

UNIVERSITE MOHAMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-
ANNEE: 2009 THESE N°:27

*La dermatite allergique de contact :
de la physiopathologie au traitement*

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Mouna Lakhiari
Née le 26 Janvier 1983 à Casablanca

POUR L' OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES : Dermatite allergique de contact – Eczéma de contact – Tests épicutanés – Allergènes – Dermocorticoïdes - Puvathérapie-Désensibilisation

JURY

Mr .M.ZOUHDI

Professeur de microbiologie

Président

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de chimie thérapeutique

Rapporteur

Mr. M. AITOURHOUI

Professeur de dermatologie

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA

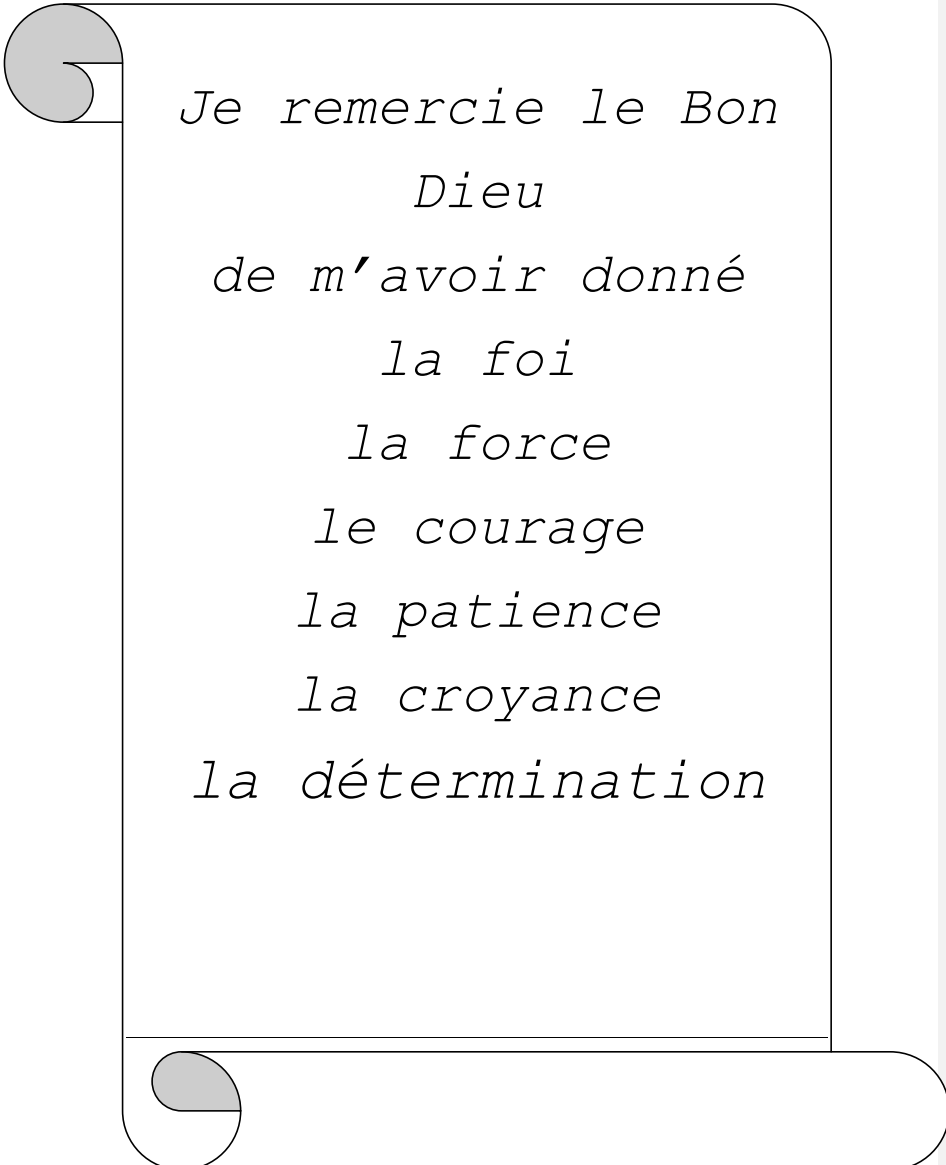
Professeur de pédiatrie

Juges

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur agrégé de chimie thérapeutique

Dédicaces



*Je remercie le Bon
Dieu
de m'avoir donné
la foi
la force
le courage
la patience
la croyance
la détermination*

A ma très chère mère

*Source inépuisable d'amour et de tendresse,
Pour ta prière et ta bénédiction qui m'ont été d'un grand secours tout au
long de ma vie,
Pour le sacrifice et le dévouement dont tu m'a toujours fait preuve,
Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester,
Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrai exprimer ma grande
affection et ma profonde reconnaissance.
J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices,
Et je souhaite que ce modeste travail soit un début de mes récompenses
envers toi...
Puisse Dieu, le tout puissant, te garder, te couvrir de sa bonté et
t'accorder santé, longue vie, et bonheur.
Que Dieu te protège ...*

A mon très cher père

*Aucune dédicace, aucun mot, aucun acte ne serait exprimé à sa juste
valeur, le dévouement, l'amour et le respect que je porte,
Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que tu as
consentis pour mon éducation et mon bien être,*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon respect et de ma gratitude
pour ton soutien constant et sans limite.*

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu es fier de moi.

*Puisse Dieu, le tout puissant, te combler de santé, de bonheur et te
procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour*

Que Dieu te protège...

A l'homme de ma vie, mon cher époux

*Ton amour, ton soutien, ta gentillesse, ta patience, ta compréhension et
ton encouragement sont pour moi d'une grande consolation,*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de
l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

*Veillez trouver dans ce travail, le fruit de nos efforts, ainsi que le
témoignage de ma grande reconnaissance.*

*Que Dieu vous garde en bonne santé et vous prête une longue vie pleine
de bonheur, de prospérité et de réussite dans votre travail,*

*Et que la corde qui relie les deux bouts de notre relation s'enroule sur la
poutre la plus solide.*

Que Allah vous bénisse et vous protège.

A mon beau bébé qui n'a pas encore vu le jour...

*J'espère que tu sois fier (e) de moi un jour, je prie Allah que tu viennes
dans les meilleurs conditions,
On est hâte de te voir...*

A ma belle mère

*En témoignage de mes sentiments les plus sincères, puisse Dieu vous
garde en bonne santé et vous prête une longue vie pleine de bonheur, et
de prospérité.*

A mes belles sœurs : Zineb et Meriem

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon estime et
mon affection la plus sincère.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite ainsi qu'à vos
anges : Ayoub, Malak, et Sabrine*

A ma sœur Siham

Tu avais toujours été près de moi, tu m'avais toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et tu m'avais toujours encouragé pendant mon parcours étudiant.

Merci, adorable sœur d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah, le très haut, vous accorder une vie heureuse et un avenir Prospère.

A mes frères : Zakaria, et Oussama

Les mots ne sauraient exprimer l'étendue de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé, et de prospérité.

Que ALLAH vous bénisse et vous protège tous...

A ma grande - mère maternelle, mes oncles et mes tantes

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours donné,

Je vous remercie énormément pour votre soutien et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous,

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mes très chères amies

*Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années des études
et pour les moments passés de joie ou de tristesse.*

Toujours nous avons été épaulés l'un à l'autre.

*Que je ne puisse nommer, de peur d'en oublier, je vous dédie ce travail
avec l'expression de l'amour et de la reconnaissance pour tous les
souvenirs que vous m'avez offerts.*

A tous ceux que j'ai omis de citer.

Remerciements

*A notre maitre, et mon rapporteur de thèse,
MONSIEUR Jamal Taoufik,
Professeur de chimie thérapeutique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant d'être mon rapporteur de thèse,
Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont
suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un
exemple à suivre.
Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre
enseignement et d'apprécier votre sens professionnel.
Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez traités avec toute la
gentillesse et la modestie.*

*Veillez accepter, cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude,
de nos remerciements les plus sincères et de notre respect.*

*A notre maitre, président de jury et rapporteur de thèse
MONSIEUR Mimoun Zouhdi,
Professeur de microbiologie*

*C'est pour nous un grand honneur d'avoir présider notre jury de thèse,
Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très
aimable.*

*Notre reconnaissance n'a d'égal que notre admiration pour vos qualités
intellectuelles et humaines.*

*Nous vous prions, cher maitre, de recevoir nos remerciements renouvelés
ainsi que les assurances de notre haute considération et grande estime.*

*A notre maitre et juge de thèse
MONSIEUR Mohammed Ait Ourhroui*

Professeur de dermatologie

***Votre présence parmi ce jury constitue pour nous un grand honneur.
Nous avons toujours apprécié votre compétence, votre modestie et la
rigueur de votre enseignement.***

Vous nous avez toujours accueillis avec amabilité.

***Veillez croire, cher maître, en notre profonde estime et notre haute
considération.***

A notre maître et juge de thèse

MONSIEUR Jamal Lamsaouri

Professeur agrégé en chimie thérapeutique

***Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.***

Nous vous remercions, cher maitre, de la bienveillance que vous nous avez réservé en nous consacrant une part de votre temps pour nous diriger et nous conseiller dans l'élaboration de ce travail.

Veillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage de notre respect et notre gratitude.

A notre maitre et juge de thèse

MADAME Badr Saoud Benjelloun Dakhama

Professeur de pédiatrie

Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.

Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession.

Qu'il nous soit permis, chère maitre, de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde admiration.

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Rappels histologiques	4
1.1 Le système immunitaire cutané	5
1.1.1 Les cellules cutanées épidermiques	6
1.1.2 Les cellules cutanées dermiques	8
1.2 Les cellules recrutées au niveau de la peau lors de l'inflammation	9
1.3 Les molécules de l'inflammation cutanée	9
1.3.1 Les cytokines pro-inflammatoires	10
1.3.1.1 Les cytokines primaires	10
1.3.1.2 Les cytokines secondaires et les chimiokines	10
1.3.2 Les autres médiateurs pro-inflammatoires	11
1.3.3 Les cytokines anti-inflammatoires	12
Chapitre II : Physiopathologie	13
2.1 Les haptènes	15
2.1.1 Les caractéristiques chimiques	15
2.1.2 Le métabolisme cutané	15
2.1.3 Le pouvoir sensibilisant et ses facteurs	16
2.2 Schéma général de la physiopathologie de la dermatite allergique de contact	18

<u>2.2.1 Les modèle d'études</u>	<u>18</u>
<u>2.2.2 L'activation de l'immunité spécifique par les haptènes</u>	<u>18</u>
<u>2.2.2.1 L'induction de la phase de sensibilisation</u>	<u>18</u>
<u>2.2.2.2 La phase d'élicitation</u>	<u>21</u>
<u>2.2.2.3 La régulation de l'inflammation</u>	<u>22</u>
<u>Chapitre III : diagnostic</u>	<u>24</u>
<u>3.1 Diagnostic clinique</u>	<u>25</u>
<u>3.2 Diagnostic différentiel</u>	<u>29</u>
<u>3.2.1 La dermite d'irritation</u>	<u>29</u>
<u>3.2.2 La dermatite atopique</u>	<u>32</u>
<u>3.2.3 Autres dermatoses</u>	<u>34</u>
<u>3.3 Diagnostic étiologique</u>	<u>36</u>
<u>3.3.1 L'anamnèse</u>	<u>36</u>
<u>3.3.2 Examen histologique</u>	<u>39</u>
<u>3.3.3 Tests allergologiques</u>	<u>41</u>
<u>3.3.3.1 Tests épicutanés ou patch tests</u>	<u>41</u>
<u>3.3.3.2 Autres tests</u>	<u>44</u>
<u>3.3.3.3 Allergènes à tester</u>	<u>46</u>
<u>3.4 Diagnostic biologique</u>	<u>51</u>
<u>Chapitre IV : Etiologie</u>	<u>53</u>
<u>4.1 Eczéma de contact d'origine professionnelle</u>	<u>54</u>
<u>4.2 Eczéma de contact d'origine cosmétique</u>	<u>60</u>
<u>4.3 Eczéma de contact d'origine médicamenteuse</u>	<u>62</u>
<u>4.4 Eczéma de contact d'origine vestimentaire</u>	<u>68</u>
<u>4.5 Eczéma de contact photoallergique</u>	<u>69</u>
<u>4.6 Eczéma de contact chez l'enfant</u>	<u>70</u>
<u>4.7 Allergies croisées et cosensibilisation</u>	<u>72</u>

Chapitre V : Evolution et complication	74
5.1 Surinfection	75
5.2 Erythrodermie	75
5.3 Retentissement physique et psychologique	76
Chapitre VI : Prise en charge thérapeutique	78
6.1 Éviction de l'allergène	79
6.2 Traitement proprement dit	80
6.2.1 Les dermocorticoïdes	80
6.2.2 Les corticoïdes par voie systémique	94
6.2.3 La puvathérapie	94
6.2.4 Traitement d'une dermatite de contact aigue	95
6.2.5 Traitement d'une dermatite de contact subaigüe	97
6.2.6 Traitement d'une dermatite de contact chronique	98
6.3 Désensibilisation	101
Chapitre VII: Prévention	102
7.1 Mesures générales de prévention	102
7.2 Mesures individuelles de prévention	104
Conclusion	106
Résumé	109
Bibliographie	112

Principales abréviations :

ADH : Acide Désodrogénèse

ADN: Acide Désoxy Ribonucleique

ALDH: Aldéhyde Désodrogénèse

CLA: Cutaneous Lymphocyte Associated Antigene

DNCB: Dinitrochlorofluorobenzène

DNFB: Dinitrofluorobenzène

EECDRG: European Environmental and Contact Dermatitis Reseach Group

GERDA: Groupe d'Etudes et de Recherches en Dermato-Allergologie

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating-Factor

HCA : HéxylCynnammAldéhyde

ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group

IL-1 α : Interleukine -1 α

IL-1ra : Interleukine – 1 Receptor Antagonist

IL-6 : Interleukine -6

IL-8 : Interleukine -8

PPD: ParaPhényllèneDiamine

ROS: Réactive Oxygen Species

TCR: T Cell Receptor

TGF- β : Transforming growth Factor – β

Th: Lymphocyte T Helper

TNF- α : T umor Nérosis Factor- α

TRUE Test: Thin Layer Rapid Use Epicutaneous Test

ROAT: Repeated Open Application Test

UV: Ultra Violet

INTRODUCTION

La dermatite allergique de contact (eczéma de contact) fait partie des maladies de peau les plus fréquentes. Sa fréquence, de plus en plus croissante au cours de ces 3 dernières décennies, s'explique en grande partie par l'essor de la technologie industrielle (1,2). La multiplicité des produits et la complexité des allergènes incriminés, rendent de plus en plus difficile l'approche étiologique basée uniquement sur la clinique. Il s'agit d'une réaction d'intolérance de la peau à des lésions de l'épiderme due la plupart du temps à l'action externe de toxiques non-infectieux. Les désignations diagnostiques cliniques de dermatite et d'eczéma sont souvent utilisées à titre de synonymes. Bien que le concept d'eczéma soit encore utilisé en Europe, la désignation de dermatite de contact lui est préférée dans ce texte pour des raisons didactiques.

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm

Du point de vue de la genèse pathologique, il est possible de distinguer deux formes principales de dermatites de contact. La dermatite allergique de contact, et la dermatite de contact toxique d'irritation. La dermatite allergique de contact est une réaction de type IV, et présuppose une sensibilisation spécifique aux substances de l'environnement (allergènes de contact). (3).

Mis en forme : Justifié

L'exploration allergologique est capitale dans le diagnostic de la dermatite de contact et repose sur une anamnèse précise, l'examen clinique soigneux du tégument et enfin les tests épicutanés qui sont devenus une nécessité presque incontournable, lorsque la possibilité existe, dans l'identification du ou des allergènes responsables.

Le traitement repose essentiellement sur les corticoïdes topiques et secondairement sur les émoullients gras, mais sans éviction de l'allergène, le traitement est voué à l'échec.

Le présent travail a pour objectif de faire le point sur l'eczéma de contact, d'évaluer la responsabilité des différents allergènes et surtout la responsabilité des médicaments dans cette pathologie et de détailler la prise en charge les principaux allergènes s dans ce contexte.

Après un bref rappel sur la peau et les différents constituants impliqués dans la dermatite allergique de contact, nous abordons la physiopathologie, le diagnostic, et l'étiologie de cette maladie dermique pour terminer par la prise en charge thérapeutique.

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt, Ne pas ajuster l'espace entre le texte latin et asiatique, Ne pas ajuster l'espace entre le texte et les nombres asiatiques

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Justifié

Chapitre I
Rappels histologiques

La peau est une barrière anatomique vivante entre le corps et l'environnement extérieur. Elle doit ainsi faire face à de nombreuses agressions physiques mais aussi chimiques, elle est la première ligne de défense biologique. La peau présente un système de défense immunitaire spécialisé dénommé « skin immun system ». Ce système immunitaire cutané regroupe des acteurs cellulaires résidents (kératinocytes, cellules de Langerhans, fibroblastes, mastocytes, macrophages, cellules endothéliales) ou recrutés (leucocytes), et une grande variété de médiateurs inflammatoires solubles (cytokines, chimiokines). Ce système permet le maintien de l'homéostasie cutanée et il est également ~~responsable~~responsable de l'activation et de la régulation des réactions inflammatoires normales et pathologiques.

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

1.1 Le système immunitaire cutané :

Mis en forme : Justifié

La peau est constituée de nombreux types cellulaires différents, pourvus de fonctions spécifiques et variées selon leur localisation. La peau est constituée de trois couches : l'épiderme, couche superficielle comportant principalement des kératinocytes, le derme, couche inférieure correspondant à un tissu conjonctif de soutien, et l'hypoderme qui est un tissu graisseux. L'épiderme est séparé du derme par la jonction dermo-épidermique et du milieu extérieur par la couche cornée (cf. Figure 1). Cette dernière représente une véritable barrière de protection par sa composition en

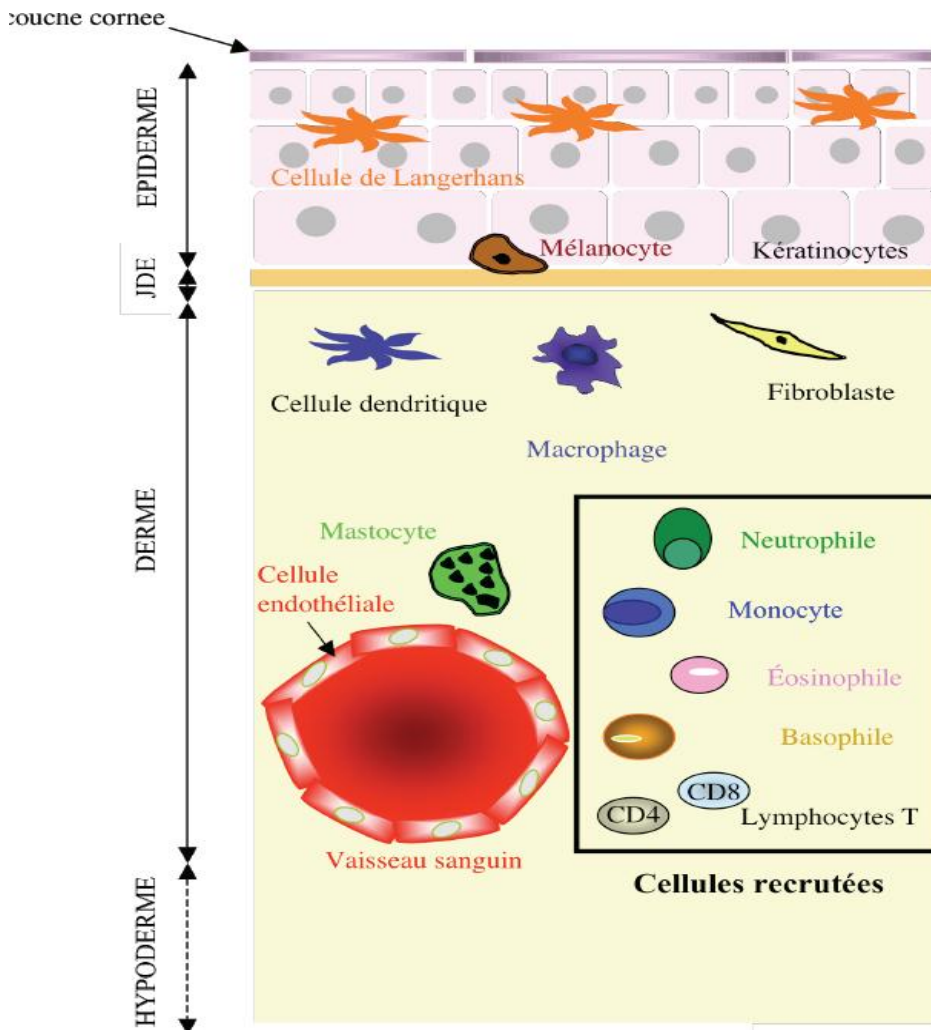
cellules riches en protéines, appelées cornéocytes, et dont l'espace intercellulaire est riche en lipides.

Lors d'une blessure, d'une infection ou de contact avec des produits chimiques, la couche cornée est traversée et/ou altérée. Une réponse inflammatoire est alors mise en place par les cellules résidentes de l'épiderme et du derme. Cette réaction induit le recrutement de cellules immunitaires circulantes.

1.1.1 Les cellules résidentes cutanées : (Voir figure N°1)

1.1.1.1. Les cellules cutanées épidermiques :

Mis en forme : Justifié



Mis en forme : Centré

Figure 1 : Schématisation des cellules résidentes et recrutées dans la peau lors d'une inflammation (4)

Mis en forme : Justifié

Dans l'épiderme, les kératinocytes représentent le type cellulaire majeur (95%) assurant ainsi l'intégrité structurale. Ils jouent un rôle central dans l'immunologie de ce tissu où ils sont la principale source de cytokines. Les kératinocytes sont importants

Mis en forme : Justifié, Retrait : Première ligne : 1,27 cm

dans l'initiation et le développement des réactions inflammatoires et immunologiques. Ils sécrètent de façon constitutive certaines cytokines (IL-1 α , TNF- α , IL-6, G-CSF, TGF- β). Après stimulation, les kératinocytes sont capables de sécréter des cytokines inflammatoires (IL-1, TNF- α), des chimiokines (IL-8, IP-10), des facteurs de croissance (IL-6, GM-CSF, TGF- α) et des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β). Cette sécrétion peut être induite par des stimuli externes non spécifiques tels les rayons UV et les substances chimiques, ou par des composants bactériens et viraux.

~~(5) Enfin, les KC produisent des protéines anti-microbiennes (cathélicidines et défensines). Les KC sont des cellules importantes dans la réponse immunitaire innée, et ils semblent aussi participer directement à l'activation de l'immunité spécifique via la sécrétion de nombreuses cytokines.~~

~~Les KC expriment à leur surface plusieurs antigènes: le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe II (CMH II).~~

~~Les molécules du CMH :~~

~~Le CMH est un système multigénique, multiallélique, polymorphique et d'expression co-dominante qui joue un rôle majeur dans les réponses immunitaires. En effet, les LT sont incapables de reconnaître un antigène sans présentation du peptide sur les molécules du CMH. L'expression du CMH II est restreinte à certaines cellules de l'organisme spécialisées dans la présentation de l'antigène : les CPA, qui sont ainsi les seules capables de présenter l'antigène aux LT CD4+. Son expression est stimulée par l'IFN en conditions inflammatoires et est induite sur les cellules endothéliales et épithéliales.~~

Les cellules de Langerhans font partie de la famille des cellules hématopoïétiques dérivées de la moelle osseuse. Ce sont des cellules dendritiques immunoactives résidentes dans l'épiderme de la peau et des muqueuses. Dans l'épiderme, elles représentent 2 à 4% de la population cellulaire. Elles forment un

Mis en forme : Justifié, Retrait : Première ligne : 1,27 cm, Ne pas ajuster l'espace entre le texte latin et asiatique, Ne pas ajuster l'espace entre le texte et les nombres asiatiques

véritable réseau de dendrites qui leur permettent d'être en contact entre elles et d'entourer les kératinocytes (cf. Figure 2). Elles jouent ainsi un rôle de sentinelles et vont être capables de détecter tous les antigènes qui franchiront la couche cornée. Elles expriment fortement le complexe majeur d'histo-compatibilité et ont la fonction de Cellule présentatrice d'antigènes. (6)

Les mélanocytes sont des cellules épithéliales localisées vers la jonction dermoépidermique. Ils synthétisent la mélanine, un pigment brun foncé responsable de la pigmentation de la peau et qui intervient dans la protection vis-à-vis des rayons UV. Leur rôle dans la réponse inflammatoire est très peu étudié bien qu'ils aient été décrits comme capables de sécréter diverses cytokines inflammatoires. (cf. figure 1) (7)

~~Seuls les CL présentent des granules de Birbeck formés à partir d'invagination de la membrane cytoplasmique, ils pourraient être impliqués dans le transport intracellulaire et l'apprêtement des antigènes internalisés (4). Par ailleurs, le nombre de CL dans l'épiderme diminuerait avec l'âge chez l'homme, de même que chez la souris qui est le modèle le plus utilisé pour étudier la migration des CL (5). En réponse à un antigène local (dont les chimiques) et/ou un traumatisme de la peau, les CL activées quittent la peau et migrent jusqu'aux ganglions drainant via la lymphe afférente. Pendant cette migration, les CL au départ immatures avec la propriété de capturer et reconnaître l'antigène se différencient en CD matures capables de présenter l'antigène efficacement aux LT. La migration des CL est un processus complexe orchestré par des cytokines et des chimiokines qui permettent les changements nécessaires des CD.~~

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Justifié

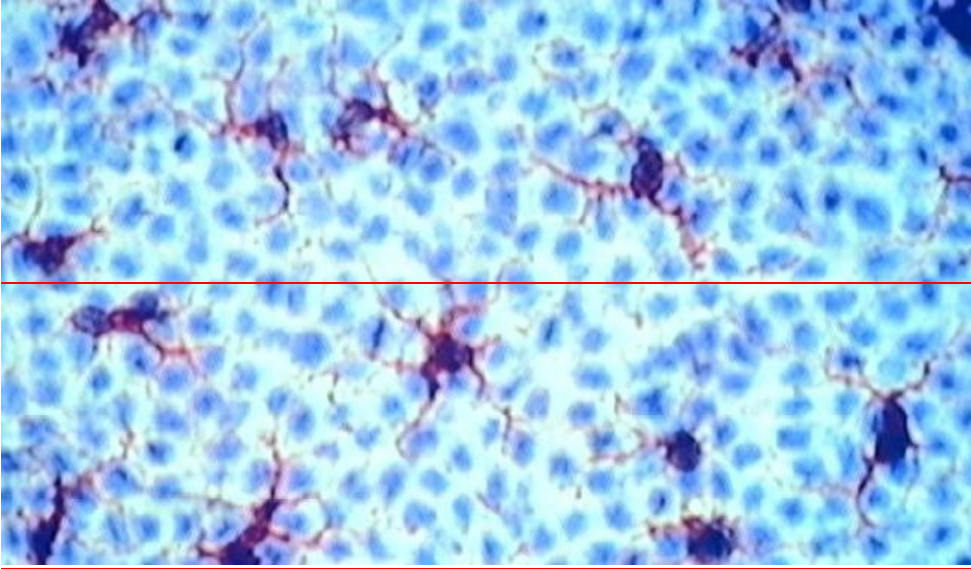


Figure 2. Immunomarquage par CD1a des cellules de langerhans sur un feuillet épidermique de peau humaine

~~Les cellules de Langerhans sont régulièrement réparties sur toute la surface de l'épiderme cutané. Elles sont en contact entre elles par l'intermédiaire de leurs dendrites. Les extrémités très fines de leur dendrites sont développées de telle façon qu'elles entourent la majorité des KC. (Agrandissement x2~~

1.1.1.2. Les cellules cutanées dermiques :

~~Les fibroblastes sont des cellules stromales dérivées du mésenchyme du derme. Elles sont la principale source de TNF- α suites à une stimulation telle qu'une irradiation aux rayons UV (8). Is ne sont habituellement pas considérés comme des cellules actives dans le système immunitaire.~~

~~Cependant, plusieurs observations suggèrent que le dialogue entre les fibroblastes et les KC via les cytokines joue un rôle crucial dans l'immunité cutanée. Comme les KC, les fibroblastes sont capables de sécréter des cytokines secondaires telle que l'IL-6 en réponse à la libération de cytokines primaires (IL-1 α) (Cf. figure 1), mais en plus grande quantité. (7; 8).~~

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm

~~Les fibroblastes sont la principale source de TNF α , suite à une stimulation telle qu'une irradiation aux rayons UV (9). Ces données suggèrent que les fibroblastes jouent un rôle d'amplification important en réponse aux cytokines produites par les KC.~~

Mis en forme : Justifié

Les mastocytes sont des cellules granuleuses dérivées de précurseurs myéloïdes immatures. Les mastocytes sont présents dans les tissus muqueux et cutanés où ils sont localisés dans le derme, préférentiellement autour des vaisseaux sanguins et lymphatiques via des interactions avec la matrice extracellulaire. ~~Is sont aussi en relation avec les fibres nerveuses dans la peau. Ils ont une haute affinité pour les IgE et sont responsables des réponses allergiques immédiates dépendantes des IgE, dont la production est initiée par l'exposition d'allergènes, comme dans l'urticaire. Ils sont activés par d'autres stimuli comme des composés du complément, des chimiokines, et des neuropeptides.~~

Les mastocytes possèdent des granules intracytoplasmiques contenant des médiateurs préformés : le TNF- α , des protéases neutres (tryptase, chymase et petipdase carboxyl), l'histamine, la sérotonine, la bradykinine et des protéoglycanes (héparine, chondroïtine sulphate) qui sont libérés suite à l'activation des mastocytes. ~~On distingue deux sous populations de mastocytes : les mastocytes des muqueuses (mucosal mast cell, MMC) qui sécrètent uniquement l'enzyme tryptase, et les mastocytes des tissus conjonctifs (conjonctive tissue mast cell, CTMC) qui sécrètent~~

~~de la tryptase, la chymase et la peptidase carboxyl. Les mastocytes sont aussi capables de synthétiser de nombreuses cytokines et des médiateurs lipidiques comme des prostaglandines, des leucotriènes. Par ailleurs, plusieurs études soulignent l'importance des mastocytes dans les phases de sensibilisation et d'élicitation. Les mastocytes expriment les molécules CMH II et peuvent donc se comporter comme des CPA. Les mastocytes pourraient ainsi activer les LT après migration jusqu'aux ganglions(10).~~

Les macrophages résidants dans le derme dérivent de monocytes du sang. Une fois fixés dans les tissus, les macrophages revêtent des aspects cytologiques et des fonctions distincts de ceux des monocytes. ~~Les macrophages résidents sont susceptibles de persister très longtemps au sein d'un même tissu. Les monocytes/macrophages, issus de précurseurs myéloïdes, représentent une famille hétérogène par leur morphologie et leur localisation, assurant des fonctions de phagoocytose et de présentation de l'antigène. Ils synthétisent un très grand nombre d'enzymes dont la peroxydase et l'hydrolase, sont capables de sécréter diverses cytokines inflammatoires.~~

Les macrophages dermiques sont des acteurs essentiels des réactions inflammatoires où ils peuvent former des syncytia par fusions de leurs membranes, aboutissant à des cellules géantes multinucléées(9). Dans les maladies inflammatoires cutanées comme le psoriasis, les macrophages sont présents en grand nombre dans la peau (10). Par ailleurs, ils interviennent aussi dans les phénomènes de réparation et de cicatrisation.

Les cellules dendritiques dermiques, appelées aussi dendrocytes dermiques, appartiennent à la lignée des cellules dendritiques qui constituent une population

hétérogène. ~~Chez l'homme, différentes sous-populations de CD dermiques ont été isolées grâce à des études de migration *in vitro* à partir d'explants cutanés.~~

Les cellules endothéliales vasculaires forment une monocouche de cellules, elles constituent la barrière anatomique entre le sang et les tissus. Elles assurent la circulation et les échanges de molécules entre le sang et le fluide interstitiel dont les gaz, les ions, les protéines et permettent aussi le passage de cellules par le phénomène de diapédèse. En effet, elles ont un rôle dans l'immunité, principalement par leur contrôle de l'extravasation des leucocytes.

Mis en forme : Justifié

1.2. Les cellules recrutées au niveau de la peau lors de l'inflammation ~~Les cellules endothéliales régulent la pression et le flux sanguins en sécrétant des vasodilatateurs (oxide nitrique, prostacyline...) et des vasoconstricteurs (thromboxane, endothéline, endopéroxyde...). Elles sécrètent aussi de nombreuses cytokines et chimiokines permettant ainsi le recrutement de plus de cellules immunitaires compétentes au site d'inflammation. De plus, les cellules endothéliales seraient dotées de propriétés de présentation de l'antigène grâce à l'expression de molécules de co-stimulation et de CMHII, mais les résultats à ce sujet restent controversés. (13 ;14 ;1~~

Les polynucléaires regroupent des cellules granuleuses que sont les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles. Ils ont la capacité de migrer dans les tissus en réponse à un signal chimiotactique et de sécréter un grand nombre de cytokines inflammatoires. (11)

~~Les neutrophiles sont des cellules phagocytaires à courte durée de vie (4 à 10 heures), représentant 60 à 70 % des leucocytes du sang. De plus, ils sécrètent de bactéricides stockés dans leurs granules, essentiels dans la défense contre les microorganismes. Ils interviennent aussi dans les lésions tissulaires des réactions immunopathologiques mettant en jeu le système du complément et les anticorps.~~

~~Les éosinophiles sont des cellules phagocytaires cytotoxiques représentant 3% des leucocytes. Ils participent à la réaction inflammatoire par recrutement précoce lors de la libération de médiateurs solubles de l'inflammation, qui sont des ligands spécifiques des récepteurs des éosinophiles. Leurs granules contiennent des protéines exerçant des activités cytotoxiques. Ces cellules sont impliquées dans certaines infections parasitaires, les réactions allergiques dues aux IgE et sous l'action de certains toxiques.~~

~~Les basophiles représentent moins de 1% des leucocytes du sang. Tout comme les mastocytes, ils ont des récepteurs de haute affinité qui, lorsqu'ils sont activés, entraînent leur dégranulation et la libération de médiateurs préformés telles l'histamine et l'héparine. Les basophiles interviennent surtout dans les réactions allergiques, au niveau du sang, mettant en jeu les anticorps de classe IgE.~~

Les polynucléaires peuvent être recrutés au cours de l'activation de l'immunité innée et spécifique, alors que les lymphocytes T sont uniquement présents dans la peau dans une réponse inflammatoire spécifique.

Les lymphocytes T sont issus de précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse différenciés dans le thymus. Ils sont principalement présents dans les organes lymphoïdes : les ganglions lymphatiques et la rate. On distingue deux sous populations se différenciant par l'expression des marqueurs CD4 ou CD8. Tous deux possèdent des récepteurs spécifiques d'antigène, le TCR (T cell receptor). ~~La reconnaissance de l'antigène nécessite sa présentation par des molécules du CMH I pour les LT CD8⁺ et CMH II pour les LT CD4⁺. En réponse primaire, les LT naïfs sont ainsi capables de proliférer, de se différencier et de générer une population de LT effecteurs. Les LT CD4⁺ sont des LT auxiliaires alors que les LT CD8⁺ sont des LT cytotoxiques capables d'éliminer les cellules infectées par la sécrétion de perforines et de granzymes, et l'induction d'apoptose. Une fois la réponse primaire résolue, seule une sous population des LT effecteurs vont survivre et former ainsi des LT mémoires.~~

Dans la dermatite de contact, les lymphocytes CD8+ et CD4+ sont les acteurs principaux de l'immunité adaptative. Les lymphocytes recrutés dans la peau sont le plus souvent situés juste sous la jonction dermo-épidermique. Dans une peau normale, quelques lymphocytes T CD8+ intra épidermiques peuvent être présents et correspondraient à des cellules mémoires, signe d'une récente activation. (12)

1.3 Les molécules de l'inflammation cutanée :

Mis en forme : Justifié

L'ensemble des cellules de la peau décrites précédemment, est capable de sécréter de nombreuses cytokines. Avec son arsenal de cytokines, la peau fonctionne comme une barrière immunitaire entre l'environnement extérieur et les tissus internes. Les cytokines sont des petites molécules polypeptidiques qui interagissent avec des récepteurs spécifiques, et sont produites de façon locale et transitoire en réponse à une stimulation exogène.

1.3.1 Les cytokines pro-inflammatoires :

Les cellules cutanées résidentes synthétisent et sécrètent des médiateurs inflammatoires qui sont libérés suite à divers stimuli, comme des chimiques, l'infection par des bactéries ou des virus. Parmi ces médiateurs, des cytokines dites primaires, préstockées dans les cellules vont induire la sécrétion d'une deuxième vague de cytokines néosynthétisées cette fois, appelées cytokines secondaires. Ce système d'induction de cytokines en cascade permet une réponse inflammatoire rapide et amplifiée.

Mis en forme : Justifié, Retrait : Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

1.3.1.1 Les cytokines primaires :

Mis en forme : Justifié

L'interleukine -1 est sous trois formes d'IL-1, l'IL-1 α , l'IL-1 β et l'IL-1ra (IL-1 receptor antagonist) se liant aux mêmes récepteurs. L'IL-1 α et l'IL-1 β sont sécrétées par de nombreux types cellulaires, la source majeure d'IL-1 α est les kératinocytes, alors que l'IL-1 β est essentiellement produite par les cellules de Langerhans. ~~Les KC stockent l'IL-1 α sous forme bio-active et produisent la pro-IL-1 β (31 kDa) sous forme~~

Mis en forme : Justifié, Retrait : Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

~~inactive. Mais l'enzyme nécessaire au clivage de la pro-IL-1 β la convertase ICE (IL-1 β converting enzyme), n'est pas synthétisée par les KC, uniquement par les CL, les mastocytes, les monocytes/macrophages et neutrophiles (19). Les CL produisent ainsi à la fois la pro-IL-1 β et la convertase nécessaire à la sécrétion d'IL-1 β bioactive.~~

Le tumor necrosis factor- α (TNF- α) existe sous deux formes, une forme soluble et une forme membranaire. Le TNF- α soluble est impliquée dans les réactions inflammatoires systémiques, alors que la forme membranaire est impliquée dans les réactions inflammatoires locales. Le TNF- α est stocké dans les mastocytes du derme (13) et lors d'un stimulus il est aussi produit par les kératinocytes, les cellules de Langerhens et d'autres types cellulaires (14,15). ~~En fonction de la nature du chimique, l'augmentation de l'expression du TNF- α par les KC peut être induite, soit par la voie de transduction dépendante de la protéine kinase C (PKC), soit par la stabilisation de l'ARNm du TNF- α (23). Comme l'IL-1 α , le TNF- α induit l'expression de cytokines secondaires exerçant ainsi des fonctions variées dans la génération de l'inflammation notamment dans l'infiltration des leucocytes.~~

1.3.1.2 Les cytokines secondaires et les chimiokines :

L'interleukine-6 est une cytokine pléiotrope, relarguée par presque toutes les cellules en réponse à un stimulus. Sa présence est ainsi un bon marqueur de l'inflammation. L'IL-6 est un important médiateur de l'inflammation et active la production des protéines de la phase aiguë. Elle agit sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes B et des lymphocytes T cytotoxiques dans la réponse immunitaire spécifique (16). Le dysfonctionnement de la production d'IL-6 pourrait contribuer aux maladies cutanées, en effet une augmentation de sa production a été détectée dans les peaux psoriatiques. (17).

Mis en forme : Justifié

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont produits par de nombreux types cellulaires et régulent la différenciation et la prolifération des cellules souches hématopoïétiques. Le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating-factor) est particulièrement impliqué dans les réactions inflammatoires. ~~C'est un facteur de croissance des neutrophiles, des éosinophiles et des macrophages, produit notamment par les KC en présence de l'IL-1 ou suite à l'application d'haptène ou d'irritant par exemple. Les récepteurs du GM-CSF ont été mis en évidence sur les macrophages, les CL et les CD. Le GM-CSF joue un rôle important dans l'immunité cutanée en maintenant la viabilité des CL lors de culture *in vitro*, en participant à la maturation et la migration des CL, et dans la croissance des autres cellules résidentes ou recrutées dans la peau.~~(26,27).

Les chimiokines sont des petites protéines sécrétées (6-14 kDa) qui régulent le trafic de différents leucocytes (lymphocyte T, polynucléaires), des cellules dendritiques et des monocytes en contrôlant leur adhésion aux cellules endothéliales, ainsi que leur migration transendothéliale et leur recrutement dans le tissu par chimiotactisme. ~~Une fois sécrétées, les chimiokines se lient à la matrice extracellulaire et aux protéoglycanes des membranes cellulaires, formant ainsi un gradient près du site de production. La combinaison des chimiokines produites dans un tissu en réponse à un agent pathogène contrôle la mise en place et l'orientation de la réponse immunitaire, en influant sur la quantité de cellules recrutées dans un tissu, mais aussi sur la nature de ces cellules recrutées en fonction des récepteurs qu'elles expriment~~ (28) . ~~Bien que leur principal rôle soit la régulation du trafic dans les tissus, elles disposent aussi de propriétés importantes dans l'activation et la différenciation des leucocytes~~(29). ~~L'effet des chimiokines sur les cellules cibles se fait via des récepteurs protéiques à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G. Il existe quatre types de récepteurs correspondant aux quatre familles de chimiokines. La spécificité~~

~~ligand/récepteur est complexe, car une chimiokine peut se lier à plusieurs récepteurs, et un récepteur peut reconnaître plusieurs chimiokines .(30).~~

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm

1.3.2 Les autres médiateurs pro-inflammatoires :

Mis en forme : Justifié

L'acide arachidonique est issu de phospholipides des membranes cellulaires sous l'action de la phospholipase A2. Il est libéré rapidement en réponse à des agressions par les chimiques ~~in vitro et in vivo~~ (18). Les métabolites de l'acide arachidonique appelés les éicosanoïdes, comme les prostaglandines, les leucotriènes et les thromboxanes, jouent un rôle important dans la réaction inflammatoire.

Les réactifs oxygénés (OH, O₂⁻, H₂O₂) appelés aussi radicaux libres oxygénés ou ROS (Reactive Oxygen Species) sont formés notamment par la chaîne de réactions des radicaux libres au niveau des mitochondries. La génération des ROS est induite par l'activation de plusieurs enzymes comme l'oxydase NADH, la cyclooxygénase, la lipooxygénase et la synthétase oxydative. La production excessive de ROS entraîne la peroxydation des lipides des membranes cellulaires, l'altération de protéines et de l'ADN entraînant la mort des cellules, et active la formation de médiateurs inflammatoires issus de l'acide arachidonique. L'irradiation aux rayons UV, l'IL-1 α ou le , TNF- α conduisent à la génération de forte concentration de ROS. A l'homéostasie, la peau possède une protection efficace grâce à des antioxydants endogènes (glutathion, tocophérol ou vitamine E, acide ascorbique ou vitamine C...) et des enzymes spécifiques. (19)

Le système du complément est constitué de plus d'une trentaine de protéines solubles et membranaires capables d'interagir entre elles et avec les membranes de certaines cellules. L'activation en cascade de ses différents composés est à l'origine d'activités biologiques essentielles : réaction inflammatoire, phagocytose de bactéries, neutralisation de ~~virus~~virus.

~~Les effets biologiques de l'acide arachidonique sont dus essentiellement à sa conversion en de nombreux composants actifs par différentes voies enzymatiques. La libération de ces médiateurs lipidiques varie en fonction du type cellulaire stimulé et nécessite souvent des interactions entre différents types cellulaires.~~

~~Un type cellulaire peut fournir le substrat qui sera métabolisé par un autre type cellul... L'activation du système du complément est rapide, localisée et peut s'effectuer par trois voies différentes : la voie classique, la voie alterne ou la voie des lectines. La voie classique génère notamment les anaphylatoxines C3a et C5a qui participent au recrutement des leucocytes au cours de l'inflammation.~~ (11.3.3)

Les cytokines anti-inflammatoires :

~~A l'origine, L'interleukine-10 esta été décrite comme une cytokine produite par les lymphocytes T de type Th2 (T helper) et inhibant le relargage de cytokines par les cellules Th1(32), mais il est actuellement clair que l'IL-10 est aussi produite~~ par d'autres cellules incluant les kératinocytes, les mastocytes et les monocytes. Lors de l'application cutanée de produits chimiques, l'IL-10 inhibe l'expression de nombreuses cytokines ~~proinflammatoires~~ pro inflammatoires et de chimiokines.

Le transforming growth factor- β (TGF- β) est sécrété par plusieurs types cellulaires activés, principalement par les plaquettes et les kératinocytes. Il est impliqué dans la croissance cellulaire et la différenciation de nombreuses cellules. Le TGF- β est un signal crucial impliqué dans la suppression des réactions inflammatoires.

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm, Droite : 0 cm,
Espace Avant : 0 pt, Après : 0 pt

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm, Droite : 0 cm,
Espace Avant : 0 pt, Après : 0 pt

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm

Mis en forme : Justifié

Chapitre II
La physiopathologie

Mis en forme : Justifié, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt, Ne pas ajuster l'espace entre le texte latin et asiatique, Ne pas ajuster l'espace entre le texte et les nombres asiatiques

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Justifié

Le système immunitaire cutané peut être activé par divers stimuli, telle une blessure, une exposition aux UV ou à des produits chimiques.

Les xéno biotiques sont des produits chimiques non protéiques pouvant être de deux types : irritants ou haptènes. Les irritants sont capables d'activer le système immunitaire inné cutané conduisant à une irritation cutanée qui peut évoluer en une maladie inflammatoire, la dermatite irritante de contact. Les haptènes sont, en plus d'être pourvu d'un pouvoir irritant, capable d'induire une réponse immunitaire adaptative via l'activation de lymphocytes spécifiques de l'haptène. Leur pouvoir irritant induit un signal de danger nécessaire à la phase de sensibilisation. Les

haptènes sont responsables de l'eczéma allergique de contact appelé aussi dermatite allergique de contact. On parle aussi de réactions d'hypersensibilité de type IV, ou d'hypersensibilité retardée de contact, ~~dont le terme est souvent utilisé dans le cas de modèles animaux *in vivo*~~. les haptènes ne sont pas reconnues directement par le système immunitaire, mais par leur propriété de liaison aux protéines ils sont capables de former des peptides hapténisés pouvant être présentés au système immunitaire et ainsi déclencher l'activation de lymphocytes T spécifiques.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions cutanées dans la dermatite de contact impliquent trois partenaires : l'antigène ou haptène, les cellules présentatrices d'antigène du groupe des cellules dendritiques et les lymphocytes T spécifiques 4.

La physiopathologie de la dermatite de contact passe ainsi par 3 phases :

- Phase de sensibilisation ou d'induction.
- Phase de révélation ou de déclenchement.
- Phase de régulation.

Mis en forme : Justifié, Avec puces + Niveau : 1 + Alignement : 0,63 cm + Tabulation après : 1,27 cm + Retrait : 1,27 cm

2.1 Les haptènes :

2.1.1 Les caractéristiques chimiques :

Les haptènes sont des produits chimiques hautement réactifs, qui en plus d'être plus ou moins irritants, sont capables de se lier de façon covalente ou non covalente avec certains acides aminés des protéines. Ces molécules sont des composés chimiques de faible poids moléculaire (inférieur à 1000 Da), capables de pénétrer à travers une peau saine (cf encadré 1). Leur faible poids moléculaire et leur liaison aux protéines sont indispensables pour induire une réponse immunitaire.

Mis en forme : Justifié

A l'exception des métaux, comme le nickel, qui établissent des liaisons faibles avec des acides aminés, la majorité des haptènes (2,4- dinitrofluorobenzène, 2,4-dinitrochlorofluorobenzène, Héxyl cynamaldéhyde ...) correspond à des molécules électrophiles qui interagissent de façon covalente avec des résidus nucléophiles de protéines cutanées. Cette réaction est sélective : une haptène se fixe sur un acide aminé particulier (dinitrofluorobenzène-lysine, nickel-histidine). Ces liaisons haptène/acide aminé sont suffisamment stables pour engendrer des modifications de la reconnaissance, antigénique des peptides du soi et induire ainsi une réponse contre les protéines hapténisées.

~~Les haptènes peuvent se lier aux protéines exogènes (sérum), endogènes ou directement aux peptides situés dans la poche des molécules du CMH I et CMH II à la surface des cellules.~~

Mis en forme : Justifié

Les haptènes capables d'induire une dermatite allergique de contact sont des molécules présentes dans l'environnement quotidien et professionnel : métaux, détergents, solvants, cosmétiques, plantes, textiles, goudron, médicaments... Les haptènes doivent parfois subir des transformations chimiques dans la peau pour véritablement acquérir leur propriété de liaison aux protéines.

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm

Mis en forme : Justifié

Encadré n°1

La pénétration de la barrière cutanée :

Pour qu'une substance soit irritante et/ou allergisante, elle doit tout d'abord pénétrer la barrière cutanée protégée par la couche cornée riche en protéines et en lipides.

Pour les chimiques hautement irritants dits corrosifs comme les acides et les alcalins forts ; le contact avec la surface de la peau est suffisant ; en effet, ils sont capables de dissoudre la couche cornée et d'entraîner la coagulation des protéines. Les autres chimiques doivent traverser la couche cornée pour exercer leurs propriétés toxiques ; en plus de facteurs intrinsèques de la peau (hydratation ; âge ; variabilité

~~anatomique ;métabolisme anatomique,pathologie....)~~

~~Plusieurs propriétés de chimie facilitent la pénétration de l'épiderme via la couche cornée ; sa force hydrophobicité ;l'absence de groupement chargés,son coefficient de partition son faible encombrement stérique et son faible poids moléculaire (<1000 Da);il est ainsi possible par des analyses de relation entre la structure et l'activité (SAR) de déterminer le potentiel toxique d'une substance ;ces paramètres na donnent cependant qu'une mesure indirecte de la quantité réelle qui atteint sa cible (épiderme ou derme selon l'action de chimique) qui dépend aussi de la dose appliquée.~~

Mis en forme : Justifié

2.1.2 Le métabolisme cutané :

Certaines haptènes ne sont pas capables d'interagir directement avec des protéines, ce sont des pro haptènes. Leur métabolisation par des enzymes cutanées, l'oxydation ou l'exposition aux rayons UV est nécessaire pour les transformer en métabolites réactifs (eugénol, paraphénylènediamine, cinnamaldéhyde...) (21). La cellule dispose de processus de détoxification permettant d'éliminer les métabolites réactifs, mais leur accumulation suite à une dose trop forte ou à un défaut dans leur élimination peut conduire à une cytotoxicité et à leur fixation en grand nombre sur des protéines cellulaires.

Par exemple la cinnamaldéhyde correspond à un métabolite issu de la réaction enzymatique de l'alcool cinnamique (chimique non haptène) par l'alcool déshydrogénase cellulaire (22.23). Ce métabolite réactif est ensuite détoxifié par l'aldéhyde déshydrogénase ou l'alcool déshydrogénase en acide cinnamique, un dérivé plus hydrophile qui est plus facilement éliminé, ou par sa conjugaison au glutathion (directement ou via la glutathion-S-transférase). Ainsi la rupture de l'équilibre entre l'activation et la détoxification de la cinnamaldéhyde peut entraîner l'accumulation de ce métabolite réactif dans la cellule, capable alors d'interagir avec des protéines.

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04
cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Mis en forme : Justifié

2.1.3 Le pouvoir sensibilisant et ses facteurs :

Les haptènes n'ont pas tous les mêmes capacités de sensibilisation. On distingue les haptènes dits forts voir extrêmes, capables d'induire une sensibilisation chez une majorité d'individus, ce sont des haptènes expérimentaux absents dans la vie quotidienne comme le dinitrofluorebenzène et l'oxazolone. Les haptènes dits modérés voire faibles n'affectent qu'une partie très restreinte de la population exposée, c'est le cas du nickel et de la paraphénylènediamine. Le pouvoir sensibilisant correspond à la dose nécessaire d'haptène pour induire une sensibilisation: plus une dose élevée est nécessaire pour sensibiliser l'individu, plus le pouvoir sensibilisant de l'haptène est faible (24). Il dépend de la nature du chimique qui influence la pénétration, la fixation de l'haptène sur des protéines et la toxicité responsable du déclenchement de l'inflammation cutanée. Cependant la dose à laquelle l'individu est exposé est aussi un facteur important dans la sensibilisation : à très faible dose, un haptène n'est pas allergisant mais au contraire peut induire une tolérance. La détermination du pouvoir sensibilisant ne reflète pas tout à fait la fréquence de dermatite allergique de contact rencontrée chez les individus (25). En effet, le nickel qui est un haptène faible, est la cause la plus fréquente de dermatite allergique de contact en Europe, du fait de la fréquence d'exposition dans la vie quotidienne. D'autres facteurs environnementaux sont également importants comme le stress (26), l'infection et des prédispositions génétiques qui favorisent la sensibilisation d'un individu à une haptène (27). Cependant la comparaison de pouvoirs sensibilisants de différentes haptènes a l'avantage de classer les produits chimiques potentiellement plus « réactifs »-. (Voir tableau ci –dessous : figure N° 2)

, et ceci grâce à des modèles de prédiction de pouvoir sensibilisant. **3.1.4. Les modèles**

Mis en forme : Justifié

de prédiction de pouvoir sensibilisant :

a- Les modèles *in vivo*

Pendant plusieurs décennies le cobaye a été l'animal de choix pour les études de prédiction du pouvoir sensibilisant cutané (40 ;41). Le plus utilisé est le Guinea Pig Maximisation Test (GPMT), qui consiste en 6 injections du chimique plus adjuvant par voie intra-dermique le premier jour du test, sur une dizaine de cobayes. Le 7ème jour un patch-occlusif est disposé pendant 48 heures sur les sites d'injections afin de sensibiliser les cobayes. Puis 2 semaines plus tard (jour 21), la révélation de la réaction est réalisée pendant 24 heures par un patch-occlusif, appliqué aussi en parallèle sur un groupe contrôle de cobayes non sensibilisés. Ensuite la réaction inflammatoire est évaluée 24 et 48 heures plus tard (42). L'injection par voie intra-dermique du chimique avec un adjuvant, ne reflète pas les conditions réelles de

~~contact avec un chimique. Et malgré l'élaboration de protocoles plus adaptés, la reproductibilité et l'interprétation des résultats sont contestées (43; 44).~~

~~Plusieurs stratégies ont été adoptées pour limiter ces défauts, mais le développement de nouvelles approches plus efficaces en fait un modèle de moins en moins utilisé.~~

~~La méthode du Local Lymph Node Assay (LLNA) est basée sur l'étude de la prolifération cellulaire de ganglions drainants dans le site d'application du chimique dans un modèle de souris(45; 46)~~

~~Cette approche définit un chimique comme sensibilisant lorsque la prolifération est supérieure ou égale à 3 fois celle du véhicule (utilisé pour diluer le chimique), pour la concentration testée.(47).~~

~~Cette méthode manque cependant de sensibilité pour détecter les chimiques les plus faiblement sensibilisants et donne également des faux positifs (48).~~

~~Elle présente l'avantage de diminuer le nombre d'animaux utilisés qui, de plus, sont sacrifiés avant de développer cliniquement la pathologie. Ce modèle a été validé par le Comité International de Coordination de la Validation des Méthodes Alternatives (ICCVAM) et est utilisé pour classer les haptènes en fonction de leur pouvoir sensibilisant(.49 ,50).. Cette classification corrèle avec les résultats obtenus chez l'homme qui permettent de confirmer l'absence d'activité sensibilisante d'une formule sous certaines conditions d'utilisation et d'exposition. Cependant ces tests chez l'homme ne permettent en aucun cas de déterminer le réel pouvoir sensibilisant du chimique. (51)~~

Chimique	Source	Pouvoir sensibilisant
Oxazolone	Chimie	Extrême
P,phénylènediamine	Cosmétique (colorant capillaire)	Extrême
2,4dinitrofluorobenzène	Chimie	Extrême

2,4 dinitrochlorobenzène	Chimie	Extrême
Glutaraldéhyde	Conservateur, antiseptique	Fort
Formaldéhyde	Cosmétique, textile	Fort
Aldéhyde cinnamique	Parfum, arôme	Fort
Eugénol	Cosmétique, antiseptique	Moyen
Aldéhyde héxylcinnamique	Cosmétique (parfum)	Moyen
Hydroxycitronnelal	Cosmétique (parfum)	Moyen
Linalool	Cosmétique (parfum)	Moyen
Citral	Parfum, arôme	Moyen
Propylparaben	Cosmétique	Fiable
Amoxicilline, ceftrimide	Médicament	Faible

Figure 2 : Classification des produits chimiques sensibilisants selon leur potentiel de sensibilisation chez l'homme (28)

Mis en forme : Justifié, Espace Avant : 0 pt, Après : 0 pt

~~b Les modèles *in vitro* :~~

Mis en forme : Justifié

~~Des modèles alternatifs se développent mais l'activation de la réponse immunitaire spécifique est difficile à reproduire *in vitro* puisqu'elle nécessite de nombreux acteurs cellulaires qui ne résident pas dans la peau.~~

~~Ils vont ainsi être centrés sur une étape précise de la réponse immunitaire. De nombreux modèles portent sur l'activation de la CD, impliquée dans la capture et la présentation de l'haptène en tant qu'antigène, ou sur l'activation des LT qui génèrent la réponse spécifique(53).~~

~~Par exemple, des études montrent la sécrétion d'IL 1 β par les CL en présence d'allergènes et non en présence d'irritants. (54; 54). Une méthode consiste à générer des CL à partir de sang humain et de suivre l'expression d'IL 1 β en présence du chimique dans la culture cellulaire(56). Mais les chimiques ne sont pas toujours solubles et les résultats restent encore peu sensibles, sûrement à cause de la réduction de ces modèles à un type cellulaire dans une réponse inflammatoire qui compte de~~

~~nombreux acteurs différents qui coopèrent. Une autre stratégie consiste à déterminer plusieurs marqueurs spécifiques de l'activation de la sensibilisation. Ainsi les micropuces à ADN se développent dans ce domaine et permettent par exemple de visualiser l'effet d'un haptène sur l'expression de plusieurs milliers de gènes de CD générées à partir de sang humain.~~

~~e Les modèles *in silico* :~~

~~La méthode de relation structure activité (SAR) permet de déterminer le pouvoir sensibilisant d'un chimique à partir de l'index relatif d'alkylation (RAI) basé sur l'hydrophobicité, les propriétés électrophiles et la dose. L'approche QSAR plus empirique permet aussi à partir du modèle *in vivo* de cobayes (GPMT) de déterminer un risque de pouvoir sensibilisant. Cependant cette étude reste restreinte à certains types de chimiques et ne prend pas en compte leurs propriétés physicochimiques. Par contre, les données du LLNA ont permis de relancer le QSAR avec comme pour les irritants, le système d'expertise DE~~

~~2.2 Schéma général de la physiopathologie de la dermatite allergique de contact :~~

~~2.2.1 Les modèles d'étude :~~

~~2.2.1.1 Les modèles d'étude *in vitro* :~~

~~Les modèles d'étude *in vitro* de la dermatite allergique de contact portent principalement sur la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires et sur l'étude d'un type. Par exemple pour l'étude de la DIC, des lignées cellulaires de KC, murines ou humaines, sont mis en culture en présence du chimique d'intérêt, et l'effet des chimiques est ensuite détecté par la mesure de la sécrétion de cytokines par RT-PCR ou dosage ELISA (57; 58).~~

~~Plus récemment la mise au point de modèles de peaux reconstituées est aussi utilisée dans ce type d'étude(59; 60)~~

Mis en forme : Justifié, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Police : 14 pt

Mis en forme : Police : 14 pt

Mis en forme : Police : 14 pt

~~.- Certaines équipes utilisent des modèles *ex vivo* plus proches de la réalité, en réalisant des cultures de KC ou de fibroblastes à partir de prélèvements de peau humaine (61) ou en cultivant l'explant de peau entier en présence du chimique, afin d'étudier la migration des CD et des CL qui vont ainsi se retrouver dans le milieu de culture (62).~~

Mis en forme : Police :14 pt

Mis en forme : Police :14 pt

~~.- Pour la DAC en particulier, les modèles *in vitro* sont utilisés pour étudier un type Cellulaire défini comme les lymphocytes T, les cellules dendritiques ou les cellules de Langerhans souvent générées à partir de monocytes différenciés *in vitro*. L'analyse porte sur la sécrétion de cytokines, et l'activation lymphocytaire induite par les CD présents en culture.~~

Mis en forme : Justifié, Retrait : Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Cependant, ces modèles *in vitro* restent limités par rapport à la complexité des interactions des différents types cellulaires mises en jeu dans la peau et les ganglions.

Mis en forme : Justifié

2.2.1.2. Les modèles d'étude *in vivo* :

La souris est le modèle le plus utilisé dans l'étude de la dermatite allergique de contact. Pour l'étude de celle - ci, le protocole classique est l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. (29)

Mis en forme : Justifié, Retrait : Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt, Non Italique

Mis en forme : Police :14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, 14 pt





Mis en forme : Police : (Par défaut) Times New Roman, Gras

~~L'animal est sensibilisé par une ou plusieurs doses d'haptène, souvent sur la face ventrale préalablement rasée. Puis 5 à 7 jours plus tard, l'élicitation de la réponse, appelée aussi « challenge », s'effectue à une dose non irritante du même haptène sur une oreille de souris sensibilisée ; et sur l'autre oreille contrôle, seul le véhicule dans lequel le chimique a été dilué est appliqué. Des souris contrôles non sensibilisées reçoivent une seule application de l'haptène sur l'oreille, ce qui permet d'évaluer le pouvoir irritant de l'haptène. Différentes voies de sensibilisation sont possibles afin d'étudier en particulier le rôle des CD et des LT.~~

~~L'inflammation (oedème) de l'oreille est mesurée par le MEST (Mouse Ear Swelling Test). L'analyse de l'étude porte ainsi principalement sur l'oreille qui est utilisée comme site d'application du chimique et permet de suivre l'inflammation en mesurant l'épaisseur de~~

L'oreille mais aussi pour en extraire facilement l'ARNm afin d'étudier l'expression de cytokines, visualiser les cellules résidentes et recrutées par immunohistochimie ou cytométrie en flux. La réponse immunitaire correspondante est facilement accessible grâce à l'étude des cellules présentes dans les ganglions drainants et la rate. Cependant ce modèle permet de suivre uniquement la réponse spécifique. Un autre modèle a été récemment développé au sein du laboratoire, le PACS (Primary Allergic Contact Sensitivity). Ce test permet de suivre, sur le même site, l'irritation cutanée et l'HSRC. Dans ce modèle, les souris reçoivent une seule application de l'haptène sur l'oreille.

Les heures suivant l'application, les souris développent une réaction inflammation non spécifique, dépendante de la dose utilisée. L'inflammation diminue dans les jours suivants, puis 5 à 6 jours plus tard, l'inflammation spécifique se développe sur le même site, ceci grâce à la persistance de l'haptène pendant plusieurs jour au site d'application cutané

Modèle d'étude	Type d'immunisation		Protocole	Avantages
HSRC classique mesurée par le MEST (Mouse Ear Swelling Test)	Sensibilisation cutanée		Sensibilisation sur le ventre puis élicitation sur l'oreille 5 jours plus tard	Etude de la réponse spécifique sur l'oreille et au niveau cellulaire dans les ganglions drainants
	Injection de BMDC hapténisées		Immunisation par injection de BMDC hapténisées en sous-cutanée, puis élicitation sur l'oreille 5 jours après	Etude du rôle des CD injectées dans le développement de la réponse spécifique
	Transfert de LT spécifiques		Injection en intraveineux de lymphocytes issus de souris sensibilisées puis élicitation sur l'oreille 24 heures après	Etude du rôle des lymphocytes injectés dans le développement de la réponse spécifique
PACS Primary Allergic Contact Sensitivity	Sensibilisation cutanée		Une seule application de l'haptène sur l'oreille	Etude des réponses innée et spécifique sur l'oreille et au niveau cellulaire dans les ganglions drainants

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras

Figure 4 : les différents modèles d'études de l'HSRC chez la souris

BMDC :Bone marrow derived dendritic cells.

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras, Français (France)

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

2.2.2 L'activation de l'immunité spécifique par les haptènes :

2.2.2.1 L'induction de la phase de sensibilisation (30. 31. 32. 33.34) :

Cette phase survient lors du premier contact de la peau avec la substance allergénique, elle dure 10 à 15 jours, et aboutit à la formation de lymphocytes T à mémoire spécifique de l'allergène mais n'entraîne aucune lésion clinique.

La phase de sensibilisation se décompose en plusieurs étapes :

-Formation de l'allergène :

L'allergène de contact est le plus souvent un antigène non complet appelé haptène. Cette molécule de faible poids moléculaire est très réactive chimiquement et doit se lier à une protéine porteuse épidermique pour devenir immunogène, à l'exception notable des métaux, l'interaction haptène -protéine correspond le plus souvent à une liaison covalente. Certains haptènes pénètrent l'épiderme sous la forme d'un pro-haptène et doivent subir une transformation chimique selon un mécanisme enzymatique ou physique (rayons ultraviolets pour les photo - allergènes) avant de devenir réactifs.

-Prise en charge de l'antigène par les cellules dendritiques :

Le complexe haptène -protéine est ensuite internalisé par les cellules dendritiques de l'épiderme, les cellules de Langerhans, qui vont l'apprêter et réexprimer à leurs surface de petits fragments peptidiques porteurs de l'haptène associés à des molécules du complexe majeur de l'histocompatibilité. Pour les haptènes ayant interagi avec des protéines extra cellulaires ou membranaires le complexe haptène peptide sera présenté par les molécules du complexe majeur de l'histocompatibilité de classe II, et pour ceux ayant interagi avec des protéines intracellulaires, le complexe sera présenté par les molécules du complexe classe I. Dans le même temps, les cellules de Langerhans vont quitter l'épiderme et migrer par les lymphatiques afférents jusqu'aux ganglions lymphatiques régionaux. Cette migration s'accompagne d'une diminution des capacités des cellules de Langerhans à internaliser et à apprêter les antigènes mais d'une augmentation de leur aptitude à présenter efficacement les antigènes aux

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04
cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme ...

Mis en forme ...

lymphocytes. La migration des cellules de Langerhans hors de l'épiderme serait initiée par la production de différentes cytokines (IL-1 β , TNF- α) par les cellules de Langerhans et les kératinocytes sous l'effet de l'haptène.

Formation de lymphocytes T à mémoire et tropisme cutané :

Dans le para cortex des ganglions lymphatiques régionaux, la cellule de Langerhans que l'on appelle alors cellule interdigitante présente les peptides hapténisés associés à des molécules du complexe majeur de l'histocompatibilité de classe I et II à des lymphocytes T naifs respectivement CD 8 + et CD 4+ . Ceux de ces lymphocytes qui expriment un récepteur T qui a une certaine affinité pour la molécule du complexe majeur de l'histocompatibilité et le peptide hapténisé sont activés et subissent une expansion clonale qui donne naissance à une population de lymphocytes T à mémoire spécifiques de l'allergène. Ces mêmes cellules vont de plus exprimer l'antigène CLA (cutaneous lymphocyte associated antigen). Les lymphocytes T à mémoire quittent alors le ganglion et regagnent le courant circulatoire au travers des vaisseaux lymphatiques efférents et du canal thoracique. La molécule CLA est une adhésine qui leur permettra, en interagissant avec son ligand, la selectine exprimée par les veinules post-capillaires du derme, de migrer préférentiellement dans la peau et donc d'exercer une surveillance plus spécifique de cet organe. ~~correspond à la migration des CD jusqu'au ganglion et à la présentation aux LT par les CD de l'antigène qui est une protéine hapténisée que l'on nommera allergène. Les LT sont incapables de reconnaître un antigène sous forme native et entière, sans présentation du peptide sur les molécules du CMH. La présentation de l'antigène à un LT par une CD dépend de sa capacité à capter cet antigène et à l'apprêter sur les molécules du CMH. Les CD cutanées sont dites « immatures » car elles ne sont pas capables d'activer des LT naifs, mais elles possèdent des propriétés de capture et d'apprêtement de l'antigène.~~

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, Gras

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

a La capture et l'apprêtement de l'allergène :

La capture de l'allergène :

~~Les CD peuvent internaliser les antigènes par trois mécanismes différents : la macropinocytose, la phagoocytose et l'endocytose via des récepteurs membranaires. La macropinocytose est la capacité des CD immatures à absorber une grande quantité de fluide extracellulaire de façon constitutive. Ce mécanisme dépendant de l'actine repose sur la formation de replis invaginés de la membrane plasmique qui fusionnent pour former de larges vésicules de 0,5 à 3 μ m. La phagoocytose et l'endocytose via des récepteurs membranaires. La macropinocytose est la capacité des CD immatures à absorber une grande quantité de fluide extracellulaire de façon constitutive. Ce mécanisme d' Enfin un autre mode de capture plus sélectif est l'endocytose dépendante de récepteurs membranaires.~~

L'apprêtement de l'allergène :

~~Les allergènes internalisés et présents dans la cellule sont ensuite traités par les systèmes enzymatiques des CD. Une partie des allergènes capturés peuvent également être dirigés vers des compartiments où ils ne sont pas digérés, ce qui permet leur présentation aux LB. (66).~~

~~Les fragments peptidiques obtenus sont associés aux molécules du CMH I et du CMH II et pourront être ainsi présentés aux LT CD8⁺ et CD4⁺ respectivement.~~

~~Classiquement, les protéines présentes au niveau du cytosol empruntent la voie de présentation du CMH I, alors que les protéines pénétrant par endocytose ou phagoocytose rejoignent la voie de présentation du CMH II. Ainsi, selon la présence ou non de l'haptène dans le cytosol, la présentation antigénique se fera selon l'une ou~~

Mis en forme : Police :14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt, Non Italique

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

~~l'autre des deux voies de présentation . Cependant il est aujourd'hui admis que ce modèle est trop restrictif.~~

~~b La migration et la maturation des CD cutanées,~~

~~La migration et la maturation de CD semblent étroitement liées. Des cytokines comme le TNF α migration et la maturation de CD semblent étroitement liées. Des cytokines comme le TNF α ion du CMH I,~~

~~-La migration des CD-~~

~~La migration des CD cutanées vers les ganglions drainants est essentielle à l'établissement de la phase de sensibilisation. En effet lorsque le drainage lymphatique est altéré, l'HSRC ne peut se développer. Des études de migration des CD suite à l'application d'un haptène naturellement fluorescent, le FITC (isothiocyanate fluoresceine), montrent que 24 à 48 heures après, des CD fluorescentes sont observées dans les ganglions drainant(69).. Des greffes de peau ont permis de confirmer l'origine cutanée de ces CD(70).. Les CD cutanées migrent de façon continue à un taux basal relativement faible, mais qui augmente lors d'un signal inflammatoire(71). Ce processus de migration résulte de plusieurs facteurs, dont la production de cytokines inflammatoires par les cellules de langerhans et les kératinocytes sous l'effet de l'haptène.~~

~~La présence de CD ayant acquis l'haptène au niveau de la peau est détectée dans les ganglions lymphatiques dès 12 heures après application de l'haptène. Les CD dermiques migrent plus rapidement vers les ganglions drainants que les CL de l'épiderme, respectivement un à deux jours et quatre jours après l'application~~

~~de l'haptène , suggérant un rôle important des CD dermiques dans la sensibilisation. Mais jusqu'à récemment, les CL ont été considérées comme les seules CD cutanées nécessaires et suffisantes pour induire la sensibilisation.~~

Mis en forme : Police :14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04 cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

~~Deux populations de CD résidant dans la peau sont susceptibles d'être impliquées dans la migration des CD : les CL dans l'épiderme et les CD dermiques . Toutes deux sont des CD immatures capables de capturer et de migrer aux ganglions drainants pour présenter l'haptène en tant qu'antigène aux LT. Cependant les CL ont pendant longtemps été considérées comme les seules CD responsables de l'induction de la phase de sensibilisation. En effet, suite à l'application topique d'un haptène, plus de 40% des CL deviennent activées et quittent l'épiderme. Et des études d'HSRC sur des souris déficientes en CL par traitements aux rayons UV montrent l'absence de sensibilisation , confirmées par d'autres travaux étudiant la migration jusqu'aux ganglions drainants des CL qui initient la réponse immunitaire.~~

Mis en forme : Justifié

~~*La maturation des CD :*~~

~~Lors de leur maturation, les CD perdent leur capacité à capturer les antigènes, mais augmentent leur capacité à les présenter. Le terme de maturation recouvre un ensemble de modifications morphologiques, phénotypiques et fonctionnelles qui confère aux CD la capacité d'activer efficacement les LT. Ces phénomènes ont pu être largement étudiés *in vitro*, mais leur validation *in vivo* n'est pas encore définitive. La maturation est induite par différents signaux de danger, notamment des produits issus d'agents pathogènes, des cytokines pro inflammatoires, TNF α et l'IL 1β (72).~~

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

~~*e Les LT spécifiques de l'haptène :*~~

~~De ce dialogue CD/LT dans le ganglion, résulte l'activation des LT naïfs CD4⁺ et~~

Mis en forme : Police :14 pt

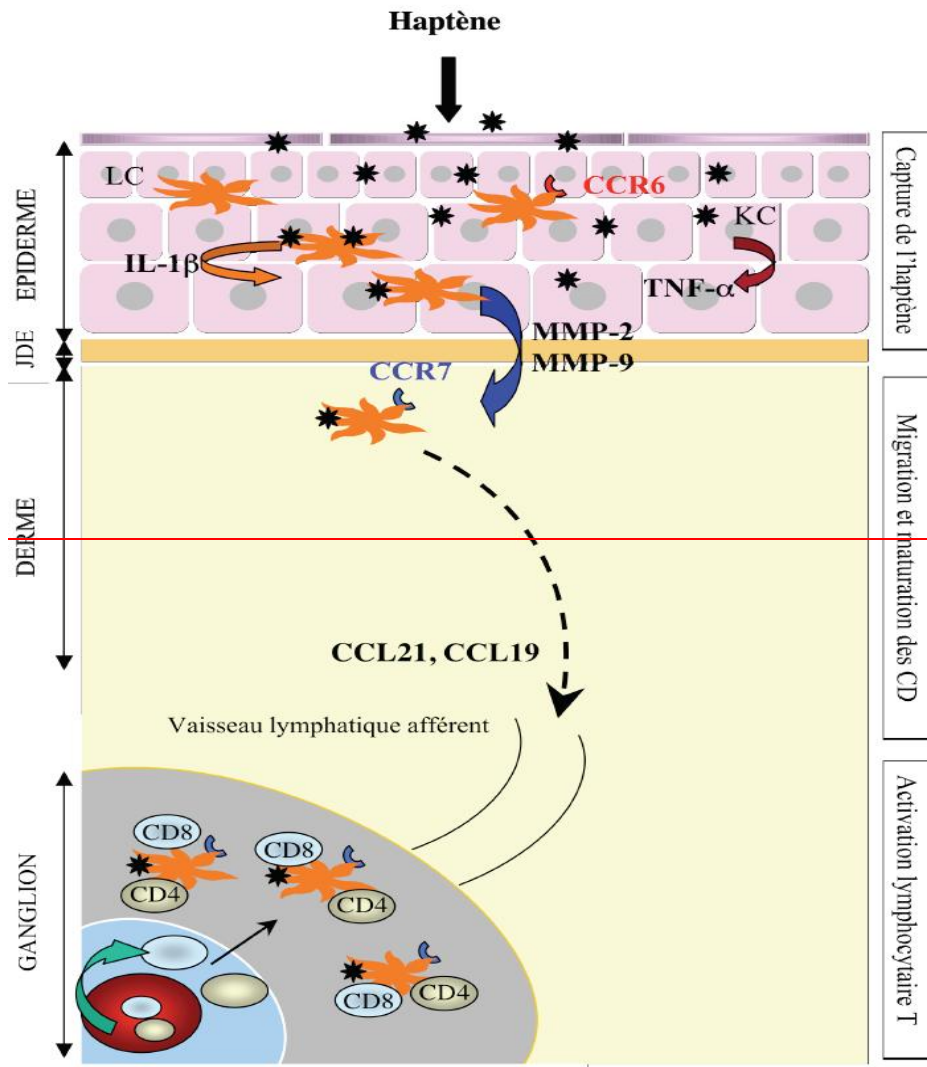
Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

~~CD8⁺ quelques jours après l'application de l'haptène sur la peau. A ce moment les LT vont acquérir des capacités de prolifération et leurs fonctions effectrices.~~

~~*La recirculation en périphérie des LT activés :*~~

~~Une fois activés, les LT vont quitter des ganglions lymphatiques via les canaux~~

efférents et rejoindre le canal thoracique puis la circulation sanguine, pour migrer vers les tissus périphériques et en particulier vers la peau. La phase de sensibilisation conduit, via le rôle essentiel des CD, à l'établissement de populations de LT spécifiques de l'haptène qui seront massivement recrutées lors d'un contact ultérieur avec la même haptène(73;74)



Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Figure 5 : schéma de la phase de sensibilisation de la dermatite allergique de contact.

2.2.2.2 La phase d'élicitation ou de révélation :

La phase d'élicitation constitue l'expression clinique de l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Lorsque le délai

nécessaire à la différenciation et l'expansion des populations spécifiques des lymphocytes T est écoulé (10 à 15 jours chez l'homme), la persistance de l'haptène ou tout nouveau contact avec le même haptène va entraîner l'apparition d'un infiltrat inflammatoire au site d'application. La réponse optimale est atteinte en 72 heures chez l'homme.

A- La génération de l'inflammation non spécifique :

L'haptène induit la libération de cytokines et de molécules pro-inflammatoires par les cellules de Langerhans et les kératinocytes qu'il active. En réponse à celles-ci, les cellules endothéliales des vésicules post-capillaires du derme expriment à leur surface des molécules d'adhérence, qui, en interagissant avec leurs ligands respectifs exprimés par des lymphocytes T mémoire, vont conduire au recrutement de ces leucocytes dans le derme puis dans l'épiderme. Seule une très faible fraction de ces lymphocytes T mémoire sont spécifiques de l'haptène.

B - La génération de l'inflammation spécifique :

La présentation de l'haptène aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques présents dans l'infiltrat entraîne leur activation. Une fois arrivés, les lymphocytes T produisent des cytokines de type Th1 comme l'IL-1 et le TNF α qui vont favoriser la réaction inflammatoire. Dans certains cas le manque de sélectivité de l'interaction entre le peptide hapténisé présenté par la molécule du complexe majeur de

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt, Gras

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt, Gras

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme

l'histocompatibilité et le récepteur T va conduire à l'activation de lymphocyte T mémoire spécifiques d'un autre allergène de structure voisine, c'est le phénomène d'allergie croisée qui conduit parfois à recommander l'éviction d'un groupe de molécules.

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0 cm

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt, Gras

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié

Mis en forme : Police :Italique

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm, Droite : 0,04
cm, Espace Avant : 6 pt, Après : 6 pt

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman

Mis en forme : Police :(Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

Mis en forme

Mis en forme

Mis en forme

Mis en forme

Mis en forme

Mis en forme

Mis en forme

C - Amplification de la réaction inflammatoire :

En réponse aux cytokines produites par les lymphocytes T spécifiques et à l'activation en cascade d'autres systèmes de médiateurs pro-inflammatoires, on observe une augmentation de la perméabilité vasculaire, un œdème dermique et épidermique ainsi qu'un recrutement non spécifique de polynucléaires neutrophiles, basophiles et de monocytes.

2.2.2.3 La régulation de l'inflammation :

L'infiltrat des lymphocytes T CD8+, qui atteint son maximum vers 24 heures, est suivi d'une arrivée massive de cellules CD4+ de type Th2 contenant les lymphocytes T régulateurs entre 24 et 36 heures (33).

Si le rôle des lymphocytes T CD4+ dans la régulation de l'intensité et de la durée de l'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire

~~semble~~Semble évident, la nature précise de cette (ces) sous-population(s) CD4+ n'est pas clairement définie. Trois sous-populations de lymphocytes T CD4+ régulateurs, l'une non spécifique d'haptène (lymphocytes T CD4+ CD25+) (35), les deux autres spécifiques (lymphocytes T Th2 et Tr1), ont plus particulièrement été étudiées dans l'eczéma. Elles sont toutes les trois capables de synthétiser en grande quantité des cytokines immunosuppressives (IL-10 ou TGF- α). Une synergie entre les différentes sous-populations de lymphocytes T CD4+ est envisageable, de même qu'une interaction avec d'autres types cellulaires.

Ainsi, le système immunitaire a la capacité intrinsèque de réguler la réponse lymphocytaire.

Mis en forme : Police : (Par défaut)
Times New Roman, 14 pt

T aux haptènes dont les pathologies se développent seulement dans le cadre d'une rupture de l'équilibre entre les réponses effectrices et régulatrices.

Mis en forme : Justifié, Retrait :
Première ligne : 0,95 cm

~~Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de l'inflammation cutanée supportent l'hypothèse selon laquelle l'activation des LT spécifiques d'antigène, à l'origine des eczémas allergiques, dépend d'événement précoces qui impliquent l'activation de l'immunité cutanée innée, responsable des eczémas irritants. Cette dernière est ainsi capable d'influencer l'induction de la réponse adaptative notamment via la sécrétion de cytokines favorisant la migration des CD de la peau jusqu'aux ganglions drainants. Le développement de l'eczéma allergique de contact semble donc dépendre très fortement des propriétés irritantes de l'haptène qui pourrait impliquer la voie des TLR.~~

Mis en forme : Police : 14 pt

Mis en forme : Justifié

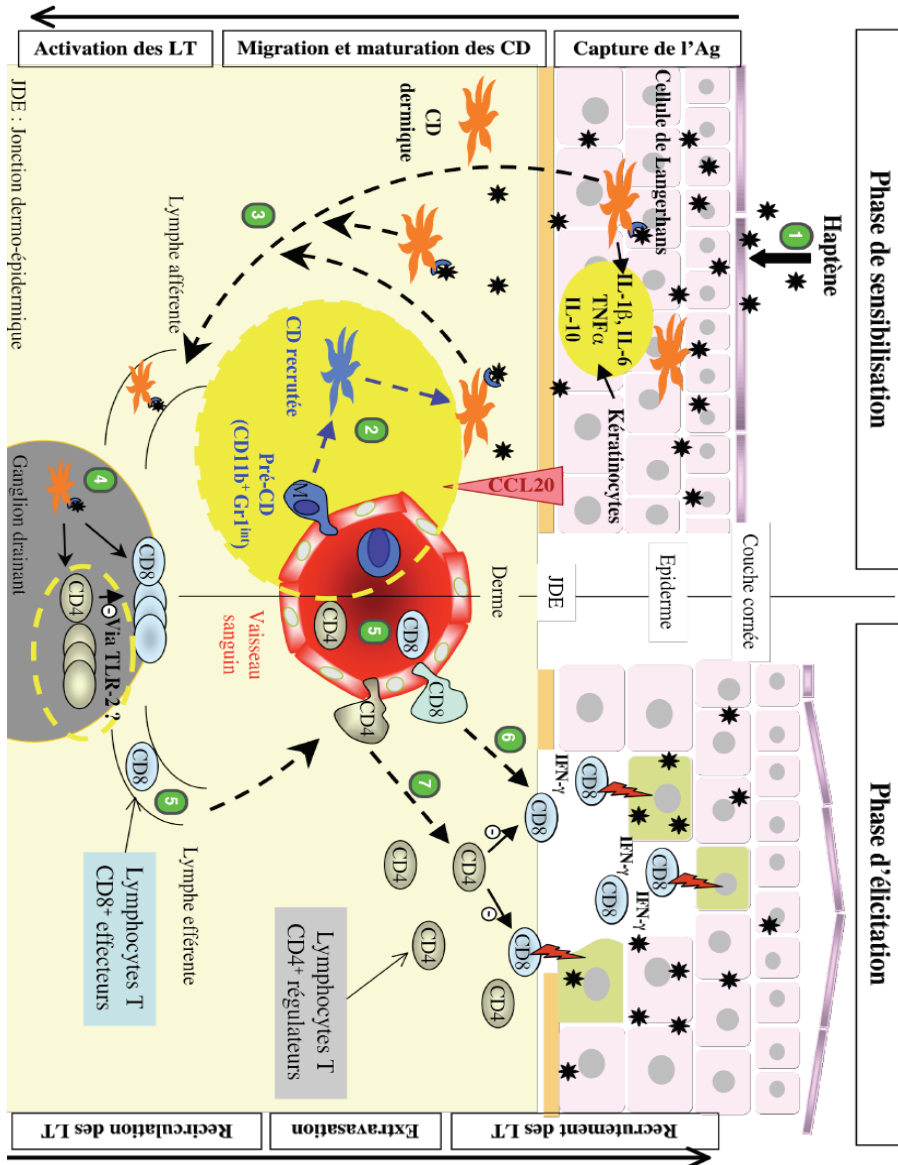


Figure 3 : Les différentes étapes de la dermatite allergique de contact

Chapitre III
Le diagnostic de la dermatite allergique
de contact

Le diagnostic d'une dermatite allergique de contact comprend trois volets :

- Une inspection des symptômes cliniques et la localisation des lésions ;
- Un interrogatoire poussé (l'anamnèse) en détaillant la nature de tous les produits utilisés.
- Et la performance des tests épicutanés. (36)

3.1 Diagnostic clinique :

L'aspect clinique de la dermatite allergique de contact varie considérablement suivant sa chronologie et suivant la topographie.

Au départ, il s'agit d'un eczéma aigu associant un érythème, des papules et des vésicules. Le prurit est souvent considérable. Les lésions sont classiquement mal délimitées et émiettées en bordure. Sur un fond érythémateux se développent de nombreuses vésicules plus ou moins translucides, laissant sourdre un suintement qui fera rapidement place à des croûtelles.

La variété « sèche » de la dermatite allergique de contact ou l'eczéma chronique peut apparaître d'emblée ou faire suite à un épisode aigu. Les lésions sont érythémateuses, légèrement squameuses, toujours mal délimitées et très prurigineuses. La desquamation est variable. Il peut exister quelques crevasses. Cet eczéma sec peut lui-même évoluer vers un véritable eczéma lichénifié très prurigineux. Le grattage peut jouer un rôle quant à la pérennisation des lésions. La peau est épaissie, violacée et parcourue de stries kératosiques formant un quadrillage. (37)

- **Eczéma aigu :**

L'eczéma aigu est d'apparition habituellement soudaine, 24 à 48 heures après le contact ou plusieurs jours s'il s'agit du premier contact. **Il** est en général prurigineux et se caractérise par des placards érythémateux, souvent infiltrés, oedémateux, à bords émiettés et mal délimités. **Sur** ce socle érythémateux, apparaissent des vésicules claires de la taille d'une tête d'allumette qui sont soit nettement isolées les unes des

autres, soit rapprochées confluent en petites bulles, c'est l'eczéma vésiculo- bulleux. Parfois l'eczéma vésiculeux ou vésiculo-bulleux évolue vers l'assèchement progressif sans apparition de suintement. D'autres fois, les vésicules se rompent et laissent sourdre une sérosité transparente ou légèrement jaunâtre. Cette surface suintante est en réalité criblée de petites exulcérations appelées puits de Devergie par lesquelles s'écoule la sérosité. L'assèchement progressif de l'eczéma forme des croûtes qui desquameront secondairement permettant l'élimination de l'épiderme lésé et l'évolution vers la guérison. (38)

- **Eczéma chronique :**

L'eczéma chronique est un « eczéma sec » pouvant succéder à un eczéma aigu ou se manifester d'emblée sous cette forme. Il est formé de placards érythémateux squameux mal délimités. Souvent prurigineux, il réalise un épaissement cutané lié aux nappes d'eczéma sec qui sont parcourues par des stries de grattage. (39)

- **Eczéma lichénifié :**

Il s'agit en général d'un eczéma ancien, vivement prurigineux. Le tableau clinique est caractérisé par des placards assez bien circonscrits, avec une peau épaisse, infiltrée et sillonnée par un quadrillage en mosaïque. Sur ce fond de lichénification apparaissent parfois des vésicules qui correspondent à des poussées de l'eczéma. (40)

- **Formes symptomatiques :**

- Eczéma bulleux : il se caractérise plus fréquemment aux jambes et aux extrémités où les vésicules spongiotiques confluent, puis se rompent du fait de la résistance mécanique du stratum corneum.

- Eczéma papulovésiculeux : les lésions vésiculeuses sont isolées, dispersées, très prurigineuses, elles ont la particularité de confluer en médaillons suintants réalisant l'aspect de l'eczéma nummulaire.

- Eczéma généralisé ou erythrodermique : la peau est universellement rouge et prurigineuse, accompagnée de signes généraux cliniques ou biologique (trouble de la thermorégulation, troubles circulatoires, métaboliques ou psychiques.)

- Eczéma érysiploïdes : il a un aspect oedémateux très inflammatoire, c'est la forme que revêt souvent l'eczéma de la face et des organes génitaux externes.

- Eczéma surinfectée : le suintement devient louche puis purulent et les placards d'eczéma se recouvrent de croûtes épaisses jaunâtres. Il peut s'accompagner d'adénopathies douloureuses et parfois de poussées fébriles.

- Eczéma dysidrosique : la dysidrose se caractérise par une poussées en général d'un prurit féroce. Par définition ces vésicules se développent dans l'épiderme palmoplantaire, sur un fond érythémateux ou érythémasquameux. L'évolution des vésicules est variable d'un cas à l'autre. Parfois les vésicules peuvent rester très discrètes et se dessécher rapidement. Dans d'autres cas, les vésicules de départ confluent et prennent l'aspect de bulles souvent multiloculées, qui éclatent et s'érodent en provoquant un suintement. Dans certains cas, les vésicules sont hémorragiques, ou se transforment en de véritables pustules (microbiennes par accumulation de polynucléaires neutrophiles ou microbiennes, par infection staphylococcique) (41)

- **Formes topographiques :**

- **Visage** : les eczémas de contact sont fréquents et sont souvent Florides (eczéma vésiculo-suintant). Le visage est fort exposé aux allergènes les plus divers, que ce soit par contact direct (cosmétiques au sens large) ou par l'intermédiaire des mains (allergène manu porté). L'allergène peut encore être aéroporté ou il peut s'agir de photo allergie. C'est aussi une localisation typique pour l'eczéma par procuration. Au niveau du visage, l'intensité des lésions est variable. Il peut s'agir de lésions très

minimes localisées aux zones les plus sensibles : paupières, joues, ou encore la dermatose peut s'étendre à tout le visage.

- **Paupières** : les lésions peuvent se limiter au rebord ciliaire ou bien s'étendre aux quatre paupières et aux zones périorbitaires. L'œdème est au premier plan du tableau. L'atteinte simultanée de la conjonctive et de la paupière traduit souvent le rôle d'un allergène appliqué dans l'œil, tandis que l'atteinte isolée de la paupière s'explique par l'application de substances allergisantes par le tégument.

- **Les lèvres** : la chéilite allergique de contact est une lésion sèche, érythématosquameuse, parfois crevassée et surinfectée. L'affection est prurigineuse ou se manifeste par des douleurs plus ou moins cuisantes.

- **Cuir chevelu** : l'eczéma est en général sec, érythématosquameux, vivement prurigineux. Le plus souvent les lésions s'étendent au voisinage : oreilles, nuque visage.

- **Mains** : l'eczéma des mains est, par excellence professionnel, un eczéma aéroporté peut aussi s'envisager, de même qu'une photo allergie. Une analyse précise de la localisation de l'atteinte est très utile : la face palmaire est généralement atteinte plus tardivement que la face dorsale étant donné sa relative résistance à la pénétration des allergènes. L'atteinte palmaire fait souvent suspecter une atopie ou une dermatite d'irritation de type orthoergique. L'atteinte du bord des mains est en faveur d'une dysidrose. Une hyperkératose des mains peut correspondre à un eczéma chronique mais aussi à une forme de psoriasis, voire à une mycose.

- **Pieds** : la dermatite de contact atteint plus souvent le dos que la plante, s'il est chronique il s'accompagne d'une atteinte des ongles. (42.43.44)

3.2 Diagnostic différentiel :

3.2.1 Dermite d'irritation :

La dermatite d'irritation (ou dermatite d'irritation), encore nommée dermatite traumatique, dermatite d'usure, dermatite des ménagères ou anciennement dermatite orthoergique, est la cause la plus fréquente des dermatites des mains. Les lésions apparaissent dans les heures suivant le contact. Elles sont érythémateuses, kératosiques et fissuraires, plus douloureuses que prurigineuses. Elles restent confinées à la zone de ce contact, ne disséminent jamais, et cèdent après la suppression des facteurs irritants.

Elle reste le principal problème de diagnostic différentiel, elle est quatre fois plus fréquente que la dermatite de contact.

Elle correspond à des lésions provoquées directement par les effets physico-chimiques de la substance en cause, sans qu'il y ait une réaction immunologique mise en jeu. Les lésions apparaissent dans les premières heures qui suivent le premier contact avec le produit responsable et sont strictement limitées à la zone d'application sans tendance à la généralisation. L'aspect est souvent celui d'un placard érythémato-squameux ou kératosique, parfois recouvert de vésicules ou de pustules. La sensation est plus cuisante que prurigineuse. La répétition de l'agression conduit à une dermatite d'usure avec un aspect rugueux, crevassé et un effacement des dermatoglyphes, tandis que la cessation du contact irritant entraîne une guérison progressive.

Les tests épicutanés sont négatifs. L'histologie montre avant tout des signes d'altération caustique du derme : une nécrose kératinocytaire et une inflammation plus discrète. Cette altération de la barrière cutanée peut favoriser la pénétration des allergènes d'où la complication secondaire de la dermatite d'irritation par une véritable dermatite de contact. (45)



Figure 4: Dermites des mains par des irritants (46)

On distingue entre la dermatite allergique de contact et la dermatite d'irritation par l'aspect clinique, et ensuite la topographie et l'histologie et enfin par les sujets exposés. (Voir le tableau ci-dessous : figure N° 5)

	<i>Eczéma de contact</i>	<i>Dermite d'irritation</i>
<i>Tableau clinique</i>	<i>Plaques érythémato-oedémateuses microvésiculeuse croûteuse à bords émiettés</i>	<i>Plaques érythémateuses parfois bulleuses voire ulcérée ; bien limitées.</i>
<i>Topographie</i>	<i>Peut déborder la zone de contact avec l'allergène</i>	<i>Limitée à la zone de contact</i>
<i>Symptomatologie</i>	<i>Prurit</i>	<i>Brûlures ou cuisson</i>
<i>Population exposée</i>	<i>Atteint uniquement les sujets sensibilisés</i>	<i>Atteint tous les individus exposés</i>
<i>Tests épicutanés</i>	<i>Parfois pour l'allergène responsable</i>	<i>Négatifs ou lésion d'irritation</i>
<i>Histologie</i>	<i>Spongieuse ;exocytose</i>	<i>Nécrose épidermique</i>

Figure 5 : Eléments de diagnostic différentiel entre eczéma de contact et dermite d'irritation. (47)

3.2.2 La dermatite atopique :

Nourrisson et jeune enfant (jusqu'à deux ans) :

La dermatite atopique commence communément dans les premiers mois de la vie. L'atteinte est symétrique et concerne les convexités de membres, du visage avec un respect assez net de la région médio faciale, en particulier la pointe de nez. Le prurit est souvent net et responsable des troubles de sommeil dès les premiers mois.



Figure 6 : Nourrisson atteint d'une dermatite atopique (48)

Chez l'enfant :

Au delà de deux ans, les lésions cutanées sont volontiers plus localisées aux plis (coude, cou, genoux) ou comportent des zones ciblées: mains et poignets, chevilles, mamelon, fissures sous auriculaire, qui subsistent de façon chronique et parfois isolées.

Chez l'adolescent et l'adulte :

La dermatite atopique manifeste une période de recrudescence à l'adolescence souvent à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress. Des aspects cliniques similaires à la période de l'enfance sont retrouvés, en particulier l'atteinte lichénifiée flexurale. (49)

Les caractéristiques de ces 2 affections sont différentes (voir tableau ci-dessous figure № 7). Néanmoins, il faut savoir que les eczemas de contact sont plus fréquents

chez les patients atteints de dermatite atopique que dans la population générale, en raison de l'altération de la barrière cutanée favorisant la pénétration des allergènes et de l'utilisation prolongée de topiques.

	<i>Dermatite atopique</i>	<i>Eczéma de contact</i>
<i>Terrain</i>	<i>Terrain atopique</i>	<i>Pas de terrain particulier</i>
<i>Age de début</i>	<i>1ère année de vie</i>	<i>Grand enfant ou adulte</i>
<i>Topographie préférentielle</i>	<i>Avant 2 ans : convexités Après 2 ans : plis Adulte : tête et cou</i>	<i>Localisé au site de contact de l'allergène</i>
<i>Evolution</i>	<i>Cyclique</i>	<i>Evolue parallèlement au contact avec l'allergène</i>

Figure 7: Diagnostic différentiel entre l'eczéma de contact et la dermatite atopique. (50)

3.2.3 Autres dermatoses :

Certaines formes sémiologiques particulières d'eczéma de contact peuvent faire discuter d'autres dermatoses.

- **Dermite séborrhéique :**

La dermite séborrhéique est une dermatose chronique fréquente dont les caractères cliniques sont assez évidents. Elle se présente sous forme de plaques plus ou moins érythémateuses, recouvertes de petits squames grasses dans les zones où prédomine la séborrhée : sillons naso-labiaux, sourcils, glabelle, lisière antérieure du cuir chevelu... Elle atteint également le cuir chevelu réalisant au minimum un état pelliculaire ou pityriasis capitis. (51)

- **Urticaire de contact :**

Les lésions sont des papules ou plaques érythémateuses ou rosées, oedémateuses à bords nets. Elles sont fugaces, migratrices et prurigineuses. Les lésions apparaissent rapidement (moins de 30 minutes) au point de contact mais peuvent se généraliser secondairement avec risque de choc anaphylactique surtout dans les cas des réactions IgE dépendantes. (52)

- **Psoriasis :**

Le psoriasis réalise une dermite chronique érythémato-squameuse en médaillons, plaques ou gouttes, bien limités, siégeant typiquement sur les coudes, les genoux, la région sacrée et le cuir chevelu. Dans ses localisations palmaires ou plantaires, il peut revêtir une image moins nette, d'où la difficulté de le différencier d'un eczéma sec hyperkératosique.

- **Le pityriasis rosé de Gibert :**

La dermatose en plaques digitiformes ou parapsoriasis en petites plaques digitiformes, le para psoriasis en plaques et le mycosis fongoïde ont une sémiologie et une évolution différente. Surtout, il n'y a aucun facteur contact à l'interrogatoire. (36, 37)

- **Erysipèle :**

L'érysipèle du visage ou des membres inférieurs est caractérisé par un placard érythémateux, douloureux, chaud d'extension centrifuge cerné par un bourrelet palpable. Ce placard peut être recouvert de vésicules pouvant faire penser à un eczéma aigu, cependant la présence de signes généraux et infectieux doit redresser le diagnostic.

- **Toxidermie :**

Leur diagnostic est parfois difficile. L'anamnèse et la chronologie des différentes prises médicamenteuses sont importantes pour évoquer une toxidermie. L'existence d'un prurit doit également faire évoquer une cause médicamenteuse, de même que l'éosinophilie sanguine. Les médicaments les plus souvent en cause sont les antibiotiques et en particulier les bêtalactamines, les sulfamides, les anti-comitiaux et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

- **Kératodermie palmoplantaire :**

C'est une dermatose caractérisée par une hyperkératose et dont il existe de nombreuses variétés. Certains symptômes sont communs à toutes les kératoses, tel que l'épaississement diffus de la couche cornée et la présence de plusieurs petites plaques de coloration grisâtres ou jaunâtres.

Certaines formes sont héréditaires et se manifestent dès la naissance ou encore apparaissent chez l'enfant. D'autres formes sont dites acquises ou bien secondaires à des traumatismes répétitifs telle qu'une activité manuelle à l'origine de callosités. Enfin des maladies dermatologiques telles que l'eczéma ou le lichen peuvent entraîner une kératodermie palmoplantaire.

- **Herpès et zona :**

Les douleurs et les vésicules hémorragiques ou croûteuses de topographie particulière permettent de faire le diagnostic.

3.3 Diagnostic étiologique :

3.3.1 Anamnèse :

Une enquête allergologique soigneuse est la règle fondamentale pour prévenir par éviction de l'allergène. L'interrogatoire est l'élément clé de l'enquête, et doit être extrêmement minutieux. Il permet d'éliminer les diagnostics différentiels et de suspecter un ou plusieurs allergènes et d'orienter les tests cutanés.

Elle doit insister sur les habitudes de vie et sur l'environnement du patient, notamment établir la différence entre des allergènes de contact professionnels et ceux rencontrés lors des loisirs, et la relation avec des pommades et cosmétiques utilisés ...

Recherche des antécédents d'atopie :

L'interrogatoire du patient doit être insistant, lui faisant préciser les antécédents dermatologiques, les allergènes connus et l'existence d'un terrain atopique qui est un facteur de risque de sensibilisation. On recherchera la notion d'atopie en général c'est-à-dire principalement l'asthme et la rhinite allergique mais surtout l'existence d'une dermatite atopique.

Recherche des éléments en faveur d'un eczéma de contact :

La topographie initiale :

Les lésions initialement localisées à la zone de contact avec l'allergène, ont ensuite tendance à diffuser à distance et à se disséminer, mais la topographie initiale des lésions a une grande valeur d'orientation. (Figure N° 8)

Eczéma du cou

La peau du cou est particulièrement fine et sensible. L'eczéma du cou est souvent lié à une allergie aux parfums, au vernis à ongle ou au nickel.

Eczéma des mains

L'eczéma des mains peut se présenter sous la forme de :

- Dysidrose : petites "cloques" de sérosités, souvent liées à une allergie au Baume du Pérou ou au Nickel, même pris par voie orale),
- Pulpite : fissures de la pulpe des doigts
 - si la pulpite touche la main controlatérale chez un droitier, elle doit faire évoquer un eczéma à l'ail.
 - si la pulpite touche la main directrice chez un droitier, elle correspond souvent à un eczéma par manipulation (travail, bricolage...),
- Eczéma profus des mains, lors de l'eczéma au ciment par exemple.

Eczéma des pieds

L'eczéma des pieds peut se présenter sous différentes formes :

- Dysidrose : petites "cloques" de sérosités, souvent liée a une mycose entre les orteils),
- Eczéma plus profus lors d'un eczéma au cuir des chaussures par exemple...

Eczéma des paupières

L'eczéma des paupières survient sur une peau très fine et très sensible. L'eczéma des paupières peut donc s'accompagner d'un gonflement des paupières. L'eczéma des paupières peut être provoqué par une allergie aux collyres, au vernis à ongles, aux cosmétiques (mascara, crème, maquillage...). (5)

Localisation	Allergène suspect	Produits suspects
--------------	-------------------	-------------------

Face	Parfums, baume du Pérou antiseptiques, conservateurs, antibiotiques, végétaux.	Cosmétiques, produits médicamenteux, vernis à ongles, Prothèses, Médicaments (infirmières), Plantes, fleurs, Aliments.
Paupières	Parfums, Colophane, Conservateurs, Nickel, Cobalt, Colorants, formol, Antiseptiques, Antibiotiques.	Cosmétiques, maquillage, teintures, vernis à ongles, collyres, topiques médicamenteux.
Lèvres	Parfums, Antiseptiques, Baume du Pérou, Conservateurs, Filtres solaires, Végétaux, Nickel.	Sticks, Dentifrices, Aliments, Instruments de musique.
Cou	Formol, Résines, Nickel, Parfums, Conservateurs, textiles.	Parfums, Shampoings, vernis à ongles, durcisseurs d'ongles, cosmétiques.
Oreilles	Antibiotiques, Antiseptiques, Plastiques, Nickel, PPD.	Prothèses auditives, écouteurs, lunettes, teintures, boucles d'oreilles.
Cuir Chevelu	Nickel, Conservateurs, Parfums, Médicaments, permanentes.	Teintures, lunettes, boucles d'oreilles, épingles ou pinces, lotions capillaires, shampoings, colorations, permanentes.
Aisselles	parfums, antiseptiques, conservateurs, formol-urée, colorants.	déodorants, antiperspirants, dépilatoires, crèmes, textiles.
Tronc	Nickel, plastiques, lessives, textiles.	Ceinture, Boucles, Alèzes, vêtements.
Plis des coudes	Chrome, Nickel, Tissus, colorants, bois.	métaux, vêtements, ciment, allergènes professionnels.
Avant bras	Plastiques, colles, vernis.	Toiles cirées, vernis des tables
Poignets	Nickel, Chrome	Bijoux, bracelets de montre, ciments.
Dos des mains	Caoutchouc, chrome, colles.	Gants
Paumes des mains	Nickel, caoutchoucs, baume du Pérou	Objets, gants, agrumes
Doigts	Résines époxy, acryliques, Fleurs, aliments, ancras, détergents.	manucure, matières plastiques, dentisterie, imprimerie, fleuristes, allergène professionnels (aliments, plantes),
Plis	Colorants	Vêtements, bas, collants.
Vagin/vulve	parfums, antiseptiques, conservateurs, latex.	ovules, déodorants, préservatifs, spermicides.
Verge	Latex, colorants, bois exotiques, végétaux.	Préservatifs, rouge à lèvres, travaux forestiers ou d'ébénisterie.
Anus	Baume du Pérou, procaine, antiseptiques, formol.	Suppositoires, anti-hémorroïdaires, papier toilette.
Jambes/Cuisses	Baume du Pérou, lanoline, parabens, antiseptiques, caoutchouc, nickel.	Topiques, cicatrisants, cosmétique, collants, bandes de contention, bottes.
Pieds	chrome, caoutchouc, résines époxy, formol.	Chaussures, colles, antiperspirants, cosmétique.

Figure 8 : Orientation diagnostique selon la localisation initiale de la symptomatologie(54)

Les circonstances de déclenchement :

Il faut faire préciser les activités ayant pu conduire à un contact avec un allergène telle que l'activité professionnelle actuelle, les activités ménagères, de bricolage, de jardinage, de loisir (en particulier 24 heures à quelques jours avant le début des lésions).

La chronologie :

Préciser l'évolution des lésions au cours du temps et leur chronologie par rapport aux activités .Les eczémas professionnels en sont l'exemple le plus caractéristique, la régression des symptômes pendant les vacances ou les arrêts de travail et la récurrence à la reprise des activités, sont des arguments en faveur du caractère professionnel de l'eczéma.

Traitements locaux utilisés :

Il faut préciser tous les produits locaux utilisés ainsi que les produits d'hygiène, parfums et cosmétiques. (55.56.57)

3.3.2 Examen histologique :

Une biopsie cutanée n'est pratiquée que dans les cas où le diagnostic est hésitant, l'examen histologique montre : des lésions essentiellement épidermiques : spongiose (œdème dissociant les kératinocytes et aboutissant à la formation de vésicules intra-épidermique) et exocytose (infiltrat de cellules mononucléées entre les kératinocytes). Un œdème et un infiltrat lympho-monocytaire à prédominance périvasculaire.

L'image histopathologique est celle d'une dermatite spongiiforme comme dans les autres variétés d'eczéma.

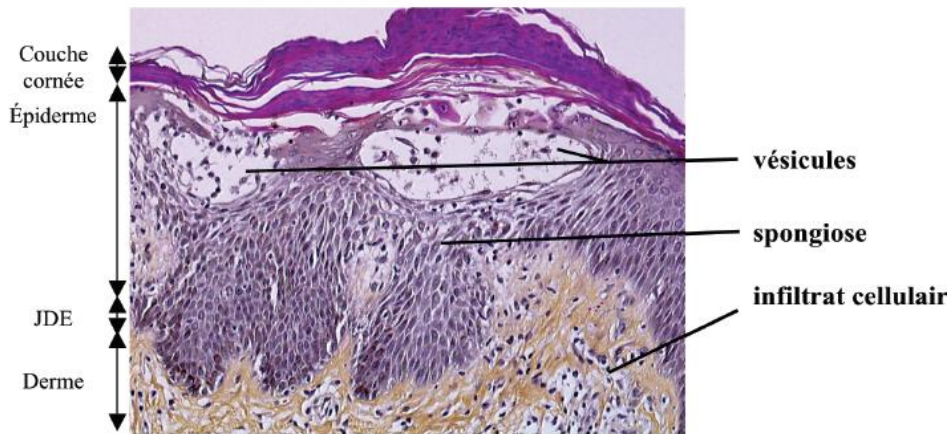


Figure 9 : Coupe histologique caractéristique de peau atteinte de dermatite allergique de contact :(Coloration hématoxilline et éosine)

Au stade aigu, la lésion histologique la plus caractéristique est la spongiose épidermique. Celle-ci correspond à un œdème intercellulaire d'intensité variable, dissociant les kératinocytes. Les ponts intercellulaires sont étirés. La spongiose est surtout importante dans les assises inférieures de l'épiderme. Elle peut aboutir à la formation de vésicules (vésicules spongiotiques). Il existe une migration de cellules inflammatoires, essentiellement des lymphocytes et plus accessoirement des polynucléaires neutrophiles et des éosinophiles, qui s'accumulent dans les vésicules spongiotiques (exocytose). La rupture des vésicules spongiotiques conduit à la formation de véritables perforations de l'épiderme. Le derme superficiel est le siège d'un œdème important, pouvant dilater les papilles. Les capillaires lymphatiques peuvent être dilatés. Il existe un infiltrat péri-capillaire dense et accessoirement interstitiel, essentiellement lympho-histiocytaire.

Au stade chronique, il n'existe souvent qu'une spongiose résiduelle. L'épiderme est fortement épaissi : acanthose, allongement des crêtes épidermiques, hyperkératose alternant ortho- et parakératose.

3.3.3 Tests allergologiques :

Il est clair qu'une anamnèse détaillée ne peut offrir que des caractères de présomption. Elle doit impérativement être complétée par une mise au point à l'aide de tests épicutanés.

Les tests épicutanés constituent la troisième pierre angulaire du diagnostic clinique d'une dermatite allergique de contact : ils visent à identifier l'allergène responsable de la dermatite de contact. (58)

3.3.3.1 Tests épicutanés ou patch tests :

Cette méthode fut inaugurée par Jadassohn en 1895. Les tests épicutanés visent à reproduire de façon quasi-expérimentale les circonstances qui ont donné lieu à l'apparition de l'eczéma de contact. Ils consistent à appliquer la substance suspecte sur une zone limitée du revêtement cutané afin d'y reproduire un eczéma en miniature.

- **Technique des tests :**

Leur principe est de reproduire un eczéma de contact expérimental miniature sur la zone cutanée sur laquelle on aura appliqué l'allergène à tester. Les allergènes à tester sont déposés dans des cupules elles-mêmes disposées sur des bandes adhésives qui vont permettre leur fixation à la partie haute du dos en zone paravertébrale pour une occlusion de 48 h. La 1^{ère} lecture est effectuée à 48 h, une 2^{ème} lecture est nécessaire à 72 ou 96 h.

La lecture obéit à des critères internationaux stricts. La réaction d'eczéma est évaluée selon les critères proposés par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (voir Figure N° 10)

<i>Résultat du test</i>	<i>Aspect de la peau</i>	
-------------------------	--------------------------	--

<i>Test négatif</i>	<i>Peau normale</i>	
<i>Test positif</i>	<p><i>Reproduction de la lésion d'eczéma</i></p> <p><i>+ : Erythème</i></p> <p><i>++ : Erythème œdème et/ou vésicules</i></p> <p><i>+++ : Erythème, vésicules, vésiculo-bulles</i></p> <p><i>IR : Test irritatif</i></p> <p><i>NT : Non testé</i></p>	

Figure 10: Lecture des tests épi cutanés (59)

- **Technique et matériel :**

Les tests sont réalisés à distance de la poussée, en l'absence de lésions cutanées chez un patient ne s'étant pas récemment exposé aux ultraviolets et ne recevant pas un traitement immunosuppresseur systémique ou local. La peau ne subit aucune préparation particulière, la région cutanée le plus souvent utilisée est la région paravertébrale dorsale pour des raisons de surface et de meilleure adhérence. Les tests sont effectués par l'application de timbres adhésifs sous occlusion. Parmi les divers matériels disponibles on distingue :

Le Finn-Chamber test :

Le finn chamber réalise une chambre d'isolement développée spécialement pour les tests épicutanés, assurant une parfaite occlusion. La chambre en aluminium mesure

8 mm de diamètre ; couvrant une surface de contact de 50 mm et ayant une capacité d'environ 20 microlitres. La capsule est composée d'aluminium (99.6%), de fer (0.3%) ce silicium (0.13%) et de cuivre (0.01%). Les chambres sont disposées sur un ruban adhésif scanpor (actavis norway ,Norgesplaster) et protégées par un papier facilement retirable. Les substances à tester sont normalement incorporées à la vaseline. Les concentrations d'allergènes commerciales généralement recommandées sont applicables avec la technique Finn chamber. Pour tester des substances peu habituelles, il appartient au praticien de préciser soigneusement les allergènes et leurs concentrations. Du fait de l'étanchéité de la chambre, il est préférable d'utiliser des concentrations plutôt faibles lorsqu'il s'agit de substances irritantes. Les solutions aqueuses de mercure réagissent avec l'aluminium, il est indispensable d'utiliser des chambres couvertes de propylène. L'aluminium peut favoriser la polymérisation des monomères d'acrylate, et des faux négatifs ont été confirmés avec les solutions d'acétone de colle à l'éthyle cyanoacrylate.

Le Leukotest :

Comprend une pastille de coton destinée à recevoir l'allergène, isolée de la masse adhésive par une feuille en matière synthétique et un anneau de cellophane.

Le True test (thin layer rapid use epicutaneous test):

IL s'agit d'un test prêt à l'usage. Où l'allergène est incorporé dans un gel et imprimé sur le dos d'une feuille en plastique. Ce film est découpé en carrés de 9 mm 9 mm qui sont collés sur un adhésif et emballés dans une enveloppe imperméable à l'air et à la lumière. Ce matériel est très intéressant sur le plan de l'utilisation pratique, il s'agit d'un système quantifié dans lequel la quantité de chaque allergène appliqué par unité de surface du tégument est constante. Ainsi deux séries de tests codées « panel 1 » et « panel 2 » sont utilisées pour les tests épicutanés.

L'Epquick :

Est constitué par des bandelettes de scanpore sur lesquelles reposent des séries de Finn Chamber abritant chacune 18 des divers allergènes de la batterie standard (à l'exception du formol et du kathon CG) dispersés dans la vaseline. (59).

3.3.3.2 Autres tests :

Test ouvert ou semi ouvert :

Le test ouvert consiste en l'application d'un produit directement sur la peau sans aucune occlusion. Il est pratiqué, par exemple, par les coiffeurs avec une teinture capillaire afin de vérifier si un client n'est pas sensibilisé.

Le test semi-ouvert consiste en l'application, à l'aide d'un coton –tige, d'une infime quantité (1 à 2) d'un produit liquide (solution ou suspension) sur une surface cutanée d'environ 1 cm. Après évaporation du liquide (l'excès peut être éliminé à l'aide d'un papier filtre ou d'une coton tige), l'endroit du test est recouvert d'un adhésif acrylique. Une lecture tardive après deux, quatre jours, ou plus est effectuée. Le choix de ce type de test dépend essentiellement de la nature des produits à tester et, en pratique, il est souvent utilisé pour les produits apportés par le malade, cela dans les buts suivants :

- Disposer d'une méthode pratique et rapide dans le cas de multiples produits apportés.
- Eviter la survenue de réactions faussement positives (irritatives) suite à l'application en test épi cutané, (sous occlusion) de produits potentiellement irritatifs. Le test semi- ouvert n'exclut évidemment pas l'apparition de réactions irritatives qui seront facilement reconnues par un testeur ayant une large expérience dans la lecture des tests. Dans d'autres cas, il faudra diluer ce produit ou mieux encore, tous les ingrédients devront être testés séparément.
- Eviter la survenue de réactions faussement négatives suite à l'utilisation de produits trop dilués en test épicutané. Cependant en cas de test semi-ouvert négatif avec un

produit fini, l'existence d'une allergie ne peut être écartée à titre définitif. Il est en effet possible que l'allergène responsable soit présent à une concentration positive selon cette méthodologie.

Le test semi-ouvert peut être utilisé pour tester des produits cosmétiques contenant des émulsifiants, des solvants ou d'autres substances exerçant un pouvoir irritatif. Ainsi sont testés les mascaras, les laques pour les cheveux, les vernis à ongles, les teintures capillaires, les shampooings, les solutions de permanente, les savons liquides, les masques de beauté, etc. (60)

Le test ouvert itératif ou ROAT :

Les patch-tests sont essentiels dans le diagnostic des allergies de contact. La peau saine du dos n'est cependant pas toujours représentative d'une localisation telle que les paupières ou le cou, voire les aisselles, en ce qui concerne le déclenchement d'une réaction allergique de contact. Il arrive en fait souvent que les patchs tests réalisés, par exemple avec des crèmes pour le visage ou les yeux ou des déodorants, provoquent des résultats faussement négatifs. Si c'est le cas, des tests d'utilisation ou test répétitifs (ROAT ou repeated open application tests) sont indiqués : dans ces tests, le produit à évaluer est appliqué deux ou trois fois par jour au niveau du pli du coude ou de l'avant bras, et ce pendant au moins une semaine (à moins qu'il ne se produise une réaction plus tôt). Parfois, des applications sont nécessaires pendant une période allant jusqu'à deux à trois semaines.

Ce test a l'avantage d'être fait par le malade lui-même mais il présente l'inconvénient d'être long et de tester que deux produits à la fois. (61).

Le test d'usage :

Il consiste à appliquer un produit fini incriminé sur le territoire cutané où il est supposé avoir provoqué antérieurement un eczéma. Cette application s'effectue dans des conditions tout à fait analogues à celle d'emploi dans la vie courante. (62)

Photo tests :

En cas d'une photosensibilisation, les substances suspectes sont apposées sur le dos (comme dans le cas des allergies de contact), mais en double : après un jour, l'une des applications est irradiée par des rayons UV (la plupart du temps, il s'agit d'UVA à 5 mJ/cm, qui sont principalement responsables des réactions photo allergiques). Les résultats des tests sont lus deux à quatre jours après l'application et sont comparés avec l'application non irradiée. Une réaction positive de la peau (dermatite allergique de contact) se présentant à un endroit déterminé, coté irradié, indique une dermatite photo allergique à cette substance spécifique. (63).

3.3.3.3 Allergènes à tester :

A - Batterie de tests standards :

Les travaux de L'ICDRG (International contact dermatitis research group) et de l'EECDRG (Européen environmental and contact dermatitis research group) ont permis d'uniformiser les tests et ont abouti à l'élaboration d'une batterie standard. Cette série de tests de base regroupe 23 allergènes considérés comme ubiquitaires dans notre environnement actuel.

<i>Allergènes</i>	<i>Concentration</i>
1. <i>Bichromate de potassium</i>	0,5
2. <i>Sulfate de néomycine</i>	20
3. <i>Thiuram mix</i>	1
4. <i>Paraphénylènediamine (bas libre)</i>	1

5. Chlorure de cobalt	1
6. Benzocaïne	5
7. Formaldéhyde	1 (eau)
8. Colophane	20
9. Clioquinol	5
10. Baume du Pérou	25
11. N-isopropyl-N'-phényl- paraphénylènediamine	0,1
12. Alcools de laine	30
13. Mercapto mix	2
14. Résines époxy	1
15. Parabens mix	12
16. Résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde	1
17. Fragrance mix	8
18. Lactones sesquiterpéniques	0,1
19. Quaternium 15	1
20. Sulfate de nickel	5
21. CL-ME-isothiazolinone (Kathon CG®)	0,01 (eau)
22. Mercaptobenzothiazole	2
23. Primine	0,01

Figure 11 : Batterie standard européenne selon l'EECDRG (64)

La plupart des groupes nationaux ou linguistiques disposent en plus de batterie standard d'une batterie commune d'ajouts systémiques, c'est-à-dire de tests supplémentaires qu'ils ajoutent systématiquement à la batterie standard. Ces ajouts peuvent avoir un objectif épidémiologique multicentrique, cherché à détecter des allergènes émergents ou pallier à l'insuffisance de l'interrogatoire (allergène

« omis »). Ces allergènes doivent être régulièrement réévalués pour connaître leur rentabilité, c'est-à-dire leur fréquence de positivité et leur risque de sensibilisation active.

Le Gerda (Groupe d'études et de recherches en dermato-allergologie) vient d'adopter récemment une première batterie d'ajouts systémique des francophones, qui se compose de neuf allergènes et qui est réévaluée chaque année :

- Euxyl K 400 1,5 vaseline,
- Amerchol L101 50 vaseline,
- DMAPA 1 Aq,
- Lauryl sulfate de sodium 0.25 Aq (préparation pharmacie),
- Dispersé bleu 106,
- Propylène glycol 15 Aq (préparation pharmacie) (à renouveler régulièrement),
- Thiourée mix,
- Imidazolidinylurée 2 aq (100)

B - Autres allergènes :

On dispose de séries additionnelles auxquelles on a recours en fonction de l'interrogatoire. Contrairement à la batterie standard européenne, ces séries sont sujettes à de grandes variations selon les centres qui les utilisent.

Série cosmétique :

Bien souvent les séries cosmétiques intègrent les conservateurs, les émulsifiants et les véhicules eux – même. Les émulsifiants et les surfactants le plus souvent en cause sont probablement la cocamidopropylbétaine, le sorbitan sesquioléate et le

nonoylone 9. Les véhicules sont, entre autres, l’Amerchol L 101, l’alcool cétylique et l’alcool stéarylique, le polyéthylène glycol, le propylène glycol.

Série de conservateurs :

Les conservateurs habituellement en jeu, en dehors de la batterie standard, sont, entre autre, l’imidazolidinyl urée et idiazolinidinyl urée, tous les deux libérateurs de formol. On peut aussi citer le méthyldibromoglutaronitrile, utilisé avec le phénoxyéthanol dans l’Euxyl K 400.

Série de la fragrance mix :

La fragrance mix comporte huit substances différentes très présentes dans l’industrie du parfum. Pour faciliter la biodisponibilité de ces substances, on y a adjoint du sorbitan sesquioléate.

Série des filtres solaires :

Les filtres solaires protègent du rayonnement ultraviolet en absorbant l’énergie lumineuse qui modifie alors la molécule. Les écrans peuvent aussi être utilisés pour protéger le produit fini d’une photo dégradation, c’est ainsi que l’on peut trouver des filtres solaires dans les parfums, des déodorants, des plastiques et autres produits industriels. Il y a quelque année, l’oxybenzone (benzophénone-3) a beaucoup fait parler d’elle non seulement dans les crèmes solaires, mais aussi dans les crèmes antirides.

Série médicamenteuse :

Elles sont assez rarement utiles et doivent être adaptées selon l’anamnèse. Ce sont principalement les topiques qui sont retenus ici, on peut citer par exemple la

gentamycine, l'erythromycine, le minoxidil, l'iode, le chloramphénicol, la chloramine, l'hexamidine, les anesthésiques locaux, les anti-inflammatoires locaux, etc.

Série de corticostéroïdes :

Il faut savoir que ce sont des tests qui donnent un érythème réactionnel sans signification à 48-72 heures et qu'ils ne se positivent que tardivement, vers le quatrième jusqu'au septième jour, étant donné le caractère anti-inflammatoire intrinsèque des corticostéroïdes. Des lectures tardives s'imposent donc.

Série de coiffure :

Les coiffeurs sont principalement exposés à différents allergènes puissants dont le chef de file est sûrement la paraphénylènediamine et ses dérivés utilisés pour les colorations. Le persulfate d'ammonium utilisé pour les permanentes est aussi incriminé. Bien étendu, les allergies aux parfums ou à la cocamidopropylbétaine utilisée comme base lavante ne sont pas rares.

Autres séries :

On peut varier à l'infini des séries comme des séries de plantes, de chaussures ; de colorants et d'apprêts textiles.

C - Batterie personnelle :

Dans certains cas, les produits apportés par le patient, revêtent une importance primordiale pour la détection d'une dermatite de contact. Les tests réalisés à l'aide des « produits personnels » sont d'une importance toute particulière lorsque les résultats de la batterie standard et de la batterie additionnelles sont soit douteux, soit pertinents. les tests peuvent également apporter des indications primordiales quant à la contenance réelle d'un allergène retrouvé dans l'une ou l'autre des batteries effectuées telle sorte qu'une pertinence « possible » peut devenir une pertinence probable voire certaine.

3.4 DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

La biologie n'est pas contributive dans le diagnostic de la dermatite allergique de contact. Une éosinophilie peut parfois être présente. Les IgE ne sont pas augmentées, sauf en cas de dermatite atopique sous-jacente.

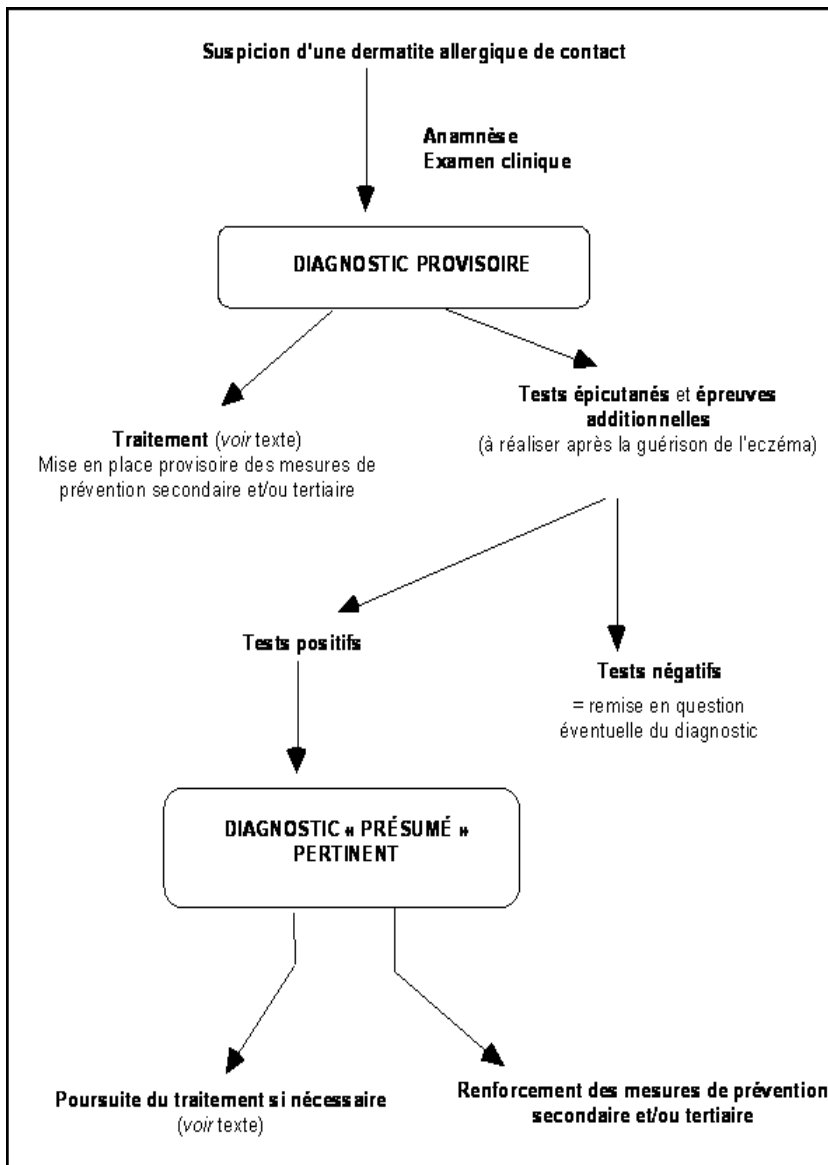


Figure 12 : Stratégie diagnostique et thérapeutique de la dermatite allergique de contact (64)

Chapitre IV

L'étiologie

L'origine des eczémas de contact est illimitée, sachant qu'un nombre presque infini de molécules sont susceptibles de sensibiliser les individus. On les classe en cinq groupes pratiques à différencier. Les molécules indiquées, hors celles contenues dans la batterie standard, le sont à titre indicatif. (65)

4.1 Eczémas de contact d'origine professionnelle :

Les eczémas de contact sont un des motifs les plus fréquents d'une consultation de pathologie professionnelle après les problèmes rhumatologiques.

* Les professions manuelles sont les plus touchées, les lésions siégeant préférentiellement aux mains.

- L'eczéma, initialement localisé sur le dos des mains, tend à s'étendre avec la répétition des expositions, débordant sur les poignets et les avant-bras.

- Parfois, il s'agira d'une pulpite, atteinte érythématosquameuse, fissuraire et douloureuse des pulpes digitales.

* La chronologie est évocatrice de l'origine professionnelle: le repos dominical et les congés amènent une amélioration voire une guérison, mais les lésions récidivent à la reprise du travail.

Exemples de professions touchées par l'eczéma de contact (voir figure N° 13)

* Les cimentiers et professionnels du bâtiment se sensibilisent aux chromates alcalins (sels de chrome hexavalents, principalement le bichromate de potassium) contenus dans le ciment. Le chrome métal des objets chromés n'est pas allergisant.

* Les professionnels de la coiffure se sensibilisent au nickel des instruments (fréquemment remplacé par du titane), plus essentiellement à la paraphénylène diamine et aux autres constituants des teintures capillaires ou aux produits des permanentes. Ils peuvent aussi réagir aux agents de vulcanisation du caoutchouc des

gants et aux produits à usage capillaire: excipients, conservateurs et parfums des shampooings, laques, gels et autres cosmétiques du cheveu.

* Les professionnels de santé, surtout les infirmières, développent des eczémas de contact aux antiseptiques (iodés, chlorhexidine, hexamidine, mercuriels), aux antibiotiques utilisés par voie locale ou générale lors de la préparation des perfusions (aminosides, virginiamicyne, pénicillines, céphalosporines...) et aux autres médicaments à usage topique (phénothiazines, baume du Pérou...). Les acrylates et méthacrylates des résines composites ou les métaux des prothèses concernent les dentistes, assistants et prothésistes dentaires. L'eczéma de contact au caoutchouc des gants est dû aux agents de la vulcanisation (accélérateurs ou inhibiteurs) et aux antioxydants utilisés lors de la fabrication des objets de latex. L'hypersensibilité au latex proprement dit est de type I (urticaire de contact plus ou moins diffuse, accompagnée ou non de rhinite, conjonctivite, crise d'asthme ou manifestations tensionnelles d'anaphylaxie).

Au Maroc, un travail a été réalisé pour évaluer la prévalence des affections d'allergie ainsi que des réactions au latex et aux antiseptiques dans les hôpitaux et les structures sanitaires de huit villes. Il s'agissait d'une enquête transversale utilisant le porte à porte à l'aide d'un questionnaire anonyme portant sur 2831 personnes (53,8 % de femmes, 46,2 % d'hommes, 16,6 % de médecins, 55,5 % de paramédicaux, 14,9 % d'agents, 11,3 % d'administratifs et 1,7 % de biologistes) parmi 3906 de l'effectif initial (taux de réponse : 73,2 %) avec une moyenne d'âge de 40,5 ans. Les enquêtes s'étaient déroulées de mai à août 2001. La prévalence de l'eczéma et de l'urticaire était respectivement 14 et 13,5 %. Un antécédent d'allergie médicamenteuse était retrouvé dans 10,7 % et aux antibiotiques dans 7,3 %. Les réactions cliniques étaient notées dans 7,1 % pour le latex, dans 7,4 % pour le formaldéhyde et dans 1 % pour le glutaraldéhyde. La prévalence de toutes les affections citées était significativement plus élevée en cas d'antécédents parentaux ou

familiaux d'atopie, chez les femmes et chez les biologistes. Le contact avec le latex entraînait de l'eczéma dans 3,1 %. Il existe donc un risque allergique non négligeable. (66)

* Les horticulteurs et les professionnels du monde végétal peuvent être allergiques à diverses substances: lactones sesquiterpéniques contenues dans les plantes de la famille des composées ou astéracées (chrysanthèmes, laitues, endives, artichaut...), primine de la grande primevère (*Primula obconica*), allergènes des bulbes de tulipe (tulipaline, tuliposide), pesticides (manèbe, zinèbe...), gants (de cuir ou de caoutchouc), etc. La dermatite peut se manifester par eczéma aéroporté localisé au visage.

*Les professionnels des aliments d'origine animale ou qui sont en contact répétés avec les animaux d'élevage développent une dermatite de contact aux protéines animale, c'est une dermatose chronique qui se traduit par un eczéma chronique avec des phases d'exacerbation aiguës et siège le plus souvent sur les mains et les avant-bras.

<i>Agents allergènes rencontrés dans divers métiers</i>	
<i>Métiers</i>	<i>Agents allergènes</i>
<i>Travailleurs agricoles</i>	<i>Caoutchouc, avoine, orge, aliments pour animaux, médicaments pour animaux, ciment, plantes, pesticides, agents de préservation du bois</i>
<i>Artistes</i>	<i>Térébenthine, pigments, colorants, colophane, résine époxyde</i>
<i>Travailleurs de l'industrie de l'automobile et de l'aviation</i>	<i>Chromates, nickel, cobalt, caoutchouc, résines époxyde et diméthacrylate</i>
<i>Boulangers et confiseurs</i>	<i>Aromates et épices, orange, citron, huiles essentielles, colorants, persulfate d'ammonium, peroxyde de benzoyle</i>
<i>Barmen</i>	<i>Orange, citron, citron vert, aromates</i>
<i>Relieurs</i>	<i>Colles, résines, cuirs</i>
<i>Bouchers</i>	<i>Nickel, sciure</i>
<i>Ébénistes et menuisiers</i>	<i>Teintures, colles, bois, térébenthine, vernis, colophane</i>
<i>Travailleurs des services de nettoyage</i>	<i>Gants de caoutchouc</i>
<i>Travailleurs des mines de charbon</i>	<i>Bottes et masques de caoutchouc</i>
<i>Travailleurs de la construction</i>	<i>Chromates, cobalt, gants de caoutchouc et de cuir, résines, bois</i>
<i>Cuisiniers et traiteurs</i>	<i>Aliments, oignons, ail, épices, arômes, gants de caoutchouc, métabisulfite de sodium, gallate de lauryle, gallate d'octyle, formaldéhyde</i>
<i>Dentistes et techniciens en dentisterie</i>	<i>Anesthésiques locaux, mercure, méthacrylates, eugénol, désinfectants, caoutchouc, matériau d'empreintes dentair</i>

<i>Nettoyeurs</i>	<i>Gants de caoutchouc</i>
<i>Électriciens</i>	<i>Fondants, résines, caoutchouc</i>
<i>Travailleurs de l'électro-déposition</i>	<i>Nickel, chrome, cobalt</i>
<i>Embaumeurs</i>	<i>Formaldéhyde</i>
<i>Poseurs de revêtements de plancher</i>	<i>Ciment, résines, bois, vernis</i>
<i>Fleuristes et jardiniers</i>	<i>Plantes, pesticides, gants de caoutchouc</i>
<i>Travailleurs de l'industrie sidérurgique</i>	<i>Résines phénol-formaldéhyde et urée-formaldéhyde, colophane</i>
<i>Coiffeurs</i>	<i>Colorants, persulfates, nickel, parfums, gants de caoutchouc, formaldéhyde, résorcinol, pyrogallol</i>
<i>Ménagères</i>	<i>Gants de caoutchouc, aliments, épices, arômes, nickel, chromates, produits de polissage</i>
<i>Bijoutiers</i>	<i>Résine époxyde, métaux, fondants de soudage</i>
<i>Mécaniciens</i>	<i>Gants de caoutchouc, chromates, résine époxyde, antigel</i>
<i>Personnel médical</i>	<i>Gants de caoutchouc, anesthésiants, antibiotiques, antiseptiques, phénothiazines, formaldéhyde, glutaraldéhyde, chloroxylénol liquide, crèmes à main</i>
<i>Travailleurs de la métallurgie</i>	<i>Nickel, chromates, additifs de certaines huiles de coupe</i>
<i>Travailleurs de bureau</i>	<i>Caoutchouc, nickel, colle</i>
<i>Peintres</i>	<i>Térébenthine, diluants, cobalt, chromates, résines de polyester, formaldéhyde, résine époxyde, adhésifs, peintures</i>
<i>Travailleurs de photographie</i>	<i>Gants de caoutchouc, révélateurs chromogènes</i>

<i>Travailleurs de l'industrie du plastique</i>	<i>Durcisseurs, résines phénoliques, polyuréthanes, acryliques, plastifiants</i>
<i>Travailleurs de l'imprimerie</i>	<i>Nickel, chromates, cobalt, colophane, formaldéhyde, térébenthine</i>
<i>Travailleurs de l'industrie du caoutchouc</i>	<i>Produits chimiques du caoutchouc, colorants, colophane</i>
<i>Travailleurs de l'industrie de la chaussure</i>	<i>Colles, cuir, caoutchouc, térébenthine</i>
<i>Travailleurs de la tannerie</i>	<i>Chromates, formaldéhyde, agents de tannage, fongicides, colorants</i>
<i>Travailleurs du textile</i>	<i>Résines de formaldéhyde, colorants, chromates, nickel</i>
<i>Vétérinaires</i>	<i>Gants de caoutchouc, médicaments</i>

Figure 13 : Les différents allergènes rencontrés dans divers métiers (67)

4.2 Eczémas de contact d'origine cosmétiques :

La majorité des eczémas de contact liés au cosmétiques concerne les femmes, touchent l'extrémité céphalique et impliquent des produits appliqués sur:

- * Le visage: émulsions, produits de maquillage divers, parfums et produits parfumés, sticks à lèvres....

- * Les ongles: les vernis induisent un eczéma de localisation aberrante, siégeant aux paupières et au cou en raison du manu portage. Il existe alors une hypersensibilité à la résine toluène-sulfonamide-formaldéhyde, principe actif durcissant contenu dans la majorité des vernis.

- * Les cheveux et le cuir chevelu: l'eczéma aux teintures capillaires se manifeste par un eczéma du cuir chevelu, débordant en coulée sur le visage et le cou. Il est causé par la paraphénylène diamine ou d'autres dérivés proches (paratoluène diamine, para-aminophénol...). Les produits de permanentes (surtout le monothioglycolate de glycéryle des permanentes acides, moins souvent le thioglycolate d'ammonium des permanentes alcalines) et ceux de décoloration (persulfate d'ammonium) sont moins fréquemment coupables, de même que les laques, baumes et autres produits de soins.

- * Concernant l'allergie aux parfums, l'eczéma est souvent diffus, à cause du mode d'application sur le visage, le cou et le décolleté.

- * Les eczémas dus aux produits rincés avec lesquels le contact est bref comme les savons, shampooings et laits démaquillants, sont plus rares.

Corrélation entre la localisation de l'eczéma de contact et les sources d'allergie
aux produits cosmétiques (contact direct)

Visage : Général Produits cosmétiques (éventuellement de petites éponges).

Front : Produits de soins capillaires.

Sourcils : Pince à épiler, crayon à sourcils.

Yeux : Maquillage démaquillage pour les yeux.

Nez : Mouchoirs (parfumés).

Lèvres : Rouge à lèvres, produits d'hygiène dentaire.

Menton : Produits de rasage.

Cuir chevelu : Produits de soins capillaires (shampooings, teintures, etc.).

Matériel utilisé (brosses métalliques, bigoudis, etc.).

Oreilles : Général Produits de soins capillaires.

Pavillon : Idem.

Conduit auditif : Idem.

Rétro auriculaire : Idem, parfums, eaux de toilette.

Lobe : Idem, parfums, eaux de toilette.

Cou et nuque : Produits cosmétiques, parfums, produits de rasage.

Tronc aisselles : Produits de beauté (déodorants, anti-transpirants), parfums.

Bras : Lotions corporelles, produits solaires.

Jambes : Produits dépilatoires, lotions corporelles, produits solaires.

Mains et poignets : Parfums, produits cosmétiques (pour les mains et autres).

Crèmes de protection, Tous les produits et tout le matériel contactés par voie

Professionnelle (les coiffeurs, les esthéticiennes).

Pieds : Produits de soin pour les pieds (contre la transpiration).

Région anogénitale : Lingettes (parfumées), déodorants, parfums

4.3 Eczémas de contact d'origine médicamenteuse :

Des eczémas de contact concernent les usagers de thérapeutiques topiques et les professionnels de santé exécutant les soins.

* Le risque de la sensibilisation médicamenteuse de contact est l'apparition, en cas d'administration par voie systémique de l'allergène (kétoprofène du Profénid* et du Kétum*) ou d'une molécule apparentée (acide tiaprofénique du Surgam*), d'un eczéma aigu généralisé parfois accompagné de manifestations systémiques (fièvre, choc).

* La liste des allergènes ne peut être exhaustive. Si la pénicilline a disparu de la pharmacopée topique en raison de son haut pouvoir sensibilisant, de nouvelles molécules s'y ajoutent chaque année. Citons les principaux responsables:

- Les antiseptiques mercuriels dont le thiomersal, le borate de phénylmercure, l'acide phénylmercurique et le mercurobutol. Bien qu'il s'agisse de mauvais agents antibactériens, ils sont utilisés comme antiseptiques cutanés (Merseptyl*, Mercryl Laurylé*...), ou comme conservateurs dans de nombreux collyres ou certains vaccins.

- La néomycine (Diprosone Néomycine*...), aminoside d'usage local contenu dans certains topiques à usage cutané, ophtalmique, nasal, auriculaire, gynécologique...Elle expose à une sensibilisation croisée vis-à-vis d'autres aminosides utilisables par voie systémique (gentamicine*, kanamycine.*).

-En 1998, une épidémie d'eczéma de contact due à une huile d'immersion pour microscopie est apparue en Europe chez des techniciens de laboratoires de bactériologie. Une nouvelle formulation à base de résines époxy liquides, hautement sensibilisantes, avait été introduite fin 1997.

- Le baume du Pérou, (appelé encore myroxylon pereirae) contenu dans d'innombrables préparations dites cicatrisantes, certains sticks à lèvres ou crèmes réparatrices ou protectrices.

Il est assez fréquemment responsable d'allergie à type d'eczéma de contact chez les patients soignés pour ulcère de jambe, son usage est déconseillé au long cours: le risque d'eczéma de contact augmente avec l'ancienneté de l'ulcère. La néomycine présente dans d'autres tulle présente le même risque. Les tulle gras qui en sont dépourvus devraient être préférés. (68)



Figure 14 : Eczéma variqueux due au baume de Pérou. (69)

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens locaux dont le bufexamac (Parfénac*, Calmaderm*) et le kétoprofène (gels Kétum*, Profénid*), qui induisent des eczémas violents et extensifs.

- Les phénothiazines topiques utilisées comme antihistaminiques locaux (Prométhazine du Phénergan*,) ou décontracturants.

- Les corticoïdes locaux sont de plus en plus fréquemment en cause. Leur usage extensif, cutané (dermocorticoïdes) ou muqueux (nasal, bronchique, auriculaire, ophtalmique...) explique que 1 à 5 des malades testés aient un test positif au pivalate

de tixocortol (contenu dans la Pivalone*) ou au budésonide (Pulmicort*), utilisés dans le dépistage de telles allergies.

* Cependant, si le principe actif est le premier suspect, le rôle des excipients (lanoline, alcool éthylique, alcools gras, propylène glycol...), parfums et conservateurs (formol et libérateurs de formol, parabens, Kathon CG, Euxyl K400...) ne doit pas être négligé... (Voir figure N° 15)

<i>Substance</i>	<i>Numéro</i>	<i>Signalement</i>	
------------------	---------------	--------------------	--

	E	Voie	Dose seuil	Informations
Acide benzoïque et benzoate	E 210 à E 213	Topique, parentérale	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Voie topique : peut causer de faibles irritations de la peau, des yeux et des muqueuses. • Voie parentérale : peut augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau né.
Acide sorbique et sels	E 200 à E 203	Topique	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Peut provoquer une urticaire de contact.
Bronopol		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour voie topique, à partir de 0,05 % dans produit fini pour voie systémique	<p>Source de formaldéhyde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. • Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Butylhydroxyanisole	E 320	Topique	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'eczéma de contact. • Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Butylhydroxytoluène	E 321	Topique	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'eczéma de contact. • Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Chlorure de benzalkonium		Toutes les voies	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'irritation, d'eczéma de contact et de bronchospasme. • Voie ophtalmique : risque d'altération des lentilles de contact.

Composés organomercurels		Toutes les voies	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction d'hypersensibilité et eczéma de contact. • Voie topique : risque d'irritation de la peau. • Voie ophtalmique : risque de coloration du cristallin, kératite en bandes atypiques.
Ethanol		Topique	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.
Formaldéhyde		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,05 % dans le produit fini pour la voie systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. • Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Huile d'arachide		Toutes les voies	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).
Huile de ricin et ses dérivés		Toutes les voies	Pas de dose seuil	<p>Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Voie injectable : risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation. • Voie orale : troubles digestifs (nausées, vomissements, coliques). Ne pas donner en cas d'occlusion intestinale. • Voie topique : risque d'eczéma de contact.

Huile de soja et ses dérivés		Toutes les voies	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Huile de sésame		Toutes les voies	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Lanoline		Topique	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Peut provoquer un eczéma de contact.
Paraformaldéhyde		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,5 % dans le produit fini pour la voie systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. • Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Parahydroxy benzoate et leurs sels	E 214 à E 219	Topique, parentérale	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatite de contact. • Exceptionnellement, des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.
Propylène glycol+sels+esters		Topique, parentérale	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Peut provoquer un eczéma de contact.
Sulfites(méta bisulfites)	E 220 à E 228	Toutes les voies	Pas de dose seuil	<ul style="list-style-type: none"> • Peut provoquer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des bronchospasmes.

Tartrazine et colorants azoïques	<i>E 102, E 110, E 122, E 123, E 124, E 151</i>	<i>Toutes les voies</i>	<i>Pas de dose seuil</i>	• <i>Peut provoquer des réactions allergiques.</i>
-----------------------------------------	-------------------------------------------------	-------------------------	--------------------------	----------------------------------------------------

Figure 15 : Liste des excipients causant des réactions allergiques et notamment une dermatite allergique de contact (70)

NB :

Une allergie de contact peut se compliquer de réactions cutanées et/ou allergiques généralisées si la molécule à laquelle le patient est sensibilisé est ré administrée par voie systémique. Cette réactivation peut se traduire par une dermatose de contact systémique comme un eczéma généralisé, un syndrome Babouin, une dyshidrose, un exanthème maculo-papuleux... Il peut également s'agir d'une réactivation d'un eczéma de contact. Ces phénomènes ne sont pas observés avec tous les médicaments. Ils ont été rapportés avec les corticoïdes, le kétoprofène, les oxicams, les antibiotiques, les anti-mitotiques, l'héparine, l'aciclovir. Des sensibilisations aux excipients médicamenteux peuvent aussi entraîner ces dermatoses de contact systémiques. Une sensibilisation à l'acide thiosalicylique du thiomersal peut prédisposer à développer une photosensibilisation au piroxicam.

4.4 Eczémas de contact d'origine vestimentaire :

On groupe dans cette catégorie les eczémas dus aux vêtements, chaussures, gants, lunettes et autres accessoires vestimentaires.

* Le nickel est le plus largement impliqué, de par sa présence presque universelle, dans la partie métallique des boutons, boucles, fermetures, agrafes et bijoux fantaisie.

- La localisation des lésions est évocatrice de cette origine: lobules des oreilles (boucles), région ombilicale (boutons de pantalons), poignet (bracelet de montre).

- La cause de cette sensibilisation, qui atteint jusqu'à 20% des femmes adultes de nos pays, est probablement le percement des oreilles dans l'enfance.

* Les chaussures peuvent induire un eczéma par les chromates utilisés lors du tannage du cuir, ou par la résine para-tertiaire-butylphénol-formaldéhyde (type néoprène) des colles du cuir. Ces eczémas atteignent surtout le dos du pied, sont plus fréquents en été de par la transpiration, et s'amendent en hiver.

* Les allergènes du caoutchouc sont présents dans bottes, gants et autres accessoires. Les colorants ou les apprêts des tissus sont rarement en cause.

4.5 Eczémas de contact photoallergiques :

Les eczémas de contact photoallergiques nécessitent pour apparaître la conjonction de l'exposition à un allergène (par voie locale ou après administration générale) et d'une irradiation par les rayons ultraviolets, le plus souvent les UVA.

Comme modèle, on citera les eczémas photoallergique dus aux sulfamides, au fénofibrate (Lipanthyl*) ou aux gels contenant du kétoprofène (gels Kétum*, Profénid).

Les lésions n'atteignent qu'une faible fraction des personnes exposées, touchent initialement les zones photo-exposées et peuvent disséminer aux zones photoprotégées. Cela les différencie des dermites phototoxiques, induites par exemple par les fluoroquinolones. Celles-ci atteignent une grande partie des sujets exposés et réalisent une espèce de coup de soleil très violent, brûlure strictement limitée aux zones découvertes. (71) (Voir figure № 16)



Figure 16 : eczéma photo-induite (71)

4.6 Eczémas de contact chez l'enfant (72)

L'investigation des allergies de contact a longtemps été réprouvée, les cliniciens pensant que l'on risquait de sensibiliser l'enfant à des produits qu'il n'aurait jamais eu l'occasion de rencontrer. On sait qu'il n'en est rien et qu'au contraire il faut s'en méfier. Chez l'enfant, 60% des patchs tests positifs sont des enfants souffrant d'atopie.

La sensibilisation commence de manière très précoce, l'enfant étant au contact dès son plus jeune âge avec de nombreuses molécules chimiques via des détergents (shampooing, savon, lait de toilette, serviettes humides), via des couches-culottes, des crèmes, des parfums, des vêtements (textiles, matières, couleurs) sans que les parents en soient conscients. Aux Etats-Unis, on compte de cinq à onze produits utilisés par enfant par année ce qui représente entre 30 à 66 éléments chimiques en contact avec la peau de l'enfant durant sa première année de vie.

Toute localisation inhabituelle d'eczéma ne répondant pas aux traitements habituels doit faire l'objet d'une investigation soigneuse :

Un eczéma situé au niveau des lobes d'oreille, de l'ombilic ou sur la face antérieure du poignet doit faire soupçonner une sensibilisation au nickel,

La localisation du dos des doigts de pied est suspecte d'une sensibilisation aux composants des chaussures (caoutchouc, chrome),

De jeunes enfants ont été décrits avec une topographie eczématiforme sur la face latérale de leurs hanches que l'on a appelée *Lucky Luke dermatitis*. Il s'agissait d'une sensibilisation à certains composants caoutchouc des couches,

Des eczémas ont également été décrits sur des tatouages temporaires de rue contenant de la para-phénylènediamine rendant plus foncé le henné habituellement utilisé. Une telle sensibilisation risque de se pérenniser avec des textiles de couleur foncée .

Les textiles sont également susceptibles de provoquer des allergies par les apprêts textiles à base de formaldéhyde qu'ils contiennent. (73)

Devant une suspicion d'eczéma de contact chez l'enfant, on commence par une enquête d'environnement de manière à définir, le plus précisément possible, les allergènes suspects. Cette étape est importante, le dos de l'enfant n'étant souvent pas assez grand pour tester les séries complètes des adultes. Les allergènes les plus communs chez les enfants sont résumés dans la figure N° :17.

Allergène	Description	Source
Nickel	Métal	Bijoux fantaisie, boucle de ceinture
Potassium dichromate	Agent de tannage	Chaussures en cuir
Thiomersal	Conservateur	Médicaments ORL
Quaternium 15	Conservateur	Médicaments topiques, crèmes, lotions
formaldéhyde	Conservateur	Crèmes, serviettes humides
colophane	Résine de bois	Pansements, poudre pour gym
Alcool de laine	Lanoline	Crèmes, produits cosmétiques
Thiuram mix	Caoutchouc	Chaussures de sport, de pluie, de neige
Fragrance mix	Parfum	Parfums et produits cosmétiques
PPD	Colorant	Teinture capillaire et vestimentaire

Figure 17 : Allergènes les plus fréquemment retrouvés positifs chez l'enfant et leurs sources. (73)

4.7 Allergies croisées et cosensibilisation :

* Les allergies croisées concernent des molécules dont la structure est proche et qui font souvent (mais pas toujours) partie de la même famille thérapeutique:

- Un sujet sensible à la néomycine risque ainsi de développer un eczéma disséminé lors d'une première administration systémique de gentamicine.

- Un malade allergique au pivalate de tixocortol ou à l'hydrocortisone pourra l'être aussi à d'autres corticoïdes de même configuration comme la prednisone ou à la prednisolone.

- L'allergie à la fonction amine en para, commune à certaines molécules pharmacologiquement différentes, explique certaines allergies croisées entre paraphényldiamine et benzocaïne.

- Cette sensibilisation croisée n'est pas constante. Ainsi, il n'y a pas d'allergie croisée entre le formaldéhyde et le glutaraldéhyde.

* Une cosensibilisation résulte d'une sensibilisation concomitante entre molécules sans parenté allergénique, souvent associées. Il s'agit par exemple du nickel et du cobalt des alliages métalliques, de la colophane et de la térébenthine issue de la sève de pin.

Chapitre V

Evolution et complication

L'eczéma de contact peut s'impétiginiser. Dans ce cas on note la présence de croûtes jaunâtres, voire de pus. Les lésions peuvent se généraliser aboutissant à une érythrodermie (Figure N° 18), Dans ce cas il faut évoquer d'autres diagnostics différentiels, en particulier le psoriasis, les toxidermies, les lymphomes.

Dans le cadre des eczémas de contact professionnels localisés aux mains, le handicap peut être important du fait de l'impossibilité à reclasser le salarié.

Dans le cas des eczémas photo-induits peut exister un risque de photosensibilité persistante même après éviction de l'allergène.

L'éviction de l'allergène est suivie de la guérison de l'eczéma en dix à quinze jours. En l'absence d'éviction, les lésions passent à la chronicité.

5.1 Surinfection :

L'impétiginisation des lésions est suspectée devant la présence de croûtes jaunâtre, parfois associées à des adénopathies et à de la fièvre, peu fréquente, elle doit être distinguée des croûtes succédant à la phase suintante.

5.2 Erythrodermie :

L'érythrodermie est une généralisation des lésions sous forme d'érythème disséminé prurigineux squameux et vésiculeux.



Figure 18 : Forme d'eczéma erythrodermique (71)

5.3 Retentissement physique et psychologique:

Le retentissement physique et psychologique d'une dermatite allergique de contact est considérable. Le prurit étant féroce, l'affection doit être considérée comme une urgence dermatologique lors de la phase aiguë et nécessite une prise en charge rapide, visant à soulager le plus vite possible le patient.

À la phase aiguë, le retentissement physique est lié à la fois au prurit et à l'importance des lésions. Le retentissement psychologique est d'autant plus important que l'affection est d'apparition soudaine et spectaculaire dans son expression clinique, surtout lorsqu'elle apparaît au visage.

À la phase chronique, la prise en charge thérapeutique doit également être adéquatement menée afin d'éviter tout découragement et fatalisme. (74)

Chapitre VI
La prise en charge thérapeutique

Le traitement de l'eczéma de contact repose tout d'abord sur l'éviction de l'allergène. En effet, il n'existe pas de désensibilisation dans l'eczéma de contact. Une liste précise d'éviction de produits pouvant contenir l'allergène doit être remise et expliquée au patient. Néanmoins cette éviction n'est pas toujours facile à mettre en place, notamment lorsque l'allergène n'a pas été identifié ou lorsque la présence de l'allergène est ubiquitaire.

6.1 Éviction de l'allergène :

Il s'agit de la phase essentielle et incontournable de la thérapeutique de la dermatite allergique de contact. L'éviction de l'allergène n'est évidemment possible qu'en cas d'identification de ce dernier. Tout traitement à visée symptomatique est voué à un échec plus ou moins complet si les mesures d'éviction ne sont pas prises.

Selon l'allergène, l'éviction peut être aisée ou, a contrario, difficilement réalisable. En effet, l'éviction d'un médicament utilisé occasionnellement ou la modification d'habitudes de loisirs sont faciles. L'adaptation d'un poste de travail dans une petite entreprise est souvent beaucoup plus problématique. Souvent seules des mesures de protection individuelle et collective sont possibles (gants, vêtements de travail) et parfois la reconversion professionnelle s'impose. Pour des allergènes ubiquitaires comme le nickel, par exemple, le problème est beaucoup plus difficile car il est virtuellement impossible d'en éviter totalement le contact, l'existence de sources alimentaires de nickel qui pourrait pérenniser l'eczéma de contact en cas de test a conduit à proposer pour les cas réfractaires et en cas de test de provocation oral positif, des régimes pauvres en nickel. Sur le même principe, il existe des régimes pauvres en chrome, en cobalt ou en balsamique (Baume de Pérou).

- Recommandations aux patients :

En fonction de la détection du ou des allergènes en cause et surtout de leur pertinence dans l'écllosion de l'affection, il est essentiel d'informer le patient sur les diverses sources et expositions auxquelles il pourrait être confronté. La remise de feuillets spécifiques relatifs aux sources et aux usages des allergènes peuvent être utiles à condition de les commenter au patient, en fonction du mode de présentation de son eczéma ainsi que des diverses circonstances dans lesquelles il pourrait être amené à les rencontrer.

6.2 Traitement proprement dit :

Buts de traitement :

- Soulager le patient et empêcher la diffusion de lésions,
- Eviter les rechutes et /ou le passage à la chronicité,
- Prévenir les récurrences.

6.2.1 Dermocorticoïdes : (75)

- **Généralités :**

Le traitement de l'eczéma de contact a été révolutionné dans les années 50 par l'arrivée de corticoïdes qui constituent maintenant le traitement symptomatique majeur de la dermatite de contact.

- **Mécanisme de l'action :**

Les corticostéroïdes diffusent simplement à travers la membrane cytoplasmique et se lient à un récepteur cytoplasmique. Ce récepteur est un complexe multi protéique se trouvant dans les kératinocytes et les fibroblastes. L'hormone stéroïdienne liée au récepteur pénètre dans le noyau. En se liant à une certaine séquence d'ADN, elle active ou inhibe la transcription de protéines importantes pour la réponse immunologique. Elle agit sur les gènes intervenant sur la prolifération ce qui explique son action anti-proliférative et sur les gènes intervenant sur la synthèse de cytokines (IL-1.TNFα...) ce qui explique son action immunosuppressive. Elle inhibe aussi la

libération d'acide arachidonique, précurseur de nombreuses molécules impliquée dans l'inflammation. C'est ce mécanisme qui est responsable de l'effet anti-inflammatoire.

Les Dermocorticoïdes sont donc des anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et anti-mitotiques.

- **Propriétés pharmacodynamiques :**

L'effet anti-inflammatoire, antiprolifératif et immunosuppresseur résume les propriétés pharmacodynamiques.

- **Effet anti-inflammatoire :**

La propriété la plus importante des corticostéroïdes est leur effet anti-inflammatoire. C'est l'effet recherché dans le traitement de la dermatite allergique de contact. Du point de vue moléculaire, une partie de cet effet anti-inflammatoire est provoquée par interférence avec un complexe transcripteur. La production d'IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α et interféron- δ s'en trouve inhibée. La synthèse de lipocortine inhibe en outre la phospholipase A2, avec pour résultat une inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes. Au niveau cellulaire, la margination et la migration des neutrophiles et monocytes sont inhibées. L'effet vasoconstricteur dans le derme contribue lui aussi à l'effet anti-inflammatoire en atténuant l'érythème et l'oedème.

- **Effet antiprolifératif :**

Les corticostéroïdes inhibent la prolifération de toutes les cellules de la peau. Les mitoses et la taille des kératinocytes sont diminuées. Il se produit une atrophie épidermique, réversible. Les mélanocytes se raréfient, ce qui provoque une hypopigmentation en traitement à long terme. La synthèse de collagène et de protéoglycans par les fibroblastes dermiques est diminuée, la structure des fibres élastiques est perturbée, ce qui provoque une atrophie du derme, réversible en partie ou pas du tout. Cet effet n'est pas souhaité sauf dans le cas de dermatoses hyperprolifératives telles que psoriasis ou de cicatrices hypertrophiques et de chéloïdes.

- **Effet immunosuppresseur :**

Les corticostéroïdes diminuent le nombre des cellules de Langerhans, ce qui freine la présentation des antigènes aux cellules T. La transcription des cytokines et l'activation des leucocytes sont également inhibées. Les corticostéroïdes en traitement à long terme augmentent donc le risque d'infection.

• **Structure chimique :**

Les corticostéroïdes dérivent du noyau du pregnane en C²¹. Des modifications dans cette structure stéroïde de base et leurs molécules annexes ont donné des classes de puissance et effets indésirables différents. La cortisone, le premier corticostéroïde utilisé en médecine, n'avait aucune activité topique. La seule réduction du groupe carbonyle en position 11 a donné lieu à l'hydrocortisone, l'un des corticostéroïdes topiques les plus utilisés. (Voir figure N° 19)

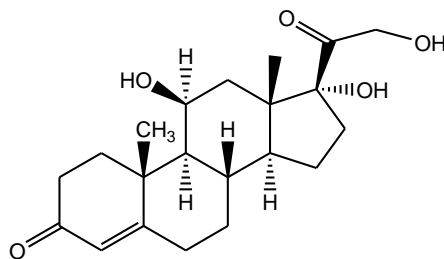


Figure N° 19 : Formule développée de l'hydrocortisone.

Relation structure activité :(76)

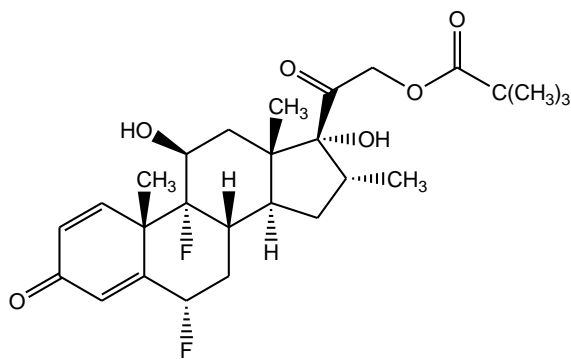
La plupart des corticostéroïdes topiques dérivent de l'hydrocortisone. Des modifications de sa structure chimique ont été menées pour augmenter la puissance anti-inflammatoire et réduire à un minimum les effets indésirables.

Pour augmenter la puissance, des atomes halogénés ont été incorporés, dont surtout le fluor et le chlore. Mais la puissance reste modérée, et malheureusement les effets indésirables restent importants.

Exemple :

• **Flumétasone pivalate**

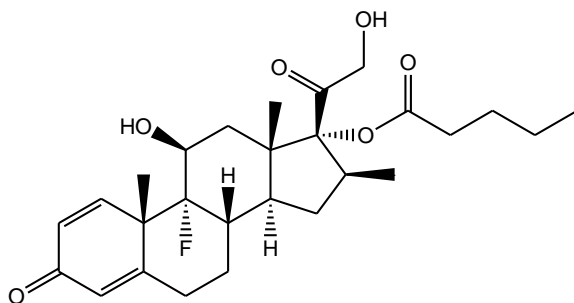
locacortène*



Pour pouvoir pénétrer dans la couche cornée, il est important que la molécule fasse preuve d'une certaine lipophilie. L'un des représentants des corticostéroïdes topiques halogénés, estérifiés, est le 17-valérate de bétaméthasone (Betneval *) utilisé à large échelle.

- **Bétaméthasone valérate**

Betneval*

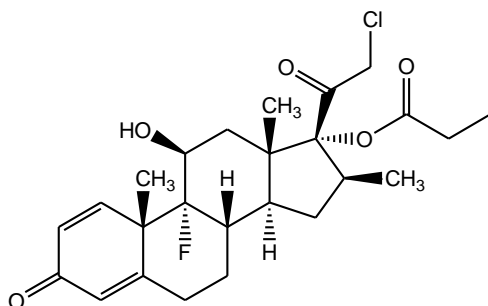


C'est une molécule moins polaire et donc plus lipophile.

Si on remplace OH en C²¹ par le Cl, on obtient le Clobétasol propionate (Derموال*).

- **Clobétasol propionate**

Derموال*



C'est l'un des dermocorticoïdes les plus puissants. Mais en raison des effets indésirables résultant de l'halogénéation, de nouvelles molécules ont été produites, non halogénées avec deux esters, comme le prednicarbate (Prednitop®) et l'acéponate de 6-méthylprednisolone (Advantan®) qui ne sont pas commercialisés au Maroc.

Mais jusqu'ici le corticostéroïde topique idéal n'a pas encore été synthétisé.

- **Classification en fonction de la puissance :**

Les corticostéroïdes topiques sont répartis en quatre classes en fonction de leur puissance anti-inflammatoire. Cette puissance est évaluée par le test de vasoconstriction cutanée de Mac Kenzie d'une part et d'autre part sur les données d'efficacité issues des essais cliniques. (Figure № 20)

Classe	Nom DCI	Spécialité
Classe 1 faible	Hydrocortisone	Hydrocortisone*

Classe 2 Modéré	Désonide Difluprednate Flumétasone pivalate	Locapred* , Tridésanit* Epitopic* 0,02 Locacortène* , Locasalène*
Classe 3 Forte	Bétaméthasone valérate Bétaméthasone dipropionate Désonide Désoximéthasone Difluprednate Fluclorolone acétonide Fluocinonide Halcinonide Hydrocortisone 17-butyrate	Betneval* , Célestoderm* Diprosone* Locatop* Topicorte* Epitopic* Topilar* Topsyne APG, gras* Halog* Locoïd*
Classe 4 très forte	Clobétasol propionate Bétaméthasone dipropionate	Dermoval* Diprolène*

Figure 20 : Classification des corticoïdes locaux selon leur force.

(Nouvelle classification 2004) (78)

La puissance d'un corticoïde topique dépend de la structure chimique de la molécule, de son affinité pour les récepteurs, de sa concentration dans le véhicule et de la nature du véhicule.

Le choix de la puissance du dermocorticoïde dépend du type de l'affection et donc de l'état de la peau à traiter, de la surface, du siège des lésions à traiter et de l'âge du patient.

Les dermocorticoïdes d'activité très forte doivent être réservés à des dermatoses particulières comme des plaques résistantes de psoriasis, les atteintes palmoplantaires. Les dermocorticoïdes d'activité forte sont à éviter sur le visage en utilisation chronique et chez l'enfant. Les dermocorticoïdes d'activité assez forte à modérée sont utiles pour les zones de peau très fragiles comme les paupières.

- **Pénétration percutanée et absorption :**

Certains facteurs modifient l'absorption des corticoïdes topiques.

- **Topographie :**

L'absorption varie d'un point du tégument à l'autre. Elle est importante dans les plis, elle est moindre dans les zones où la couche cornée est épaisse (paumes et plantes).

- **Etat cutané :**

La pénétration est augmentée dans les dermatoses où l'altération de la barrière épidermique est importante (dermatite atopique, érythrodermie...).

- **Occlusion :**

L'absorption d'un dermocorticoïde est augmentée par l'occlusion. Il faut en tenir compte lors de son application sous les couches chez l'enfant. L'application sous un film plastique augmente la pénétration des dermocorticoïdes, elle est utilisée pour traiter les lésions épaisses ou hyperkératosiques

- **Galénique :**

Une pommade étant plus occlusive augmente la pénétration par rapport à une crème.

- **L'âge :**

L'absorption est proportionnellement plus importante chez l'enfant en raison d'un rapport surface/poids élevé. Cela impose une appréciation soigneuse de la consommation en dermocorticoïdes chez l'enfant. Chez l'enfant, particulièrement s'il est très jeune, il est conseillé de limiter la prescription de corticoïdes de classe 3 à des périodes courtes.

- ***L'effet réservoir :***

Il y a une accumulation des dermocorticoïdes au niveau de la couche cornée. Elle est responsable d'un relargage progressif ce qui justifie une seule application quotidienne.

• **Règles d'utilisation :**

Elles dépendent de la dermatose à traiter, de sa topographie et de l'âge du patient.

- ***Choix de la galénique***

Il dépend de la nature et du siège des lésions. La forme crème a des indications très larges. Elle peut être utilisée pour les lésions suintantes et dans les plis.

La forme pommade est utilisée pour des dermatoses sèches, kératosiques. Son effet occlusif augmente l'hydratation et la pénétration, elle est à éviter dans les plis. Les lotions ou gels sont adaptés aux régions pileuses.

- ***Choix du corticoïde***

En cas de dermatose chronique, il faut débiter par le corticoïde le plus fort, capable de contrôler les symptômes. On adapte ensuite la force du dermocorticoïde selon la réponse en tenant compte des faits suivants :

- Une grande surface augmente les risques d'absorption et d'effets systémiques.
- Sur le visage : les corticoïdes de classe 4 et les applications prolongées doivent être évités.
- Chez l'enfant : il est conseillé de limiter la prescription de corticoïdes de classe 3 à des périodes courtes.

- **Modalités d'application**

- La dose à ne pas dépasser est d'environ 30 g/semaine de produit fini de classe 3 en entretien chez un adulte.
- Une application par jour suffit en général. Dans certaines dermatoses érosives, deux applications par jour peuvent être initialement nécessaires (disparition de l'effet réservoir). Des applications plus fréquentes n'apportent aucun bénéfice.
- Un arrêt progressif, est souvent réalisé soit par espacement des applications, soit en utilisant un dermocorticoïde de niveau inférieur.
- L'occlusion est réservée aux lésions épaisses et/ou hyperkératosiques, résistantes et de surface limitée.
- Il peut apparaître une inefficacité progressive après plusieurs semaines ou mois de traitement par phénomène de tachyphylaxie, il faut arrêter les corticoïdes et reprendre quelques jours après par un corticoïde plus fort. (75)

- **Indications :**

Les dermocorticoïdes sont un traitement symptomatique et non étiologique. Le traitement du visage par ceux-ci doit être très prudent.

- **Pour leur effet anti-inflammatoire :**

- Eczéma de contact associé à une éviction de l'allergène.
- Dermate atopique. C'est un traitement de longue durée, nécessitant une surveillance.
- Autres eczémas : eczéma variqueux, nummulaire, dysidrose.
- Photosensibilisations : les dermocorticoïdes ont un effet anti-inflammatoire sur le coup de soleil. Ils peuvent être utiles pour d'autres photodermatoses.
- Lichen plan localisé.
- Piqûres d'insecte.

➤ **Pour leur effet anti-prolifératif :**

- Psoriasis : surtout utilisés pour le cuir chevelu, le visage, le psoriasis inversé et les plaques localisées. Ils peuvent être associés à l'acide salicylique dans les lésions très hyperkératosiques.
- Cicatrices hypertrophiques et chéloïdes : dermocorticoïde de niveau 4.
- Lichénification : le dermocorticoïde supprime le prurit et diminue l'infiltration. Il est préférable d'utiliser un dermocorticoïde de niveau 4.

➤ **Pour leur effet immunosuppresseur :**

- Pemphigoïde bulleuse : utilisation d'un dermocorticoïde de classe 4.

• **Contre-indication :**

Ce sont essentiellement :

- Les dermatoses infectieuses virales, bactériennes, fongiques et parasitaires.
- Les dermatoses ulcérées.
- Les dermatoses faciales.

• **Effets indésirables :**

Ils sont le plus souvent réversibles. Leur prévention repose sur une bonne information du malade, un diagnostic précis et la surveillance du traitement. L'enfant est plus à risque. Une information des parents et une surveillance médicale sont recommandées.

La rosacée cortisonée est une complication grave de la corticothérapie locale appliquée de façon trop prolongée sur le visage. Il s'agit d'un érythème avec sensation de cuisson cutanée ou de rosacée. L'arrêt des corticoïdes est impératif, même s'il s'accompagne au début d'une aggravation de la symptomatologie. Sa meilleure prévention est de ne pas prescrire de traitement dermocorticoïde prolongé sur le visage.

Même s'il paraît paradoxal, l'eczéma de contact aux dermocorticoïdes n'est pas exceptionnel. Il nécessite un bilan allergologique (tests épicutanés) pour savoir à quelles classes chimiques de corticoïdes le patient est sensibilisé.

L'allergie à une classe chimique de dermocorticoïde contre-indique toute prescription ultérieure de corticoïde topique ou systémique appartenant à la classe en cause.

• **Conseils à l'officine concernant l'application des dermocorticoïdes :**

- Il est strictement inutile, voir dangereux d'appliquer plus de deux fois par jour un dermocorticoïde (sauf indication spécifique du médecin),
- La répétition des applications entraîne une diminution de l'efficacité avec diminution de l'effet vasoconstricteur et une majoration de risque d'effets secondaires,
- Le soin est à effectuer de préférence le soir après 16h (en fonction du rythme circadien). De plus le prurit étant plus féroce la nuit,
- Le produit est appliqué si possible après une douche ou bain tiède sur une peau humide, qui doit être épongé et non frotté,
- Les dermocorticoïdes se posent par touches légères uniquement sur les lésions en massant doucement,
- Les dermocorticoïdes forts sont interdits sur le visage,
- L'application de pommade est interdite dans les plis (effet occlusif majoré),
- Le traitement doit être de façon progressive en espaçant les applications et /ou en adoptant des formes puissantes. (79)

• **Les formes locales de corticoïdes commercialisées au Maroc : Figure 21**

Spécialité	Forme	Dosage	Présentation	Code Labo	PPM
BECLOMETHASONE DIPROPIONATE					

CLENIDERM*	CRE	250 MG	TUB/30G	PRO	20,00
BETAMETHASONE					
SKINOSONE*	CRE	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHA	14,35
	PMD	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHA	16,85
SKINOSONE NEOMYCINE*	CRE	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHA	16,05
	PMD	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHA	17,30
BETAMETHASONE DIPROPIONATE					
DIPROBASE*	CRE	0,05 %	TUBE DE 30 G	PHI	28,25
DIPROLENE*	PMD	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	23,90
	CRE	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	23,90
DIPROSALIC*	PMD	0,05 %	TUBE DE 30 G	PHI	37,60
	LOT	0,05 %	FLA/30 G	PHI	41,90
DIPROSEPT*	CRE	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	25,45
DIPROSONE*	PMD	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	24,25
	PMD	0,05 %	TUBE DE 30 G	PHI	32,50
	CRE	0,05 %	TUBE DE 30 G	PHI	32,50
	CRE	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	17,35
DIPROSONE NEO*	CRE	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	19,00
	PMD	0,05 %	TUBE DE 15 G	PHI	24,60
SKINOSALIC*	PMD	0,05 %	TUBE DE 30 G	PHA	26,50
	LOT	2 %	FLA/30 G	PHA	34,70
BETAMETHASONE VALERATE					
BETNEVAL*	PMD	0,1 %	TUBE DE 10 G	GSK	12,00
	CRE	0,1 %	TUBE DE 10 G	GSK	12,00
BETNEVAL NEOMYCINE*	PMD	0,1 %	TUBE DE 10 G	GSK	13,80
	CRE	0,1 %	TUBE DE 10 G	GSK	13,80
CLOBETASOL PROPIONATE					
DECLOBAN*	PMD	0,05 %	TUBE DE 30 G	AFP	30,60
	PMD	0,05 %	TUBE DE 15 G	AFP	20,40
DERMOVAL*	CRE	0,050 %	TUBE DE 10 G	GSK	25,60
	GED	0,0455 %	FLA/20 ML	GSK	40,00
DESONIDE					
LOCAPRED*	CRE	0,1 %	TUBE DE 15 G	MAP	15,75
	PMD	0,1 %	TUBE DE 15 G	MAP	16,65
LOCATOP*	CRE	0,1%	TUB/30G	MAP	30,00
DESOXIMETHASONE					
TOPICORTE*	CRE	0,25 %	TUBE DE 15 G	SYN	24,60
DEXAMETHASONE					
PIMAFUCORT*	PMD	0,1 %	TUBE DE 10 G	MAP	21,75
Spécialité					
Forme	Dosage	Présentation	Code Labo	PPM	
DEXAMETHASONE ACETATE					
BAYCUTENE*	CRE	0,04%	TUBE DE 15 G	BAM	22,75
FLUCORTOLONE CAPROATE					
ULTRALAN*	PMD	0,25 %	TUBE DE 10 G	POL	20,80
FLUMETHASONE PIVALATE					
LOCACORTENE VIOFORME*	PMD	0,02 %	TUBE DE 15 G	C/G	27,95
LOCASALENE*	PMD	0,02%	TUBE DE 15 G	C/G	26,80

FLUOCINONIDE					
FLUSKIN NEOMYCINE*	PMD	0.05 %	TUBE DE 15 G	PHA	19,35
TOPSYNE APG*	PMD	0.05 %	TUBE DE 15 G	HMR	24,20
TOPSYNE GEL*	GED	0.025 %	TUBE DE 15 G	HMR	24,25
TOPSYNE GRAS*	PMD	0.05 %	TUBE DE 15 G	HMR	23,60
TOPSYNE NEOMYCINE*	PMD	0.05 %	TUBE DE 15 G	HMR	24,00
FLUCORTOLONE					
ULTRALAN*	PMD	0.25 %	TUBE DE 10 G	POL	20,80
FLUTICASONE PROPIONATE					
CUTIVATE*	PMD	0.005 %	TUBE DE 30 G	GSK	28,60
	PMD	0.005 %	TUBE DE 15 G	GSK	20,40
	CRE	0.05 %	TUBE DE 15 G	GSK	24,50
	CRE	0.05 %	TUBE DE 30 G	GSK	34,70
HYDROCORTISONE					
ANTI-HEMORROIDAIRE*	PMR	0,5 %	TUB/ 10 G	SYN	19,60
HYDRACORT*	CRE	0.5 %	TUBE DE 30 G	SOT	40,40
OXYTETRACYCLINE*	PMD	3 %	TUBE DE 5 G	LPN	1,00
HYDROCORTISONE ACETATE					
CORTIMYCIN*	PMD	1 %	TUBE DE 15 G	HMR	26,95
	CRE	0.125 %	TUBE DE 30 G	HMR	16,85
EFFICORT HYDROPHILE*	CRE	0.127 %	TUBE DE 30 G	SOT	43,10
	CRE	0.127 %	TUBE DE 15 G	SOT	23,70
EFFICORT LIPOPHILE*	CRE	0,127 %	TUBE DE 30 G	SOT	43,10
HYDROCORTIMYCINE*	PMD	1 %	TUBE DE 7 G	HMR	17,40
NEOCORT*	PMD	0.35 %	TUBE DE 15 G	LPN	21,30
	PMO	0.35 %	TUBE DE 5G	LPN	8,00
TRIAMCINOLONE ACETONIDE					
CUTINOLONE NEOMYCINE*	PMD	10 MG	TUBE DE 10 G	MAP	17,85
MYCOLOG*	PMD	0.1 %	TUBE DE 10 G	LPN	30,90

6.2.2 La corticothérapie par voie systémique :

La dermatite de contact aigue peut requérir, dans certains cas (formes généralisées et sévères), l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique. En cure d'attaque la posologie est de 20 mg/j de prednisolone pendant 3 jours, 15 mg/j pendant

3 jours. Il reste classique de recommander que la dose totale soit prise en une seule prise le matin.

6.2.3 La puvathérapie :

La puvathérapie (psoralène per os ou topique) et les ultraviolets B peuvent avoir leur utilité dans le cadre du traitement d'une dermatite allergique de contact chronique. Ils seraient particulièrement efficaces et justifiés pour une dermatite des mains ou des pieds (irradiations locales) ou pour un eczéma de contact chronique généralisé. La puvathérapie et les ultraviolets B permettent un sevrage progressif des corticostéroïdes à usage topique et pourraient favoriser une rémission plus prolongée. Elle est réservée généralement pour les patients dont l'eczéma est réfractaire au traitement par corticoïdes oraux ou topiques et pour les patients qui ne peuvent éviter l'allergène dans leur vie quotidienne.

6.2.4 Traitement d'une dermatite de contact aiguë :

A - Traitement local :

En cas d'exposition accidentelle à un allergène connu, il convient de procéder à un rinçage abondant. Cependant, ce geste est sans doute aléatoire car le contact avec l'allergène a eu lieu généralement 24 à 48 heures avant l'apparition des premiers symptômes.

Au stade d'eczéma aigu et en fonction du suintement, il faut assécher les lésions et éviter toute application de corps gras pouvant favoriser l'occlusion et la macération. C'est d'ailleurs un principe général dans toutes les variétés d'eczéma. À ce stade suintant, les bains ou les compresses humides permettent une sédation rapide des sensations :

- ❖ Brumisations d'eau distillée ou d'eau minérale,
- ❖ Applications de compresses humides d'eau de Dalibour diluée, de sérum physiologique, de permanganate de potassium à 1/20 000, de nitrate d'argent à 0,5 p. 100, de chlorhexidine à 0,05 p. 100. Les compresses sont remplacées par des bains en cas d'eczéma étendu,
- ❖ Applications, en alternance avec les compresses, de pâte à l'eau qui, de part ses propriétés absorbantes, permet de diminuer le suintement tout en protégeant l'épiderme avoisinant.

Très rapidement, les bains ou les compresses humides font place aux corticostéroïdes à usage topique.

Il est classique de recommander l'utilisation d'un corticostéroïde de classe 3. Dans certains cas, un corticostéroïde de classe 4 peut être préféré (mains ou pieds en particulier) ou de classe 1 ou 2 (visage et organes génitaux). Pour la dermatite de contact aiguë, il convient de choisir l'excipient adéquat : lotion, gel ou crème hydrophile. Le traitement est maintenu pendant une dizaine de jours. Par la suite, l'application d'un traitement antiseptique léger peut être poursuivi et le sevrage du corticostéroïde local être débuté. Il est classique de le remplacer un jour sur deux, puis un jour sur trois, par un excipient neutre à recommander en fonction de l'évolution. À

l'heure actuelle, la notion d'effet réservoir permet logiquement de n'appliquer le corticostéroïde qu'une fois par jour et d'en interrompre progressivement les applications (80). Il reste cependant classique de proposer deux applications par jour. Certains recommandent de passer provisoirement à des corticostéroïdes de classe plus faible. Ici encore, l'évolution clinique doit guider le thérapeute.

Compte tenu de l'effet réservoir et du risque de tachyphylaxie, la posologie rationnelle est d'une application quotidienne, rarement de deux applications par jour en cas d'altération de la couche cornée. La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Dans les dermatoses aiguës. Le dermocorticoïde peut être arrêté de façon rapidement progressive.

Modalités pratiques :

La corticothérapie doit être de courte durée afin d'éviter les complications et les phénomènes d'accoutumance. Les crèmes sont préférées pour les zones glabres et pour l'enfant, les pommades pour les formes très sèches et les lotions pour les zones pileuses. On utilisera une corticothérapie locale dégressive de classe 3 pour les lésions du corps (diprosone*, locatop*, topsyne *), de classe 2 (locapred*) ou 1 (hydracort*) sur le visage. La méthode d'application sera de 1 fois par jour pendant 5 à 7 jours puis diminution progressive sur une semaine. A la phase finale, on peut appliquer des émoullients, destinés à lutter contre la sécheresse cutanée (cérat de Galien, cold cream ou corps gras contenus dans de nombreuses spécialités commerciales). (81.82.83)

B - Traitement systémique :

- *Corticostéroïdes* : La dermatite de contact aiguë peut requérir, dans certains cas (formes généralisées et sévères), l'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique. En cure d'attaque, la posologie est de 20 mg/j de prednisolone pendant 3 jours, 15 mg/j pendant 3 jours, 10 mg/j pendant 3 jours et 5 mg/j pendant 3 jours. Il reste classique de recommander que la dose totale soit prise en une seule prise le matin.

• *Antihistaminiques H₁* : ils sont généralement administrés pour calmer le prurit. Ils ne se justifient pas, sauf en cas de composante urticarienne concomitante (allergies mixtes à des ingrédients parfumés, etc.). Les antihistaminiques per os sédatifs ne sont utiles qu'en cas de prurit féroce, les antihistaminiques non sédatifs sont inutiles.

• *Antibiotiques* : ils ne sont recommandés que lorsque existe une infection évidente ou en cas de dermatite allergique de contact étendue dans laquelle le risque d'infection est accru.

6.2.5 Traitement d'une dermatite de contact subaiguë :

A - Traitement local

• *Corticostéroïdes* : les corticostéroïdes à usage topique représentent le traitement de choix de la dermatite allergique de contact subaiguë. Le choix dépend essentiellement du territoire concerné ainsi que de l'étendue de la dermatite de contact. Il est classique d'utiliser un corticostéroïde de classe 1 pour le visage, de classe 3 pour le corps et de classe 4 pour les mains ou les pieds. Les contre-indications et les effets secondaires doivent être connus du thérapeute. Ils seront mentionnés au patient en fonction du contexte clinique.

En cas d'infection secondaire, une association corticostéroïdes-antibiotiques peut être utile. Il convient d'éviter systématiquement l'utilisation de néomycine afin d'éviter une dermatite de contact surajoutée. L'acide fusidique local est l'antibiotique de choix.

Le corticostéroïde à usage topique doit également être choisi en fonction de son excipient : les gels et les lotions sont à recommander pour les zones pileuses, les crèmes pour les plis de flexion ainsi que pour les mains et les pieds. Pour les autres localisations une pommade sera employée, surtout lorsque la dermatite devient sèche et kératosique.

Traditionnellement, le corticostéroïde à usage topique s'applique deux fois par jour, mais la tendance actuelle en matière de corticothérapie locale est de privilégier une application quotidienne unique, dont l'efficacité serait similaire.

Il est recommandé de ne pas utiliser plus de 100 g/sem pour un corticostéroïde de classe 3 et plus de 30 à 50 g/sem. Pour un corticostéroïde de classe 4. Ces recommandations sont valables pour l'adulte et doivent être adaptées chez l'enfant.

•Emollients: ils sont utiles en alternance avec les corticostéroïdes à usage topique. La fréquence d'application dépend de l'évolution de la dermatite allergique de contact (une à deux fois par jour). Ils se substituent progressivement aux corticostéroïdes topiques.

Dans la majorité des cas, un émollient de type Huile/Eau doit être recommandé. Si la dermatite de contact survient chez un patient atopique, il est préférable de conseiller un émollient de type Eau/Huile.

B - Traitement systémique

En principe, le traitement systémique utilisé dans la forme aiguë est moins indiqué dans la forme subaiguë.

6.2.6 Traitement d'une dermatite de contact chronique :

A - Traitement local

Dans certains cas, la dermatite allergique de contact peut perdurer et devenir chronique, tout particulièrement lorsque l'allergène mis en cause ne peut pas être « évité » soit que l'allergène soit ubiquitaire (nickel), soit qu'il fasse partie de l'environnement professionnel, le patient ne pouvant abandonner son travail (chromates chez le maçon, lactones sesquiterpéniques chez le fleuriste, frullania dans la sylviculture, acrylates chez le dentiste...). Dans ce cas, les conseils visant à réduire le contact avec l'allergène restent de vigueur. Dans ce cadre, les mêmes corticostéroïdes topiques restent indiqués, utilisés avec prudence, au long cours, en surveillant particulièrement l'apparition d'éventuels effets secondaires. Il est classique

d'alterner les spécialités pharmaceutiques afin d'éviter l'effet de tachyphylaxie. Les onguents sont en principe recommandés, sauf au visage où les crèmes sont cosmétiquement plus acceptables.

Dans la dermatose chronique, l'arrêt doit être lentement progressif, en espaçant les applications pour éviter un rebond de la dermatose. La décroissance peut être facilitée par l'utilisation alternée d'un dermocorticoïde de classe plus faible et/ou d'un émollient la prescription doit toujours être clairement écrite, en mentionnant précisément la décroissance progressive et en indiquant le nombre de tubes à utiliser et son poids (par exemple deux tubes de 15 g) pour éviter les surdosages. La dose de 30 g par semaines en traitement d'entretien d'un dermocorticoïde de classe 3 ou 2 est un maximum acceptable pour un adultes. Chez l'enfant, des auteurs anglais ont proposé récemment une nouvelle unité de mesure. La « phalangette » correspondant à la quantité de crème ou de pommade sortie d'un tube d'un orifice de 5 mm de diamètre et déposée sur la phalange d'un index d'adulte. Cette unité (0.5g) permet de traiter une surface cutanée équivalente à la surface de deux mains. Le port de gants est conseillé pour la personne réalisant des applications répétées et/ ou étendues (84.85.86).

Les eczémas kératosiques et fissuraires des mains nécessitent souvent de prescrire la corticothérapie sous occlusion. On a recours à des gants en coton portés la nuit (Cybel, Lohmann), on y associe d'emblée la journée des applications répétées de produits gras particulièrement émoullients (Emulsion SVR* à l'allantoïne, onguent Bépanthène*, Xerand*), Il est classique de recommander des préparations contenant de l'acide salicylique (de 1 à 5 p. 100 suivant les cas) lorsque la dermatite de contact devient chronique, sèche et hyperkératosique. Les émoullientes eaux dans l'huile sont recommandables.

L'existence d'une surinfection des lésions peut nécessiter un traitement local antiseptique adapté, mais en général, les antiseptiques sont de peu d'utilité.

Le recours aux immunosuppresseurs topiques (analogues de la ciclosporine) pourrait être une alternative intéressante dans le traitement topique de la dermatite allergique de contact chronique.

Le FK 506 (tacrolimus) et les dérivés de l'ascomycine (famille des macrolides) pourraient s'avérer intéressants et posséderaient une activité équivalente aux corticostéroïdes de classe 3. (87)

B - Traitement systémique :

Les corticostéroïdes par voie générale doivent être évités au long cours. Leur usage entraînerait, dans le cadre d'une dermatite de contact chronique, l'apparition d'effets secondaires inévitables ainsi qu'un phénomène de rebond à leur arrêt.

Les antihistaminiques H₁ ne sont en principe pas justifiés (sauf parfois pour leur valeur sédatrice).

La puvathérapie (psoralène per os ou topique) et les ultraviolets B peuvent avoir leur utilité dans le cadre du traitement d'une dermatite allergique de contact chronique.

Les immunosuppresseurs par voie générale peuvent, dans des cas exceptionnels, être envisagés. La ciclosporine représente, actuellement, la molécule de choix mais doit rester une thérapeutique d'exception (88). Elle est susceptible d'atténuer considérablement les symptômes, malgré le maintien du contact avec l'allergène. Elle ne peut toutefois constituer qu'une solution à court terme en raison de son risque de néphrotoxicité et de l'éventuelle apparition d'une hypertension. Les paramètres à suivre sont la tension artérielle et les taux sanguins d'urée et de créatinine. La dose initiale varie de 2,5 à 5 mg/kg/j et est modulée à la baisse en fonction de la réponse thérapeutique. Des traitements intermittents ont été proposés.

L'azathioprine à la dose de 100 à 150 mg/j peut être envisagée dans le traitement de la dermatite de contact chronique au parthénium. (89)

6.3 Désensibilisation :

A l'heure actuelle, il n'existe aucune possibilité de désensibiliser dans le cadre de la dermatite allergique de contact. Chez l'homme, des tentatives d'immunotolérance à certains haptènes n'ont pas permis d'obtenir de résultats fiables et constants. Des essais cherchant à induire une immunotolérance à certaines haptènes comme le nickel et l'urushiol en les administrant notamment par voie orale sont en cours. Ces approches restent pour l'heure expérimentales.

Chapitre VII
La prévention

La prévention de la dermatite allergique de contact allergique est primordiale et comporte une importante série de mesures, particulièrement dans le cadre de la dermatite allergique de contact d'origine professionnelle. L'approche doit être multidisciplinaire, incluant des mesures de prévention primaire, secondaire et tertiaire. (90-91-92-93-94)

La prévention primaire a pour but d'empêcher toute apparition de la dermatite allergique de contact. La prévention secondaire doit éliminer un contact ultérieur avec l'allergène identifié. Elle passe par la remise au malade d'une carte d'allergique, mentionnant les substances testées et des listes d'éviction correspondantes. Ces dernières devront comporter les produits contenant la molécule en cause ainsi que ceux renfermant les molécules responsables d'allergies croisées. Aisée lorsque l'allergène est rare, par exemple médicamenteux, elle implique parfois des mesures drastiques telles qu'un changement de poste d'activité professionnelle, qui n'est pas toujours possible (coiffeurs, personnels du bâtiment...). La collaboration avec le médecin du travail est alors grandement utile. Elle est aussi plus difficile lorsque l'allergène est ubiquitaire tel le nickel, ou s'il est présent dans un produit utilitaire (colle des cuirs des chaussures). Alors que la prévention tertiaire tente de réduire les conséquences d'une dermatite de contact en pleine efflorescence. Ces mesures peuvent être générales ou individuelles.

7.1 Mesures générales de prévention

Ce sont :

- L'utilisation des allergènes puissants en circuit fermé.
- L'automatisation des procédés industriels comportant l'utilisation d'allergènes puissants (produits photographiques, par exemple).
- Le remplacement des allergènes puissants par d'autres molécules moins sensibilisantes (époxy dans les industries plastiques ou accélérateurs et anti-oxydants dans l'industrie du caoutchouc).

- La réduction de la teneur en allergènes dans certains produits industriels (addition de sulfate de fer au ciment afin de transformer les sels de chrome hexavalents en sels de chrome trivalents, ou usage d'agents de chélation pour diminuer la concentration de nickel).
- Les mesures visant à diminuer la volatilité de certains aéro-allergènes (encapsulation d'un pesticide, par exemple).
- L'utilisation appropriée des allergènes connus en milieu professionnel (connaissance des biocides et des anti-oxydants et de leur concentration optimale dans les huiles solubles, ou précautions lors de l'utilisation de glutaraldéhyde par les infirmières et le personnel hospitalier, par exemple).
- L'étiquetage extensif et complet de la composition chimique des cosmétiques, des produits à usage industriel, agricole ou domestique... En cosmétologie, la problématique des parfums est appréhendée au niveau de l'Union européenne.
- La domestication de la thérapeutique dermatologique à usage topique, qui se doit d'être hypo-allergénique

7.2 Mesures individuelles de prévention

Ces mesures comprennent :

- Le port de vêtements de protection adéquats.
- Le port de gants adaptés à chaque type de travail.
- L'utilisation de crèmes et ou de gels « barrière ». Il faut reconnaître que ces crèmes et ces gels sont, dans certains cas, une arme « à double tranchant », pouvant parfois capter l'allergène et aggraver la dermatite de contact. Ces crèmes et gels seraient nettement plus efficaces dans le cadre de la prévention de la dermatite d'irritation.
- Les conseils à délivrer à tout patient sensibilisé à un allergène professionnel dans le cadre d'un changement de poste de travail ou de secteur professionnel.

- L'utilisation d'agents nettoyants comportant un faible potentiel irritant.
- L'application après le travail d'un émollient non sensibilisant.
- La vigilance en matière d'environnement hypo-allergénique, dans les domaines thérapeutique, cosmétique ou vestimentaire, sans oublier les allergènes aéroportés



CONCLUSION

L'apparition constante de nouvelles substances aux propriétés allergisantes potentielles oblige à une mise à jour constante du dermatologue versé dans la contactologie. L'introduction de nouveaux produits, de nouveaux modes de fabrication ou d'utilisation donnent lieu à l'émergence de nouveaux cas parfois spectaculaires. Les sources professionnelles de l'eczéma de contact sont presque inépuisables et l'industrie du médicament, ainsi que celle des colles et matières plastiques, par exemple, offrent en permanence de nouvelles molécules allergisantes.

Une meilleure compréhension de la physiopathologie des dermatites de contact ces dernières années, a permis de mieux identifier le type de dermatites et les facteurs mis en cause, et ainsi de mieux les traiter.

Tout eczéma doit ainsi faire l'objet d'une recherche acharnée de l'allergène en cause dont l'éviction est le seul garant d'une évolution favorable.

La dermocorticothérapie est un traitement symptomatique et non étiologique, ils sont classés en fonction de leurs activités et leur prescription en pratique associe le choix de :

- L'activité qui est en fonction du diagnostic, de la topographie et de l'âge.
- De la galénique.
- Du rythme d'application (inférieur ou égale à une application par jour).
- De la quantité nécessaire selon la surface à traiter.

Le pharmacien doit être très vigilant dans la délivrance des dermocorticoïdes, il doit expliquer aux patients l'utilisation de ces médicaments qui nécessitent des précautions particulières.

Au cours de 25 dernières années, l'immunologie a permis une remarquable avancée des connaissances en dermatologie. Les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'eczéma allergique de contact sont de mieux en mieux caractérisés à l'échelle moléculaire. La connaissance des fonctions des cellules présentatrices d'antigènes et en particulier les cellules dendritiques (surtout la cellules de Langerhans) qui a fait l'objet des avancés les plus remarquables.

Deux verrous majeurs ont été levés au cours de ces dernières années :

- La possibilité de produire in vitro des cellules de langerhans humaines normales par culture des précurseurs hématopoïétiques CD34+ circulants de ces cellules ,en présence de diverses cytokines (GM-CSF ,TNF α)

- La possibilité de reproduire in vitro un épiderme humain pigmenté contenant des cellules de Langerhans, donc immunsensibles.

Ces nouvelles approches permettront d'approfondir nos connaissances théoriques mais aussi d'envisager dès-à-présent des applications pratiques en pharmacologie et physiopathologie.

Résumé :

L'eczéma est la plus fréquente des dermatoses inflammatoires. Sa définition est anatomo-clinique caractérisée par une éruption polymorphe de la peau associant érythème, vésicules, croûte et desquamation, et sur le plan histologique une spongiose et une exocytose. La dermatite allergique de contact est provoquée par le contact direct avec la peau, d'une substance exogène. Elle atteint 2 à 6 % de la population générale.

Dans le présent travail, bibliographique, nous passons en revue, les différents mécanismes impliqués dans la dermatite allergique de contact : il s'agit d'une réaction allergique d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T qui survient lors de réintroduction de l'allergène chez un sujet préalablement sensibilisé. Cette première exposition ne s'accompagne d'aucune lésion clinique. Une fois acquise, la sensibilisation à un allergène persiste indéfiniment.

Ensuite, nous nous intéressons au diagnostic étiologique de la dermatite allergique de contact qui repose, sur un interrogatoire soigneux, associé à l'examen clinique, et enfin les tests épicutanés qui permettent de retrouver l'allergène responsable.

Dans le quatrième chapitre, nous abordons l'étiologie de la dermatite allergique de contact qui est aussi variée que le nombre d'allergène est illimité. On connaît plus de 4000 molécules qui entrent dans cette catégorie (métaux, cosmétiques, vestimentaire, plantes, médicaments, aliments, l'étiologie d'origine professionnelle...).

La prise en charge thérapeutique consiste d'abord en l'éviction de l'allergène qui est l'élément clé du traitement et ensuite en l'utilisation des dermocorticoïdes. A la phase aiguë, on utilise pendant quelques jours des corticoïdes puissants. Pour le visage

et chez les jeunes enfants, on a recours à des classes thérapeutiques plus faibles. L'amélioration progressive conduit à décroître progressivement l'utilisation du dermocorticoïde pour éviter le phénomène de rebond. L'existence d'une surinfection des lésions peut nécessiter un traitement local antiseptique adéquat.

La fréquence des sensibilisations aux différents constituants de l'environnement justifie la mise en place d'un réseau d'allergo-vigilance performant ainsi que la nécessité d'un étiquetage plus précis des produits, facilitant ainsi l'éviction des différents allergènes par les sujets sensibilisés.

ملخص

تعتبر الإكزيمة من بين الامراض الأكثر ترددا على عيادة مصلحة الامراض الجلدية.

تعرف الإكزيمة بأنها التهاب سطحي للجلد يؤدي إلى احمرار جلدي وظهور حويصلات صغيرة ثم تقشر للجلد، على مستوى علم الأنسجة المجهرى هناك استسقاء وتكيس للطبقة العليا للجلد التي تزداد سماكا. تنتج إكزيمة التماس عن الإتصال المباشر للجلد مع مادة خارجية. وتصيب 2 إلى 6 ٪ من عموم السكان. في هذا العمل، مررنا بإيجاز، لنشرح مختلف الآليات المتدخلة في إكزيمة التماس، إنها استجابة آجلة من طراز 4، بفضل الخلايا للمفاوية T الموجهة ضد أرجيات بعد تماسها مع الجلد، التماس الأول لا يترجم بأي أعراض، و بمجرد أن تستقر الحساسية ضد المؤرج، تستقر هذه الأخيرة دائما.

ثم، اهتمنا بتشخيص العوامل المسببة لإكزيمة التماس الأرجية و التي تقوم على استجواب دقيق، يقترن بالفحص السريري وأخيرا اختبارات فوق جلدية تمكن من إيجاد المواد الأرجية المسؤولة.

في الفصل الرابع ، ناقشنا أسباب إكزيمة التماس الأرجية ، وهي متنوعة لدرجة أن عدد الأرجيات غير محدود. و نعرف أكثر من 4000 جزيئة تدخل في هذه الفئة (المعادن ومواد التجميل، الملابس، الأدوية والغذاء، مسببات الأمراض المهنية...).

العلاج يتركز أولا على إبعاد المؤرج الذي يعتبر العنصر الأساسي في العلاج ثم استعمال القشرانيات الجلدية. في المرحلة الحادة نستخدم لبضعة أيام القشرانيات الجلدية القوية. لعلاج الوجه والأطفال الصغار نعتمد على قشرانيات جلدية أقل حدة. التحسن التدريجي يؤدي إلى خفض تدريجي لاستخدام القشرانيات الجلدية لمنع انتعاش الظاهرة. ظهور أخماج إضافية قد يتطلب العلاج بالمطهرات المحلية.

بما أن الحساسية لمختلف المواد الأرجية شائعة فإن من المهم إنشاء شبكة حراسة للمواد الأرجية، وكذلك وضع أسماء مكونات المواد على الأغلفة حتى تسهل عملية تقاضي استعمالها من طرف المريض .

Références bibliographiques

1 - LACHAPELLE J M, FRIMAT P, TENNSTED D, DUCOMBS G.

Dermatologie professionnelle et de l'environnement.

Masson Paris 1992 p.308.

2 - LACHAPELLE J M, TENNSTED D.

Epidemiological survey of occupational contact dermatitis of the hands in Belgium.

Contact Dermatitis 1979, 5 : 244-248.

3 - Rietschel R.

Occupational contact dermatitis.

Lancet 1997, 349: 1093-5.

4 - Williams IR and Kupper T.S

Immunity at the surface: homeostatic mechanisms of the skin immune system.

Life sci 58. 1996.1485-1507

5 - Mckenzie R.C and Sauder D.N

The role of k ratinocyte cytokine in inflammation and immunity

J.Invest dermatol 95.1990.105S -107S

6 - Bhushan M.Cumberbatch M.Dearman R.J.Andrew SM.Kimber I.And Griffiths C.E. 2002

Tumor necrosis factor –alpha-induced migration of human langerhans cells

J Dermatol 146.32-40

7 - Corsini, E., and Galli, C. L. (2000).

Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis.

Toxicology 142, 203-211.

8 - de Kossodo, S., Cruz, P. D., Jr., Dougherty, I., Thompson, P., Silva-Valdez, M., and Beutler,

Expression of the tumor necrosis factor gene by dermal fibroblasts in
Response to ultraviolet irradiation or lipopolysaccharide.
J Invest Dermatol 104, 318-322. (1995).

9 - Revillard, J.-P.

Immunologie, 4e edition edn, De Boeck & Larcier). (2001).

10 - Van Den Oord, J. J., and de Wolf-Peeters, C.

Epithelium-lining macrophages in psoriasis.
Br J Dermatol 130, 589-594. (1994).

11- Bos, J. D.

Skin immune system. Cutaneous immunology and clinical immunodermatology,
3rd ed. edn) (2004).

**12 - Foster, C. A., Yokozeki, H., Rappersberger, K., Koning, F., Volc-Platzer, B.,
Rieger, A., Coligan, J. E., Wolff, K., and Stingl, G. (1990).**

Human epidermal T cells predominantly belong to the lineage expressing alpha/beta T
cell receptor.
J Exp Med 171, 997-1013.

13 - Gordon, J. R., and Galli, S. J. (1990).

Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-
alpha/cachectin. *Nature* 346, 274-276.

**14 - Kock, A., Schwarz, T., Kirnbauer, R., Urbanski, A., Perry, P., Ansel, J. C.,
and Luger, T. A.**

Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor alpha: evidence for
synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet
Light. *J Exp Med* 172, 1609-1614. (1990).

15 - Larrick, J. W., Morhenn, V., Chiang, Y. L., and Shi, T. Activated Langerhans
cells release tumor necrosis factor. *J Leukoc Biol* 45, 429-433. (1989).

16 - Akira, S., Taga, T., and Kishimoto, T.

Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 54, 1-78. (1993).

17 - Grossman, R. M., Krueger, J., Yourish, D., Granelli-Piperno, A., Murphy, D. P., May, L. T., Kupper, T. S., Sehgal, P. B., and Gottlieb, A. B.

(Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 6367-6371. 1989

18 - Marks, F., Furstenberger, G., and Muller-Decker, K.

Arachidonic acid metabolism as a reporter of skin irritancy and target of cancer chemoprevention. *Toxicol Lett* 96-97, 111-118. (1998).

19 - Camhi S.L.Lee P.and choi A.M

The oxidative stress réponse

New horiz 3 .170-182. (1995)

20 - Griem, P., Wulferink, M., Sachs, B., Gonzalez, J. B., and Gleichmann, E.

Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? *Immunol Today* 19, 133- 141. (1998).

21 - Basketter, D. A.

Skin sensitization to cinnamic alcohol: the role of skin metabolism.

Acta Derm Venereol 72, 264-265. (1992).

22 - Smith, C. K., Moore, C. A., Elahi, E. N., Smart, A. T., and Hotchkiss, S. A.

Human skin absorption and metabolism of the contact allergens, cinnamic aldehyde, and cinnamic alcohol. *Toxicol Appl Pharmacol* 168, 189-199. (2000).

23 - Gerberick, G. F., Ryan, C. A., Kern, P. S., Dearman, R. J., Kimber, I., Patlewicz, G. Y., and Basketter, D. A.

A chemical dataset for evaluation of alternative approaches to skin-sensitization testing. *Contact Dermatitis* 50, 274-288. (2004).

24 - Steinbrink, K., Sorg, C., and Macher, E.

Low zone tolerance to contact allergens in mice: a functional role for CD8+ T helper type 2 cells. *J Exp Med* 183, 759-768. (1996).

25 - Saint-Mezard, P., Krasteva, M., Chavagnac, C., Bosset, S., Akiba, H., Kehren, J., Kanitakis, J., Kaiserlian, D., Nicolas, J. F., and Berard, F. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol* 120, 641-647. (2003b).

26 - Proksch, E., Folster-Holst, R., and Jensen, J. M. Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 43, 159-169. (2006).

27 - Gad, S. C., Dunn, B. J., Dobbs, D. W., Reilly, C., and Walsh, R. D. Development and validation of an alternative dermal sensitization test: the mouse ear swelling test(MEST). *Toxicol Appl Pharmacol* 84, 93-114. (1986).

28 - Basketter, D. A., Gerberick, G. F., Kimber, I., and Loveless, S. E The local lymph node assay: a viable alternative to currently accepted skin sensitization tests. *Food Chem Toxicol* 34, 985-997. . (1996).

29 – JULIEN D.FURE M.
ECZEMA DE CONTACT
Revue de praticien , 2000.50.61.68

30 - KRASTEVA M.TSICOPOULOS A.KEHREN J.NICOLS JF
La souris scid humanisé et physiopathologie de l'eczéma de contact
Nouv ;dermatol ,199.18.5-6

31 - KRASTEVA .M.JULIEN D .CHOQUET G.NICOLAS J.
La physiopathologie de l'eczéma

32 - le BOZEC P.
Eczéma de contact
Revue de praticien (paris) 1998.48.943-944

33 - MILPIED HORMSI B.

Sensibilisation aux haptènes ou physiopathogenie de l'eczéma de contact
L'eurobiologiste 1994.TOME, N 214.13-359-16-362

34 - Cavani, A., Albanesi, C., Traidl, C., Sebastiani, S., and Girolomoni, G.

Effector and regulatory T cells in allergic contact dermatitis. Trends Immunol 22, 118-120. (2001).

35 - Dubois, B., Chapat, L., Goubier, A., Papiernik, M., Nicolas, J. F., and Kaiserlian, D.

Innate CD4+CD25+ regulatory T cells are required for oral tolerance and inhibition of CD8+ T cells mediating skin inflammation. Blood 102, 3295-3301. (2003b)

36 - Jacobs MC. Tennstedt D. La chapelle JM

La dermatite allergique de contact
Encyc Méd Chi (paris), dermatologie, 1999.145 Alo :1-14

37 - P.LE BOZEC

Eczéma de contact
La revue de praticien, 1998 , 48, 957-962

38 – PONS - GUIRAUD

Les allergies aux cosmétiques : Eczémas
La revue du praticien, 2006, 56, n° 3, pp284-288

39 – D, Julien. M, Faure

Eczéma de contact
La revue du praticien, 2000 .50.61-68

40 - JH SAURAT .E.GROSSHANS,P .LAUGIER,JM LA CHAPELLE.

Précis de dermatologie et vénéréologie, 1989,3e tirage, MASSON

41 - J.M.LACHAPELLE et D.TENNSTEDT

La dysidrose et l'eczéma dysidrosique : approches diagnostiques et thérapeutiques innovatrices

Louvain MED .119, S55-S63, 2000

42 - D .LAMBERT

Dysidrose

La revue du praticien, 1998, 48,968-970

43 - G.DUCOMBS

Intolérance aux cosmétiques

Encycl.Méd .Chir, cosmétologie et dermatologie esthétique 50-250-A-10,2000

44 - JM.LACHAPELLE

Eczémas professionnels

La revue du praticien, 1998, 48,963-966

45 - S.SABER, T.ELOUAZZANI, K.ZOUHAIR ,H.LAKHDAR

Les chéilites allergiques

Espérance médicale, tome 12, n°119, septembre 2005, pp 418-420

46 - www .medisis.asso.fr

47 - http / :www.med .univ –tours.fr

48 - www .wikipedia.com

49 - F.CAMBAZARD,JL .MICHEL

Dermatite atopique

La revue du praticien, 2000, 50,1355-1360

50 - TAIEB,Y.DE PROST ,G LORETTE ,P .BERBIS ,PH.BERNARD

Allergie cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite atopique

Annales de dermatologie et de vénérologie 2002,129,2S90-2S95

51 - O.CHOSIDOW ,P.AMBLARD,J.BAZEX,Ph. BERNARD

Dermatite séborrhéique

Annales de dermatologie et de vénérologie 2002, 129,2S191-2S193

52 - E.DE LA PORTE

Allergie cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte urticaire et œdème de Quincke

Annales de dermatologie et de vénérologie, 2002, 129,2S83-2S89

53 - [http/ : www .dermatonet .com](http://www.dermatonet.com)

54 - P.AURIOL

Allergie : fiche pratique, l'eczéma

<http://www.allergique.org/>

55 - N.RAISON-PEYRON.L.MEUNIER, JM. MEYNADIER, J.MEYNADIER

Enquête allergologique dans l'eczéma

La revue du praticien, 1998, 48,973-976

56 - M BAGOT, EGROSSHANS, D LAMBERT,L VAILLANT

Eczéma de contact

Annales de dermatologie et de vénérologie ; 2003 ; 130 ; 3S93-3S98

57 - Y.DEJOBERT

Enquête dermato-allergologique en médecine du travail

La revue du praticien, 2002, 52,1415-1419

58 - La chapelle JM, Tennstedt D

Interférences thérapeutiques et tests épicutanés

Progrès en dermato-allergologie.Viterne ;mediscript ;1997/247-255

59 - [http: // www .epitest.fr](http://www.epitest.fr)

60 - A.GOOSSENS

Comment tester les eczémats de contact aux cosmétiques ?

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique Vol 46,n°3 ,244-247(avril 2006)

61 - M.CASTELLAIN

Nouveautés en allergologie : Eczéma de contact

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, Vol 44, numéro 3, pages 254-258 (avril 2004)

62 - D.TENNSTEDT

Comment tester les produits professionnels apportés par les patients

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique Vol 46,n°3,241-243 (avril 2006)

63 - M.JEANMOUGIN, JR .MANCHET, A.PONS-GUIRAUD, G.LAINE

Allergie et photoallergie de contact aux photoprotecteurs externes.

Etude sur 6 années

Nouvelles dermatologiques, 1994, 13,372-378

64 - [http / :www.therapeutique-dermatologique.com](http://www.therapeutique-dermatologique.com)

Médecine –science Flammarion 2001

65 - Eczéma de contact

Cours de dermatologie 2003/2008

<http://www.medixdz.com>

66 - <http://www.sciencedirect.com>

La revue française d'allergologie et d'immunologie clinique

Volume 43.ISSUE 6.Octobre 2003

Pages 377-384

67 - [http:// www.cchst.com](http://www.cchst.com)

Centre canadien d'hygiène et de sécurité de travail

68 - Fiche d'éviction en cas d'hypersensibilité au baume de Pérou

Annales de dermatologie et de vénérologie 2001 ,128 (1) pp 71-72

69 - <http://www.dermatologie.free.fr>

70 - [http //:www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)

Liste des excipients à effet notoire parue au journal officiel du 12 /10 /2007

71 - www.Allergie cutanéomuqueux chez l'enfant et chez l'adulte.com

72 - <http://Titan.medhyg.formation.com>

73 - Courtade S, Giordano-Labadie F, Bazex J.

Allergie de contact vestimentaire au formaldéhyde chez un enfant atopique.

Ann Dermatol Venereol 2001 ; 128 : 762-7.

74 - MARTIN BG.

Contact dermatitis : evaluation and treatment.

J Am Osteopath Assoc, 1999, 99 : S11-S14.

75 - Monika Weber, Stephan Lautenschlager. Forum Med Suisse

Traitement dermatologique: stéroïdes topique;2006-p:341 -348

76 - Cours de chimie thérapeutique :

77 - <http://www.dermaptène.com>

78 - www.univ-rouen.fr

79 - F.Ribeauveau , M.Jauner

Soins infirmiers aux personnes atteintes d'affections dermatologiques

Masson 2000

80 - O.CHOSIDOW, B.LEBRUN-VIGNES, I.BOURGAULT-VILLADA

La corticothérapie locale en dermatologie

La presse médicale, Nov 1999, 28, n°37,2050-2055

81 - D.PENSO

Du bon usage des dermocorticoïdes en dermatologie

L'objectif médical magazine ,36-38

82 - Eczéma de contact

Thérapeutique dermatologique , Médecine –sciences Flammarion © 2001

<http://www.thérapeutique-dermatologique.org/>

83 - J.M.BONNETBLANC,O.CHOSIDOW,E.GROSSHANS

Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Prescription et surveillance d'un traitement dermocorticoïde

Annales dermato-vénéréologie,2002, 129, 2S157-2S161

84 - O.CHOSIDOW

Corticothérapie locale

Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion © 2001

<http://www.thérapeutique-dermatologiquee.org/>

85 - Corticothérapie locale

Medix cours de médecine 2003/2007- [http : //www.medixdz.com/](http://www.medixdz.com/)

86 - LAUERMA AL, STEIN B, LEE HL.

Topical tacrolimus (FK 506): percutaneous absorption and effect on allergic and irritant contact dermatitis.

J Invest Dermatol, 1993, 110 : 491.

87 - MOLLISON KW, FEY TA, GAUVIN DM .

Discovery of ascomycin analogs with potent topical but weak systemic activity for treatment on inflammatory skin diseases.

Curr Pharm Des, 1998, 4 : 367-379.

88 - GRANDLUND H, ERKKO P, REITAMO S.

Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine.

Acta Derm Venereol (Stockh), 1998, 78 : 40-43.

89 - SHARMA VK, CHAKRABARTI A, MAHAJAN V.

Azathioprine in the treatment of Parthenium dermatitis. Int J Dermatol, 1998, 37 : 299-302

90 - LACHAPELLE JM.

Prevention of allergic contact dermatitis. In : JJ Grob et al. Epidemiology, causes of prevention of skin diseases, Oxford, Blackwell Science, 1997 : 318-323.

91 - LACHAPELLE JM.

Principles of prevention and protection in contact dermatitis (with special reference to occupational dermatology). In : RJ Rycroft, T Menne, PJ Frosch , JP Lepoittevin. Textbook of contact dermatitis, 3rd ed. Berlin, Springer, 2000, ??sous presse??.

92 - HEALY J, JOHNSON S, LITTLE MC, MAC NEIL S.

An in vitro study of the use of chelating agents in cleaning nickel contaminated human skin : an alternative approach to preventing nickel allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis, 1998, 39 : 171-181

93 - LACHAPELLE JM.

Efficacy of protective creams and/or gels. In : P Elsner et al. Prevention of contact dermatitis. Basel, Karger, 1996 : 182-192.

94 - WIGGER-ALBERTI W, ELSNER P.

Do barrier creams and gloves prevent or provoke contact dermatitis? Is J Contact Dermatitis, 1998, 9: 100-106.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب و الصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 27

سنة: 2009

إكزيمة التماس الأرجية
من علم وظائف الأعضاء إلى العلاج
أطروحة قدمت و نوقشت علانية
يوم:.....

من طرف
السيدة: منى لخباري
المزداة في: 26 يناير 1983 بالبيضاء
لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: إكزيمة التماس الأرجية -اختبارات فوق جلدية -مؤرجات -قشرانيات جلدية علاج
بالأشعة تحسيس

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس و مشرف

مشرف

مشرف

مشرف

مشرف

السيد: ميمون زهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد: جمال توفيق
أستاذ في الكيمياء العلاجية
السيد: محمد أيت أوغروي
أستاذ في الأمراض الجلدية
السيدة: بدرالسعود بنجلون الدخاما
أستاذة في طب الأطفال
السيد: جمال لمساوري
أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية