provoquant une résistance aux dermocorticoïdes (35,36). Ces derniers favorisent la diversification bactérienne plutôt que sa réduction en élevant le nombre de streptocoques, de propionobacterium et de corynebactéries. Signalons enfin que le microbiote de la peau pédiatrique est différent de celui de la peau adulte ; ce qui expliquerait une prévalence plus élevée de la DA chez l'enfant (37).

Le prurit : il est secondaire à la libération d'histamine. Il résulte de la stimulation des neurones situés entre le derme et l'épiderme, par des agents exogènes (acariens) ou endogène (IL-31) (15).

L'effet du tabagisme et pollution : il n'est pas encore certifié que le tabagisme maternel et/ou passif après la naissance joue un rôle dans la genèse de la DA, les études dans ce sens sont très controversées mais beaucoup d'entre elles l'incriminent (38-40). Concernant la pollution atmosphérique, elle ne semble pas influencer la survenue de la DA chez l'enfant (41).

Le rôle de l'allaitement maternel : des études controversées sur l'effet bénéfique ou pas du lait maternel dans l'apparition de la DA ont été publiées (42). Kull et al ont rapporté que l'allaitement maternel pour au moins 4 mois réduirait significativement le risque de DA à l'âge de 4 ans (43). Ces résultats rejoignent l'étude de Ait idir et al (44) et Ciao-Lin Ho et al (45) . L'étude ISAAC n'a pas montré d'influence de l'allaitement sur l'apparition de la DA (46). D'autres auteurs ont conclu qu'un allaitement maternel prolongé augmenterait le risque de DA, expliquant ceci par l'insuffisance de diversification alimentaire chez ces nourrissons qui les exposeraient moins aux différents allergènes alimentaires (47,48) .

Le rôle des micronutriments : il semblerait que la vitamine E améliorerait le DA, alors qu'il n'y a pas de lien avec la vitamine C (49,50) . Le rôle de la vitamine A reste peu étudié (51). Enfin, ces dernières années a été mis en évidence qu'une hypovitaminose D aggraverait la DA vu son rôle d'immunomodulatrice et antiinflammatoire (44,52) . Le zinc, le sélénium, le strontium seraient déficitaires chez les enfants avec DA, contrairement au cuivre dont la concentration serait élevée, peu de données concernant le fer (53,54).

Le rôle du stress : peu d'études ont été consacrées à l'influence du stress dans l'apparition de la DA ; son rôle -même s'il n'est pas exclu- n'est pas encore bien élucidé (55).

Conclusion

En fin de compte, la physiopathologie de la DA est très complexe. Elle nécessite dans un temps initial de bien connaître l'histologie de la peau, son fonctionnement et le rôle crucial de la barrière épidermique dont de nombreuses perturbations d'ordre structurels, chimiques, immunologiques et bactériens, interviennent d'une façon plus ou moins certifiée et plus ou moins puissante sur la genèse de la DA sur un terrain prédisposé génétiquement. Cette compréhension ouvre de

nouvelles perspectives thérapeutiques dont le souci majeur est le bien-être de l'enfant atopique.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Guttman-Yassky YR-Y and E. What's New in Atopic Dermatitis. *Dermatol Clin.* 2019; 37(2): 205-13.
2. Ezzedine K, Kechichian E. Épidémiologie De La Dermatite Atopique. *Ann Dermatol Venereol.* 2017; 144:VS4 7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(18\)30085-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(18)30085-1)
3. Williams H, Stewart A, Mutius E Von, Cookson W, Anderson HR. Is eczema really on the increase worldwide? Raw data. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):947-54.e15.
4. Williams HC, Pembroke AC, Forsdyke H, Boodoo G, Hay RJ, Burney PGJ. London-born black caribbean children are at increased risk of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(2):212-7.
5. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1088-95.
6. Amat F, Paluel-Marmont C, Lambert N, Bourgoin-Heck M, Just J. Atopic dermatitis alongside other atopic diseases: The first stage of atopic multi-morbidity syndrome? A literature review. *Rev Fr Allergol.* 2019;59(3):110-2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.11.004>
7. Williams HC, Jburney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Ahunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131(3): 383-96.
8. Williams HC. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352(2):2314-24.
9. Conde-Taboada A, González-Barcala FJ, Toribio J. Dermatitis atópica infantil: Revisión y actualización. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(9):690-700.
10. Matsui T, Amagai M. Erratum: Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum. *Int Immunol.* 2017;29(5):243-4.
11. Egawa G, Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):350-358.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
12. Iwai I, Han H, Hollander L Den, Svensson S, Öfverstedt LG, Anwar J, et al. The human akin barrier is organized as stacked bilayers of fully extended ceramides with cholesterol molecules associated with the ceramide sphingoid moiety. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2215-25.
13. Haftek M, Simon M. Différenciation épidermique ou comment se forme la couche cornée. In: *Dermatologie.* 2019. p. 1-13.
14. Abdayem R, Haftek M. The epidermal barrier. *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145 (4) : 293-301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.12.001>
15. Waton J. Atopic dermatitis physiopathology. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144:VS8-14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(18\)30086-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(18)30086-3)
16. Barbarot S, Aubert H. Physiopathologie de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144(2017):S14-20.
17. Just J. Histoire naturelle de la dermatite atopique: Expérience des cohortes néonatales. *Rev Fr Allergol.* 2012;52(3):168-74.
18. Stevens ML, Zhang Z JE et al. Les variants de KIF3A associés à la maladie modifient la méthylation et l'expression des gènes, ce qui a un impact sur la barrière cutanée et le risque de dermatite atopique. *Nat Commun.* 2020;11(1):4092.
19. Bhattacharya N, Sato WJ, Kelly A, Ganguli-Indra G, Indra AK. Epidermal Lipids: Key Mediators of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Trends Mol Med.* 2019;25(6):551-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.04.001>
20. Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):324-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1562>
21. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, Hata T, Shimizu A, Mizuno H, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1538-46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.068>
22. Wang D, Beck LA, Wang D. Immunologic Targets in Atopic Dermatitis and Emerging Therapies : An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17(5): 425-43.
23. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín, Torrelo A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106(2):86-95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.10.019>
24. Hohl D, Borradori L. Physiopathologie de la kératinisation [Internet]. Sixth Edit. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* Elsevier Masson.; 2019. 326-335 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-2-294-74649-9.00027-1>

25. Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int.* 2017;66(3):398–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.12.002>
26. Brunner PM. Early immunologic changes during the onset of atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2019;123(2):152–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.033>
27. Aires J. Microbiote intestinal du nouveau-né : impact des antibiotiques Intestinal microbiota of the newborn : antibiotics impact. *Arch Pédiatrie.* 2017;24:S1--S4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30036-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30036-8)
28. Lee MJ, Kang MJ, Lee SY, Lee E, Kim K, Won S, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1310–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.045>
29. Schoch JJ, Monir RL, Satcher KG, Harris J, Triplett E, Neu J. The infantile cutaneous microbiome: A review. *Pediatr Dermatol.* 2019; 36(5):574–80.
30. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016; 22 :1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4176>
31. Kluger N. Dermatite atopique: données épidémiologiques, passage au traitement systémique. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144:IIS21–5.
32. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42(12):1137–42.
33. Myles IA, Stone KD, Datta SK, Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, et al. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis Find the latest version : Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight.* 2016;1(10):e86955.
34. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:51–6.
35. Lacour JP. Microbiote cutané et dermatite atopique: Vers une nouvelle prise en charge thérapeutique? *Ann Dermatol Venereol.* 2015;142(S1):S18–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638\(15\)30003-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0151-9638(15)30003-X)
36. Kuo I, Yoshida T, Benedetto A De, Beck LA. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;131(2):266–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1563>
37. Shi B, Bangayan NJ, Curd E, Taylor PA, Gallo RL, Leung DYM, et al. The skin microbiome is different in pediatric versus adult atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(4):1233–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.053>
38. Bs RK, Bs AK, Thyssen J, Mph JIS. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dermatology .* 2016;75(6):1119-1125.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.017>
39. Kim SY, Sim S, Choi HG. Atopic dermatitis is associated with active and passive cigarette smoking in adolescents. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187453.
40. Lee A, Lee SY, Lee K. The Use of Heated Tobacco Products is Associated with Asthma , Allergic Rhinitis , and Atopic Dermatitis in Korean Adolescents. *Sci Rep.* 2019;27(9):17699. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-54102-4>
41. Bérard F. Bases physiopathologiques de la dermatite atopique. *Ann Dermatologie Venereol.* 2005;132 N° HS1:151–82.
42. De Prost Y. Allaitement maternel et dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139(4):253–4.
43. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):657–61.
44. K.Aitidir,S.Salhi. Statut de la vitamine D chez les enfants âgés de 1 à 16 ans avec dermatite atopique issus d'un milieu urbain à Alger. Université d'Alger I Benyoucef benkhedda; 2020.
45. Ho CL, Chang LI, Wu WF. The prevalence and risk factors of atopic dermatitis in 6–8 year-old first graders in Taipei. *Pediatr Neonatol.* 2019;60(2):166–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.05.010>
46. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: Lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol.* 2011;165(6):1280–9.
47. Lin B, Dai R, Lu L, Fan X, Yu Y. Breastfeeding and Atopic Dermatitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Dermatology.* 2020;236:345–60.
48. Lin HP,Chiang BL,Yu HH, Lee JH,Lin YT,Yang YH,et al.The influence of breastfeeding in breast-fed infants with atopic dermatitis.*J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(1):132–40.Availablefrom:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2017.06.004>
49. Kim SY, Sim S, Park B, Kim J, Choi HG. High-Fat and Low-Carbohydrate Diets Are Associated with Allergic Rhinitis But Not Asthma or Atopic Dermatitis in Children. *PLoS One.* 2016;11(2):e0150202.

K. Ait idir (physiopathologie de la dermatite atopique)

50. Oh S, Chung J, Kim M, Kwon SO, Cho B. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(3):245-52.
51. Xiang J, Wang H LT. Comorbidity of Vitamin A and Vitamin D Deficiency Exacerbates the Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Dermatology.* 2019;235(3):2019.
52. Hattangdi-Haridas, Lanham-New, Wong, Ho, Darling. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients.* 2019;11(8):1854.
53. Gray NA. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta- analysis. *J EADV.* 2019;33:1042-50.
54. Vaughn AR, Foolad N, Maarouf M, Tran KA, Shi VY. Micronutrients in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Altern Complement Med.* 2019;25(6):567-77.
55. Barbarot S, Aubert H, Bernier C, Stalder J. Dermatitis atópica. *EMC Dermatologia.* 2016;50(4):1-22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896\(16\)80892-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1761-2896(16)80892-4).