

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 107

**ECZEMA CHEZ L'ENFANT**  
(CLASSIFICATION, ASPECTS CLINIQUES ET PRISE EN CHARGE)

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mr. Mouhcine JAIT**

*Né le 30 août 1989 à Sidi Slimane*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Définition – Physiopathologie – Diagnostique positif – Complication –  
Prise en charge.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. F. JABOUIRIK**

Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. F. MANSOURI**

Professeur d'Anatomie Pathologique

**Mme. S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen* : Professeur Mohamed ADNAOUI  
*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*  
Professeur Mohammed AHALLAT  
*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
Professeur Taoufiq DAKKA  
*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
Professeur Jamal TAOUFIK  
*Secrétaire Général* : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. TAOBANE Hamid*       | Chirurgie Thoracique        |

**Mai et Novembre 1982**

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
|-------------------------|----------------------|

**Novembre 1983**

|                               |              |
|-------------------------------|--------------|
| Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |
|-------------------------------|--------------|

**Décembre 1984**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Pr. MAAOUNI Abdelaziz    | Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i> |
| Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation                   |
| Pr. SETTAF Abdellatif    | pathologie Chirurgicale                   |

**Novembre et Décembre 1985**

|                                       |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| Pr. BENJELLOUN Halima                 | Cardiologie             |
| Pr. BENS Aid Younes                   | Pathologie Chirurgicale |
| Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie              |

**Janvier, Février et Décembre 1987**

|               |            |
|---------------|------------|
| Pr. AJANA Ali | Radiologie |
|---------------|------------|

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYA OUI Mohamed

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADN AOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil

Anesthésie-Réanimation

Pr. BALKHI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria

Neurologie

Pr. BENAMAR Loubna

Néphrologie

Pr. BENAMOR Jouda

Pneumo-ptisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane

Gastro-Entérologie

Pr. BENNANI Rajae

Cardiologie

Pr. BENOUACHANE Thami

Pédiatrie

Pr. BEZZA Ahmed\*

Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anatomie

Pr. BOUMDIN El Hassane\*

Radiologie

Pr. CHAT Latifa

Radiologie

Pr. DAALI Mustapha\*

Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Neuro-Chirurgie

Pr. EL MADHI Tarik

Chirurgie-Pédiatrique

Pr. EL OUNANI Mohamed

Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said

Pédiatrie

Pr. GAZZAZ Miloudi\*

Neuro-Chirurgie

Pr. HRORA Abdelmalek

Chirurgie Générale

Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane\*

Chirurgie Thoracique

Pr. LAMRANI Moulay Omar

Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. MAHASSIN Fattouma\*

Médecine Interne

Pr. MEDARHRI Jalil

Chirurgie Générale

Pr. MIKDAME Mohammed\*

Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf

Chirurgie Générale

Pr. NOUINI Yassine

Urologie

Pr. SABBAH Farid

Chirurgie Générale

Pr. SEFIANI Yasser

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*

Anatomie Pathologique

Pr. AMEUR Ahmed \*

Urologie

Pr. AMRI Rachida

Cardiologie

Pr. AOURARH Aziz\*

Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef \*

Biochimie-Chimie

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila

Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia

Gastro-Entérologie

Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*

Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie

Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie

Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*

Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*

Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-physiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

## **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

## **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Pr. EL KORAICHI Alae          | Anesthésie Réanimation                  |
| Pr. EN-NOUALI Hassane*        | Radiologie                              |
| Pr. ERRGUIG Laila             | Physiologie                             |
| Pr. FIKRI Meryim              | Radiologie                              |
| Pr. GHANIMI Zineb             | Pédiatrie                               |
| Pr. GHFIR Imade               | Médecine Nucléaire                      |
| Pr. IMANE Zineb               | Pédiatrie                               |
| Pr. IRAQI Hind                | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Pr. KABBAJ Hakima             | Microbiologie                           |
| Pr. KADIRI Mohamed*           | Psychiatrie                             |
| Pr. LATIB Rachida             | Radiologie                              |
| Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra | Médecine Interne                        |
| Pr. MEDDAH Bouchra            | Pharmacologie                           |
| Pr. MELHAOUI Adyl             | Neuro-chirurgie                         |
| Pr. MRABTI Hind               | Oncologie Médicale                      |
| Pr. NEJJARI Rachid            | Pharmacognosie                          |
| Pr. OUBEJJA Houda             | Chirurgie Pédiatrique                   |
| Pr. OUKABLI Mohamed*          | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. RAHALI Younes             | Pharmacie Galénique                     |
| Pr. RATBI Ilham               | Génétique                               |
| Pr. RAHMANI Mounia            | Neurologie                              |
| Pr. REDA Karim*               | Ophtalmologie                           |
| Pr. REGRAGUI Wafa             | Neurologie                              |
| Pr. RKAIN Hanan               | Physiologie                             |
| Pr. ROSTOM Samira             | Rhumatologie                            |
| Pr. ROUAS Lamiaa              | Anatomie Pathologique                   |
| Pr. ROUIBAA Fedoua*           | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. SALIHOUN Mouna            | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. SAYAH Rochde              | Chirurgie Cardio-Vasculaire             |
| Pr. SEDDIK Hassan*            | Gastro-Entérologie                      |
| Pr. ZERHOUNI Hicham           | Chirurgie Pédiatrique                   |
| Pr. ZINE Ali*                 | Traumatologie Orthopédie                |

### **Avril 2013**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Pr. EL KHATIB Mohamed Karim* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. GHOUNDALE Omar*          | Urologie                                  |
| Pr. ZYANI Mohammad*          | Médecine Interne                          |

***\*Enseignants Militaires***

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| Pr. BARKYOU Malika              | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq               | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha             | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen          | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader           | Zootechne                              |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes      | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila              | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed           | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine           | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine        | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                 | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# *Dédicaces*



***A mes Très Chers Parents :***

*Je dédie ce travail à mes chers parents.*

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer  
l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude  
que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices  
que vous n'avez jamais cessé de consentir pour  
mon instruction et mon bien-être.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté  
pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques  
que je me suis réalisée.*

*J'espère avoir répondu aux espoirs  
que vous avez fondés en moi.*

*Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise  
de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.*

*Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu  
d'y ajouter quelque chose.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et  
longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.*

***A mes chères soeurs Asmaa et Nissrine et Amina.***

*Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime  
et mon profond amour.*

*Vos sacrifices inoubliables, vos encouragements  
tout au long de ma carrière m'ont permis  
de concrétiser mes objectifs.*

*Les phrases me manquent en ce moment  
pour vous exprimer ma grande reconnaissance  
et mon admiration profonde.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,  
de santé et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité  
nous unissent à jamais.*

***A mes chères grands-mères :***

*Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant  
de vous procurer santé, miséricorde et longue vie.*

*A la mémoire de mes chers grands-pères :*

*Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de vos âmes par sa sainte  
miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis...*

***A la Famille :***

*Veillez accepter l'expression de ma profonde  
gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,  
le témoignage de mes sentiments sincères  
et de mes vœux de santé et de bonheur.*

***A mes chers amis :***

*Veillez accepter l'expression de mon amour,  
ma gratitude pour votre amitié, compréhension  
et encouragements.*

*Je vous souhaite beaucoup de réussite,  
de bonheur et prospérité.*



***Remerciements***

***A Notre maître et président de JURY***  
***Monsieur le professeur ABDELALI .BENTAHILA***  
***Chef de Service de Pédiatrie IV HER.***

*C' est pour nous un grand Honneur  
de vous voir présider notre jury de thèse..*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde  
gratitude, de nos remerciements les plus sincères et de notre respect.*

***A notre maître et Rapporteur de thèse  
Madame Le Professeur FATIMA. JABOUIRIK  
Professeur à la Faculté de Médecine  
et de Pharmacie Pédiatre-HER***

*Vous nous avez confié ce travail et vous nous avez aidé  
minutieusement avec compétence, amabilité et patience.*

*Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont  
d'égal que votre compétence..*

*Veillez, Madame, accepter l'expression de notre dévouement,  
notre profond respect et notre reconnaissance.*

***A Notre maître et juge de thèse***  
***Madame le Professeur FATIMA. MANSOURI***  
***Professeur d'Anatomie Pathologique à la Faculté de Médecine***  
***et de Pharmacie CHU IBN SINA Rabat.***

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous sommes très sensibles à votre gentillesse  
et à votre accueil très aimable.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.*

***A Notre maître et juge de thèse  
Madame LE PROFESSEUR  
SAKINA.EL HAMZAOUI  
Professeur de Microbiologie Chef de Service  
à l'HMIMV de Rabat***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur  
que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.  
Veuillez accepter nos remerciements ainsi que le témoignage  
de notre respect et notre gratitude.*

# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCTION :</b> .....                           | 2         |
| <b>II. RAPPEL :</b> .....                                | 5         |
| 2.1. Embryologie de la peau :.....                       | 5         |
| 1) Développement embryonnaire :.....                     | 5         |
| 2) Développement foetal précoce ou morphogénèse : .....  | 6         |
| 3) Développement foetal tardif ou différenciation :..... | 6         |
| 4) Des cellules spécialisées de l'épiderme :.....        | 7         |
| 5) La jonction dermo-épidermique :.....                  | 8         |
| 2.2. Histologie de la peau normale : .....               | 8         |
| 1) L'épiderme : .....                                    | 10        |
| 2) La jonction dermo-épidermique (JDE):.....             | 38        |
| 3) Le derme et l'hypoderme :.....                        | 41        |
| <b>III. HISTORIQUE :</b> .....                           | <b>49</b> |
| <b>IV. DEFINITIONS :</b> .....                           | <b>57</b> |
| IV.1 Eczéma atopique :.....                              | 57        |
| IV.2 Dermatite de contact ; .....                        | 57        |
| <b>V-EPIDEMIOLOGIE :</b> .....                           | <b>59</b> |
| V-1 Dermatite atopique ;.....                            | 59        |
| V-2 Dermatite de contact : .....                         | 61        |

|   |     |
|---|-----|
| <b>VI. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....                         | 63  |
| VI-1-Dermatite atopique .....                             | 63  |
| VII.2 -Dermatite de contact.....                          | 78  |
| <b>VII. DIAGNOSTIC ET ASPECT CLINIQUE</b> :.....          | 85  |
| VII-1 Dermatite atopique : .....                          | 85  |
| VII.1.1 Evolution clinique de la dermatite atopique ..... | 85  |
| VII.1.2 Diagnostic de la dermatite atopique .....         | 91  |
| VII.2-Dermatite de contact :.....                         | 95  |
| VII.2.1 Diagnostic positif.....                           | 95  |
| VII.2 .2 Méthodes d'investigation :.....                  | 98  |
| VII.2.3 Eczémas particuliers .....                        | 134 |
| <b>VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b> .....                | 140 |
| <b>XI-EVOLUTION ET COMPLICATION</b> .....                 | 144 |
| <b>X. PRISE EN CHARGE</b> .....                           | 151 |
| X.1-Traitements de la dermatite atopique :.....           | 151 |
| X.1.1 Traitements locaux .....                            | 154 |
| X.1.2 Traitements externes et systémiques.....            | 167 |
| X.1.3 Prévention .....                                    | 181 |
| X.2 Eczéma de contact.....                                | 201 |
| X.2.1-Traitement symptomatique.....                       | 201 |
| X.2-Traitement étiologique .....                          | 203 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| <b>CONCLUSION</b> .....    | 205 |
| <b>RESUMES</b> .....       | 210 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> ..... | 214 |



***Introduction***

## **I. INTRODUCTION :**

L'eczéma est un terme appliqué à de nombreuses affections cutanées inflammatoires ou dermatoses, caractérisées par du prurit, un érythème, une desquamation, des macules, des papules, des plaques ou des vésicules.

L'évaluation du patient souffrant d'eczéma ou dermatite doit comprendre une anamnèse approfondie mettant l'accent sur le mode d'apparition, aigu ou chronique, les facteurs déclenchants et aggravants, les affections associées et les antécédents familiaux de maladies similaires ou apparentées. À l'examen physique, il faut accorder une attention à la morphologie des lésions isolées, à leur aspect et leur distribution.

L'examen microscopique d'un prélèvement par grattage traité par l'hydroxyde de potassium est souvent très utile pour distinguer l'infection fongique superficielle d'autres causes de dermatoses desquamantes. Une biopsie à l'emporte-pièce peut aussi être utile pour l'identification des dermatoses spécifiques. Une description complète de chacune des entités cliniques qui peuvent provoquer une dermatite eczémateuse dépasse les objectifs du présent chapitre, mais de nombreuses et excellentes ressources bibliographiques sont disponibles pour l'étude approfondie de ce type de pathologie.

Parmi toutes les maladies de la peau, l'eczéma est la plus fréquente et représente environ 30% des consultations en dermatologie. Selon de récentes estimations, les cas d'eczéma auraient doublé et peut-être même triplé dans les trente dernières années. Pour expliquer cette incidence croissante de l'eczéma, diverses hypothèses ont été avancées. La modification des habitudes

alimentaires du nourrisson engendrée par le délaissement de l'allaitement maternel et l'exposition précoce aux allergènes alimentaires joueraient un rôle dans l'apparition de cette maladie dès le plus jeune âge.

Il existe différentes sortes d'eczéma qui peuvent être toutes de forme aiguë ou chronique. On en distingue généralement deux principales :

- l'eczéma allergique ou de contact ;
- l'eczéma atopique (ou dermatite atopique)



***Rappels***

## **II. RAPPEL :**

### **2.1. Embryologie de la peau :**

La peau a une double origine embryonnaire : une origine **ectodermique** pour l'épiderme et les annexes folliculaires et une origine **mésodermique** pour le derme et les couches les plus profondes.

D'après Chu, Haake, Holbrook et Loomis, le développement de l'épiderme humain se réalise en trois étapes : on compte le développement embryonnaire, le développement foetal précoce ou morphogénèse et le développement foetal tardif ou différenciation.<sup>1</sup>

#### **1) Développement embryonnaire :**

Chez l'homme, durant les 3 semaines suivant la fécondation, l'embryon passe par la **gastrulation** qui aboutit à la formation de trois feuillets primaires embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Peu après la gastrulation, l'ectoderme se subdivise en neurectoderme et en futur épiderme. Vers 6 semaines de gestation, l'ectoderme qui recouvre le corps est constitué de **cellules basales** et de cellules superficielles du **périderme**.

A ce stade, les cellules du périderme forment un « épithélium pavimenteux ». Elles sont plus larges et plus plates que les cellules basales sous-jacentes. Leurs surfaces apicales sont en contact avec le liquide amniotique et sont composées de microvillosités. Les jonctions entre les cellules basales de l'épiderme sont assurées par des jonctions serrées.

Comme les cellules épithéliales stratifiées, les cellules du périoderme expriment les kératines K5 et K14, mais elles expriment également les kératines K8, K18 et K19. 1 6

## **2) Développement foetal précoce ou morphogénèse :**

Vers la fin de la 8<sup>ème</sup> semaine de gestation, l'épiderme commence sa stratification et une **couche intermédiaire** se forme entre les deux couches cellulaires préexistantes. Les cellules de cette nouvelle couche sont proches des cellules de la couche épineuse de l'épiderme définitif. Comme les cellules épineuses, elles expriment les kératines K1 et K10 et une protéine desmosomale, la desmogléine. Ces cellules sont toujours hautement prolifératives et pendant cette période de développement, elles forment plusieurs assises qui vont finalement remplacer le périoderme.

La **couche basale** préexistante subit aussi des changements morphologiques : ses cellules deviennent plus cuboïdes et expriment de nouveaux gènes de kératines, K6 et K16 (généralement exprimées dans les tissus hyperprolifératifs). Elles commencent également à élaborer des protéines qui vont finalement s'ancrer à la lame basale, elle-même en train de se développer. 1

## **3) Développement foetal tardif ou différenciation :**

Pendant le développement foetal tardif, une nouvelle spécialisation a lieu : la différenciation des kératinocytes de l'épiderme. Les couches granuleuses et cornées se forment et le périoderme rudimentaire est enfin supprimé. La kératinisation débute à 15 semaines de gestation. La couche granuleuse se développe et des protéines structurales importantes sont élaborées dans les cellules de la couche basale. Les protéines des hémidesmosomes, la plectine et l'intégrine  $\alpha 6\beta 4$  sont exprimées et se positionnent. Les cellules les plus superficielles subissent une nouvelle différenciation terminale et les protéines

qui unissent les kératines sont exprimées. La formation de l'enveloppe cornée imperméable représente la dernière étape de la différenciation des kératinocytes. Les enzymes telles que la transglutaminase, la LEKTI, la phytanoyl CoA réductase, la stéroïde sulfatase sont toutes importantes dans l'élaboration de l'enveloppe cornée et de la barrière lipidique. Ainsi des altérations de l'activité de ces enzymes peuvent conduire à des anomalies de formation de la barrière épidermique. 1

#### **4) Des cellules spécialisées de l'épiderme :**

Les trois types majeurs de cellules non-épidermiques sont :

- Les mélanocytes (cellules dérivées de la crête neurale)
- Les cellules de langerhans (cellules dérivées de cellules précurseurs originaires de la moelle osseuse)
- Les cellules de Merkel (d'origine neuro- ou ectodermique)

Ces cellules sont détectées au sein de l'épiderme à la fin de la période embryonnaire.

Les mélanocytes sont observés, pour la première fois au sein de l'épiderme à 50 jours de gestation. La mélanine devient détectable entre le 3 et le 4 mois de gestation et, vers le 5 mois, les mélanocytes commencent à transférer leurs pigments aux kératinocytes.

De même, les cellules de Langerhans, une autre population migrante, sont détectables à 40 jours de gestation.

Les cellules de Merkel sont détectables dans l'épiderme de foetus humain vers la 11 ou la 12 semaines de gestation.

### **5) La jonction dermo-épidermique :**

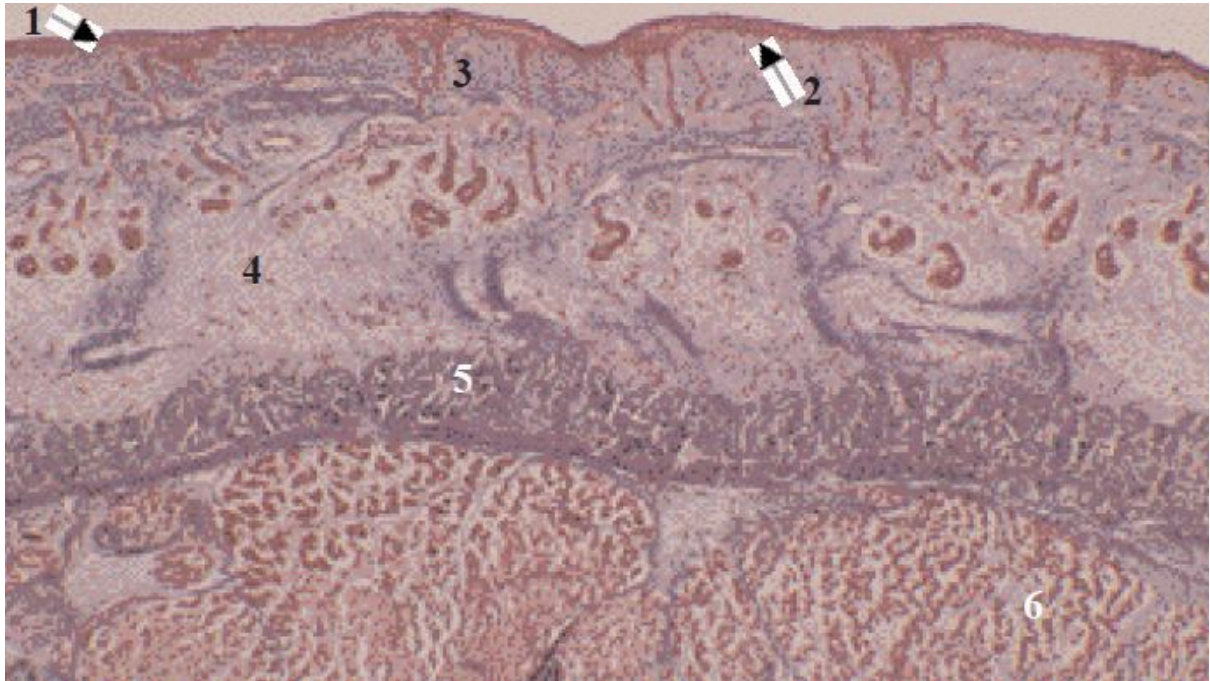
Aux environs de 8 semaines de gestation, une simple membrane basale sépare le derme de l'épiderme. Les composants spécifiques de la zone de la membrane basale cutanée sont d'abord détectés au moment de la transition embryon-foetus (à 9 semaines et demi de gestation). A la fin du premier trimestre, ou aux alentours de la période de développement embryonnaire tardif, toutes les protéines de la membrane basale sont en place.

Tous ces processus permettent l'obtention d'un épithélium pluristratifié, formé de 4 à

5 assises cellulaires à la naissance. 1

### **2.2. Histologie de la peau normale :**

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermoépidermique, le derme et l'hypoderme (*fig.1*).



**Fig. 1.** Les 4 régions de la peau :

1 = épiderme

2 = jonction dermo-épidermique

3 = derme

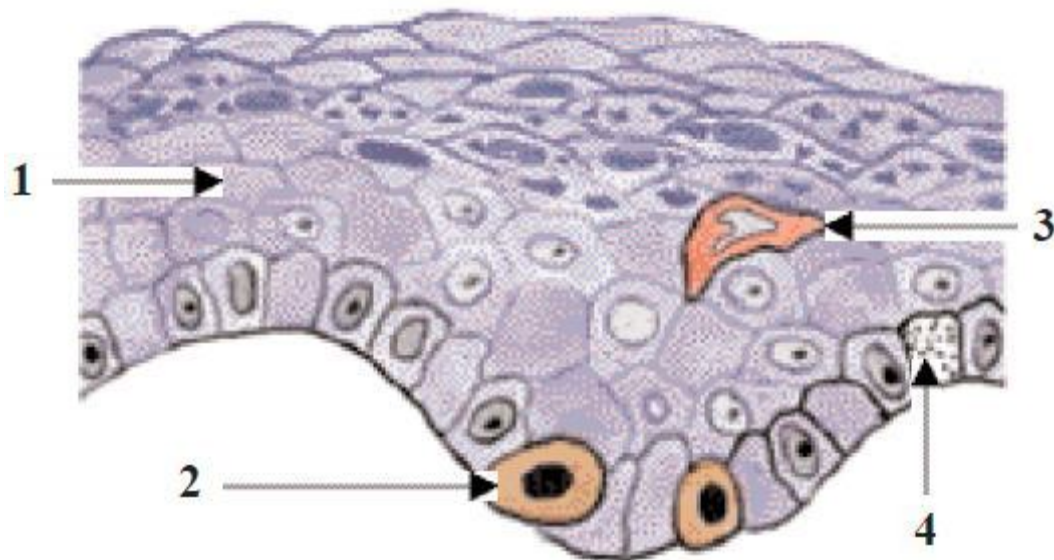
4 = hypoderme

5 = aponévrose

6 = tissu musculaire

### 1) L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes  $\gamma\delta$ ) et les cellules de Merkel. (fig. 2). Les kératinocytes représentent 80 % de l'ensemble de ces cellules.



**Fig. 2.** Les 4 populations cellulaires de l'épiderme

1 = kératinocytes

2 = mélanocytes

3 = cellules immunocompétentes

4 = cellules de Merkel

**a. Les kératinocytes :**

Les kératinocytes, cellules principales de l'épiderme, d'origine ectoblastique, assurent trois grandes fonctions, en rapport avec des structures morphologiquement individualisables:

- La cohésion de l'épiderme en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux, 10
- Une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- La protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocyté.

L'altération de ces fonctions correspond à trois grands groupes de pathologie qui sont respectivement les **maladies bulleuses intra-épidermiques**, **les ichtyoses** et **les albinismes**.

#### *Microscopie optique :*

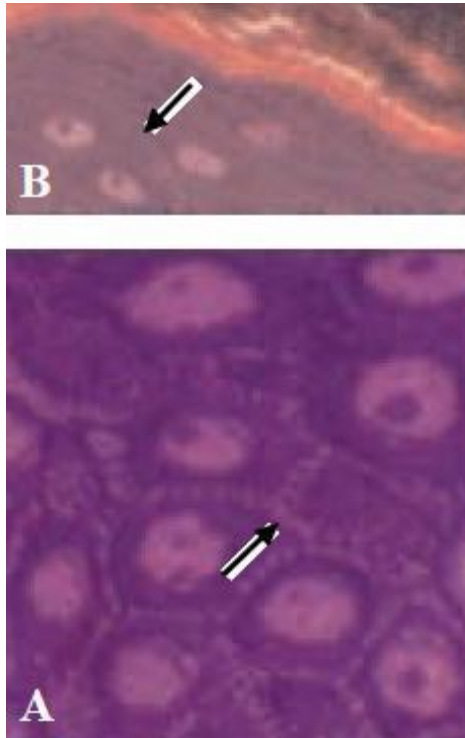
Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie : **couche basale**, **couche spineuse**, **couche granuleuse** et **couche cornée** (compacte, puis desquamante).

Cette nomenclature désuète correspond à des signes vus en microscopie optique : “les épines” qui hérissent le contour des kératinocytes dans la couche spineuse, “des grains” basophiles dans la couche granuleuse...

La **couche basale** de l'épiderme est formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermoépidermique (JDE) sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques, relativement claires, au cytoplasme et au noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la jonction dermoépidermique.

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, tandis que leur noyau s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé ; la rétraction du cytoplasme due à des artéfacts de préparation en microscopie optique standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de **couche spineuse** (*fig.3A et 4A*). Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

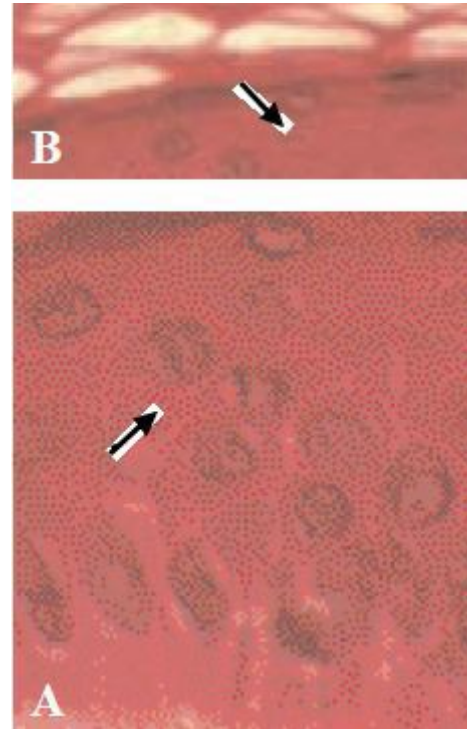
Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'applatissent, leur grand axe devenant parallèle à la jonction dermoépidermique. C'est l'apparition de granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit la couche suivante, dite **couche granuleuse** (*fig. 3B et 4B*).**Fig.**



**Fig. 3.** Peau épaisse

- A. couche spinieuse avec épines
- B. couche granuleuse avec grains

Coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine



**Fig. 4.** Peau fine

- A . couche spinieuse avec épines
- B. couche granuleuse avec grains

Histologie standard - HE

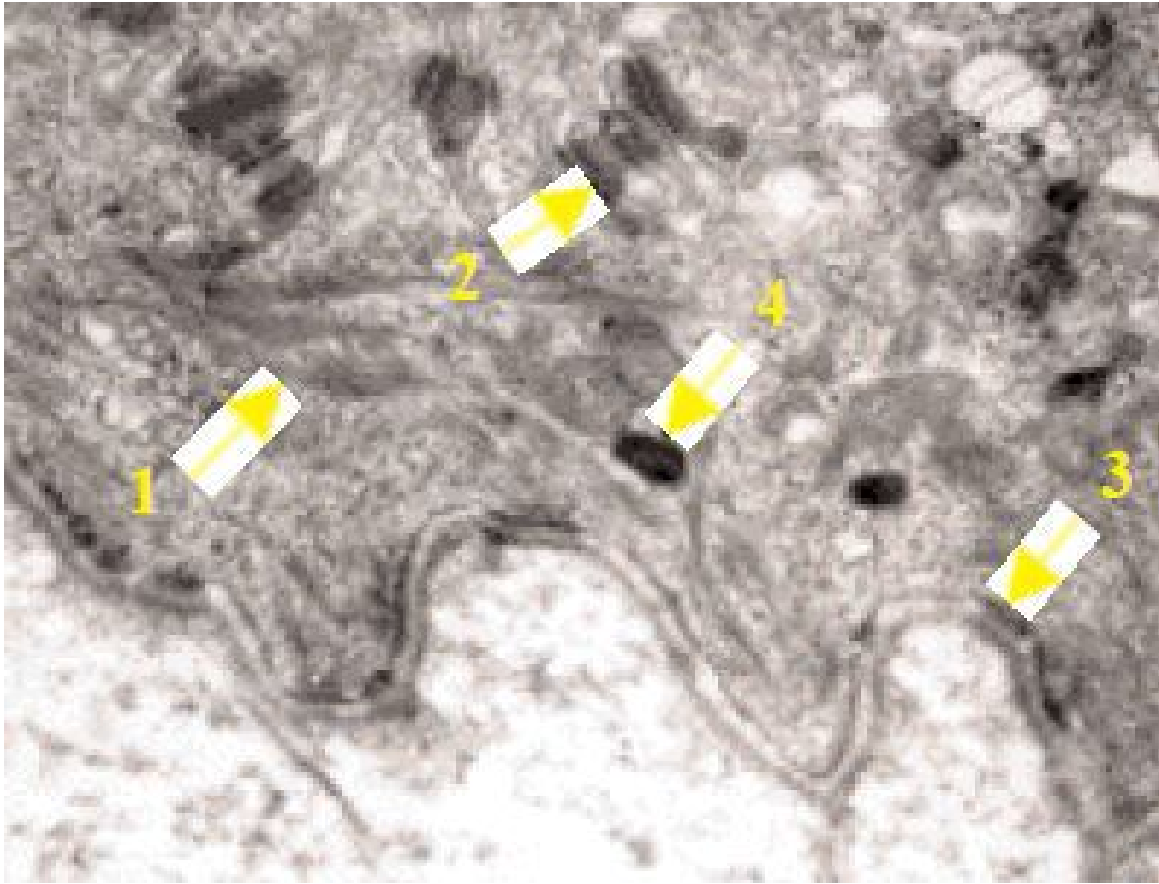
Finalement, les kératinocytes perdent brutalement leur noyau ; ils deviennent des cornéocytes, cellules à part entière qui constituent **la couche cornée**, compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, desquamante en superficie.

Normalement, la migration d'un kératinocyte à travers l'épiderme se fait en 3 semaines ; ce temps est raccourci dans certains processus pathologiques, comme le psoriasis.

➤ ***Microscopie électronique :***

La microscopie électronique révèle des marqueurs ultrastructuraux cytoplasmiques et membranaires, caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau : les **mélanosomes IV**, les **tonofilaments**, les **hémidesmosomes** et les **desmosomes** et surtout dans la couche granuleuse les **grains de kératohyaline**, les **kératinosomes** et dans la couche cornée **l'enveloppe cornée**.

Les **mélanosomes de stade IV**, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux (*fig. 5*), à partir des mélanocytes où ils ont été produits. Progressivement, ils disparaissent du cytoplasme des kératinocytes des couches supra-basales : cette disparition est rapide dans les peaux claires, lentes dans les peaux foncées ou bronzées.



**Fig. 5.** Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme  
en microscopie électronique

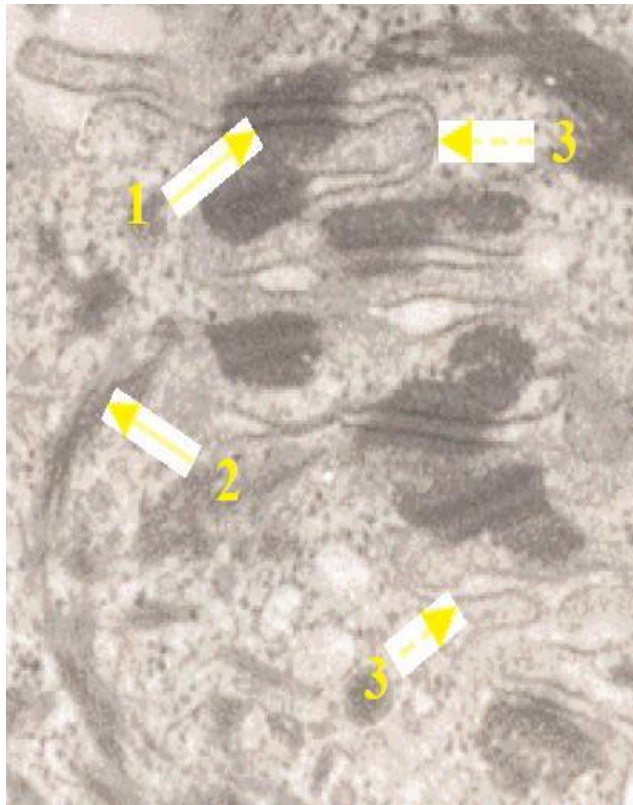
- 1 = tonofilaments
- 2 = desmosomes
- 3 = hémidesmosomes
- 4 = mélanosomes IV

Les **tonofilaments** sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. Ils sont peu denses dans la couche basale (fig. 5), plus denses dans la couche spinieuse et la couche granuleuse expliquant la plus forte colorabilité du cytoplasme des kératinocytes supra-basaux. Ils disparaissent dans la couche cornée où ils sont remplacés par un réseau de filaments intermédiaires vu en négatif au sein de la matrice cytoplasmique. (fig. 6, 7, 8 et 9)

Rappelons que les filaments intermédiaires constituent avec les microfilaments et les microtubules, le cytosquelette des cellules. Dans les kératinocytes, ces derniers sont mal vus en microscopie électronique standard, contrairement aux filaments intermédiaires.

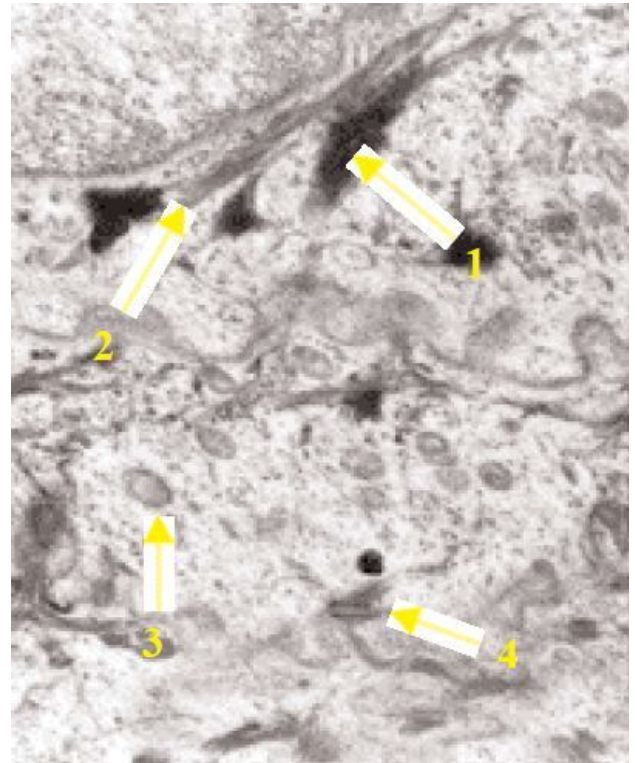
**Les hémidesmosomes et les desmosomes** sont les systèmes de jonction sur lesquels s'accrochent les tonofilaments : les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire, alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux (fig. 5). Ces derniers sont peu nombreux au niveau de la couche basale et au contraire très nombreux au niveau de la couche spinieuse au niveau des interdigitations de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, expliquant les "épines" vues en microscopie optique (fig.

6). Ils sont encore très nombreux au niveau de la couche granuleuse (fig. 7 et 8). Ils deviennent des cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée (fig. 9).**Fig.**



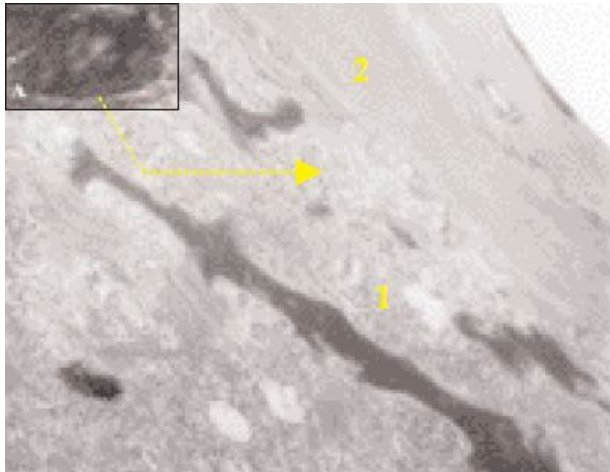
**Fig. 6.** Les kératinocytes de la couche spinieuse de l'épiderme

- 1 = desmosomes
- 2 = tonofilaments
- 3 = interdigitations de la membrane cytoplasmique



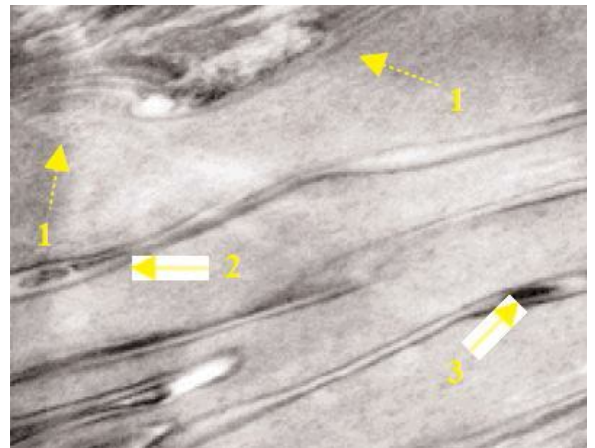
**Fig. 7.** Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = grains de kératohyaline
- 2 = tonofilaments
- 3 =kératinosome
- 4 = desmosomes



**Fig. 8.** Interface couche granuleuse/couche spinieuse de l'épiderme

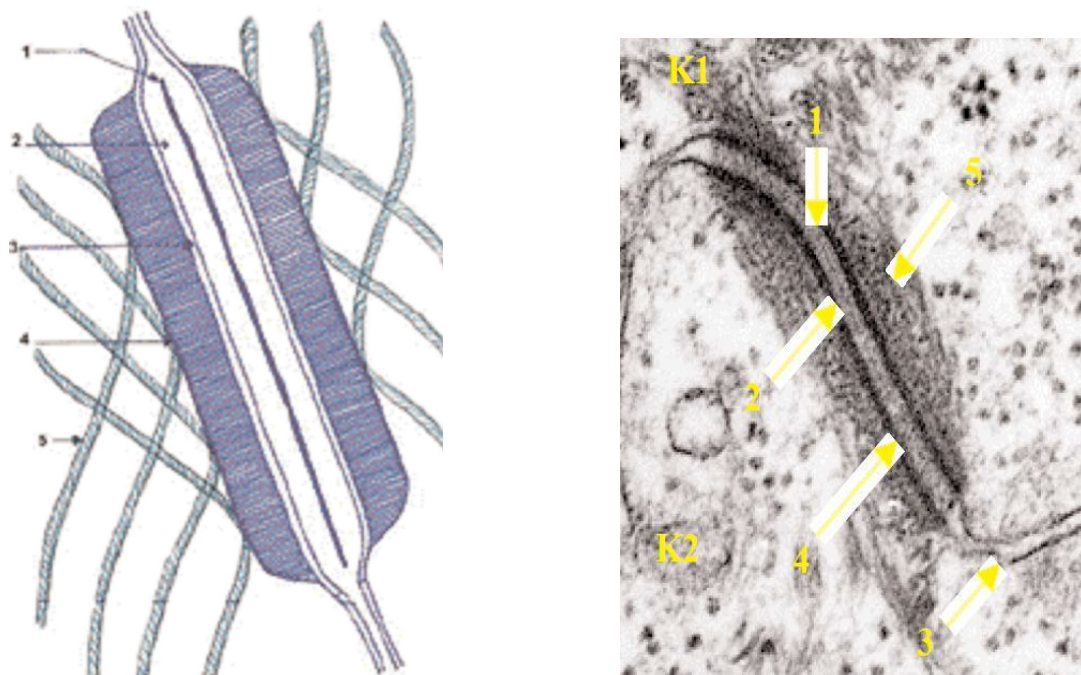
- 1 = couche granuleuse
- 2 = couche cornée
- 3 = fusion des kératinosomes avec la membrane cellulaire



**Fig. 9.** Cornéocytes de l'épiderme en **microscopie** électronique en microscopie électronique

- 1 = filaments de kératine
- = enveloppe cornée
- 3 = cornéodesmosomes

Rappelons que les desmosomes se présentent toujours comme des structures symétriques avec, de part et d'autre d'une ligne dense extracellulaire, une zone claire aux électrons dénommée desmoglée, la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une plaque accolée à la face interne de cette membrane sur laquelle s'accrochent des filaments intermédiaires (*fig. 10*)



**Fig. 10.** Desmosomes

A gauche = schéma

A droite = microscopie électronique

1 = ligne dense extracellulaire

2 = desmoglée

3 = membrane cytoplasmique

4 = plaque

5 = tonofilaments

K1 = kératinocytes 1

K2 = kératinocytes 2

Les **grains de kératohyaline** et les **kératinosomes** sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme (*fig. 7*). Ils disparaissent dans la couche cornée.

Les kératinosomes présentent une alternance de lamelles sombres et claires. Ils migrent progressivement de la région périnucléaire à proximité de l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent déversant alors leur contenu dans l'espace extracellulaire (*fig. 8*).

Ainsi, les kératinosomes sont à l'origine du ciment entre les cornéocytes.

**L'enveloppe cornée** est caractéristique des cornéocytes.

Elle apparaît alors que le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques disparaissent, sous forme d'un épaissement de 15 à 20 nm d'épaisseur à la face interne de la membrane cytoplasmique (*fig. 9*). Finalement, le cytoplasme des cornéocytes devient floconneux en même temps que se lysent le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes, ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.

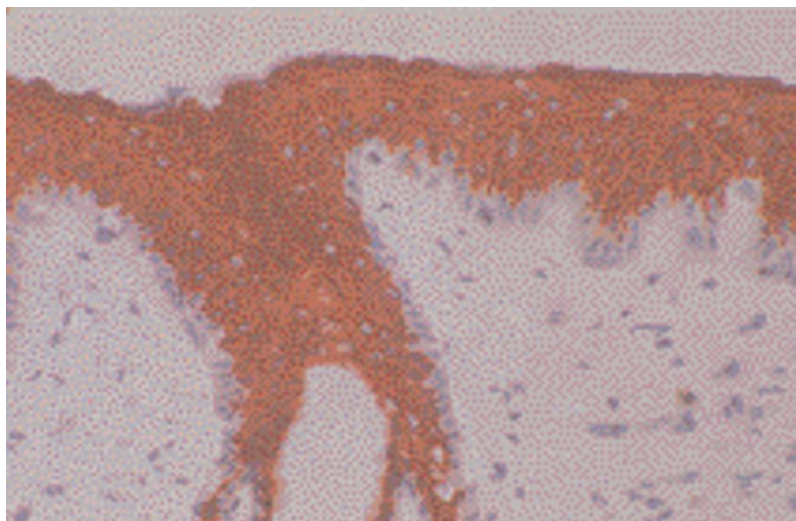
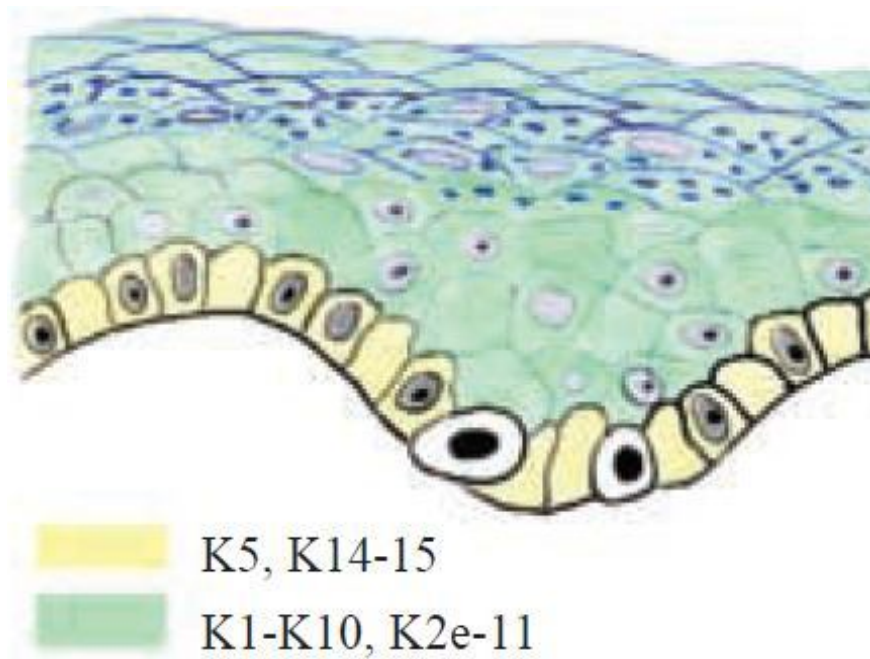
Au total, la microscopie électronique montre que :

- La couche granuleuse est la couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme,
- La couche cornée est un ensemble de cellules sans noyau, dites "mortes", mais fonctionnelles, réunies entre elles par un ciment, l'ensemble donnant à l'épiderme sa fonction de barrière.

➤ ***Immunohistochimie :***

Les molécules composant les structures que nous venons de voir comme étant caractéristiques de la différenciation kératinocytaire dans la peau, sont de mieux en mieux connues et très nombreuses.

**Les molécules des tonofilaments** qui sont des filaments intermédiaires, sont comme dans tous les épithéliums, des kératines presque toujours associées en paires (*fig. 11*). Il s'agit de la paire K5 - K14 et K15 dans la couche basale comme dans celle de tous les épithéliums malphigiens et des paires K1 - K10 et K2e - K 11 spécifiques de l'épiderme dans les couches supra-basales.



**Fig. 11.** Les molécules des tonofilaments des kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire A gauche = distribution kératines basales/supra-basales A droite = immuno-marquage en peroxydase des kératines suprabasales (anticorps KL1)

Les **molécules des desmosomes** se répartissent principalement en molécules transmembranaires et en molécules des plaques (*fig. 12*).

- Les principales molécules transmembranaires sont les desmoglénines Dsg1, Dsg2 et Dsg3 qui appartiennent à la famille des cadhérines desmosomales, établissant entre elles des liaisons homophiliques.

Les desmocollines Dsc1, Dsc2 et Dsc3 font aussi partie de la famille des cadhérines desmosomales. La Dsg2 et la Dsc2 ne sont présentes que dans la couche basale. La Dsg3 et la Dsc3 sont présentes dans les kératinocytes basaux et immédiatement suprabasaux de l'épiderme ; elles disparaissent ensuite progressivement alors qu'apparaissent les Dsg1 et

Dsc1 dont l'expression devient maximum au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (*fig. 13*).

- Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines DP1 et DP2, l'envoplakine, la périplakine, la plakoglobine et les plakophilines PP1 et PP2. **Fig.**

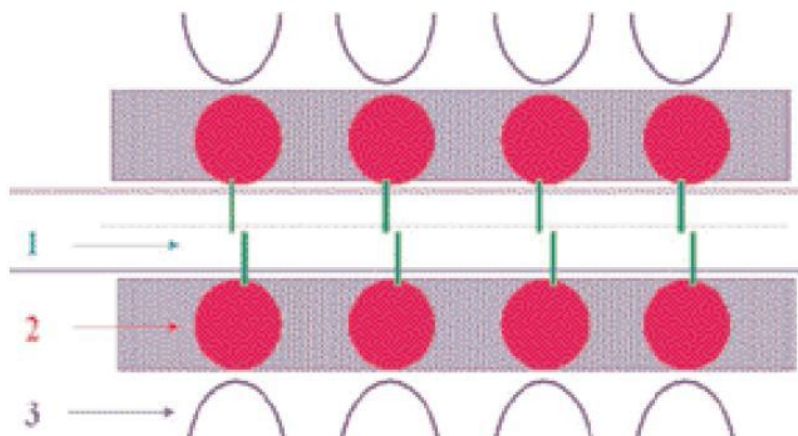


Fig. 12. Schéma des molécules desmosomales

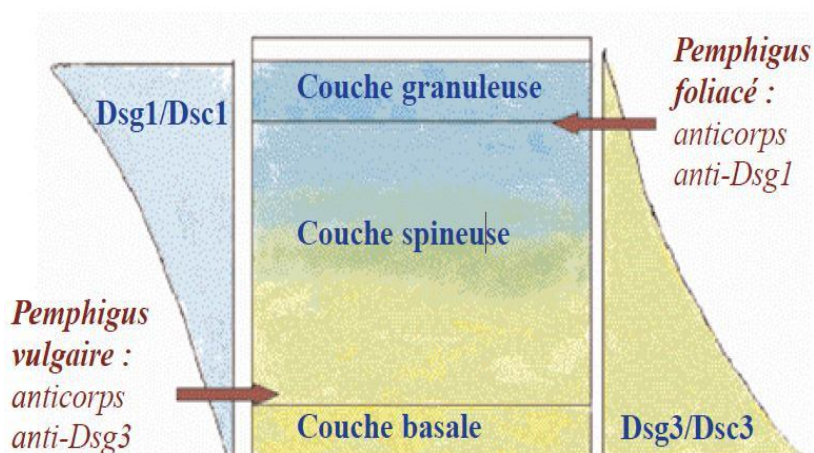


Fig. 13. Les molécules desmosomales

- 1 = cadhérines desmosomales (Dsg 1, Dsg 2, Dsg 3, Dsc2, Dsc 3)  
gradient de distribution des desmoglénines Dsg1/Dsg3 et des
- 2 = molécules des plaques (desmoplakines I et II, plakoglobine  
desmocollines Dsc/Dsc3 dans l'épiderme.(ou  $\gamma$ -caténine),  
plakophilines PP1, PP2, PP3, PP4, envoplakine, périplakine)
- 3 = filaments de kératine

**La molécule des grains de kératohyaline** de la couche granuleuse est la **profilagrine**.

Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes (*fig. 14*).

La profilagrine est formée de multiples copies de filagrine, flanquées d'un domaine Cterminal et d'un domaine N-terminal.

Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes tandis que le domaine N-terminal de la profilagrine migre transitoirement dans les noyaux en apoptose de la couche intermédiaire. Comme l'indique son nom, la filagrine est capable d'agréger des filaments : elle est responsable du passage de l'organisation en trousseaux des filaments intermédiaires de kératines dans les tonofilaments, à une organisation en réseau où les filaments forment entre eux des ponts disulfures ; il en résulte une diminution du poids moléculaire des kératines extraites de la couche cornée.

La filagrine est ensuite protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui font partie des "facteurs hydratant naturels (NMF)" de la peau et assurent l'hydratation de la couche cornée en surface. Cette eau est nécessaire au fonctionnement des enzymes impliquées dans la desquamation.

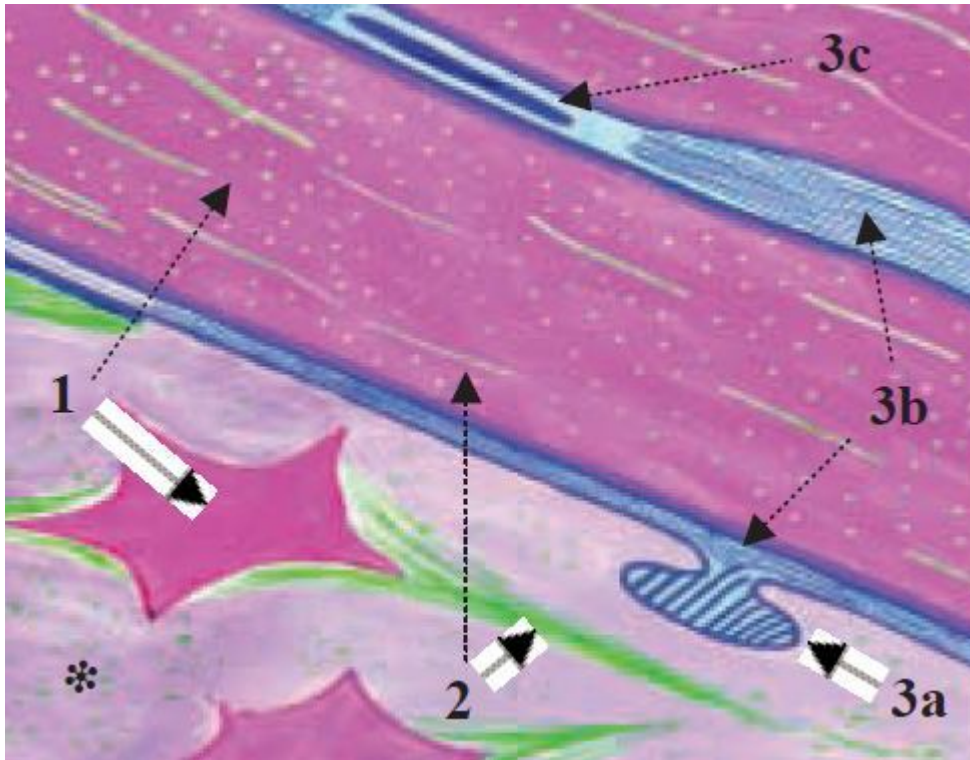
➤ **Les molécules des kératinosomes sont de 2 types.**

- Les bandes claires contiennent des lipides polaires. Plus précisément, ces lipides polaires sont des phospholipides, du cholestérol et des glucosylcéramides (en particulier

l'acylglucosylcéramide) qui vont se transformer en céramides, cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres qui représentent respectivement 45 à 50 %, 25 %, 5 % et 10 à 15 % des lipides du ciment intercornéocytaire (*fig. 14*).

- Les bandes foncées contiennent des protéines: des enzymes impliqués dans le métabolisme des lipides, des protéases et des antiprotéases.

Parmi les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides, il faut citer la **stéroïde sulfatase** qui est capable de transformer le sulfate de cholestérol en cholestérol libre et est impliquée dans les **ichtyoses liées au sexe** et la  $\beta$  glucocérébrosidase déficitaire dans la maladie de Gaucher. La protéine **LEKTI** impliquée dans la maladie de **Netherton**, fait probablement partie des antiprotéases présentes dans les kératinosomes.



**Fig. 14.** Les molécules de la différenciation épidermique terminale

- 1 = profilagrine ( ) et filagrine ( )
- 2 = filaments de kératine en trousseaux ( ) et en réseau ( )
- 3a = lipides polaires dans kératinosomes (phospholipides, cholestérol, glucosylcéramides)
- 3b = lipides du ciment intercornéocytaire (céramides, sulfate de cholestérol, acides gras libres)
- 3c = cornéodesmosine \* involucrine dans cytoplasme

**Les molécules de l'enveloppe cornée** des cornéocytes sont très nombreuses.

- Parmi elles, la loricrine et l'involucrine sont les plus connues et les plus étudiées (*fig.14*). Toutes ces molécules forment l'enveloppe cornée en s'associant par des ponts disulfures et surtout des liaisons Nε (γ glutamine) lysine grâce à des **transglutaminases** TG k/e dont l'activité catalytique ne se manifeste que dans la couche granuleuse. La loricrine et l'involucrine sont présentes et détectables en immunohistochimie dans le cytoplasme des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme interfolliculaire, mais elles ne sont associées à aucune structure morphologiquement individualisable.
- La proportion relative de ces molécules est maintenant chiffrée : la loricrine représente à elle seule 70 % des molécules de l'enveloppe cornée et est donc très largement la plus abondante, alors que l'involucrine ne représente que 2 %.
- La transglutaminase TG k/e1 intervient dans les premières étapes de la formation de l'enveloppe cornée et sa fixation aux lipides extracellulaires, alors que la TG k/e 3 intervient dans les étapes ultérieures.

### **b. Les mélanocytes :**

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme (contrairement aux mélanocytes embryonnaires et foetaux et aux mélanocytes tumoraux).

Leur fonction est la synthèse des mélanines : **phéomélanines** et **eumélanines**, dans des organites spécialisés, les **mélanosomes** qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : 1- elles donnent à la peau sa "couleur" (**pigmentation constitutive**), les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la **pigmentation "facultative"** communément appelée **bronzage** qui apparaît après irradiation par les ultraviolets ; 2- les eumélanines ont un rôle photoprotecteur. En revanche, sous l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes. La répartition entre les phéomélanines et les eumélanines varie suivant les individus et conditionne leur phototype cutané.

➤ **La synthèse des mélanines :**

La synthèse de toutes les mélanines commencent par l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA sous l'action d'une tyrosinase, puis l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme. Ainsi, la DOPA réaction est- elle une réaction histochimique spécifique des mélanocytes.

La poursuite de la synthèse se fait vers la voie des phéomélanines et/ou la voie des eumélanines. La dopaquinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine ; sinon, elle s'oriente dans la voie des eumélanines où une enzyme de la même famille que la tyrosinase, la TRP2 (*tyrosine related protein 2*), intervient avant la TRP1 (une autre TRP découverte avant la TRP2).

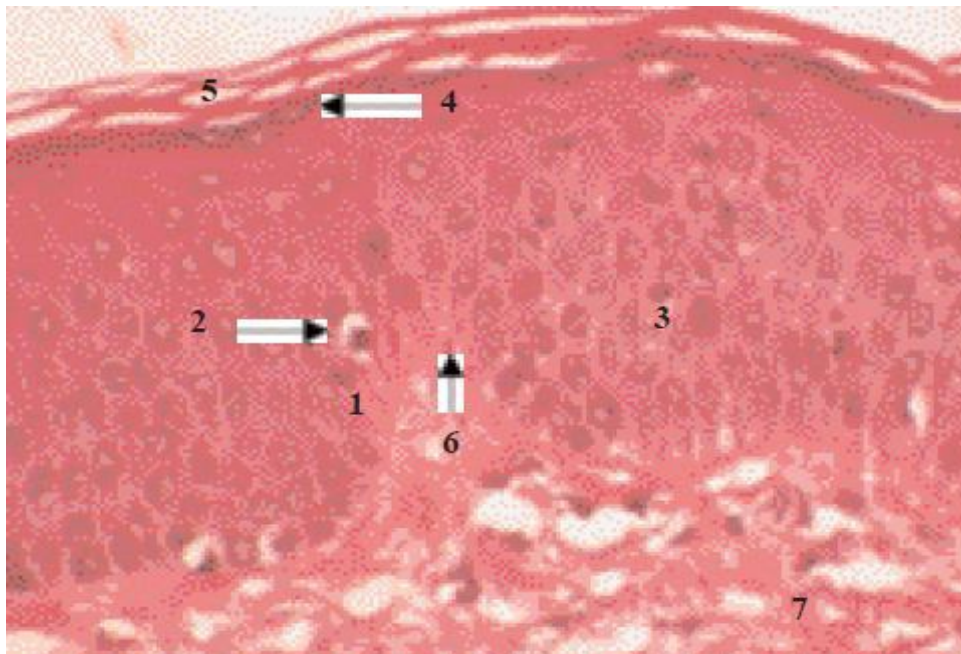
➤ **Microscopie optique :**

La morphologie des mélanocytes varie avec la technique de préparation des échantillons.

□ Après fixation et coloration standard (*fig. 15*), les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des *cellules arrondies et claires*, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme.

Les dendrites ne sont pas vues. Dans le cas particulier des mélanocytes des peaux de phototypes V ou VI, la pigmentation supranucléaire est visible sur les préparations standards.

□ Après congélation et DOPA réaction, les mélanocytes apparaissent comme des cellules dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme (1 mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux) et des prolongements entre les kératinocytes supra-basaux, l'ensemble formant une unité de mélanisation (1 mélanocyte pour 36 kératinocytes basaux et suprabasaux). Ces mélanocytes de morphologie dendritique n'ont rien à voir avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, en particulier avec les cellules de Langerhans de l'épiderme.



**Fig. 15.** Les mélanocytes de l'épiderme interfolliculaire

1 = couche basale  
2 = mélanocyte  
3 = couche spinuse  
4 = couche granuleuse

5 = couche cornée  
6 = jonction dermo-épidermique  
7 = derme

*Histologie standard en HE*

➤ **Microscopie électronique :**

En microscopie électronique à faible grossissement, comme en microscopie optique, les mélanocytes apparaissent entre les kératinocytes basaux comme des cellules claires, sans tonofilaments, faisant saillie dans le derme.

À fort grossissement, les mélanocytes présentent des filaments intermédiaires de vimentine, un abondant réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi bien développé et surtout des organites pathognomoniques : les mélanosomes à différents stades de maturation. Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils présentent des contacts focaux apparaissant comme des densifications de leur membrane cytoplasmique basale.

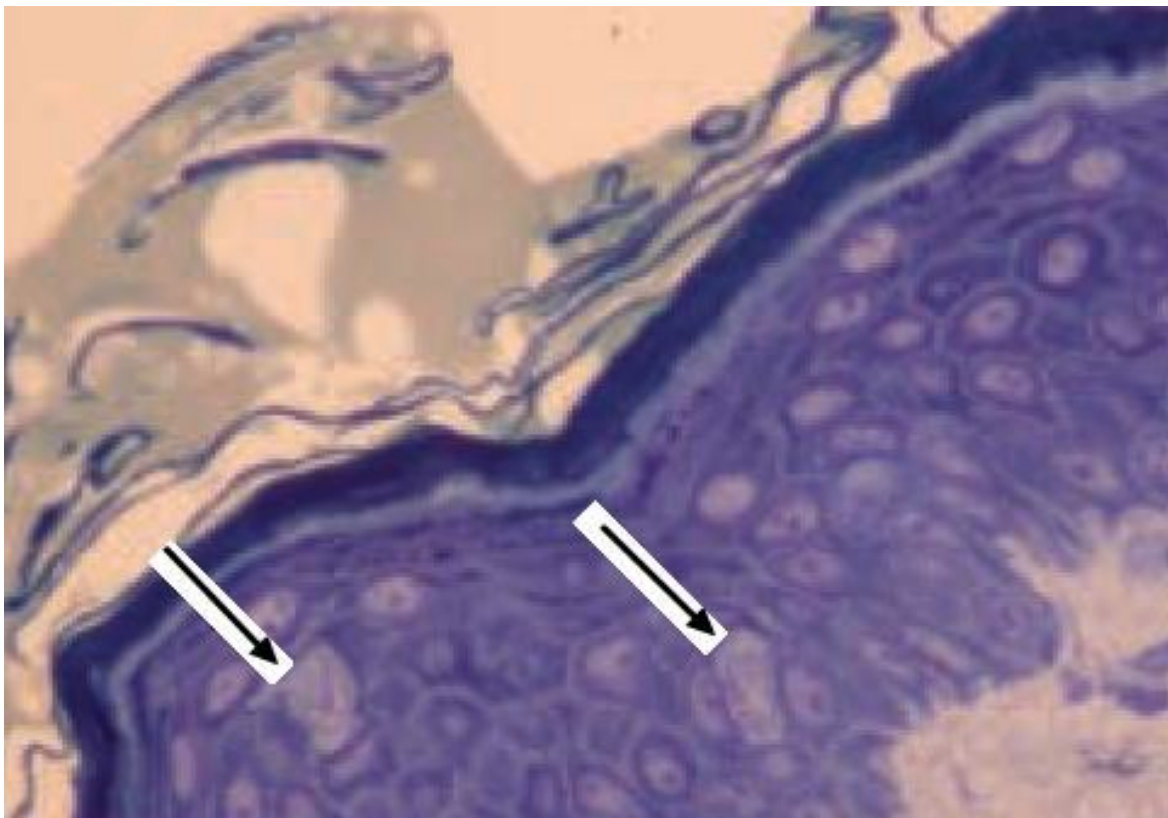
**c. Les cellules de Langerhans :**

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques.

Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T transépithéliales.

➤ **Microscopie optique :**

Après fixation et coloration standard, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (*fig. 16*).



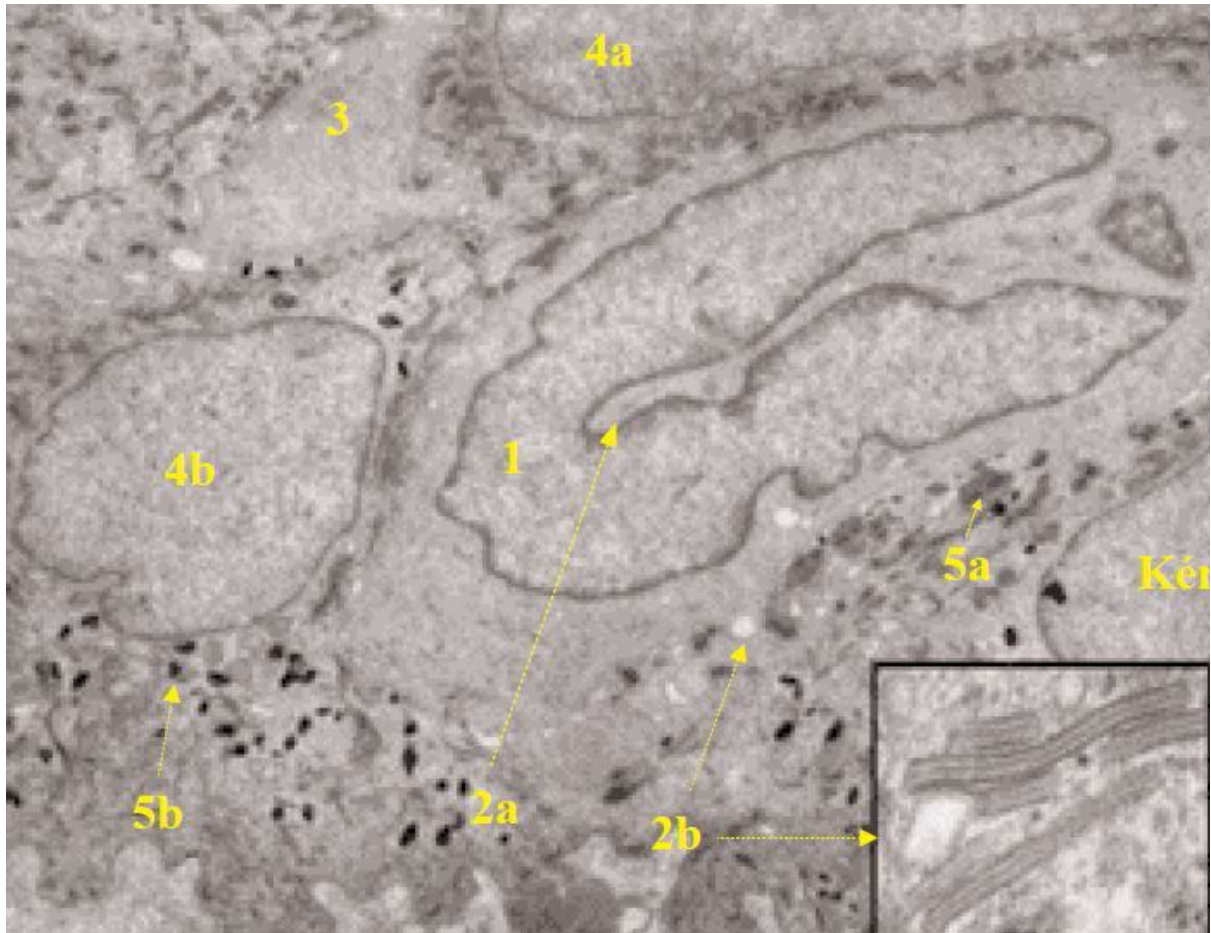
**Fig. 16.** Les cellules de Langerhans  
Cellules claires à noyau encoché ( )  
*Coupe semi-fine - bleu de toluidine*

Après congélation et immunohistochimie des antigènes membranaires, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules dendritiques avec un corps cellulaire situé le plus souvent au niveau de la couche granuleuse et des prolongements entre les kératinocytes suprabasaux. 24

➤ **Microscopie électronique :**

À faible grossissement, les cellules de Langerhans apparaissent tout d'abord comme des cellules claires qui contiennent un réseau peu dense de filaments intermédiaires (vimentine), mais pas de tonofilaments (*fig. 17*). Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

À plus fort grossissement, elles se caractérisent par un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi très développés et surtout la présence pathognomonique de granules de Birbeck en raquettes (*encart fig. 17*). Ces granules de Birbeck disparaissent quand les cellules de Langerhans migrent dans le derme, si bien que ni les cellules voilées ni les cellules interdigitées n'en contiennent.



**Fig. 17.** Cellule de Langerhans en microscopie électronique

1 = noyau encoché de la cellule de Langerhans

2a, 2b et encart = granules de Birbeck

3 = prolongement de la cellule de Langerhans

4a et 4b = noyaux des kératinocytes avoisinants

5a et 5b = mélanosomes IV dans les kératinocytes

➤ **Immunohistochimie :**

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen* CLA, l'E-cadhérine, la langerhine et l'antigène Lag (associé aux granules de Birbeck).

Elles expriment beaucoup d'autres marqueurs au premier rang desquels les molécules de classe II (et I) du complexe majeur d'histocompatibilité CMH.

**d. Les cellules de Merkel :**

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme foetal. Elles ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poil, ongle, glandes sudorales).

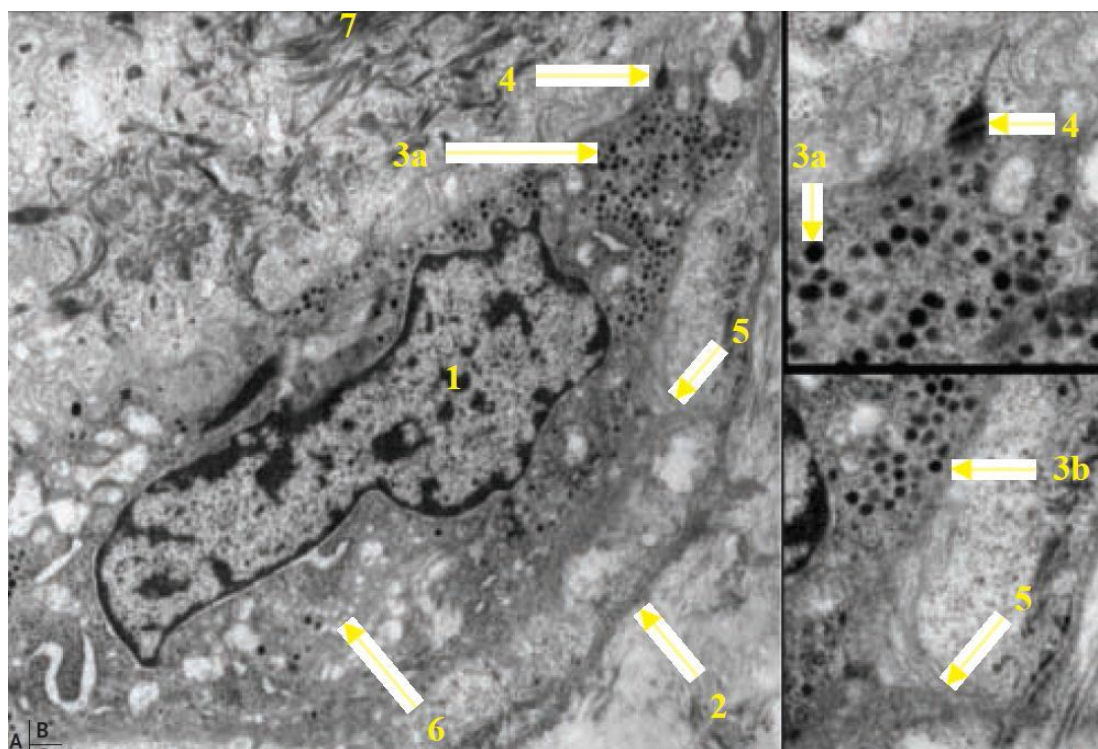
➤ **Microscopie optique :**

Les cellules de Merkel ne sont pas visibles en microscopie optique standard.

➤ **Microscopie électronique :**

À faible grossissement, les cellules de Merkel de l'épiderme interfolliculaire apparaissent en règle comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense, contourné ou indenté (*fig. 18A*).

À fort grossissement, elles présentent dans leur cytoplasme de très nombreuses “vésicules à cœur dense” : vésicules de 80 à 100 nm de diamètre, à centre très dense aux électrons, entouré d’un halo clair de 8 à 10 nm (*fig. 18B*). Ces vésicules sont regroupées à un pôle de la cellule, en général à proximité d’une terminaison nerveuse, alors que l’appareil de Golgi associé à de nombreuses vésicules claires, est de l’autre côté du noyau.



**Fig. 18.** Cellules de Merkel en microscopie électronique

1 = noyau de la cellule de Merkel,

2 = jonction dermo-épidermique,

3a et 3b = granules à cœur dense,

4 = desmosome, 5 = microvillosités

6 = vésicules claires, 7 = tonofilaments

➤ **Histo et immunohistochimie :**

Les cellules de Merkel expriment des marqueurs à la fois des cellules nerveuses et des cellules épithéliales et en particulier la kératine K20.

Il a été montré en immunomicroscopie électronique que les granules à coeur dense contiennent de la chromogranine A et des neuropeptides (parfois plusieurs dans une même cellule) : du VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*), de la CGRP (*calcitonine gene related proteine*), de la bombésin et de la pancreastatin.<sup>2</sup>

**2) La jonction dermo-épidermique (JDE):**

➤ **Microscopie optique :**

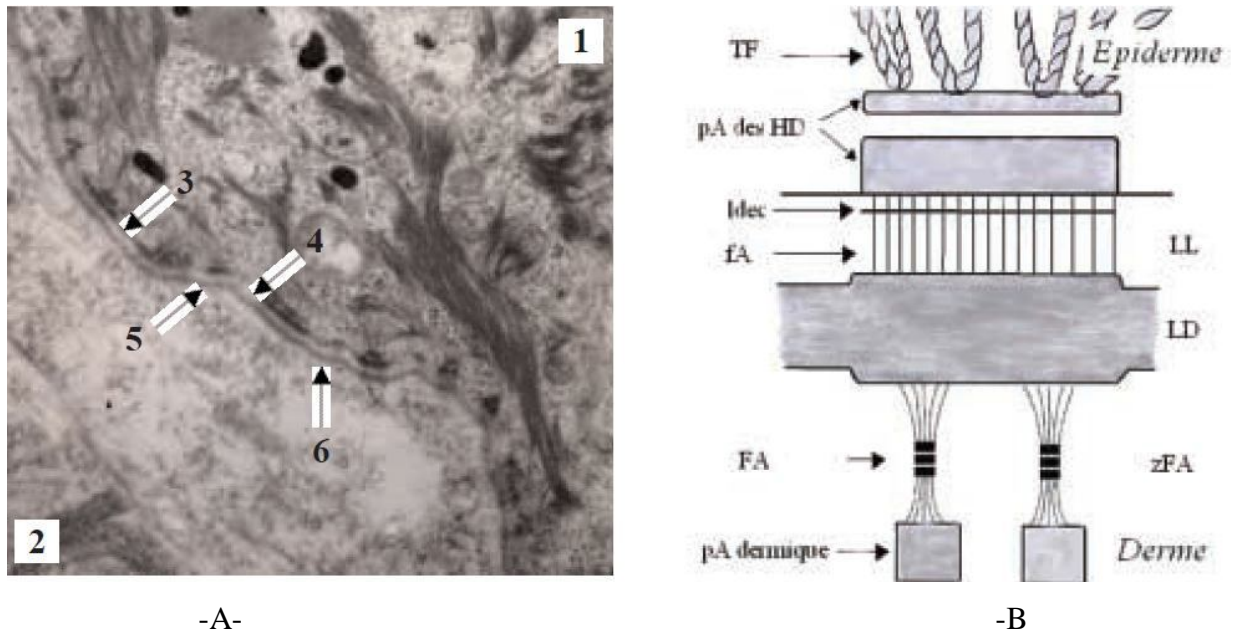
En microscopie optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas individualisée après une coloration de routine ; elle n'est vue qu'après colorations spéciales : PAS, coloration argentique ou Giemsa lent sur coupes semi-fines. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0,5 à 1  $\mu$  d'épaisseur, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

La JDE se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanées, follicules pilosébacés et glandes sudoripares.

➤ **Microscopie électronique :**

Examinée de l'épiderme vers le derme, la JDE comprend : 1- la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), 2- la *lamina lucida* claire aux électrons de 20 à 40 nm d'épaisseur, 3- la *lamina densa* dense aux électrons, d'épaisseur variable avec l'âge (30 à 60 nm) (*fig. 19A*).

En plus de cette ultrastructure basique similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente au niveau des kératinocytes basaux des **complexes d'ancrage** de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la lamina densa, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermiques (*fig. 19A et 19B*).



**Fig19.** La jonction dermo-épidermique

**A. Microscopie électronique à faible grossissement**

1 = épiderme, 2 = derme, 3 = membrane cytoplasmique, 4 = lamina lucida,  
5 = lamina densa, 6 = zone des fibrilles d'ancrage

**B. Schéma des complexes d'ancrage dermo-épidermiques**

LL = lamina lucida, LD = lamina densa, zFA = zone des fibrilles d'ancrage,  
TF = tonofilaments, pA des HD = plaque d'ancrage des hémidesmosomes, ldec = ligne dense  
extracellulaire, fA = filaments d'ancrage, FA = fibrilles d'ancrage, pA dermique = plaques  
d'ancrage dermiques

➤ **Immunohistochimie :**

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait au niveau de la jonction dermoépidermique des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermoépidermique :

-l'antigène BP 230 au niveau de la plaque d'ancrage des tonofilaments des hémidesmosomes, - l'intégrine  $\alpha 6 \beta 4$  et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes,

- La laminine 5 et la laminine 6 au niveau des filaments d'ancrage,
- Le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.<sup>2</sup>

**3) Le derme et l'hypoderme :**

Ce sont des tissus conjonctifs avec tous leurs constituants habituels, richement vascularisés et innervés. Ils ont pour origine le mésoblaste intra-embryonnaire.

L'épaisseur moyenne du derme est de 1 à 2 mm.

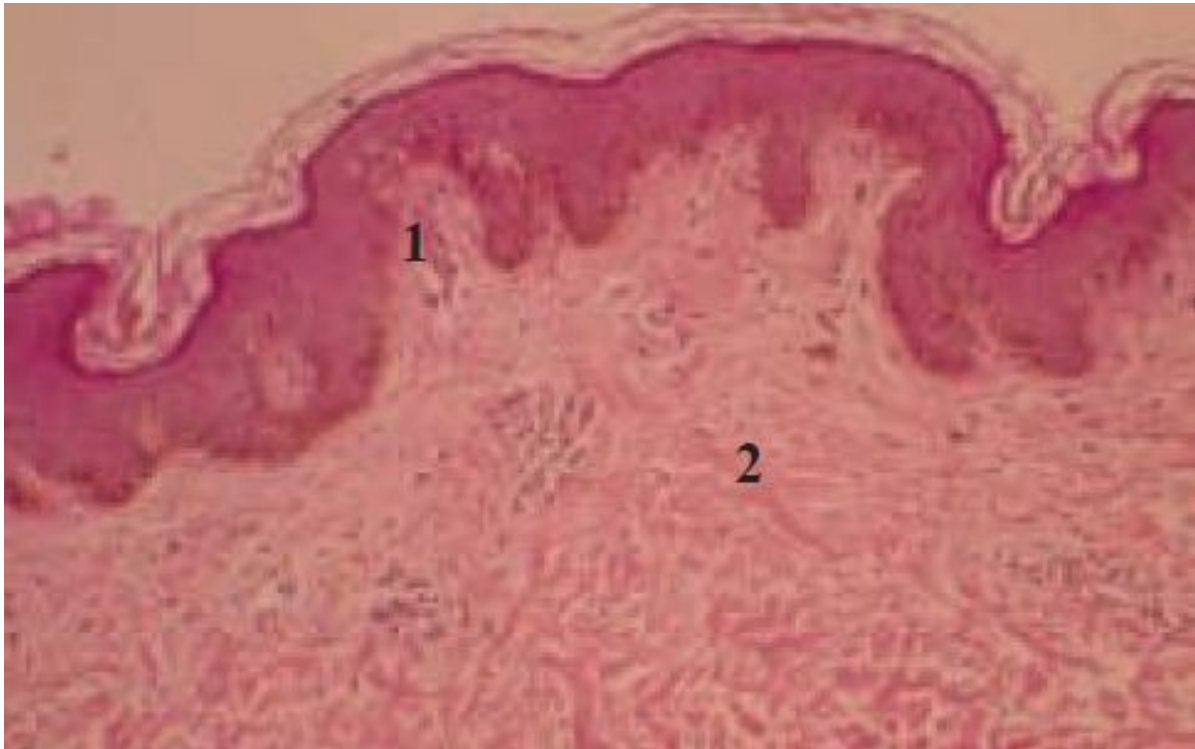
Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche. Ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins où il n'y a pas d'hypoderme (*fig. 1*).

### **a. Organisation architecturale :**

**Le derme** comporte deux régions dont seule la première a une individualité histophysiologique :

- La zone superficielle, entre les crêtes épidermiques ou “**derme papillaire**”, formée de tissu conjonctif lâche renferme tout d’abord des fibres collagènes, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale et l’arborisation terminale du réseau élastique, mais aussi les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses (*fig. 20*) ; □ la zone plus profonde ou “**derme réticulaire**” est formée d’un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène plus épaisses en faisceaux et les fibres élastiques s’entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artérioles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales (*fig. 21*).

- **L’hypoderme** est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums inter lobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

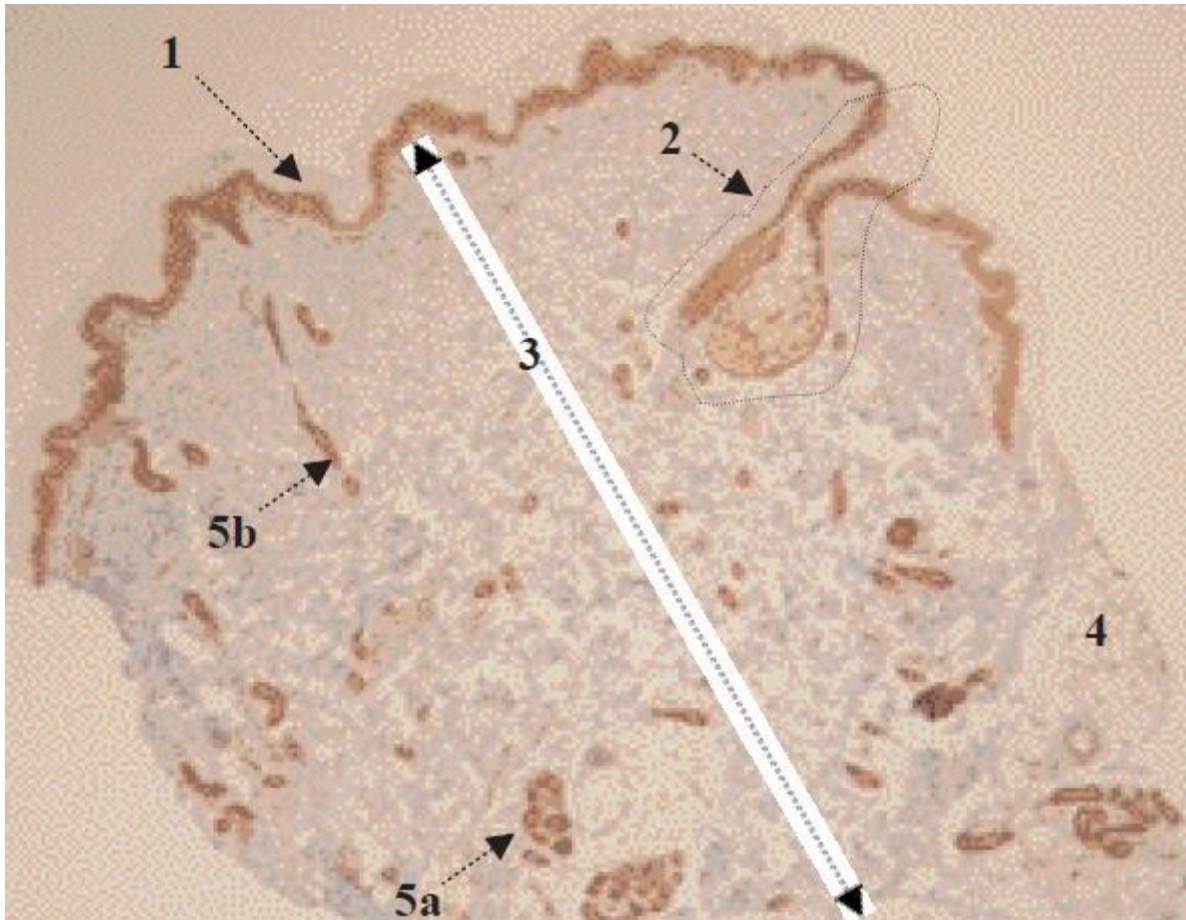


**Fig. 20.** Le derme

1 = derme papillaire avec capillaires

2 = partie superficielle du derme réticulaire

*Histologie standard en HES*



**Fig. 21.** Derme, hypoderme et annexes épidermiques

1 = épiderme

2 = follicule pilo-sébacé

3 = derme

4 = hypoderme

5 = glandes sudorales eccrines (5a = portion sécrétrice, 5b = portion excrétrice) Immunomarquage en peroxydase, de la bêta-caténine

### **b. Le tissu conjonctif du derme et de l'hypoderme :**

On trouve dans le derme et l'hypoderme tous les éléments du tissu conjonctif :

#### **➤ Le réseau élastique :**

Le réseau élastique du derme et de l'hypoderme comprend 3 sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures.

En microscopie optique, seules les fibres oxytalanes et les fibres élastiques matures sont vues en utilisant des colorations spéciales comme l'orcéine.

En microscopie électronique, on peut voir les 3 sortes de fibres du réseau élastique.

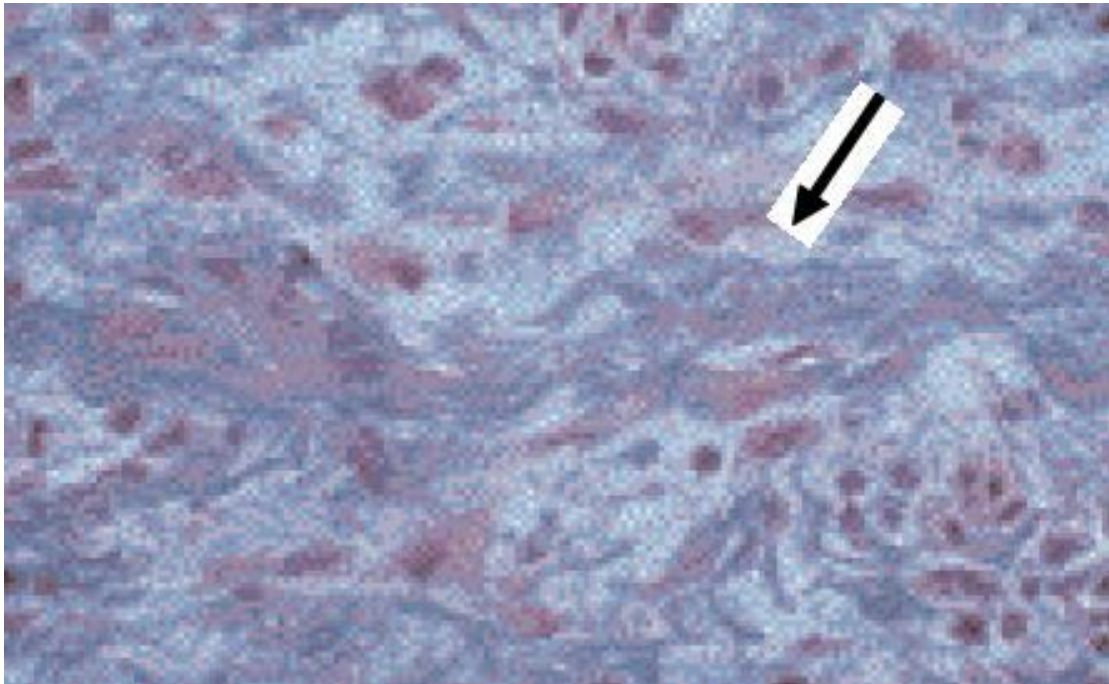
Biochimiquement, les plages amorphes des fibres élastiques matures et des fibres d'élaunine sont constituées d'élastine, alors que les microfibrilles qui leur sont associées et les microfibrilles des fibres oxytalanes sont principalement constituées de fibrilline 1 et 2.

#### **➤ Les fibres de collagène :**

En microscopie optique, les fibres communément appelées "fibres de collagène" sont bien vues après coloration standard par hémateine-éosine-safran (HES) ou un autre trichrome, comme le trichrome de Masson (*fig. 22*).

"Les fibres de collagène" ainsi définies histologiquement sont constituées de collagènes qui, dans la grande famille des collagènes toujours constitués d'une triple hélice  $\alpha$ , appartiennent au groupe des "collagènes fibrillaires à striation périodique". Ce groupe comprend les collagènes I, II, III, V, VI, XII ou XIV. Parmi eux, le derme et l'hypoderme contiennent du collagène I, III et V.

Le collagène I représente 60 à 80 % des collagènes du derme et de l'hypoderme, le collagène III 15 à 25 % et le collagène V 2 à 5 %. Le derme contient aussi du collagène VI à proximité des lames basales vasculaires et les collagènes FACIT XII et XIV.



**Fig. 22.** “Fibres de collagène” en microscopie optique

Trousseau “de fibres de collagène” ( >>> ) ondulant du derme réticulaire

*Coupe semi-fine - bleu de toluidine*

➤ **Les fibres de réticuline :**

Les fibres de réticuline, mises en évidence en microscopie optique par des techniques d'imprégnation argentique, correspondent en fait au réseau des fibres isolées de collagène

III au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses.

➤ **Les cellules :**

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire. Elles englobent des cellules fixes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique.

Les premières sont les fibroblastes et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux. Les secondes sont les mastocytes, les macrophages et en faible proportion dans les conditions physiologiques des plasmocytes, des lymphocytes et des granulocytes.

➤ **La substance fondamentale :**

La substance fondamentale est essentiellement constituée de **mucopolysaccharides acides**, en particulier d'acide hyaluronique (mise en évidence par le bleu Alcian et la réaction métachromatique au bleu de toluidine à pH acide).

**c. Les autres éléments constitutifs du derme et de l'hypoderme :**

En plus des constituants du tissu conjonctif, le derme contient des vaisseaux, des nerfs et du tissu musculaire :

- Tissu musculaire lisse des muscles arrecteurs des poils et des plexus musculaires des aréoles mammaires, du pénis, du périnée et du scrotum,
- Tissu musculaire strié squelettique au niveau du visage, expansion des muscles peauciers.<sup>2</sup>



***Historique***

### **III. HISTORIQUE :**

Il peut paraître étonnant qu'il ait fallu attendre l'aube du XIXe siècle, l'an de grâce 1798 exactement, pour voir apparaître pour la première fois dans un livre médical le mot eczéma (du grec εἴξειν = faire ébullition en dehors). C'est Robert Willan(1757-1812) qui l'utilise pour spécifier« d'après le type vésiculeux de ses lésions élémentaires, une maladie cutanée jusque-là non individualisée » [103].

En 1813, Thomas Bateman donne, dans son traité publié à Londres [104], la définition suivante : « Apyrétique et non contagieux, l'eczéma est caractérisé par l'éruption sur différents points de la peau de vésicules petites, ordinairement groupées ou très rapprochées :cet eczéma est l'effet d'une irritation soit interne, soit externe. Et chez les sujets dont le tégument est constitutionnellement irritable, il trouve des causes occasionnelles dans les agents irritants les plus variés ». On peut constater qu'il y a bientôt 200 ans, l'essentiel avait déjà été dit ! Rappel historique très ancien : les descriptions précises de l'eczéma et même de la dermatite atopique (même si on ne les dénomme pas ainsi) sont nombreuses dans la littérature chinoise dès le Vie siècle avant J.-C., ce qui peut nous expliquer pourquoi les Chinois ont eu tout le recul nécessaire pour expérimenter certains traitements originaux.... C'est en Egypte vers 3300

Après cet antique survol, revenons à notre histoire d'eczéma, plus proche et donc plus précise (tableau I). En 1832, celui qui est le véritable fondateur de l'Ecole Dermatologique de l'Hôpital Saint-Louis, le père du célèbre « arbre des dermatoses », le baron Jean-Louis Alibert, « enfant de la révolution », introduit le mot eczéma dans sa nouvelle classification [106]. Hélas, il classe, dans les « dermatoses eczémateuses : l'érythème, l'érysipèle, le zona, l'urticaire, l'herpès, le pemphigus, les aphtes, les boutons exotiques, le furoncle, l'anthrax, le bubon de la peste..... ». Comme les publications de Willan et de Bateman ont déjà vivement frappé l'attention du très petit nombre de médecins français qui s'intéressent, à l'époque, aux maladies de la peau, on se doute des conflits qui vont surgir !

C'est ainsi que L.-Th. Bielt, médecin de l'Hôpital Saint-Louis, jusque-là fidèle à Alibert, « se convertit au Willanisme » après avoir découvert l'approche britannique de la dermatologie en assistant à la consultation de Bateman[107]. Et c'est ainsi que, dès 1819, il expose sa doctrine en distinguant pour la première fois 2 types évolutifs : l'eczéma aigu et l'eczéma chronique.

P. Rayer, médecin de l'Hôpital Saint-Antoine, Willaniste trop souvent oublié, écrit en 1823 le premier travail sur l'eczéma imprimé en France dans le « Dictionnaire de Médecine » en 21 volumes et, sur sa lancée, publie en 1826 la première édition de son « Traité des Maladies de la peau » [108] où il décrit minutieusement les variétés topographiques de l'eczéma, précise ses complications et en écarte certaines formes cliniques chères à Willan, comme l'eczéma « mercuriel ». En 1859, Ernest Bazin (1807-1878), médecin de l'Hôpital St-Louis, fait une description de la dermatite atopique en l'appelant « eczéma arthritique » [7]. Ferdinand von Hebra (1816- 1880) et son gendre, Kaposi, les pères de l'Ecole de Vienne, écrivent, à partir de 1845, de nombreux

traités sur l'eczéma qui vont faire progresser à grands pas « l'eczématologie » (selon la belle formule de Besnier). C'est ainsi que Hebra, devenu le premier Professeur exclusif de dermatologie, démontre la reproduction artificielle de l'eczéma avec l'huile de croton et décrit certains prurigos qui « commençaient dès la première enfance et qui étaient localisés aux plis de flexion » mais hélas, en niant farouchement leur caractère héréditaire.

L'Ecole de Vienne — Dans les pays de langue allemande, on s'était borné pendant les 40 premières années du XIXe siècle à reproduire les doctrines des écoles anglaises et françaises sur l'eczéma. Hebra obtient son diplôme de médecine en 1841 et, jeune assistant, doit se plier avant tout aux basses besognes attribuées au département des maladies de la peau dénommé avec élégance « service des galeux », service soigneusement évité d'ailleurs par tout médecin ambitieux !

Tout comme Alibert à St-Louis, Hebra se rend vite compte du désintérêt pour les maladies cutanées et donc du vaste champ qui reste à défricher... [les maladies cutanées et donc du vaste champ qui reste à défricher... [8].

Recherchant une étiologie visible aux maladies de la peau et les classant sur des bases anatomocliniques, Hebra (et l'Ecole de Vienne) ont une grande influence sur les dermatologues du monde entier, surtout les premiers nord-américains avant J.-C. qu'on peut retrouver le premier cas vraisemblable de dermatite atopique, chez l'auguste personne du Pharaon Menès qui souffrit toute sa vie d'un « prurigo généralisé » attribué à des piqûres d'insectes. Suétone décrit chez César-Auguste (63 avant J.-C.) l'association prurit — lichénification — asthme — rhinite : la rhinite est retrouvée également chez son petit-fils Claudius ainsi que chez son neveu Britannicus. La première famille atopique était ainsi répertoriée [105].

Recherchant une étiologie visible aux maladies de la peau et les classant sur des bases anatomocliniques, Hebra (et l'Ecole de Vienne) ont une grande influence sur les dermatologues du monde entier, surtout les premiers nord-américains.

En 1891, J.-L. Brocq (1856-1926) et Lucien Jacquet (1860-1914) observent que le symptôme initial et dominant de ces prurigios chroniques est une démangeaison et que le système nerveux joue par conséquent un rôle prédominant dans cette affection qu'ils proposent d'appeler : « neurodermatite disséminée ».

En 1892, Ernest Besnier (1831-1909) décrit une « dermatose étendue chronique très prurigineuse » chez trois membres d'une même famille : « Elle débutait par des lésions papulo-vésiculeuses avec suintement et croûtes. Après quelques années, on observait un épaissement avec lichénification ». Besnier insistait bien sur la prédisposition familiale et son association avec un asthme bronchique et un rhume des foins, et proposa de désigner cette entité distincte des autres eczémas : « prurigo diathésique ». Dans la « Pratique Dermatologique » signé Besnier, Brocq et Jacquet, voici ce qu'écrit Besnier en 1901 : « Les différents individus ne sont pas égaux devant l'eczéma. Ils témoignent d'une intolérance tégumentaire spéciale que l'on peut dénommer « diathèse » [111] ».

Ernest Besnier arrive à St-Louis en 1840, succédant à Bazin ; la dermatologie, comme la médecine française en général, subit un grave déclin pour de multiples raisons. La première est que, sous prétexte de « Médecine globale », la Faculté refuse d'enseigner la Médecine par spécialités comme partout ailleurs en Europe. Une autre raison est que les chefs de service de St-Louis d'abord protégés par l'ombre de « l'arbre des dermatoses », puis complètement obnubilés par la syphilis, si chère à Fournier et mère de tous les maux, passent le plus clair de leur temps à se délecter en guerres fratricides : clan des « willanistes » contre celui des « albertistes », lui-même contre le clan des « biettistes », etc. Il existe un climat de véritable haine entre Bazin, Hardy et Devergie. Un exemple : Gaucher écrit au sujet de Bazin : « C'était un homme désagréable, ne ménageant personne surtout pas ses collègues ». De l'un d'eux il dira : « ce qu'il a de curieux chez lui c'est qu'il a l'air intelligent ! » [112].

Dans ce climat peu réjouissant, arrive heureusement Ernest Besnier. Avec son caractère normand, il devient rédacteur de la « Pratique Dermatologique ». Germanophile, il traduit avec A. Doyon (le fondateur des « Annales de

Dermatologie ») le traité des maladies de la peau de Kaposi et démontre l'intérêt qu'apporte à la connaissance dermatologique l'Ecole de Vienne, qui, comme nous l'avons montré à l'instant, était méprisée par ses contemporains. Entre 1909 et 1911, J. Jadassohn et Bruno Bloch introduisent les premiers tests cutanés. En 1909, J. Darier dans son « Précis de Dermatologie » (Masson), propose de dénommer l'eczéma « vrai » ou « diasthésique » : « eczématose ». Il n'a guère de succès...

En 1913 C. Rasch confirme l'entité (soi-disant nouvelle) « eczéma — asthme — rhinite », précise qu'il s'agit souvent d'un « enfant pâle grassouillet et très agité », et propose le terme de « prurigo de Besnier » [113]. En 1914, Raymond Sabouraud propose le nom d'« asthme — prurigo »... ce qui n'est pas très original.

En 1923, Rost confirme les descriptions de Besnier et de Rasch et propose d'appeler la maladie « Früh — Spät Exsudative Eczématoïde » (éruption eczématoïde exsudative tôt et tard) : quel vocabulaire ! ... mais peut-être en allemand est-ce plus élégant ? [114].

En 1923 (donc la même année), Coca et Cooke introduisent pour la première fois le mot « atopie » qui désigne « un état d'hypersensibilité étrange de la peau et des muqueuses face à des facteurs environnementaux avec une prédisposition familiale ! » [115].

Le concept d'allergie avait été introduit en 1906, par Clemens von Pirquet (1874-1929) : il décrivait l'allergie comme une « déviation de la réponse immunologique attendue ». Coca n'était pas dermatologue mais immunologiste et faisait partie du « Club d'Allergie de New-York ». Un dimanche matin, après un long entretien avec Sulzberger et Landsteiner sur la « diathèse allergique », il propose à Cooke, le terme d'« atopie », du grec *ατοπος* (atopos).

Ce terme fût choisi par opposition au terme d'anaphylaxie, proposé en 1902 par Richet, terme qui ne respectait pas les règles du grec : « aphyllaxie », avec le a privatif, aurait été le mot exact. Pour ne pas s'exposer aux mêmes critiques que Richet, Coca préféra suivre les conseils du philologue Perry de la Columbia University. En 1930, Sulzberger et Hill classaient l'eczéma atopique en trois phases correspondant à la petite enfance, à l'enfance et à l'âge adulte [116]. En 1933, Sulzberger et Wise proposaient de remplacer les termes de « neurodermatite disséminée » et d'eczéma atopique, par celui de dermatite atopique[117].

Ne dites pas « ouf », cher lecteur, ce n'est pas fini... car cette dénomination ne plaisait pas à tous : beaucoup de dermatologues considéraient qu'elle ne tenait aucun compte du profil psychologique particulier, considéré par eux comme la cause principale de la maladie. C'est ainsi qu'en 1951, Kochs proposa le terme d'eczéma constitutionnel [118]. Et en 1959, Schnyder celui de « neurodermatite constitutionnelle » (konstitutionnelle Neurodermatitis) [119]. Et même si des années plus tard des auteurs comme Gottron et Korting ont repris dans leurs ouvrages les termes d'eczéma diathésique ou d'eczéma endogène, c'est celui de dermatite atopique qui a finalement prévalu. En attendant, sans doute, une meilleure dénomination qui surgira inévitablement à la lumière de nos futures trouvailles immunologiques [120, 121].



***Définition***

## **IV. DEFINITIONS :**

### **IV.1 Eczéma atopique :**

L'eczéma atopique, forme la plus courante d'eczéma chronique, est caractérisé par une hypersensibilité à des allergènes à l'origine de l'eczéma. L'atopie est la tendance à réagir par des réactions allergiques au contact d'allergènes normalement inoffensifs (poussières, pollen, poils d'animaux...). Les personnes atopiques présentent souvent, simultanément ou en alternance, diverses réactions allergiques, comme le rhume des foins, l'urticaire, l'asthme ou les allergies alimentaires. Ces allergies ont souvent une composante héréditaire puisqu'elles s'observent dans bien des cas à l'intérieur de familles dont au moins un des membres en souffre. Malheureusement, actuellement, les causes de ce type d'eczéma ne sont pas bien connues. Dans 90 % des cas, il survient avant l'âge de 5 ans. Exceptionnellement, des adultes exposés à des allergènes ou à des irritants dans leur milieu de travail souffrent d'eczéma atopique.

### **IV.2 Dermatite de contact ;**

L'eczéma porte le nom de dermatite de contact lorsque les crises sont provoquées par une irritation de la peau au contact de certains produits tels que les gels moussants pour le bain, certains savons, la sueur... La dermatite de contact allergique est une réaction qui peut être instantanée, ou qui peut apparaître quelques heures après un contact avec certaines plantes, des produits chimiques spécifiques ou des métaux (par exemple, le nickel des bijoux ou des pièces de monnaie). Les symptômes peuvent grandement varier en intensité selon la nature du produit en cause, allant de la simple rougeur à l'ulcération.



***Epidémiologie***

## **V-EPIDEMIOLOGIE :**

### **V-1 Dermatite atopique ;**

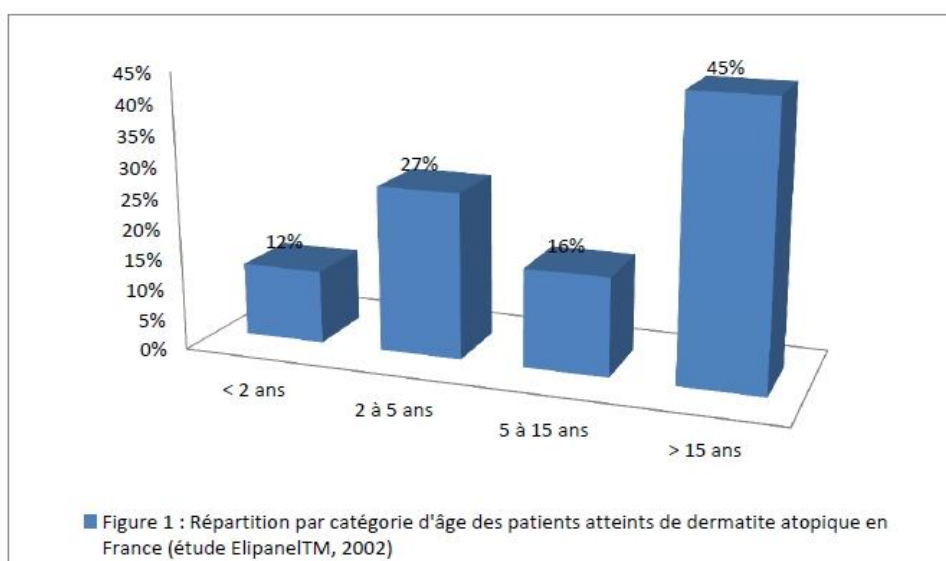
Il existe peu d'études épidémiologiques françaises bien menées pour chiffrer la DA en France avec exactitude (8). Cependant, une étude épidémiologique et économique de la DA et de sa prise en charge en France a été réalisée en 2002 avant l'introduction des immunomodulateurs topiques (TIMs) lors de l'étude Elipanel™ à partir d'un interrogatoire mené auprès de 4012 familles (foyers) représentatives de la population française. La sélection des patients atteints de DA s'est réalisée à l'aide d'une définition précise de la DA dérivée des 21 critères de diagnostic britanniques (United Kingdom Working Party). Les scores de prévalence obtenus, lisibles dans le tableau 2, dépendent des critères retenus (date de la première poussée, date de la dernière poussée, suivi effectué ou non par un médecin). Sur les résultats de la répartition de la prévalence en fonction de l'âge (figure 1), on peut noter que 45 % de la population atteinte de dermatite atopique en France ont plus de 15 ans. Ce chiffre démontre que l'eczéma atopique atteint en France une proportion quasi-équivalente d'adultes et d'enfants de moins de 15 ans ; ce qui vient à l'encontre des sous-estimations qui étaient faites jusqu'à présent concernant les adultes : on note encore dans certains ouvrages que la DA touche de 1 à 3 % des adultes (4).

**Tableau 2** : Prévalence de la dermatite atopique en France, étude ElipanelTM, publiée en 2002.

Résultats exprimés en pourcentage de la population française. (10)

| Critères  | Population totale | <15 ans | >15 ans |
|---|-------------------|---------|---------|
| Type Williams sans restriction <sup>(1)</sup>   | 4,96              |         |         |
| Début avant 15 ans<br>Dernière poussée datant<br>de moins de 5 ans                        | 2,81              | 8,82    | 1,50    |
| Début avant 15 ans<br>Dernière poussée datant<br>de moins de 5 ans<br>Suivi par médecin   | 2,11              | 7,24    | 0,99    |
| Début avant 15 ans<br>Dernière poussée datant<br>de moins de 12 mois                      | 2,43              | 7,68    | 1,29    |
| Début avant 15 ans<br>Dernière poussée datant<br>de moins de 12 mois<br>Suivi par médecin | 1,87              | 6,39    | 0,89    |

<sup>(1)</sup>Pas de critère en termes de date de la première poussée, de la dernière poussée ou de suivi médical



**Figure 1** : Répartition par catégorie d'âge des patients atteints de dermatite atopique en France (étude Elipanel<sup>TM</sup>, 2002) (16).

## **V-2 Dermatite de contact :**

Connaitre ma prévalence d'allergie de contact est difficile car cette connaissance implique la détection de tous les cas d'allergie : or on peut supposer une sous-détection massive. Un bon nombre de personnes se savent aux bijoux, un sparadrap, sans avoir jamais fait des tests epicutanés. Selon les études envisagées, la prévalence varierait entre 2% et 10% de la population.



***Physiopathologie***

## **VI. PHYSIOPATHOLOGIE**

### **VI-1-Dermatite atopique**

La physiopathologie de la DA ne peut être comprise sans parler de son histoire immunologique. Il a d'abord fallu découvrir que c'est l'activation dans la peau de lymphocytes T spécifiques d'antigènes Ag qui provoque l'apparition de l'eczéma de la DA. L'effet thérapeutique des immunosuppresseurs systémiques (ciclosporine, méthotrexate) et topiques (tacrolimus, pimécrolimus) conforte bien cette hypothèse (1). Ensuite, on en a déduit que l'eczéma était une réaction d'hypersensibilité retardée.

On parle souvent de l'étiologie de la DA comme étant multifactorielle (4). La DA correspond en fait au développement d'une réponse immunitaire impliquant 3 partenaires (l'Ag, les cellules présentatrices d'Ag du groupe des cellules dendritiques (CD) et les lymphocytes de type T spécifiques) (1) et qui résulte de l'interaction entre :

□ Des anomalies constitutionnelles de la barrière cutanée liées à un terrain génétique prédisposant ;

Une hyperréactivité du système immunitaire ;

Des facteurs environnementaux et inflammatoires (6) : un individu même sensibilisé développera les lésions d'eczéma en fonction de facteurs psychologiques, physiques, chimiques et alimentaires (1).

### **VI.1.1 Rôle prédisposant de l'altération de la barrière cutanée dans le développement de la dermatite atopique**

Les anomalies de la barrière épidermique ont un rôle fondamental dans la genèse de la DA. En effet, de ces anomalies résultent une sécheresse cutanée, qui intervient probablement dans le prurit, et une pénétration des allergènes favorisée ainsi qu'une colonisation microbienne augmentée.

On a pu identifier par séquençage du gène de la filaggrine (FLG) que des mutations de ce gène étaient responsables d'anomalies de la barrière cutanée impliquées dans l'ichtyose vulgaire et la DA. La filaggrine est une protéine intervenant dans l'assemblage des filaments de kératine dans l'épiderme et sa dégradation donne naissance à des molécules hydrophiles qui entrent dans la constitution du facteur d'hydratation naturelle de la peau, ce qui en fait une molécule clef de la fonction barrière de l'épiderme.

Les mutations FLG identifiées sont dites « nulles » ou « inactivatrices » puisqu'elles entraînent une absence de la molécule. On a retrouvé deux mutations spécifiques qui étaient redondantes dans les familles européennes appartenant aux études portant sur la responsabilité des mutations FLG dans le développement de l'ichtyose vulgaire et de la DA. En Asie, la même recherche de ces mutations a conduit à révéler d'autres mutations inactivatrices spécifiques, ce qui prouve que l'altération de la barrière épidermique par la perte de la fonction filaggrine est indépendante des groupes ethniques (11).

Une mutation hétérozygote (un des deux allèles portant une mutation inactivatrice) est retrouvée chez 40 % des DA et chez 10 % de la population générale. Cette mutation explique donc une partie des DA mais pas toutes.

Une étude publiée en 2006 a démontré pour la première fois que les mutations inactivatrices du gène FLG étaient des facteurs de prédisposition majeurs de la DA et de l'asthme développé en association avec celle-ci. Cette étude a également montré que la prévalence de l'eczéma atopique chez des patients déjà atteints d'ichtyose vulgaire augmentait avec le nombre d'allèles mutés.

Une étude longitudinale de 2007 sur une cohorte de près de 7000 enfants britanniques a montré que l'eczéma était plus précoce et persistait plus longtemps chez les patients souffrant d'une DA associée à des mutations FLG (12).

Une autre étude sur des modèles souris a montré que d'autres gènes codant pour d'autres protéines essentielles à la fonction barrière cutanée, lorsqu'ils subissent une mutation inactivatrice, n'empêchent pas l'épiderme de remplir sa fonction de barrière, entraînant la surexpression d'un autre gène pour combler l'inexpression du gène muté (11). Les mutations du gène FLG sont donc particulières et ne sauraient suffire pour généraliser.

Les anomalies de la fonction barrière de l'épiderme, notamment provoquées par les mutations du gène FLG, et présentes chez un grand nombre de patients atteints d'eczéma atopique, justifient pleinement l'utilisation d'émollients cutanés pour éviter la xérose et les démangeaisons. Même si

l'altération de la fonction barrière cutanée n'est pas toujours due à une mutation du gène filaggrine, les laboratoires Pierre Fabre ont choisi d'incorporer une aide à la synthèse de la filaggrine dans tous les produits de la gamme A-DERMA, destinée aux patients atteints de DA. Leurs chercheurs ont élaboré un nouvel élément breveté sous le nom de Filaxérine® contenant de l'acide 10 hydroxydécénoïque (10 HDA) associé aux acides gras essentiels  $\omega$ -6 de l'huile d'onagre (déjà présents à l'origine dans la formulation de cette gamme). La 10-DHA permet d'activer la synthèse de la filaggrine tandis que les  $\omega$ -6 induisent l'expression des kératines K10, améliorant ainsi la différenciation protéique de l'épiderme mise en difficulté chez certains patients atteints de DA dont le gène de la filaggrine a été muté (13).

### **VI.1.2 Facteurs immunologiques**

Dans l'organisme, on classe l'orientation des réponses immunitaires en fonction du type de cytokines sécrétées :

- Le profil Th1 ou la réponse immune cellulaire : cette réponse, qui fait intervenir des cellules présentatrices d'Ag (les cellules de Langerhans dans la peau) et les LT, s'oriente vers des réactions cytotoxiques et d'inflammation cellulaire. L'activation des LT entraîne la sécrétion d'IL-2 et d'IFN- $\gamma$  ainsi que la transformation de certaines sous-populations de LT en lymphocytes « tueurs » et la production d'Ac aux propriétés toxiques in fine contre les microbes et les cellules.

- Le profil Th2 ou la réponse immune humorale : cette réponse, qui met en jeu les LB et les LT, s'oriente vers la production d'Ac non toxiques pour les cellules, dont les IgE (provoquant des sensibilisations allergiques), et les réactions d'inflammation vasculaire. Les LT activés sécrètent des interleukines de type IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13 qui induisent une réponse à IgE et un recrutement éosinophilique.
- Le profil Th3 : la réponse s'oriente vers les phénomènes de régulation et de tolérance. (2;5)

La lésion d'eczéma correspond à une réaction d'hypersensibilité (HS) retardée (encore dénommée immunité cellulaire) et l'hyper-IgE observée chez la majorité des patients atopiques est habituellement responsable de manifestations d'HS immédiate (immunité humorale). La présence d'un taux élevé d'IgE sériques pourrait expliquer les troubles vasomoteurs et l'urticaire (par la voie de l'inflammation vasculaire – profil Th2) mais en aucun cas l'eczéma (inflammation cellulaire, réactions cytotoxiques). Il y a donc bien un équilibre entre profils immunologiques Th1 et Th2 dans la DA. Et on ne peut en rien parler de DA comme une maladie allergique IgE.

Indépendamment, comme le montrent les différentes études effectuées sur les *Atopy Patch Tests* (APT) – dont le fonctionnement est abordé au paragraphe 1.2.3. –, la participation des IgE n'est pas indispensable dans la survenue des lésions cutanées de la DA. En effet, l'apparition des lésions d'eczéma n'est pas due aux IgE mais bien à l'activité cytotoxique des LT, aboutissant à l'apoptose des kératinocytes (9).

### **VI.1.3 Dermatite atopique extrinsèque et dermatite atopique intrinsèque : antigènes responsables**

Les maladies allergiques à IgE comme les rhinites ou les conjonctivites allergiques sont liées à la dégranulation des mastocytes recouverts d'IgE spécifiques lors de l'exposition à l'allergène. Les *prick-tests* à différents allergènes sont rendus positifs sur les patients concernés par ces maladies allergiques puisqu'ils déterminent les phénomènes allergiques IgE-dépendants.

La DA extrinsèque (ou allergique) s'apparente plutôt à la maladie asthmatique, caractérisée par l'infiltration des bronches par des LT spécifiques. De même, l'infiltration de la peau par des LT caractérise les lésions d'eczéma de la DA. Cependant, la DA se développe sur un terrain atopique (hyper-IgE, IgE spécifiques à de nombreux allergènes respirés (pneumallergènes) et ingérés (trophallergènes)) et est donc souvent associée à des maladies allergiques IgE. Ainsi, les patients atteints de DA extrinsèque ont des *prick-tests* parfois positifs à différents allergènes même si ces allergènes n'ont pas de rôle dans le déclenchement de la DA (20).

Les APT consistent en l'application sur la peau d'allergènes protéiques intacts dans le but d'induire des lésions d'eczéma en 24 à 72 heures. Ces test épicutanés ont été récemment développés avec les aéroallergènes et les allergènes alimentaires pour le diagnostic allergologique des manifestations retardées de la DA extrinsèque (9). Ils ont permis de comprendre les raisons pour lesquelles la DA est permanente chez les patients sensibilisés aux allergènes perannuels (dermatophagoides de la poussière de maison – DerP –, allergènes des moisissures, allergènes d'animaux domestiques) et est saisonnière

chez certains patients sensibilisés aux allergènes saisonniers (pollens) (1). En effet, il est maintenant certain que l'exposition des atopiques à ces allergènes protéiques aggrave ou entretienne la DA. Le tableau 4 montre que les résultats des APT sont plus spécifiques que ceux des *prick-tests* et des dosages sériques d'IgE spécifiques. En effet, les APT induisent une réaction dont le mécanisme physiopathologique est similaire à celui de la DA. De plus, les *prick-tests* ainsi que les dosages sériques d'IgE spécifiques sont plus sensibles que les APT mais n'évaluent pas la composante cellulaire de la réponse immunitaire dans la DA (9).

**Tableau 4 :** Sensibilité et spécificité des *atopy patch tests* (APT), des *prick-tests* et des IgE spécifiques, rapportées à l'histoire clinique de 253 patients porteurs de DA. Les allergènes étudiés sont les dermatophagoïdes de poussières de maison (DerP.), les poils de chat, et les pollens de graminées. (9)

| Test            | Sensibilité (%) | Spécificité (%) |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| Prick-tests     | 69-82           | 44-52           |
| IgE spécifiques | 65-94           | 42-64           |
| APT             | 42-56           | 69-92           |

Les Ag de la DA extrinsèque (pneumallergènes – en contact permanent avec la peau – et trophallergènes – allergènes alimentaires) sont des protéines de plusieurs milliers de Daltons qui ne sont capables de pénétrer dans les couches superficielles de l'épiderme que grâce à l'altération de la barrière cutanée. Parfois, en plus d'une DA, certains patients présentent de l'eczéma allergique de

contact en réaction à des haptènes qui, elles, sont des molécules de faible poids moléculaire et diffusent ainsi très facilement à travers l'épiderme. Cette sensibilité à des haptènes devra être systématiquement recherchée pour entraîner leur éviction chez des patients dont l'état ne s'améliore pas sous traitement local bien conduit (14).

Les DA dites « intrinsèques » (ou non allergiques) sont associées à la présence d'autoanticorps (et probablement de LT autoréactifs) dirigés contre des Ag épidermiques, en particulier des kératinocytes. Ces DA correspondraient à des maladies auto-immunes et seraient fréquemment en cause chez l'adulte, et principalement chez les femmes (1; 14). Les tests épicutanés sont négatifs pour ces patients.

Ces deux formes de DA sont ici clairement différentes mais la réalité montre que des formes intermédiaires existent tant chez l'enfant que chez l'adulte. Il est en effet possible qu'un enfant porteur d'eczéma atopique évolue d'une DA extrinsèque à une DA intrinsèque par immunisation vis-à-vis des constituants de l'épiderme après de longues années d'évolution de sa maladie inflammatoire (14).

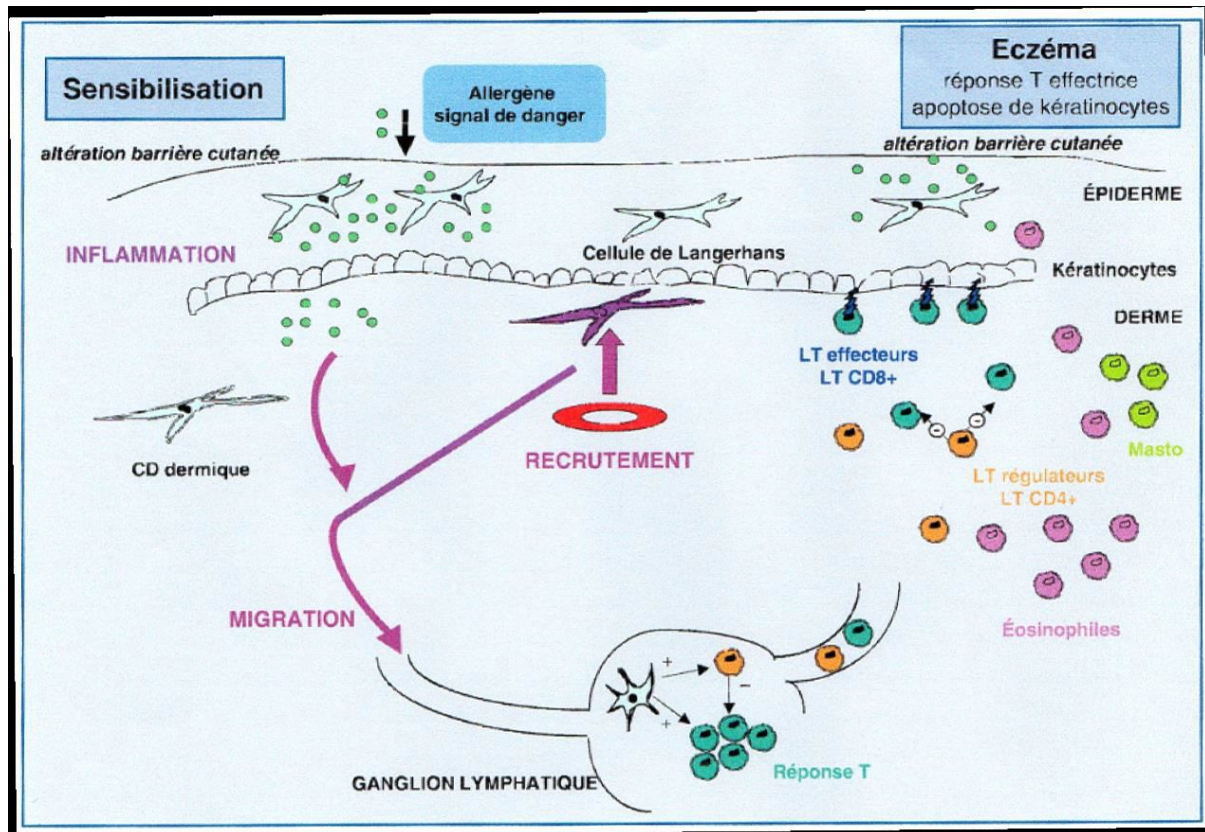


Figure 2 : Physiopathologie schématique de la DA, reproduite de (1).

### VI.1.3.1 Phase de sensibilisation

Cette phase aboutit à la génération de LT spécifiques d'allergènes se retrouvant au niveau cutané. La sensibilisation s'effectue majoritairement dans la petite enfance par pénétration des allergènes de l'environnement au niveau cutané et muqueux (respiratoire et digestif).

#### Pénétration des allergènes de l'environnement

La pénétration des allergènes au niveau cutané est favorisée par les anomalies de la barrière épidermique caractéristiques des patients atopiques (xérose cutanée, film hydrolipidique naturel protecteur vacant permettant un contact des molécules de l'environnement avec la couche cornée) mais aussi par les propriétés enzymatiques des allergènes (les cibles moléculaires des DerP, allergènes de la poussière de maison, sont des protéines responsables de l'adhésion des cellules épithéliales). Les allergènes sont ensuite pris en charge par les CD cutanées.

La pénétration des allergènes peut s'effectuer également par inhalation (aéroallergènes) ou ingestion (allergènes alimentaires). L'allergène est alors pris en charge par les CD présentatrices d'Ag des muqueuses respiratoires ou des muqueuses digestives.

Dans les épithéliums cutanéomuqueux, la prise en charge des allergènes est facilitée par les IgE spécifiques présents sur la membrane des CD.

Il reste toujours à savoir si la pénétration d'allergènes au niveau cutané est suffisante à la sensibilisation d'un nourrisson porteur de DA ou si la pénétration dans les autres épithéliums de revêtement (muqueuses digestive ou respiratoire) est également indispensable à celle-ci. (1)

### Prise en charge des allergènes

Lorsque les allergènes pénètrent les couches superficielles de l'épiderme, ils sont internalisés par les CL épidermiques et les CD dermiques et délivrent alors un « signal de danger » responsable de la maturation et de l'activation des CD.

Chez tous les patients atopiques, les CD des épithéliums de revêtement possèdent sur leur membrane des récepteurs pour les IgE, ce qui facilite la prise en charge des allergènes ayant atteint l'épithélium.

Au niveau des CL cutanés, il existe trois types différents de molécules capables de fixer les Fc des IgE, dont Fc $\gamma$ RI. Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules Fc des IgE, ce qui aboutit à deux phénomènes : l'internalisation des allergènes et l'activation puis la migration des CL vers les ganglions lymphatiques drainants. L'activation induite par le pontage des Fc $\gamma$ R provoque la production de cytokines inflammatoires (IL-1,6 et 8 et TNF- $\alpha$ ). (1)

### Activation des lymphocytes T précurseurs spécifiques d'Ag

L'allergène est ensuite dégradé en peptides dans les compartiments cellulaires associés aux voies de biosynthèse des molécules du CMH de classe I et de classe II. Puis suit l'émigration des CL de l'épiderme ou des muqueuses vers les ganglions drainants correspondants. Les peptides sont présentés aux LT, ce qui entraîne l'activation et la prolifération des LT CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> spécifiques. Ces LT effecteurs et mémoires quittent le ganglion pour se retrouver dans la circulation générale. Leur migration préférentielle dans les tissus cutanés peut s'expliquer par l'expression des Ag CLA à leur surface autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques (1; 14).

### VI.1.3.2 Phase d'expression de l'eczéma

Les lésions d'eczéma sont induites par contact ultérieur avec les allergènes en cause, une fois que l'individu a été sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse.

Un allergène – par lequel l'individu donné a déjà été sensibilisé – qui pénètre les couches superficielles de l'épiderme est ainsi pris en charge par les CL, ceci étant bien sûr favorisé par l'existence d'IgE spécifiques sur la membrane des CL. La prise en charge aboutit à l'activation des CL, à l'apprêtement des protéines allergéniques et à l'expression des peptides d'allergènes dans les niches « présentoirs » des molécules du CMH de classe II et de classe I. Les CL migrent dans le derme où elles sont capables de présenter les peptides aux LT spécifiques. Il est maintenant envisageable que les allergènes ou leurs peptides dérivés puissent être pris en charge par les kératinocytes alors capables d'exprimer les motifs antigéniques sur les molécules du CMH de classe I à leur surface (1; 14).

On recherche encore la nature exacte des LT responsables des lésions d'eczéma. L'inflammation épidermique visible chez les patients porteurs de DA ne se produit qu'après la première phase d'activation de LT CD4 spécifiques d'allergènes au niveau du derme et de l'épiderme. Les LT spécifiques d'allergènes retrouvés dans le sang sont majoritairement des LT CD4 de type 2 (Th2), produisant de l'IL-4 et de l'IL-5. La production d'IL-4 serait responsable de l'hyper-IgE caractéristique des patients atopiques puisque l'IL-4 est le facteur principal de commutation isotypique IgG vers IgE. La production d'IL-5 serait responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles.

Pour autant, les études cinétiques de production de cytokines au cours du développement des réactions d'eczéma ont montré que la physiopathologie de l'activation lymphocytaire T ne pouvait pas se résumer à une activation des LTh2. Si 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT recrutés sont de type 2 (Th2), dès 48 heures les LT Th1 infiltrent la peau et produisent des cytokines de type 1 (IFN- $\gamma$ , IL-2) ou des cytokines partagées par les deux types 1 et 2, produites par ce qu'on appelle les LT de type 0 (Th0) (1; 20). En transposant l'analyse des modèles animaux de DA au modèle humain de DA, on peut s'attendre à ce que les LT CD8+ (et non pas les LT CD4) soient indispensables à l'initiation des lésions en induisant l'apoptose des kératinocytes et le recrutement des LT CD4+ Th1 et Th2 (1).

La prise en charge des allergènes induit certes l'activation des LT mais aussi celle d'autres types cellulaires, dont les kératinocytes et les cellules endothéliales. Ce phénomène entraîne la production d'autres cytokines inflammatoires et de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages,...) du sang vers la peau. Les kératinocytes apparaissent comme la cible principale de la réponse inflammatoire avec induction précoce et massive d'apoptose, aboutissant à leur séparation et à l'apparition de la spongiose\* (1).

### VI.1.3.3 Régulation de l'inflammation cutanée

Le fait qu'il existe des phases de poussées d'eczéma et des phases de rémission chez les patients porteurs de DA montre qu'il existe des mécanismes de régulation de l'inflammation. Encore aujourd'hui, ils restent mal connus mais deux hypothèses sont proposées :

□ L'équilibre Th1/Th2. En effet, on présume que les cytokines produites par les LT CD4 Th1 s'opposent à l'activation des LT CD4 Th2 et *vice-versa*. Grâce à des travaux menés chez le nourrisson montrant un biais Th2 plusieurs mois avant le déclenchement d'une DA, on estime qu'à l'origine du développement d'une DA, il existerait un déséquilibre de LT spécifiques de types 1 et 2 au profit des cytokines de type 2. Il suffirait donc de provoquer l'activation de

LTh1 afin de produire des IFN- $\gamma$ , molécule inhibitrice de l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2 (14) ;

□ La régulation négative par des sous-populations de LT à activité régulatrice/suppressive. Les LT régulateurs comprennent plusieurs sous-types parmi lesquels on distingue les LTh3 et LTR1 (LT régulateurs de type 1) respectivement producteurs de cytokines suppressives TGF- $\beta$  et IL-10, les cellules NKT et les LT CD4+CD25+. Au niveau de la circulation générale, le nombre de LT régulateurs ne semble pas diminué chez les patients porteurs de DA ; par contre, au niveau lésionnel, il existerait notamment un déficit en LT CD4+CD25+ qui pourrait expliquer la pérennité des lésions (1; 14).

La compréhension des travaux effectués sur les origines immunologiques de la DA pourrait permettre d'élaborer de nouveaux traitements reposant non plus sur le blocage de la réponse inflammatoire mais sur la stimulation des mécanismes de régulation/suppression naturelle : activation des LT de type 1 producteurs d'IFN- $\gamma$  chez le nourrisson, aide à l'accès des LT régulateurs sur le terrain lésionnel cutané pour entraîner des rémissions plus longues par exemple.

## **VII.2 -Dermatite de contact**

L'eczéma de contact est le modèle de la réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les lymphocytes T. On distingue 3 phases.

### **VII.2.1 Phase de sensibilisation**

Cette phase survient lors du premier contact de la peau avec la substance allergénique, dure de 8 à 15 j chez l'homme, aboutit à la formation de lymphocytes T à mémoire spécifiques de l'allergène, mais n'entraîne aucune lésion clinique. Elle se décompose en plusieurs étapes.

- **Formation de l'antigène** : l'allergène de contact est le plus souvent un antigène incomplet 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 des cellules dendritiques de l'épiderme, les cellules de Langerhans, qui vont l'apprêter et réexprimer à leur surface de petits fragments peptidiques porteurs de l'haptène associés à des

molécules du complexe majeur de l'histocompatibilité (CMH). Pour les haptènes ayant interagi avec des protéines extracellulaires 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 de 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 de 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 lymphocytes. La migration des cellules de Langerhans hors de l'épiderme serait initiée par la production de différentes cytokines (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) 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 paracortex 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 classes I et II à des lymphocytes T naïfs respectivement CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup>. 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 adressine qui leur permettra en interagissant avec son ligand, l'E-sélectine 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.

### **VII.2.2 Phase de révélation :**

Elle survient dans les 24 à 96 h faisant suite à une nouvelle exposition de la peau à l'allergène et conduit à la formation des lésions inflammatoires cutanées. Là encore plusieurs stades se succèdent.

- ***Réaction inflammatoire non spécifique*** : comme dans la phase d'induction, l'haptène induit la libération de cytokines et de molécules pro-inflammatoires par les cellules de Langerhans et les kératinocytes qu'il active.

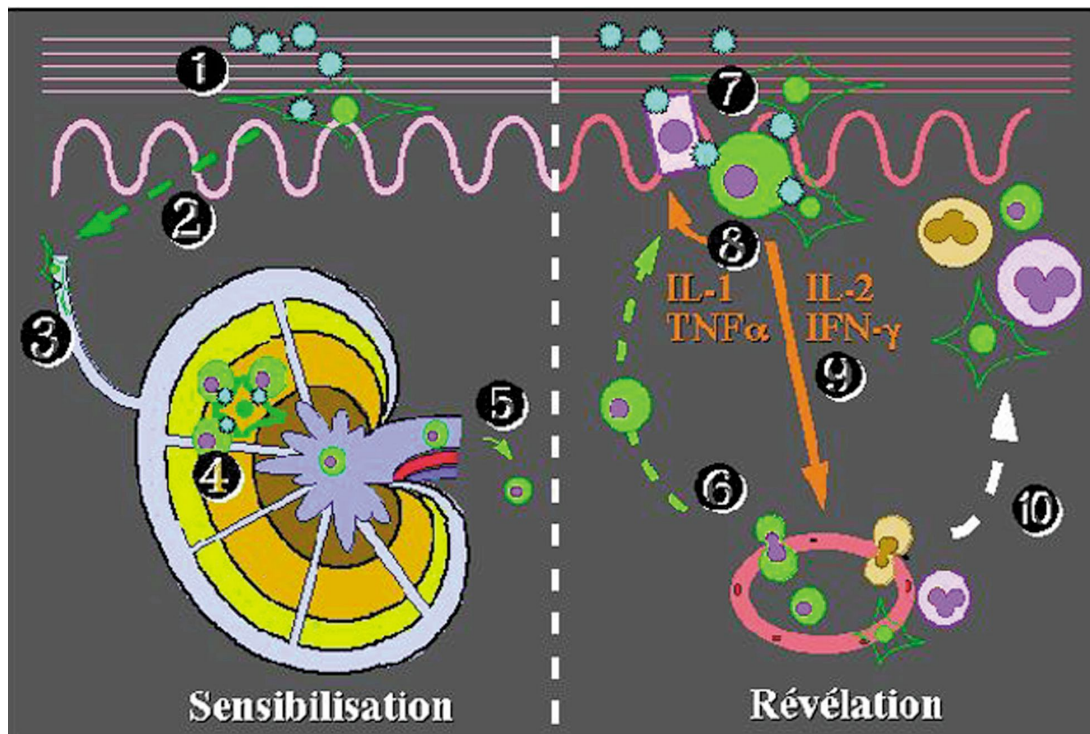
En réponse à celles-ci, les cellules endothéliales des veinules post-capillaires du derme sont activées et commencent à exprimer ou expriment plus fortement à leur surface des molécules d'adhérence. L'interaction de ces molécules avec leurs ligands respectifs exprimés par de nombreux lymphocytes T à mémoire va conduire au recrutement de ces leucocytes dans le derme puis dans l'épiderme à l'endroit de l'application de l'haptène. Seule une très faible fraction de ces lymphocytes T à mémoire sont spécifiques de l'haptène (1/100 à 1/3 000 dans le cas de l'urushiol du poison Ivy).

• **Réaction inflammatoire « spécifique »** : la présentation de l'haptène aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques présents dans l'infiltrat entraîne leur activation. À ce stade, les cellules de Langerhans, mais aussi les cellules dendritiques du derme voire les kératinocytes activés pourraient présenter l'haptène aux lymphocytes T. Une fois activés, les lymphocytes T produisent des cytokines de type TH1 comme l'IFN- $\gamma$  et l'IL-2, mais aussi l'IL-1 et le TNF- $\alpha$  qui vont favoriser la réaction inflammatoire. Les lymphocytes T CD8+ joueraient de plus également un rôle au travers de leur fonction cytotoxique. Dans certains cas, le manque de sélectivité de l'interaction entre le peptide hapténisé présenté par la molécule du complexe majeur de l'histocompatibilité et le récepteur T va conduire à l'activation de lymphocytes 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. Par exemple, une allergie à l'hydrocortisone conduira à recommander l'éviction des autres corticoïdes du groupe A (méthylprednisolone, prednisolone, tixocortol) (tableau).

• **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 oedème dermique et épidermique ainsi qu'un recrutement non spécifique de polynucléaires neutrophiles, basophiles et de monocytes.

### **VII.2.3 Phase de régulation :**

Une fois établie, la lésion d'eczéma de contact ne se pérennise pas mais tend à disparaître spontanément en 3 à 6 jours. Ce phénomène n'est pas lié à la simple disparition de l'allergène de l'épiderme car certains haptènes y sont retrouvés jusqu'au 10e jour. Si le mécanisme reste mal compris, il semble que différentes populations lymphocytaires T CD4+ et (ou) CD8+ pourraient être impliquées par la sécrétion de certaines cytokines inhibitrices et par leur action cytotoxique sur les cellules effectrices. L'IL-10 produite par les cellules T de type TH2 est une de ces cytokines inhibitrices. Les kératinocytes qui produisent eux aussi de l'IL-10 pourraient également jouer un rôle clé. Selon la nature de l'allergène et les conditions conduisant à son exposition, les mécanismes régulateurs pourraient varier.



### *Physiopathologie de l'eczéma de contact.*

*Sensibilisation : L'haptène est pris en charge par les cellules de Langerhans (1) qui migrent dans le derme (2) puis dans les canaux lymphatiques afférents (3) jusqu'à la zone para-corticale des ganglions de drainage où a lieu la présentation de l'haptène aux lymphocytes T aboutissant à la génération de lymphocytes T à mémoire CD4+ et CD8+ spécifiques d'haptènes et exprimant l'antigène CLA (4). Ces lymphocytes T vont alors émigrer du ganglion, rejoindre la circulation générale par le canal thoracique (5). Cette phase est silencieuse cliniquement.*

*Révélation : les lymphocytes T mémoire CD4+ et CD8+ spécifiques d'haptènes du fait de l'expression de l'antigène CLA recirculent préférentiellement dans la peau (6). Lors des contacts ultérieurs avec l'haptène, celui-ci est pris en charge par les cellules de Langerhans et (ou) les kératinocytes et (ou) des cellules dendritiques du derme qui vont présenter des peptides hapténisés en association avec les molécules du CMH de classe I et II aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques d'haptènes (7).*

*L'activation lymphocytaire est associée à la production de différentes cytokines ce qui aboutit à l'activation d'autres types cellulaires dont les cellules endothéliales et les kératinocytes (8) et (9). Il s'en suit une augmentation de la perméabilité vasculaire, un oedème dermique et épidermique ainsi qu'un recrutement non spécifique de cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, basophiles et de monocytes) (10). Cette phase est responsable de la lésion d'eczéma.*



***Diagnostic positifs***

## **VII. DIAGNOSTIC ET ASPECT CLINIQUE :**

### **VII-1 Dermatite atopique :**

#### **VII.1.1 Evolution clinique de la dermatite atopique**

Le tableau clinique varie selon l'âge du patient.

##### **VII.1.1.1 Phase infantile (jusqu'à 2 ans)**

La DA débute généralement à l'âge de 3 mois, mais parfois dès le premier mois. La topographie et l'étendue des lésions varient selon la gravité de la maladie mais aussi d'une poussée à l'autre.

Il s'agit habituellement, au début, d'une atteinte approximativement symétrique des convexités des membres (image 1), d'une atteinte des convexités du visage (front, joues, menton) avec un respect assez net de la région médiofaciale (image 2), en particulier de la pointe du nez. Les lésions du tronc s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches. L'atteinte des plis est encore rare mais est parfois constatée. Au niveau du cuir chevelu, dans la première année de certains nourrissons, on peut observer une atteinte initialement « séborrhéique », comportant des squames jaunâtres, grasses. La xérose cutanée n'est toujours pas au premier plan.

La peau devient plus sèche à partir de la deuxième année en général, et ceci de façon plus constante. Les lésions aiguës sont érythémato-suintantes puis croûteuses, et souvent impétiginisées. Les lésions sont souvent mal limitées, ce qui doit logiquement les distinguer de lésions de psoriasis. Pourtant, les lésions plus chroniques peuvent prendre un aspect nummulaire (bien limité en pièce de monnaie) au tronc chez le nourrisson, et atteignent souvent le mamelon et le dos. Dans les formes mineures ou en période de rémission, les lésions sont peu inflammatoires et ressenties à la palpation comme de la rugosité au niveau des convexités (1; 4).



**Image 1** : Atteinte très inflammatoire et suintante avec respect médiofacial (3)



**Image 2** : Atteinte prurigineuse des convexités (3)

Le prurit, qui est un des critères diagnostiques de la DA mais surtout le symptôme le plus mal vécu par les patients (3), est souvent net chez le nourrisson et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. Il se manifeste d'abord par des mouvements évocateurs dès le deuxième mois (frottement des joues contre les draps et les vêtements, agitation et trémoussement des membres et du tronc), puis par du grattage, provoquant des stries érythémateuses ou sanglantes dès que le nourrisson est déshabillé (lésions de prurigo) (1; 4).

Chez l'enfant caucasien, les lichenifications n'apparaissent qu'après 24 mois, tandis que chez l'enfant noir et asiatique elles peuvent apparaître entre 12 et 24 mois (3).

#### **VII.1.1.2 Chez l'enfant (après 2 ans)**

Les lésions d'eczéma sont localisées aux plis (cou, genoux, coudes, plis rétro- et sous-auriculaires) et sur des « zones bastion » (mains et poignets, chevilles, mamelons, rhagades sous-auriculaires). Certaines poussées de DA se limitent à l'une de ces zones, d'autres touchent l'ensemble du corps ou presque. Les poussées saisonnières sont plus fréquentes en automne et en hiver (1; 4).

La lichenification prédomine sur l'érythème et l'œdème, la peau s'épaississant lorsque la DA passe à la chronicité. La sécheresse cutanée est un élément plus constant que chez le nourrisson, est souvent associée à une ichtyose vulgaire, et s'améliore en été alors qu'elle nécessite des soins émollients assidus tout l'hiver (1; 4).



**Image 4** : Eczéma du pli cervical



**Image 5** : Eczéma du pli du coude



**Image 6 :** Eczéma du pli axillaire

## **VII.1.2 Diagnostic de la dermatite atopique**

### **VII.1.2.1 Grilles de critères diagnostiques**

L'étude du diagnostic différentiel de la DA montre bien à quel point il peut être parfois compliqué pour le médecin de diagnostiquer un exéma atopique chez un patient. Bien qu'il existe des méthodes diagnostiques comme la biopsie, le diagnostic essentiel de la DA est clinique. Etant donné la notion de poussées/rémission et le polymorphisme lésionnel (de l'érythème aigu à la lichenification chronique) chez les patients atteints de DA, il a été nécessaire de créer des grilles de critères diagnostiques précises. Celles-ci permettent de rassembler la plupart des caractéristiques cliniques présentes chez un individu porteur de DA (10).

Les critères de Hanifin et Rajka (tableau 5) permettent de retenir le diagnostic de DA lorsqu'est retrouvée chez l'individu l'association d'au moins trois critères majeurs et trois critères mineurs parmi la liste des critères de la grille (4).

**Tableau 5** : Critères diagnostiques de Hanifin et Rajka, 1979 (10)

Le diagnostic de DA est retenu devant l'association d'au moins 3 critères majeurs et de 3 critères mineurs parmi les 2 listes suivantes :

| Critères majeurs  | Critères mineurs   |  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurit</li> <li>• Topographie et aspect suggestifs<sup>(1)</sup></li> <li>• Evolution chronique ou à rechute chronique</li> <li>• Antécédents personnels ou familiaux d'atopie*<sup>(2)</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xérose*</li> <li>• Ichtyose / Hyperlinéarité des paumes / Kératose pilaire</li> <li>• Positivité des prick-tests<sup>(3)</sup></li> <li>• Elévation des IgE sériques</li> <li>• Début précoce</li> <li>• Tendance aux infections cutanées /déficit de l'immunité cellulaire</li> <li>• Eczéma des mamelons</li> <li>• Chéilite*</li> <li>• Conjonctivite récidivante</li> <li>• Pli sous-orbitaire de Dennie-Morgan</li> <li>• Kératocône*</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cataracte antérieure sous-capsulaire</li> <li>• Pigmentation orbitaire</li> <li>• Pâleur/érythème du visage</li> <li>• Pityriasis alba*</li> <li>• Plis cervicaux antérieurs</li> <li>• Prurit* à la sueur</li> <li>• Intolérance à la laine et aux solvants des lipides</li> <li>• Accentuation périfolliculaire</li> <li>• Intolérance alimentaire</li> <li>• Déclenchement par des facteurs émotionnels ou de l'environnement</li> <li>• Dermographisme blanc/blanchiment retardé</li> </ul> |

<sup>(1)</sup>Par topographie et aspect suggestifs, H. et R. entendent : Lichenification des plis de flexion chez l'adulte, atteinte du visage et des faces d'extension des membres chez les nourrissons et les enfants

<sup>(2)</sup>Atopie (asthme, rhinite allergique, dermatite atopique)

<sup>(3)</sup>Prick-test : test épicutané d'hypersensibilité immédiate

Devant la complexité des critères de la grille d'Hanifin et Rajka proposée en 1979, le UKWP (United Kingdom Working Party) a suggéré des critères diagnostiques simplifiés (tableau 6) en 1994. Le diagnostic de DA y est retenu devant la présence d'un prurit associé à 3 items parmi les 5 proposés dans la liste (4).

**Tableau 6:** Critères de diagnostic de l'*United Kingdom Working Party*, 1994 (10)

| Critère obligatoire   | Au moins 3 des critères ci-dessous  |
|---|---|
| <b>Dermatose prurigineuse ou parents rapportant que l'enfant se gratte ou se frotte</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Antécédents personnels de dermatite de plis de flexion et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans.</li><li>• Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédent de maladie atopique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans).</li><li>• Antécédent de peau sèche généralisée au cours de la dernière année.</li><li>• Eczéma des grands plis visibles ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au-dessous de 4 ans.</li><li>• Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez l'enfant de plus de 4 ans uniquement).</li></ul> |

Ces critères ont acquis depuis une validité internationale et trans-ethnique en une dizaine d'années. Pour autant, il existe deux problèmes redondants : les âges extrêmes et la variabilité des signes en fonction de l'origine ethnique et géographique des individus. Ainsi, de façon à résoudre un des deux biais, une étude de 2001 effectuée sur l'application des critères de UKWP sur des nourrissons écossais a montré que l'atteinte des zones de flexion (pli des coudes, des genoux, du cou) était aussi fréquente que celle, mieux connue, des faces d'extension des membres et des joues chez le nourrisson. Les critères ont donc été révisés pour le nourrisson en 2004 par Taïeb et Boralevi (tableau 7) (10).

**Tableau 7 :** Critères de définition de la dermatite atopique du nourrisson, adaptation des critères de l'United Kingdom Working Party (Taïeb et Boralevi, 2004) (10)

| Critère obligatoire   | Au moins 3 des critères ci-dessous   |
|---|--|
| Affection cutanée prurigineuse récurrente, durant depuis plus de 3 semaines | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte cutanée céphalique, épargnant la zone péribuccale, nasale et orbitaire.</li> <li>• Atteinte pure des zones d'extension ou mixte (dermites des zones d'extension ou de flexion).</li> <li>• Absence d'atteinte sur l'aire des langes.</li> <li>• Xérose diffuse.</li> <li>• Dermite des mains.</li> <li>• Réactions cutanées aux aliments ingérés.</li> <li>• Antécédents de maladie atopique au premier degré (DA, asthme ou rhinite allergique).</li> </ul> |

Concernant le deuxième problème lié à l'origine ethnique, on a remarqué des marqueurs « ethniques » spécifiques : lésions type « papier de verre » correspondant sans doute chez les asiatiques à la lichenification\* des caucasiens, peau huileuse (oily skin), érythème palmaire, fissure des talons... On en déduit facilement que, si le prurit est semblable indépendamment des ethnies, certains marqueurs resteraient spécifiques et pourraient compléter les critères diagnostiques de 1994 (10).

#### **VII.1.2.2 Diagnostics complémentaires**

En nous intéressant à la différence entre la DA extrinsèque et la DA intrinsèque, nous avons pu constater que seuls les APT parmi les tests épicutanés effectués par rapport à des allergènes spécifiques, en démontrant une hypersensibilité de contact retardé, démontraient la présence d'une DA de façon spécifique tandis que le dosage des IgE sériques ainsi que les *prick-tests* effectués par rapport aux mêmes allergènes, ne montraient qu'une sensibilité à ces allergènes. Ces tests ne peuvent pas être à eux seuls un diagnostic biologique de la DA mais peuvent être utilisés dans le but de préserver le patient de certains allergènes.

Certaines protéines relarguées dans la circulation par les diverses cellules impliquées dans l'inflammation cutanée pourraient être des marqueurs solubles de la gravité de la DA : cytokines, leucotriènes, protéines des granules des polynucléaires et des mastocytes, molécules d'adhérence. Jusqu'à présent, aucune des mesures de ces marqueurs n'a sa place en diagnostic de routine. (1)

## **VII.2-Dermatite de contact :**

### **VII.2.1 Diagnostic positif**

#### **VII.2.1.1 Reconnaître qu'il s'agit d'un eczéma**

• *Examen clinique* : dans la forme classique correspondant à l'eczéma aigu plusieurs phases se succèdent : apparition d'un érythème ; formation des vésicules ; suintement, lié à la rupture des vésicules spontanément ou après grattage ; formation de croûtes (le liquide de suintement se dessèche) ; desquamation (l'épiderme altéré s'élimine progressivement sous forme de squames). Un prurit souvent intense est également présent

. Les lésions apparaissent au site même du contact avec l'allergène dans les 24 à 96 h suivant la réexposition avec celui-ci. Cependant, dans le même temps et à distance du site de contact peuvent apparaître des lésions similaires souvent symétriques. Ces éruptions secondaires seraient la conséquence d'une concentration préférentielle de l'allergène dans certains territoires tégumentaires suite à sa pénétration massive dans l'organisme. Les bords de la lésion peuvent être très bien délimités mais dans la plupart des cas l'eczéma déborde le territoire strict du contact avec l'allergène ce qui entraîne un aspect irrégulier et émietté de la plaque.

Si l'eczéma évolue de manière subaiguë puis chronique, la symptomatologie se modifie. Les vésicules et le suintement disparaissent. Sous l'action d'un grattage incessant lié au prurit persistant, la peau s'épaissit et se marque d'un quadrillage réalisé par ses plis qui deviennent plus profonds (lichénification). Une pigmentation et des fissures peuvent également être présentes. La sémiologie des eczémas de contact est marquée par un grand polymorphisme. En dehors du cadre général évoqué précédemment, une lésion d'eczéma de contact peut se présenter sous de multiples aspects liés à des particularités étiologiques ou topographiques.

Les lésions localisées aux lèvres prennent l'aspect d'une chéilite ; pour les paupières et les organes génitaux externes, l'oedème est au premier plan ; dans les plis, l'aspect est celui d'un intertrigo. Aux mains, on peut observer des lésions de dyshidrose mais aussi souvent, des aspects kératosiques et fissuraires (expositions chronique professionnelles).

Les photo-allergènes et les allergènes aéroportés sont responsables d'une symptomatologie concernant avant tout les zones découvertes et notamment la face où les lésions sont volontiers oedémateuses.

L'évolution des lésions peut être marquée par leur extension avec, à l'extrême, la réalisation d'un tableau d'érythrodermie. La surinfection est aussi une complication fréquente qui peut égarer le diagnostic.

• ***L'histologie ne peut que confirmer le diagnostic d'eczéma.*** Elle ne permet pas de reconnaître qu'il s'agit d'un eczéma de contact.

Quand elle est réalisée, elle montre en cas d'eczéma aigu 2 signes élémentaires fondamentaux :

– la spongiose, qui est un œdème intra-épidermique dissociant les kératinocytes les uns des autres et aboutit à la formation de vésicules intra-épidermiques ;

– l'exocytose, caractérisée par la présence de lymphocytes dans l'épiderme.

S'y associent dans le derme, un œdème, une dilatation des capillaires et un infiltrat inflammatoire périvasculaire. Dans les eczémas chroniques, ces signes histologiques sont moins marqués et l'on observe un épaissement de l'épiderme.

#### **VII.2.1.2 Montrer qu'il s'agit d'un eczéma de contact**

• *L'interrogatoire* est un temps clé pour éliminer les diagnostics différentiels et identifier le contact avec un allergène donné. Il porte sur les antécédents, les prises médicamenteuses, l'activité professionnelle et l'analyse détaillée du poste de travail, les conditions de vie, les loisirs, les travaux ménagers, le recours aux produits d'hygiène, aux cosmétiques, les traitements déjà employés. Il précise la chronologie de survenue et cherche par exemple à mettre en évidence une amélioration hors du lieu de travail (vacances). Ces éléments, confrontés de manière probabiliste avec la connaissance des allergènes rencontrés dans une situation donnée permettront d'orienter les tests épicutanés.

## **VII.2 .2 Méthodes d'investigation :**

### **a- Tests épicutanés :**

Depuis son introduction en 1895 par Jadassohn, le test épicutané (patch test) reste le gold standard dans l'investigation d'un eczéma de contact allergique, en vue d'identifier la (les) sub-stance(s) responsable(s) de l'allergie. Il n'a jamais été détrôné par des tests in vitro, réalisés dans des laboratoires très spécialisés, les seuls qui permettent de faire la distinction de manière formelle entre une réaction d'irritation (immunité innée) et un eczéma de contact allergique (immunité adaptative) par la détection des lymphocytes T CD8+ spécifiques de l'allergène. Vu leur complexité, ils ne peuvent s'appliquer aujourd'hui aux investigations cliniques [56].

Le test épicutané, exemple-type d'une méthode in vivo, a pour but de reproduire en «miniature» l'eczéma de contact allergique sur la peau saine du sujet présumé allergique. Le site de prédilection pour l'application des tests est le haut du dos (grande densité de cellules de Langerhans). À défaut, en cas de lésions cutanées du dos (exemple: acné) qui hypothèque-raient la lecture des tests, d'autres sites conviennent parfaitement, comme les cuisses ou les bras par exemple [57]. La méthode dite «conventionnelle» est utilisée à travers toute l'Europe. Les allergènes (dispersés dans la vaseline pour la plupart ou dissous dans l'eau, en cas d'incompatibilité avec la vaseline) sont déposés dans une chambre de test qui leur sert de support. Plusieurs modèles de chambres existent, et aucun consensus n'a codifié leur emploi respectif: la Finn Chamber®, chambre d'aluminium de 8mm de diamètre et les diverses chambres plastiques

carrées, dont le dia-mètre intérieur peut varier de 8×8mm à 10×10mm. On peut citer la IQ Square Chamber Chemotechnique, la IQ Ultra Square Chamber Chemotechnique, la Van der Bend Square Chamber, la Haye's Test Square Chamber, l'allergEAZE Patch Test Cham-ber[57]. L'application des chambres est renforcée par un sparadrap hypoallergénique (Fixomull® Beiersdorf, Scanpor® Alparma ou Micropore® 3M). La quantité optimale d'allergènes (dispersés dans la vaseline) recommandée est de 20mg pour les Finn Cham-bers et de 35mg pour les Plastic Square Chambers[58].

### **b-Lecture et interprétation des tests**

La période d'occlusion est de 48heures. Une première lec-ture s'effectue donc à la quarante-huitième heure, mais un deuxième est impératif, soit à la soixante-douzième, soit à la quatre-vingt-seizième heure. Une lecture à 7jours est vive-ment conseillée pour les allergènes à pénétration lente comme l'éosine ou la néomycine, ou pour les corticostéroïdes en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires qui «retardent» la réaction. L'échelle d'évaluation des tests épicutanés positifs a été codifiée selon les critères proposés par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)[59] (Tableau 1). Une modification de cette codification a été proposée récemment par l'European Society of Contact Dermatitis (ESCD)[100] (Tableau 2).

Interprétation des résultats: les réactions ++, +++ et ++++ n'offrent en principe aucun problème; il n'en est va pas de même des réactions+qui peuvent refléter une simple réaction d'irritation. En effet, certains allergènes ont un pouvoir irritant (sous occlusion) et un diagnostic différentiel s'impose [57].

### **c- Recherche de pertinence**

La lecture des tests n'est que la première étape du diagnostic. La recherche de la pertinence des résultats, actuelle ou ancienne, est la pierre angulaire de l'investigation. Il s'agit en fait d'établir un lien entre le résultat du test et les manifestations cliniques présentées par le patient. Cette recherche est une étape extrêmement importante et s'avère toujours complexe. Une codification basée sur la probabilité de pertinence actuelle ou ancienne d'une réaction positive, actuelle ou ancienne, a été proposée. Reprendre l'interrogatoire du patient d'une manière exhaustive est sans doute la démarche la plus appropriée pour atteindre le but[60].

**Tableau 1.**

Critères de lecture selon l'International Contact Dermatitis Research Group.

---

|     |  |
|-----|--|
| -   | Test négatif   |
| +?  | Réaction douteuse : léger érythème   |
| +   | Réaction légère : érythème, œdème, infiltration légère                             |
| ++  | Réaction forte : érythème, œdème, infiltration et vésicules                        |
| +++ | Réaction très forte : érythème, œdème, infiltration, vésicules confluentes, bulles |
| IR  | Test irritatif   |
| NT  | Non testé  |

---

**Tableau 2.**

Critères de lecture selon l'European Society of Contact Dermatitis.

---

|      |   |
|------|---|
| -    | Test négatif  |
| +    | Erythème homogène avec présence de papules dispersées                   |
| ++   | Erythème homogène et infiltration homogène de la zone testée            |
| +++  | Erythème homogène, infiltration avec présence de vésicules              |
| ++++ | Erythème homogène, infiltration avec présence de Vésicules coalescentes |

---

#### **d-Photopatch tests**

Certaines substances ne deviennent allergisantes qu'après avoir été modifiées par une exposition aux rayons ultraviolets (UV). Ce sont principalement les UVA qui sont en cause mais les UVB peuvent également intervenir. La réalisation des photopatch tests s'effectue de la manière suivante: les substances à tester sont d'abord appliquées en double exemplaire sur le dos du patient. Après 48 heures, l'un des exemplaires est ôté et le dos est exposé à 5 ou 10J d'UVA, selon les écoles. La lecture proprement dite s'effectue 48 heures plus tard. Une positivité sur la zone exposée aux UVA avec négativité sur la zone non exposée signe une photoallergie pure.

#### **e- Faux positifs**

De nombreux allergènes ont un pouvoir irritant. Les réactions±? doivent donc être interprétées avec beaucoup de circonspection. En cas de doute, il importe de réaliser une nouvelle série de tests, à diverses dilutions, pour mieux interpréter la signification des réactions. Parmi les allergènes impliqués dans cette problématique, il faut citer le formaldéhyde, la cocoamido-propylbétaine, les dichromates, le fragrance mix, la lanoline, le Kathon CG®, les parabens et le propylèneglycol[57].

### **f- Faux négatifs**

Plusieurs facteurs peuvent entraîner l'apparition de faux négatifs.

Certaines substances sont parfois testées à des concentrations trop faibles. C'est particulièrement le cas lorsqu'on teste des produits dits «finis» (généralement constitués de plusieurs ingrédients en faible concentration).

La lecture a peut-être été trop précoce: deux lectures complémentaires, l'une à la quatre-vingt-seizième heure, l'autre à 7 jours, sont cruciales dans la bonne gérance de la technique des tests épicutanés (cf. supra).

L'allergène testé n'est pas adéquat, du fait d'une impureté dans le produit fini.

Deux allergènes présents dans la même préparation pourraient s'éteindre mutuellement (phénomène d'extinction ou de *quen-ching*). Ceci s'observe en particulier avec les parfums [57].

### **g- Stripping test**

L'intérêt de cette méthode, ancienne il est vrai, est passé dans l'ombre dans les dernières années. Plusieurs auteurs, en particulier Dickel et al, ont insisté sur son intérêt indéniable. La technique (et ses variantes) consistent à réduire le nombre de couches cornées du stratum corneum, avant l'application préalable des tests, en vue de favoriser la pénétration des allergènes. Les résultats sont supérieurs à ceux obtenus avec les méthodes traditionnelles [61].

### **h- Test ouvert**

Le test ouvert consiste à appliquer sur la peau le produit suspecté d'être responsable d'une réaction de contact allergique, sans aucune occlusion. Il est utilisé par exemple pour des produits cosmétiques, comme les parfums et les eaux-de-toilette, et bien d'autres encore [57].

### **i. Test semi-ouvert**

Le test semi-ouvert, proposé par Goossens [62] est un allié incontournable du test épicutané. Les produits apportés par le patient sont appliqués sur la peau. On les laisse sécher pendant le temps adéquat, puis on les recouvre d'un sparadrap non occlusif (par exemple, Micropore® ou Fixomull®). Il s'avère important dans l'investigation des dermatites cosmétiques et/ou professionnelles. Son intérêt majeur est d'éviter les réactions d'irritation. Avant son emploi, il importe de vérifier le pH des produits testés (ne jamais tester lorsque le pH est inférieur à 4 ou supérieur à 9).

### **j- Test d'application ouvert itératif («repeated open application test» [ROAT test])**

Ce test est d'une importance capitale en dermatoallergologie de contact et est un complément indispensable du test épicutané dans la mise au point des problèmes difficiles. Il peut concerner tant des allergènes bien définis que des produits dont la composition est complexe. Initié par Hannuksela et Salo[101], il consiste à appliquer sur la peau, deux fois par jour, sur une surface de 5×5cm, sans occlusion, le produit suspecté pendant 7 jours (14 applications). Lorsque le test s'avère positif, il correspond à une plage d'érythème infiltré, diffus, avec

une particularité quasi constante: des vésicules folliculaires. De nombreuses variantes ont été proposées, relatives à divers paramètres: surface, nombre d'applications, localisations et surtout poursuite des applications après 7 jours en cas de négativité au septième jour [63].

#### **k- Test d'usage**

Il s'agit en fait d'une variante du ROAT test. La technique est identique, mais les applications itératives s'effectuent à proximité du site où l'eczéma de contact allergique s'est manifesté [63]

#### **Quelles substances tester? L'avènement de la batterie standard et des séries additionnelles**

Certains allergènes sont, de par leur caractère ubiquitaire, particulièrement présents dans notre environnement. Dès 1939, Bonnevie a proposé de tester systématiquement tous les patients présumés allergiques avec une série de substances, créant ainsi la première batterie standard [64]. Cette série de tests, désuète aujourd'hui, a été remodelée en 1967 par l'ICDRG. On l'appelle plus volontiers actuellement série de base (*baseline series*)[64]. Elle assure un bilan de première intention; elle est régulièrement modifiée avec, pour chacun des pays, des variantes pour correspondre le plus adéquatement à l'actualité. Certains allergènes émergents complètent la série, sous forme d'ajouts, validés ou non selon les résultats observés. Des séries additionnelles ont été développées par des firmes spécialisées et sont utilisées en fonction de l'anamnèse (allergènes professionnels, cosmétiques, médicamenteux, etc.).

Les produits apportés par les patients, liquides ou solides, sont également testés pour compléter l'investigation allergologique. L'utilité des tests ouverts, semi-ouverts et ouverts itératifs (ROAT) est indéniable. Des tests peuvent aussi être réalisés avec des matériaux solides que l'on râpe en poudre ou en copeaux; néanmoins, s'ils sont très durs, il importe de tenir compte d'une réaction d'irritation potentielle. Cette technique, très élémentaire dans sa réalisation, est très utile pour les dermatologues qui ne disposent pas d'une panoplie diversifiée d'allergènes. Elle est enseignée à nos collègues des pays en voie de développement. En outre, des extractions physicochimiques sont parfois réalisées (colorants ves-timentaires, végétaux, etc.).

**Batterie standard européenne (Tableau 3)[65–66]**

**Bichromate de potassium (0,5% vaseline)[67–68] (Fig. 1)**

C'est l'allergène le plus fréquent chez l'homme de par sa présence dans le ciment. Il est aussi présent dans l'eau de Javel jaune, non pas en France mais en Belgique, en Italie, en Espagne et dans les pays du Maghreb. Il est également responsable des allergies au cuir (allergène majeur) où il est utilisé comme agent de tannage. De très nombreuses autres sources rencontrées essentiellement en milieu professionnel sont recensées (fabrication et utilisation d'allumettes, d'alliages divers, de pigments, de produits de conservation pour le bois, d'encres, de catalyseurs, de réactifs pour laboratoire, de peintures, de plastiques, de soudures, etc.). Le chrome hexavalent et le chrome trivalent sont tous deux sensibilisants, le deuxième beaucoup plus que le premier, mais le chrome hexavalent pénètre plus facilement à travers la peau. En revanche, le chrome

métal n'est pas allergisant. Pour une raison mal expliquée, la dermatite allergique due aux sels de chrome se caractérise par une importante chronicité (nombreuses années, surtout en ce qui concerne l'atteinte des mains) malgré l'arrêt du contact. En dehors des classiques allergisations au bichromate de potassiums liés aux contacts avec le cuir ou le ciment, le bichromate hexavalent contenu dans l'alliage servant de placage aux téléphones portables pourrait être à l'origine d'une sensibilisation ou d'une révélation d'une sensibilisation aux chromates. Dans ce cas, l'eczéma de contact se situe bien entendu sur le pavillon auriculaire, ainsi que sur la région préauriculaire. Il peut s'agir soit d'un simple érythème, soit de petites papules ou papulovésicules caractéristiques d'un eczéma. En général, cette dermatose serait, on peut s'en douter, strictement unilatérale.

**Paraphénylènediamine (base libre) (PPD) (1% vaseline)[67–68] (Fig. 2, 3)**

Également connue sous le nom de diaminobenzène, cette substance est utilisée pour les teintures capillaires. Selon son degré d'oxydation, différentes colorations peuvent être obtenues. Elle est utilisée dans les teintures dites permanentes. La PPD est un allergène fort et peut être à l'origine d'un bon nombre de réactions croisées. C'est le représentant des amines substituées en para sur un noyau benzénique.

Cet agent, utilisé classiquement dans les teintures capillaires permanentes, reste bien entendu un allergène vedette de la batterie standard. Cependant, il faut rappeler que la PPD est ajoutée volontairement pour réaliser des pseudo-tatouages au henné afin que ceux-ci soient noirs, «tiennent» plus longtemps et soient plus faciles à réaliser (utilisation illégale, à des concentrations élevées, souvent supérieures à 15%). De très nombreux cas ont été décrits et l'importance du phénomène fait qu'ils ne sont plus rapportés à l'heure actuelle tant leur nombre est élevé. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique. La fréquence de ces accidents liés à des pseudo-tatouages est probablement sous-estimée et une forte proportion de ces cas ne sont pas pris en charge par des dermatologues. Le henné lui-même pourrait parfois être la source de la sensibilisation (test positif au *lawsone* à 10%). Les patients sensibilisés à la PPD suite à un pseudo-tatouage temporaire réalisé sur une plage ou un lieu touristique sont bien entendu susceptibles de développer d'importantes réactivations lors d'une réalisation ultérieure d'une teinture capillaire. Dans les suites à moyen terme, une leucodermie avec ou sans hyperpilosité peut survenir et subsister de nombreux mois après l'épisode aigu.

Le bilan allergologique retrouve systématiquement une positivité pour le PPD, mais très souvent des cosensibilisations, dont le dépistage est important, à des amines aromatiques ou à des aminophénols sont présentes. Les conséquences professionnelles (empêchant tout sujet allergisé à la PPD de devenir coiffeur par exemple) ou vestimentaires (par l'intermédiaire d'une cosensibilisation à des colorants azoïques) sont loin d'être négligeables.

La PPD peut par ailleurs déclencher, chez des patients fortement sensibilisés, des accidents «aigus» survenant dans les heures suivant la coloration capillaire ou des accidents pseudo-immédiats avec aspect clinique d'œdème inflammatoire cervicofacial. L'allergie à la PPD peut même simuler une véritable urticaire profonde à type d'œdème de Quincke avec éventuellement malaises généraux, voire hypotension, etc. Il semblerait cependant qu'il s'agit bien d'accidents d'hypersensibilité retardée prouvés par patch test positif à la PPD. Les véritables accidents immédiats immunoglobulines E dépendants resteraient tout à fait exceptionnels et ne seraient vraisemblablement pas dus à la PPD elle-même, mais à d'autres additifs de type antioxydant.

**Thiuram mix (1% vaseline)[30]**

Il s'agit d'un mélange de quatre accélérateurs (rapides) de la vulcanisation du caoutchouc naturel: les tétraméthylthiurame disulfure et monosulfure, le tétraéthylthiurame disulfure et le dipentaméthyléthiurame disulfure (chacun à 0,25%). Ce sont les additifs le plus fréquemment en cause dans les allergies de type retardé au caoutchouc. Certains d'entre eux sont encore utilisés comme pesticides ou scabicides. Le disulfure de tétraéthylthiurame, mieux connu sous le nom de disulfirame, est utilisé dans la désintoxication alcoolique. Ce sont les allergènes principaux de nombreux objets en caoutchouc: gants à usage médical et ménager, bottes, chaussures de sécurité, masques divers, pneus, durites, tuyaux divers, fils électriques, bandages élastiques, élastiques, tapis caoutchoutés, etc.

### **Sulfate de néomycine (20% vaseline)[70,71]**

Cet antibiotique local qui devrait tomber en désuétude est à l'origine de nombreuses sensibilisations de par son utilisation prolongée sur des plaies par exemple. Il est également très couramment utilisé dans la sphère oto-rhino-laryngologique.

On peut s'attendre à certaines réactions croisées avec d'autres antibiotiques du groupe des aminosides ayant des structures proches comme la gentamycine, la kanamycine, l'amikacine, la paromomycine et la tobramycine. Ce test se positive bien souvent après le troisième jour et une lecture tardive s'impose donc.

Il s'agit toujours d'un allergène majeur essentiellement rencontré chez les personnes atteintes d'ulcère de jambe (ou ayant été atteintes d'ulcère de jambe). Le test à la néomycine est toujours d'interprétation délicate car il ne se positive la plupart du temps que tardivement (vers la quatre-vingt-seizième heure). Il peut s'agir soit d'un classique érythème infiltré, soit de petites papules folliculaires très particulières ressemblant à celles déclenchées lors d'un eczéma de contact à l'hexamidine; ces mêmes papules folliculaires ou périfolliculaires peuvent se développer au site même de la sensibilisation: en périphérie d'un ulcère de jambe, en péri anal chez un patient utilisant des topiques à la néomycine en vue de traiter un prurit anal

### **Benzocaïne (5% vaseline)**

Il s'agit d'un anesthésique local faisant partie du groupe des esters de l'acide para-aminobenzoïque au même titre que la procaine, la tétracaïne et la

cocaïne pouvant se retrouver dans des crèmes antihémorroïdaires, des collyres, des sirops ou des pastilles contre la toux, etc. Des réactions croisées sont donc fréquentes au sein de ce groupe. On observe également un certain nombre de réactions croisées avec la PPD, les écrans solaires contenant de l'acide para-aminobenzoïque, les sulfamides antibiotiques, hypoglycémiants et diurétiques. En revanche, l'utilisation des anesthésiques locaux du groupe des amides (lidocaïne, bupivacaïne, prilocaïne) peut se faire sans crainte

**sulfate de nickel (5% vaseline)[72–73] (Fig. 5)**

Le nickel (vingt-huitième élément du tableau périodique) est un métal extrêmement répandu dans la vie de tous les jours. Ce métal blanc et brillant possède une masse atomique de 59. Il est l'allergène le plus fréquemment rencontré chez la femme (10% à 15%) alors que seulement 2% à 5% des hommes sont allergiques à ce métal. Contrairement au chrome ou au cobalt, le nickel métal peut être lui-même allergisant.

Le nickel est principalement présent dans les bijoux de fantaisie et dans le métal d'utilisation courante (boutons métalliques, fermetures Éclair, pinces, agrafes, pièces de monnaie, outils, etc.). Une grande cause d'allergie au nickel provient du perçage des oreilles dans l'enfance. Non seulement les boucles d'oreilles, mais également les «perceuses» et l'appareil pour percer les oreilles, doivent être constitués de métal ne larguant pas de nickel. À l'heure actuelle, c'est le palladium qui est utilisé dans les piercings, dont le nickel a été interdit. Il semblerait que le port d'un appareil dentaire avant le perçage des oreilles joue un rôle préventif dans le développement d'allergies de contact. Les patients

allergiques au nickel ont assez souvent une sensibilisation concomitante avec le cobalt. Une sensibilisation simultanée au palladium est encore bien plus fréquente, mais la pertinence de ce test ne semble pas très grande. Des études ont montré qu'il s'agissait très vraisemblablement d'une réaction croisée, les deux métaux appartenant à la même famille dans le tableau de Mendeleïev. Il est utilisé avec d'autres métaux, souvent l'or, en bijouterie, et il n'est pas certain qu'il soit fort largué. On l'utilise également en dentisterie où il cause parfois des stomatites ou des gingivites en regard de l'appareillage dentaire.

Il est possible de détecter si un objet «largue» du nickel. Un *spot test* à l'aide d'une solution alcoolique à 1% de diméthylglyoxime accompagnée de quelques gouttes d'ammoniaque (solution à 10% d'hydroxyde d'ammonium) permet, en présence de nickel, de développer une coloration rose rougeâtre par précipitation de sels insolubles. Ce test est sensible à partir d'un taux de 10ppm. Il peut également être réalisé au moyen d'un Coton-Tige® imbibé de ces deux solutions et que l'on frotte sur l'objet à tester. Le Coton-Tige® prend une coloration rouge rosâtre au contact du nickel. Cependant, les objets métalliques ne «larguent» pas le nickel de façon uniforme. C'est surtout aux endroits d'usure qu'il convient d'effectuer le *spot test*. Les bijoux (de fantaisie en particulier) et accessoires vestimentaires représentent la source la plus importante d'exposition au nickel. L'or blanc contient 2% à 12% de nickel.

Depuis 1994, une directive européenne (94/27/CE) interdit aux fabricants une quantité de plus de 0,05% dans les piercings. Par ailleurs, depuis 2004, le relargage de nickel doit être toujours inférieur à 0,2\_g/cm<sup>2</sup> par semaine (directive européenne 2004/96/CE). Pour ce qui est des objets nickelés au

contact direct, voire prolongé, avec les téguments, un relargage supérieur à 0,5\_g/cm<sup>2</sup>/semaine n'est plus toléré. Ceci concerne les boutons-pression ou les rivets, les boucles de montre, les fermetures Éclair, les colliers, les bracelets, les montures de lunettes, les boucles d'oreille, ainsi que divers bijoux de fantaisie. Le spot test est parfaitement indiqué pour vérifier qu'il n'existe pas de relargage supérieur à 0,5\_g/cm<sup>2</sup>/semaine. Ceci est également valable pour des objets entrant en contact avec la peau à base de nickel qui sont recouverts par une autre matière. Le *spot test* doit être négatif après une période d'utilisation normale de 2ans au minimum. Dans la pratique, on constate que cette directive européenne est loin d'être suivie et environ un quart des bijoux au nickel (bijoux de fantaisie en particulier) seraient non conformes. Il pourrait en être de même pour les boutons de jeans, les boucles de ceinture ou les boucles de chaussures, etc. Depuis le mois de janvier 2002, les nouvelles pièces d'euros font partie intégrante de la vie quotidienne. De nombreux auteurs se sont penchés sur leur teneur en nickel, et les conséquences quant à la genèse d'une sensibilisation au nickel et plus vraisemblablement à la pérennisation d'une dermatose chronique liée à une sensibilisation préalable à ce métal. De manière relativement étonnante, les pièces de monnaie ne sont pas directement visées par la directive européenne concernant le nickel, car elles ne sont pas considérées comme «produit destiné à rester en contact direct et prolongé avec la peau». Il semblerait que les pièces de 1 et 2 euros larguent environ 300 fois plus de nickel que le taux autorisé par cette directive européenne, tout en sachant que ceci ne tient pas compte de l'éventuel effet de la transpiration quant à la dissolution du nickel à partir de ces pièces. Plusieurs auteurs rapportent des cas professionnels d'allergies des mains sous forme de pulpites liées à l'utilisation intensive de pièces de monnaie (eczéma de contact au nickel). Ceci a été décrit tant chez des

caissières que chez des chauffeurs de taxi.

Les téléphones portables peuvent être la source d'un eczéma de contact au nickel (oreille ou joue suivant les cas). Par ailleurs, il est, à l'heure actuelle, recommandé d'éviter pour un traitement orthodontique l'usage d'alliages en nickel-titane. L'acier inoxydable ou le titane lui-même semblent les matériaux à conseiller en cas de sensibilisation préalable au nickel. Des cas de perlèche, non accompagnée de stomatite, en relation à une sensibilisation à partir d'un appareil orthodontique sont possibles. Certains matériaux médicaux peuvent également être la source d'une sensibilisation au nickel: cathéter Optiva® et certaines électrodes de neurostimulation. D'autres sources de nickel peuvent être utiles à connaître: fards à paupières contenant des oxydes de fer (le nickel étant présent comme impureté), colorants et pigments de textiles voire de chaussures, trombones, instruments de musique, impuretés dans certains produits cosmétiques, voire certains produits à usage ménager.

Le nickel traverse volontiers les matériaux situés entre le métal et la peau (cuir ou fibres textiles par exemple). La protection des téguments par un vêtement ou par du vernis appliqué sur le métal est souvent aléatoire. La transpiration, l'augmentation de la température ainsi que la pression ou les frottements peuvent contribuer à dissoudre une petite quantité de nickel à partir d'objets métalliques et donc favoriser la pénétration de l'allergène. Par ailleurs, l'appellation *nickel-free* n'est pas labellisée et certains objets portant cette mention pourraient néanmoins provoquer des eczémas de contact au nickel

Le nickel est présent dans l'alimentation; l'ingestion de nickel peut participer à l'entretien d'un eczéma, mais la forme clinique présentée est discutée. C'est dans la dysidrose, voire dans l'eczéma nummulaire, que son rôle est le plus incontesté, quoiqu'il ne soit certainement pas automatique. Les eczémas de contact systémiques au nickel pourraient s'observer après ingestion orale d'aliments riches en nickel: cacao, hareng, huîtres, épinards, haricots verts, oignons, petits pois, tomates, mayonnaise industrielle, poires, thé, fruits de mer, soja, chocolat, farine complète, etc. La controverse subsiste quant aux «véritables» éléments riches en nickel.

Un test de provocation orale peut être proposé sous surveillance. Il consiste à administrer au patient 25mg de sulfate de nickel dans une gélule (5,6mg de nickel), et à observer l'effet sur la dermatite dans les heures et les jours qui suivent. Ceci ne s'observe pas avec le placebo. Un régime d'éviction du nickel peut alors s'avérer utile, bien que fort difficile à réaliser. Il est parfois plus facile de prescrire du disulfirame, quoique celui-ci nécessite une abstinence complète d'alcool. L'effet bénéfique du disulfirame se fait très rapidement sentir lorsque le nickel est responsable d'une dysidrose.

Cliniquement, l'eczéma de contact au nickel peut présenter quelques caractéristiques particulières: l'éruption ne se localise pas uniquement à l'endroit de contact mais peut se généraliser. Le nickel est facilement transporté par les doigts aux différents endroits du corps. Il existe également de fréquentes éruptions secondaires ou «ides» généralement symétriques (plis des coudes, paupières, face latérale du cou, face interne des cuisses). Un prurit diffus avec

papules excoriées type prurigo peut également s'observer. Certains eczémas de contact systémiques pourraient s'observer également via différents appareillages médicaux: appareils d'orthodontie, prothèses orthopédiques, cathéters veineux périphériques. L'allergie au nickel peut encore se présenter sous d'autres formes comme un eczéma diffus ou une vascularite.

### **Clioquinol (Chinofom) (5% vaseline)**

Il est également connu sous le nom de Vioforme® (iodochlorhydroxyquinoléine). Le clioquinol est un antiseptique antibactérien local et général, également utilisé en médecine vétérinaire. Il sert encore en agriculture, et peut être présent dans les colles et le papier. Il peut exister des réactions croisées entre le clioquinol et le chlorquinaldol, la nivaquine et la quinine. Une réaction généralisée lors de la prise de ces molécules par voie générale est possible.

### **Colophane (20% vaseline)**

La colophane est une résine d'origine naturelle provenant de différentes variétés de pins. Comme tout produit naturel, sa composition exacte varie donc au gré des provenances. Les différents acides résiniques constitutifs de la colophane sont allergisants, de même que certains produits d'oxydation. L'allergène principal est l'acide abiétique. Un allergène secondaire est l'alcool hydroabiétique (Abitol®). La colophane a une utilisation extrêmement répandue: elle est utilisée comme colle dans beaucoup de sparadraps, parfois même dits hypoallergéniques, ainsi que dans les cires dépilatoires et les produits de maquillage. Elle peut être présente dans les chaussures, les bottes de

caoutchouc, sur certains papiers, dans la colle des timbres. Elle peut être présente dans certains produits d'entretien, encaustiques, etc. En milieu professionnel, elle est encore utilisée en soudure, dans des poudres antidérapantes pour courroies de transmission, ainsi que dans l'industrie du papier. Elle est bien connue des violonistes puisqu'ils l'appliquent sur leurs archets.

Une allergie à la colophane traduit occasionnellement une sensibilisation aux parfums. C'est alors un composant commun à la mousse d'arbre (qui remplace parfois la mousse de chêne du fragrance mix) qui est à proscrire.

#### **Parabens mix (16% vaseline)**

Ce test est un mélange de quatre parabens différents utilisés comme conservateurs: les parahydroxybenzoates de propyle, de butyle, de méthyle et d'éthyle (chacun à 4%). On y recourt non seulement en cosmétologie, en dermatopharmacie et dans les médicaments, mais aussi dans l'alimentation et en milieu industriel. Parmi les conservateurs, ce sont les moins sensibilisants. Ils deviennent sensibilisants principalement s'ils sont utilisés sur une peau abîmée. Même une fois sensibilisés, beaucoup de patients continuent à les tolérer sur une peau saine. Ceci a été appelé par divers auteurs le *paraben paradox*. Étant donné leur très large utilisation, une éviction complète est difficile. Heureusement, l'éviction alimentaire n'est pas souvent requise (de nombreux produits naturels en contiennent: gelée royale, propolis, fruits et légumes, orge, vinaigre, fromage).

Bien qu'il s'agisse d'un noyau benzénique avec substitution en para, il faut noter que le substituant n'est pas une amine mais un hydroxyle. Les réactions croisées avec la PPD sont rares. Contrairement à la rumeur populaire, les parabens n'ont qu'un pouvoir *hormone-like* extrêmement faible et il n'existe aucune preuve de risque démontrable prouvant leur responsabilité dans le développement du cancer du sein par utilisation aux aisselles de cosmétiques contenant des parabens.

**N-isopropyl-N'-phénylparaphénylènediamine (IPPD) (0,1% vaseline)[74,75]**

L'IPPD est une amine utilisée comme antioxydant et inhibiteur de la polymérisation dans l'industrie du caoutchouc et des huiles minérales. Il est principalement présent dans les caoutchoucs noirs ou foncés à haute résistance, surtout à leur surface, et un contact minime peut suffire à provoquer ou entretenir un eczéma de contact (pneus, gants, bottes, masques de plongée, tuyaux, poignées, courroies, durites, joints, pare-chocs, tapis roulants, etc.). Des cas de dermatite eczémateuse et purpurique ont été décrits, de même que des cas de dermatite lichénoïde.

**Alcools de laine (30% vaseline)[76]**

Ils proviennent de la graisse de laine produite à partir de la sécrétion sébacée du mouton. La composition exacte de la graisse n'est pas complètement connue et dépend du lot. Elle intervient dans la fabrication de la lanoline qui est un mélange d'alcools gras et de stérols. La lanoline est fortement hydrophile mais insoluble dans l'eau. Les alcools de laine plus ou moins modifiés sont

encore présents dans l'eucérine, l'onguent aqueux, l'Amerchol L101. La lanoline et ses dérivés sont très répandus en cosmétologie et dans l'industrie pharmaceutique. La lanoline est parfois mentionnée sous son nom latin d'*adepts lanae*. La sensibilisation aux alcools de laine provient de son utilisation en cosmétologie, en dermatopharmacie, en pharmacie, surtout dans les préparations cicatrisantes. En milieu professionnel, les alcools de laine sont présents dans certaines crèmes barrières, dans le suif, les produits pour isolation de câbles électriques, les graisses isolantes, les lubrifiants, etc. Il s'agit de toute évidence d'un allergène non négligeable lorsqu'il est appliqué sur une peau déjà fragilisée (jambes variqueuse, zone périulcéreuse par exemple)

#### **Mercapto mix (2% vaseline)**

2-mercaptobenzothiazole 0,5%, N-cyclohexyl-2-benzothiazole sulphénamide 0,5%, 2,2'-dibenzothiazyl disulfure 0,5%, morpholinyl mercaptobenzothiazole 0,5%, c'est un mélange d'accélérateurs de vulcanisation et d'antioxydants de nombreux caoutchoucs. Ils se retrouvent dans de très nombreux objets en caoutchouc: gants, bottes, chaussures de sécurité, préservatifs, ballons, masques, élastiques de vêtements ou de sous-vêtements, etc. Ils peuvent être présents dans certains insecticides.

#### **Résines époxy (1% vaseline)**

Ces résines sont utilisées dans l'industrie plastique. Ce sont des macromolécules linéaires synthétisées à partir de la condensation d'épichlorhydrine et d'un diol (bisphénol A). Les oligomères de poids moléculaire faible (340kDa) sont les plus allergisants. À côté de ces résines

époxy, une multitude d'additifs différents peuvent aussi être sensibilisants. Les résines époxy sont sensibilisantes dans les plastiques, surtout au moment de leur fabrication. Elles sont également répandues dans les peintures, les vernis, les colles (en particulier celles à deux composants), les adhésifs, les fabrications de moules, les matériaux composites, les joints d'étanchéité. Les époxyes peuvent être responsables d'allergies aéroportées.

***Myroxylon pereirae* ou baume du Pérou (25% vaseline)[77] (Fig. 6)**

Il s'agit d'une oléorésine provenant d'un arbre d'Amérique centrale, *Myroxylon pereirae*. Selon les années et son origine, sa composition peut fortement varier. À l'heure actuelle, sa composition n'est pas encore bien connue, surtout en ce qui concerne la fraction résineuse. Les composants principaux sont les esters benzyliques d'acide benzoïque et d'acide cinnamique. Un test positif pour le baume du Pérou traduit généralement une sensibilisation aux parfums, quoiqu'il soit également utilisé tel quel dans de nombreux topiques à visée cicatrisante. C'est sous le nom de *Myroxylon pereirae* que sa présence est dorénavant mentionnée sur les produits de dermatopharmacie. Les huiles essentielles à base de nombreux monoterpènes et les baumes en contiennent fréquemment. Le baume du Pérou est un marqueur de l'allergie aux parfums.

L'utilisation du baume du Pérou est beaucoup plus large que la cosmétologie. On le trouve dans bon nombre de médicaments locaux à usage externe, les produits d'entretien ou les produits industriels divers. Certaines personnes sensibilisées au baume du Pérou présentent une dysidrose lorsqu'elles consomment des aliments contenant certaines fractions de baume du Pérou. Les

patients réagissant au baume du Pérou peuvent réagir à la colophane, l'acide benzoïque, la propolis, l'acide cinnamique, l'eugénol, l'iso-eugénol, le baume de Tolu, le goudron végétal, la térébenthine, le stéax, l'alphapinène, le dipentène et de nombreux parfums. Le baume du Pérou peut également être à l'origine d'urticaires de contact non immunologiques.

**Résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde (1% vaseline)[78]  
(Fig. 7)**

La résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde est incluse dans certaines colles néoprènes essentiellement destinées à faire adhérer les composants en cuir (chaussures, bracelets de montre, ceintures, etc.), les produits caoutchoutés (en particulier sur du métal), des plastiques, des bois (placage et marqueterie) et également dans certains vêtements imperméables (agent tackifiant utilisé pour faire adhérer Nylon® et caoutchouc).

Il semblerait également que la résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde puisse provoquer des eczémas de contact d'allure lymphomatoïde (tout comme l'IPPD par exemple), ainsi que des dépigmentations du tégument.

**Mercaptobenzothiazole (2% vaseline)**

Il s'agit encore d'un additif du caoutchouc également présent, mais à concentration moindre, dans le mercapto mix.

### **Formaldéhyde (1% eau)[79–80]**

Le formaldéhyde ou formol est largement répandu dans notre environnement. En cosmétique et en dermopharmacie il peut être utilisé comme conservateur, mais est généralement remplacé par des molécules dites libératrices de formol. La quantité de formol libérée peut dépendre du pH ou de la température. De nombreux produits d'entretien ménagers ou industriels en contiennent également, de même que bon nombre de produits médicamenteux et paramédicaux. Il ne faut pas oublier son utilisation large dans l'industrie du papier et du textile (apprêts). Le formaldéhyde peut être à l'origine de sensibilisations aux résines phénol-formaldéhyde, mélamine-formaldéhyde ou urée-formaldéhyde, utilisées entre autres dans l'industrie des colles, des matières plastiques, du bois, de la construction (isolation en particulier), de l'électronique. Le formol (ou formaldéhyde) ainsi que de nombreux agents libérateurs de formol sont impliqués dans la sensibilisation à des cosmétiques ou à des huiles de coupe.

L'attitude consistant à recommander l'éviction totale de formol et des libérateurs de formol chez les patients sensibilisés à l'une ou l'autre de ces substances doit vraisemblablement être largement nuancée: l'exploration extensive de tous les agents libérateurs de formol semble à l'heure actuelle la seule attitude raisonnable à adopter chez les patients sensibilisés au formol (avant de leur interdire tout contact avec l'ensemble de ces molécules). En effet, il existe de nombreux cas où les patients ne sont sensibilisés qu'au formol et à l'un ou l'autre des agents libérateurs de formol. La cosensibilisation ou les réactions croisées entre formol et agents libérateurs de formol se retrouvent essentiellement vis-à-vis du quaternium 15, plus accessoirement de l'imidazolidinyl urée et encore plus rarement vis-à-vis des autres (diazolidinyl urée, Gro-tan BK®, Bioban® CS, Bronopol®).

### **Fragrance mixI (8% vaseline)**

Ce test est un mélange de huit substances parfumées émulsionnés avec du sorbitan sesquioléate. Ce test permet de détecter jusqu'à 80% des allergies aux parfums. Les patients allergiques aux parfums sont assez souvent polysensibilisés, entre autres à des molécules absentes du mix. C'est pourquoi ce test est également considéré comme un marqueur pour les allergies aux parfums et aux arômes. Cette remarque est également valable pour le baume du Pérou. Ce sont d'ailleurs des tests assez souvent simultanément positifs. L'association avec la positivité pour la colophane, autre substance naturelle, n'est pas rare non plus. La recommandation qui découle de l'allergie au fragrance mix est l'éviction des produits parfumés. Il ne faut cependant pas oublier que ce sont des allergènes aéroportés par excellence; un eczéma de contact par «procuration» est donc possible. Les parfums hypoallergéniques ne sont pas nécessairement inoffensifs pour les personnes sensibilisées. Un test ouvert répété peut s'avérer utile. Les causes principales de l'allergie au fragrance mix sont les parfums, les eaux de toilette et les lotions après rasage à concentration élevée. Les dentistes peuvent être exposés à l'eugénol des pansements dentaires (obturation des canaux dentaires)

### **Lactones sesquiterpéniques (mix) (0,1% vaseline)[81,82]**

Le mélange de lactones sesquiterpéniques de la batterie standard comprend l'alantolactone (érémothanolide), le costunolide (germacranolide) et le déhydrocostuslactone (guaïanolide). Les lactones sesquiterpéniques sont essentiellement présentes dans différentes plantes de la très grande famille des composées (*Compositae*). Elles ne sont pas l'apanage exclusif des composées.

Elles se rencontrent également dans la famille des lauracées, dont fait partie le laurier noble et dans les frullanias ou mousses de chêne (Frullaniacées), ainsi que dans la famille des *Magnoliaceae* (magnolia). De nombreux topiques à base de plantes contiennent des lactones sesquiterpéniques. L'alantolactone se trouve dans *Inula helenium* (grande aunée); le costunolide et le déhydrocostus-lactone sont présents dans l'huile de costus utilisée en parfumerie et proviennent de *Saussurea lappa*. Il existe six grandes familles de lactones sesquiterpéniques selon la structure de leur squelette carboné. Les réactions croisées s'observent de manière préférentielle entre lactones d'une même famille sans que cela soit systématique. Bien que très utile, le mélange proposé dans la batterie standard ne peut cependant pas être considéré comme un marqueur pour toutes les allergies aux lactones sesquiterpéniques puisqu'il lui manque des représentants des trois autres familles, et plus particulièrement le frullanolide (eudesmanolide). Ce dernier est l'agent allergisant de *Frullania* (qui ne fait pas partie de la famille des composées mais de la famille des hépatiques) qui pousse sur le tronc de certains arbres et est à l'origine de certaines dermatites actiniques chroniques.

L'allergie aux lactones peut être aéroportée, surtout lorsqu'il s'agit d'une allergie à *Frullania* ou à d'autres plantes composées. Les fleuristes peuvent également présenter des lésions d'eczéma de contact simple (chrysanthèmes, marguerites, gerbera, tournesol, camomille, dahlia, asters, etc.). Certaines pommades à l'arnica, à la camomille, au calendula ou au laurier sont allergisantes de par la présence de lactones. Celles-ci ne sont toutefois pas toujours détectées par ce mix. La laitue, l'endive, le chicon, font également partie de la famille des composées et peuvent provoquer une chéilite de contact.

### **Quaternium 15 (1% vaseline)[83]**

C'est un conservateur libérateur de formol utilisé en cosmétologie et dermatopharmacie ainsi que dans certains produits industriels (huiles de coupe). Il peut être allergisant par lui-même ou par le formol qu'il libère.

### **Primine (0,01% vaseline)**

Il s'agit de l'allergène principal de la primevère (*Primula obconica*). Le test n'a pas une sensibilité excellente, mais il est très spécifique et sa présence dans une batterie standard est très utile, même si cette allergie n'est pas d'une grande fréquence dans nos pays. En effet, cette allergie est généralement découverte par hasard. De nouvelles variétés de primevères sont actuellement sur le marché et ne contiendraient plus de primine. Les gants en vinyle, en latex ou en polyéthylène ne protègent pas contre l'allergie à la primine (contrairement aux gants en nitrile).

### **Chlorométhylisothiazoli-none /méthylisothiazolinone (0,01% eau)[84,86]**

C'est sous ce nom que ce conservateur (mélange de chlorométhylisothiazolinone et de méthylisothiazolinone en proportion 3/1) doit apparaître sur les produits cosmétiques auxquels il est ajouté, bien qu'il soit mieux connu sous le nom de Kathon CG®. Il est caractérisé par un large spectre et a l'avantage de pouvoir être utilisé en très faible concentration. Malheureusement, il s'est aussi révélé être un bon allergène. Actuellement, son usage est principalement réservé aux produits de rinçage (*rinse off*) comme les shampooings, les savons liquides, plutôt qu'aux produits destinés à rester sur la

peau (*leave on*). Après une apparente diminution de son utilisation, de nouveaux et nombreux cas d'allergie apparaissent. À l'heure actuelle, ce serait de plus en plus la méthylisothiazolinone seule qui serait utilisée, surtout dans les lingettes parfumées, les démaquillants, les shampooings, les gels pour cheveux, etc. Un test plus fortement dosé sera probablement judicieux. Les isothiazolinones sont également utilisées en milieu industriel dans les produits aqueux (liquides de refroidissement divers, huiles de coupe, peintures à l'eau, émulsions aqueuses diverses). Elles peuvent se retrouver dans des tissus qu'elles imprègnent (matelas, etc.). Le test épicutané peut être irritant mais, inversement, les réactions peuvent aussi apparaître faussement irritantes et la biopsie permet parfois de confirmer la réelle allergie. Toutes les isothiazolinones ne donnent pas nécessairement des réactions croisées. Un test dosé à 0,02% est disponible. Par ailleurs, un test contenant la méthy-lisothiazolinone seule à 0,02% est également proposé.

**Budésonide (0,01% vaseline)[87,88]**

Il s'agit d'un corticostéroïde caractérisé essentiellement par une chaîne latérale acétonide sur le carbone C17. Il est utilisé comme marqueur d'allergie aux molécules de conformation stéréochimique proche, celles du groupe B des corticostéroïdes qui ont une fonction cis-cétal ou cis-diol en C16, C17. Cependant, comme ce carbone est asymétrique, il existe au moins deux stéréoisomères. L'autre stéréoisomère le rapproche du groupe D des corticostéroïdes. La lecture des tests pour les corticostéroïdes doit être tardive car l'effet anti-inflammatoire de la molécule peut masquer l'allergie durant les premiers jours.

Il ne faut pas interpréter les rougeurs des premières lectures comme un test débutant; la vasodilatation est liée à l'effet pharmacologique de ces molécules. Un phénomène d'«effet de bord» a aussi été décrit. La réaction allergique est souvent peu marquée au centre du test, grâce à la forte concentration de l'anti-inflammatoire, mais se développe en périphérie du test.

Le budésonide a été particulièrement incriminé dans la genèse d'allergies de contact sévères à des sprays de corticoïdes utilisés dans le traitement de l'asthme ou de la rhinite allergique. Les réactions sont souvent spectaculaires, relativement précoces, et peuvent parfois mimer un véritable angio-œdème. Une exploration complète, visant à mettre en évidence d'éventuelles allergies croisées à d'autres corticostéroïdes, est bien entendu primordiale.

**Pivalate de tixocortol (0,1% vaseline)[89 ;90]**

C'est un corticostéroïde rapidement hydrolysé dans la peau en hydrocortisone. De ce fait, il est surtout utilisé comme marqueur d'allergies au groupe A des corticostéroïdes. C'est ce groupe qui est responsable de la plupart des réactions allergiques aux corticostéroïdes, probablement surtout du fait de sa large utilisation. En ce qui concerne la lecture de ce test, les remarques faites pour le test précédent sont identiques. L'allergie aux corticostéroïdes peut être uniquement localisée, mais elle peut se manifester lors de l'administration par voie interne aussi.

### **Méthyldibromoglutaronitrile (0,5% vaseline)[91,92]**

Il s'agit principalement d'un conservateur de cosmétiques. Quelques années après l'épidémie d'allergies à la chlorométhylisothiazolinone, le problème s'était déplacé vers ce produit (méthyldibromoglutaronitrile, également appelé 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane ou encore tektamer 38), utilisé jusqu'il y a peu dans tous types de produits cosmétiques et d'hygiène, en association avec le phénoxyéthanol (Euxyl K400®) qui, lui, était rarement à l'origine de sensibilisations. Il doit être testé à 0,5% dans la vaseline. Malgré son interdiction dans les produits «non rincés» en 2005, la persistance de nombreux cas d'allergie de contact a conduit à interdire totalement son utilisation dans les cosmétiques au sein de l'Union européenne en 2008.

Le méthyldibromoglutaronitrile est également retrouvé dans des produits à usage professionnel (fluides de coupe, colles, peintures) et/ou domestique. Il est souvent utilisé en mélange avec le phénoxyéthanol qui lui-même peut aussi être un allergène (quoique beaucoup plus rarement): Euxyl K400®.

### **Fragrance mix II (14% vaseline)[93 ;94]**

Le fragrance mix 2 est composé de six parfums: m-hexylcinnamaldéhyde, citral, citronellol, coumarine, farnesol, Lyréal®. Les allergènes de la fragrance mix 2 ne recouvrent pas ceux du fragrance mix 1. Parmi ces six allergènes, le Lyréal® parfum synthétique (ou hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde) est certainement le plus intéressant (il peut également être testé seul à 5% dans la vaseline). Il s'agit d'une substance parfumante très proche de l'hydroxycitronellal. Le Lyréal® est devenu une cause très fréquente de sensibilisation chez les patients susceptibles d'être sensibilisés aux parfums et négatifs à la fragrance mix 1. Le Lyréal® est utilisé autant en parfumerie que dans certains produits d'ambiance parfumés, ainsi que dans les produits d'entretien ménager. Le farnesol est surtout utilisé dans les déodorants.

Une directive européenne impose aux fabricants d'étiqueter systématiquement 24 substances parfumantes plus deux extraits naturels (mousse de chêne et mousse d'arbre) dans la liste des constituants des produits à condition que ceux-ci soient présents à une dose supérieure à 0,001% pour les produits non rincés et à 0,01% pour les produits rincés. Parmi ces 26 produits, l'alcool benzylique, l'alcool cinnamylique, le citral, l'eugénol, l'hydroxycitronellal, l'iso-eugénol, le salicylate de benzyle, le cinnamaldéhyde, la coumarine, le géraniol, l'alcool méthoxybenzylique, le cinnamate de benzyle, le farnesol, le linalol, le benzoate de benzyle, le citronellol, l'*m*-hexylcinnamaldéhyde, *Evernia pru-nastri*, *Evernia furfuracea*.

Il pourrait donc exister un intérêt non négligeable à tester, en cas de suspicion d'allergie à un parfum, l'ensemble de ces 26 substances afin de pouvoir donner des recommandations précises aux patients, en particulier le limonène oxydé (monoterpène) rencontré dans les huiles essentielles (utilisées en aromathérapie, et en tant qu'additif dans les produits d'entretien ménager et les cosmétiques).

### **Batterie des ajouts ou «allergènes émergents»[95]**

Certains ajouts peuvent être très utilement inclus à la batterie européenne standard. Ceux-ci correspondent essentiellement à des allergènes émergents. Certains de ces ajouts deviendront vraisemblablement intégrés ultérieurement à la batterie européenne standard classique.

Ils sont en général testés systématiquement et peuvent différer d'un praticien ou d'un groupe de praticiens à l'autre.

### **Amerchol L101 (50% vaseline)**

Il est testé à 50% dans la vaseline. L'Amerchol L101 est un marqueur complémentaire de l'allergie à la lanoline. En cas de test positif à l'Amerchol L101, il convient d'éviter tous les produits contenant de la lanoline.

### **Cocamidopropylbétaine (1% eau)**

La cocamidopropylbétaine est un surfactant utilisé dans de multiples produits cosmétiques: shampoings, savons, gels de douche, bains moussants, etc. En fait, sa synthèse exige d'une part des acides gras provenant de l'huile de coco et d'autre part de la 3-diméthylaminopropylamine. Suivant les normes de fabrication, il peut subsister au sein de la cocamidopropylbétaine des résidus de 3-diméthylaminopropylamine. C'est cette dernière molécule qui serait l'allergène provoquant une sensibilisation de contact. Le test à 1% de cocamidopropylbétaine induit de nombreuses réactions de nature irritative. Il serait donc beaucoup plus «rentable» de tester directement la 3-diméthylaminopropylamine à 1% dans l'eau.

D'autres auteurs, essentiellement d'origine américaine, incriminent plutôt un allergène intermédiaire: l'amidoamine. Ceci serait surtout valable pour les préparations d'origine américaine.

### **Alkylglucosides (10% vaseline)[96]**

Les dérivés glucosides (contenus essentiellement dans les gels de douche) représentent peut-être des allergènes émergents qui peuvent se retrouver également dans des lotions nettoyantes, ainsi que dans divers cosmétiques et de

nombreux produits solaires. Les glucosides résultent de la condensation d'alcools gras provenant de l'huile de coco avec un polymère de glucose provenant du maïs ou du blé. Ils agissent comme surfactants non ioniques. Il faut également signaler qu'un glucoside (décylglucoside) est un agent stabilisant du filtre solaire Tinosorb® M. Le décylglucoside se teste à 10% dans la vaseline. Certains antiseptiques à la chlorhexidine contiennent des glucosides. Il existe une sensibilisation croisée entre l'ensemble des alkylglucosides.

### **Dispersé bleu 106 (1% vaseline) (Fig. 10)**

Il s'agit d'un colorant vestimentaire qui semble être la molécule la plus intéressante à tester lorsqu'un eczéma de contact lié à un vêtement est soupçonné. Le colorant dispersé bleu 106 ne montre en principe jamais d'allergie croisée avec la PPD (contrairement aux colorants dispersés rouge 1, rouge 17, orange 3 et jaune 3). La pertinence de ce test est souvent facile à démontrer. Il peut être intéressant de tester directement un petit morceau du (des) vêtement(s) incriminé(s).

### **Di-alkylthio-urée mix (1% vaseline) [97]**

C'est un excellent marqueur des eczémas de contact allergiques au groupe très important des thio-urées.

Les allergies aux dérivés substitués de la thio-urée sont très certainement sous-estimées. Ces dérivés sont essentiellement utilisés dans l'industrie des caoutchoucs synthétiques (objets en néoprène). Les thio-urées ne croisent avec aucun allergène de la batterie européenne standard (et en particulier avec aucun accélérateur de vulcanisation des caoutchoucs). Une positivité aux thio-urées

permet de détecter des allergies de contact aux combinaisons de plongée, à divers accessoires employés en médecine sportive, à des composants de lunettes, à des orthèses, à la souris de l'ordinateur, au tapis de l'ordinateur, etc. Ici encore, tester un morceau de l'objet incriminé est toujours utile. Les thio-urées sont également utilisées comme accélérateurs de colle néoprène retrouvée essentiellement dans des chaussures de sport (en particulier chaussons pour plongée sous-marine).

**Tableau 3.**

Batterie standard européenne selon l'European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (version 2008).

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. Bichromate de potassium   | 0,5 % (vaseline)  |
| 2. Paraphénylènediamine (base libre)   | 1 % (vaseline)    |
| 3. Thiuram mix   | 1 % (vaseline)    |
| 4. Sulfate de néomycine  | 20 % (vaseline)   |
| 5. Chlorure de cobalt  | 1 % (vaseline)    |
| 6. Benzocaïne  | 5 % (vaseline)    |
| 7. Sulfate de nickel   | 5 % (vaseline)    |
| 8. Clioquinol  | 5 % (vaseline)    |
| 9. Colophane   | 20 % (vaseline)   |
| 10. Parabens mix (méthyl, éthyl, propyl, butyl-hydroxybenzoate)  | 16 % (vaseline)   |
| 11. N-isopropyl-N'-phényl-paraphénylènediamine   | 0,1 % (vaseline)  |
| 12. Alcools de laine (lanoline)  | 30 % (vaseline)   |
| 13. Mercapto mix   | 2 % (vaseline)    |
| 14. Résines époxy  | 1 % (vaseline)    |
| 15. Baume du Pérou ( <i>Myroxylon peretiae</i> )   | 25 % (vaseline)   |
| 16. Résine paratertiaire butylphénolformaldéhyde   | 1 % (vaseline)    |
| 17. Mercaptobenzothiazole  | 2 % (vaseline)    |
| 18. Formaldéhyde   | 1 % (eau)         |
| 19. Fragrance mix I ( <i>Evernia prunastri</i> [ <i>oakmoss absolute</i> ], eugénoïl, iso-eugénoïl, hydroxycitronellal, <i>cinnamyl alcohol</i> , cinnamic aldéhyde, géranioïl, amyl cinnamaldéhyde) | 8 % (vaseline)    |
| 20. Lactones sesquiterpéniques   | 0,1 % (vaseline)  |
| 21. Quaternium 15 (Dowicil 200)  | 1 % (vaseline)    |
| 22. Primine  | 0,01 % (vaseline) |
| 23. Chlorométhylisothiazolinone/méthylisothiazolinone  | 0,01 % (eau)      |
| 24. Budésonide   | 0,01 % (vaseline) |
| 25. Tixocortol pivalate  | 0,1 % (vaseline)  |
| 26. Méthylidibromoglutaronitrile   | 0,5 % (vaseline)  |
| 27. Fragrance mix II (hydroxyisohexyl 3-cyclohexène carboxaldéhyde [Lyrat <sup>®</sup> ], citral, farnésol, citronelloïl, $\alpha$ -hexylcinnamic aldéhyde, coumarin)                                | 14 % (vaseline)   |
| 28. Hydroxyisohexyl 3-cyclohexène carboxaldéhyde (Lyrat <sup>®</sup> )   | 5 % (vaseline)    |

### **VII.2.3 Eczémas particuliers**

#### **A ; Eczéma aéroporté**

Il se caractérise par une distribution topographique particulière. Les molécules ou particules aéroportées s'accumulent préférentiellement dans les plis cutanés: les rides du front, les sillons nasogéniens, l'espace sous-mentonnier, les paupières et en débordent plus ou moins fortement. Les zones rétroauriculaires peuvent être atteintes. On note parfois une accumulation des poussières à l'encolure et aux emmanchures. De nombreux allergènes peuvent donner lieu à une allergie aéroportée. Il peut s'agir de parfums, de vapeurs diverses. On peut citer les sels de chrome du ciment, les résines époxydiques, la sciure de bois, etc.

#### **B ;Eczéma photo allergique[98–102]**

La disposition de l'eczéma peut être très suggestive d'un eczéma photo allergique. Les zones exposées sont prioritairement atteintes, bien qu'à la longue les lésions puissent déborder en zones couvertes. Lorsque le visage est atteint, les plis du visage sont plutôt épargnés de même que, de manière très caractéristique, la zone sous-mentonnière, le haut du cou et la zone rétro auriculaire. Les paupières sont également peu atteintes.

Les molécules en jeu ne donnent pas de réactions lorsqu'elles n'ont pas été exposées à la lumière. Ce sont le plus souvent les UVA qui modifient l'allergénicité d'une molécule, mais les UVB en seraient également capables. La molécule peut avoir été posée sur la peau ou peut y aboutir après administration par voie générale (fénofibrate, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], etc.).

On pourrait ajouter à cette liste de nombreuses substances comme le kétoprofène (Kétum®, Fastum®), la chlor- proéthazine (Neuriplège®), l'olaquinox, etc. Le kétoprofène est un allergène de contact (et encore plus un photoallergène) puissant pouvant donner lieu à des eczémas extrêmement invalidants nécessitant souvent une corticothérapie par voie générale et dans certains cas une hospitalisation. Par ailleurs, les patients allergisés au kétoprofène le deviennent fréquemment à l'octocrylène (filtre solaire extrêmement répandu à l'heure actuelle). De nombreux médicaments administrés par voie générale peuvent donner lieu à des photosensibilisations, soit par mécanisme photo-toxique, soit par mécanisme photoallergique. Les photopatch tests ne sont cependant pas nécessairement positifs. Des investigations photobiologiques plus approfondies doivent alors être réalisées.

Il n'existe pas encore de batterie européenne de photoallergie, l'importance à accorder aux différents photoallergènes ne faisant pas l'unanimité. Certaines molécules ne donnent lieu qu'à des réactions de photoallergie, tandis que d'autres ne sont qu'accessoirement à l'origine de telles réactions. Un certain nombre de photoallergènes sont tombés en désuétude.

### **C ; Eczéma manuporté**

Il se rencontre principalement au visage et plus spécifiquement aux paupières mais peut, a priori, se localiser n'importe où. Un exemple classique est l'allergie à la résine tosylamide/formaldéhyde (anciennement connue sous le nom de résine toluène sulfonamide formaldéhyde) des vernis à ongles. Elle ne se manifeste que tardivement sur le pourtour des ongles alors que l'eczéma des paupières, du visage et du cou prédomine.

### **D ; Eczéma par procuration**

Une localisation asymétrique d'un eczéma doit faire envisager la possibilité d'un contact avec un produit véhiculé par quelqu'un d'autre. Une personne peut, par exemple, se sensibiliser au produit de la permanente de son conjoint par contact avec ses cheveux.

### **E ; Eczéma par voie interne**

Aucun terme satisfaisant n'a été retenu à l'heure actuelle. Les Anglo-Saxons parlent de *systemic contact dermatitis*. Il s'agit d'un eczéma déclenché par la prise d'un médicament par voie générale alors que le sujet avait été sensibilisé au préalable par la même molécule ou par une molécule semblable par voie topique. Le contraire peut également se concevoir. Le patient déclenche un eczéma de contact après application d'un topique alors qu'il avait été exposé au préalable, par voie générale, à une molécule identique ou voisine. Cela peut se produire avec les aminosides (gentamycine et néomycine), avec les corticostéroïdes ou les AINS par exemple. De façon caractéristique, l'eczéma se développe de manière très symétrique sur le corps

### **F ; Dermatite de contact aux protéines**

La dermatite de contact aux protéines peut donner le change pour une dermatite atopique. Il s'agit généralement d'une atteinte chronique. Cet eczéma est provoqué par des molécules de poids moléculaire élevé, les protéines entraînant d'abord une sensation de prurit avec éventuellement une papule urticarienne et par la suite une réaction eczémateuse. Il s'agit d'un problème rencontré en boucherie ou en poissonnerie, mais aussi chez les vétérinaires. On

l'observe également avec des protéines végétales, comme le latex. En boulangerie, l'alpha-amylase, un améliorant de la farine, qui peut donner ce type de manifestations. Le pourtour périunguéal est le plus souvent atteint, avec une extension éventuelle au dos des mains.

À la différence des eczémas de contact classiques, la détection de la dermatite de contact aux protéines ne se fait pas par des tests épicutanés mais par des *prick tests* ou des tests de scarification avec, éventuellement, occlusion subséquente (*scratch chamber test*). C'est ce même mécanisme qui est responsable de l'apparition d'un eczéma aux poussières domestiques dans un certain nombre d'eczémas atopiques.



Image 7 : Erythème fessier de contact



**Image 8** : eczéma de contact au niveau des 2 mains.



***Diagnostic différentiel***

## **VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

### **VIII-1 Dermatite atopique ; Le diagnostic différentiel évolue également en fonction de l'âge des patients.**

Chez le nourrisson, la notion de chronicité et d'évolution à rechute n'est pas toujours encore très simple à observer ; les diagnostics différentiels les plus fréquents sont la gale et l'acropustulose infantile\*, l'histiocytose langerhansienne\*, la dermatite séborrhéique du nourrisson\* et le psoriasis. Lors de la découverte d'une dermatose de type « eczématiforme », le médecin effectue un examen physique complet. Une biopsie sera effectuée en cas de doute, en particulier pour éliminer une histiocytose langerhansienne souvent diagnostiquée avec retard (lésions proches de celles de la gale). De plus, il existe un grand nombre de syndromes génétiques pouvant être associés à une DA (ichtyose vulgaire, syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de Netherton – à évoquer devant toute DA sévère avec retard de croissance et polyallergies du nourrisson –, etc... (21)), qui impliquent des examens complémentaires immunologiques dans certains cas (1).

Chez l'enfant de plus de deux ans, le diagnostic différentiel est plus restreint grâce à la notion de chronicité avec évolution à rechutes qui est souvent mieux établie. Pendant cette période précédant l'adolescence, on aura parfois difficulté à distinguer la DA d'inflammations cutanées localisées comme une dermatite péri-orale, une dermite plantaire juvénile ou une dyshidrose. La biopsie ou des tests allergologiques de contact seront parfois envisagés par le médecin pour éliminer la possibilité d'un psoriasis (qui peut être consécutif ou

concomitant chez plus de 16 % des patients) ou d'un eczéma de contact (même si, chez certains patients porteurs de DA, il existe une hypersensibilité à certaines haptènes provoquant un eczéma de contact en plus de l'hypersensibilité retardée à des allergènes spécifiques) (1).

A l'âge adulte, le principal diagnostic différentiel est un lymphome cutané T, confirmé par une biopsie, qui est responsable d'un aspect eczématiforme, ou d'une simple érythrodermie et d'un prurit (4).

Le diagnostic différentiel présent à tous les âges reste le psoriasis dont les lésions, normalement bien limitées et squameuses contrairement à celles généralement observées chez un porteur de DA, peuvent être parfois atypiques et difficilement identifiables (4).

## **VIII-2 Dermatite de contact ;**

En dehors des formes sémiologiques particulières d'eczéma de contact qui peuvent faire discuter d'autres dermatoses (psoriasis, mycoses, toxidermie, hémato-dermie, herpès...) et les autres causes des eczémas (eczéma atopique, de stase, dyshidrosique idiopathique...) le principal problème est celui posé par la dermatite d'irritation qui représente près des 4 cinquièmes des dermatites de contact contre 1 cinquième pour l'eczéma de contact.

La dermatite irritative ou dermatite ortho-ergique correspond à des lésions provoquées directement par les effets physico-chimiques de la substance en cause. Il n'y a pas de 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 où il a été appliqué. L'aspect est souvent celui d'un placard érythématosquameux ou kératosiques, il n'y a que très rarement des vésicules et il n'y a jamais d'éruption seconde à distance.

La sensation est plus cuisante que prurigineuse. La répétition de l'agression conduit à une dermite d'usure avec un aspect rugueux, crevassé et un effacement des dermatoglyphes.

La cessation du contact irritant entraîne une guérison progressive.

Les tests épicutanés sont négatifs et l'histologie, si elle était réalisée, montrerait avant tout des signes d'altération caustique de l'épiderme. En altérant la barrière cutané, elle peut favoriser la pénétration des allergènes et se compliquer secondairement d'un véritable eczéma de contact.

**Tableau I :** Éléments de diagnostic différentiel entre eczéma de contact et dermite d'irritation

|                         | <b>Eczéma de contact</b>                           | <b>Dermite d'irritation</b>                               |
|-------------------------|--|---|
| <b>Lésions cutanées</b> | Bords émiettés                                     | Bords nets  |
| <b>Topographie</b>      | Peut déborder la zone de contact                   | Limitée à la zone de contact avec l'allergène             |
| <b>Symptomatologie</b>  | Prurit   | Brûlure   |
| <b>Épidémiologie</b>    | Atteint quelques sujets en contact avec le produit | Atteint la majorité des sujets en contact avec le produit |
| <b>Histologie</b>       | Spongiose, exocytose                               | Nécrose épidermique                                       |
| <b>Tests épicutanés</b> | Positifs (lésion d'eczéma)                         | Négatifs ou lésion d'irritation                           |



***Evolution  
et complication***

## **XI-EVOLUTION ET COMPLICATION**

### **XI-1 DA ; 9.1.1 Evolution**

Il n'y a pas d'évolution typique observée chez les patients porteurs de DA. Cependant, on connaît des facteurs de mauvais pronostic : la gravité pendant l'enfance, des antécédents familiaux de DA, une association précoce avec de l'asthme, un début tardif après 2 ans, une topographie des lésions inversée pour l'âge, une atteinte des mains, une xérose persistante à l'âge adulte. (1)

De toutes les périodes observées, c'est la période du nourrisson qui comporte le plus de formes étendues et graves mais la DA disparaît ensuite dans la majorité des cas ou l'évolution est bonne avec des formes persistant dans l'enfance qui restent plus localisées qu'en période infantile.

Pendant la période post-infantile (de 2 ans environ à la préadolescence), c'est l'asthme qui semble retentir davantage sur la qualité de vie que la DA. Les études se sont donc un peu moins intéressées aux symptômes cutanés de l'atopie. Pourtant, une étude menée conjointement en Allemagne, au Danemark et en Suède montre une incidence de la DA chez les enfants de 7 ans à hauteur de 15 %, ce qui pourrait indiquer une sous-évaluation possible de la persistance de la DA de la période infantile à post-infantile. (1)

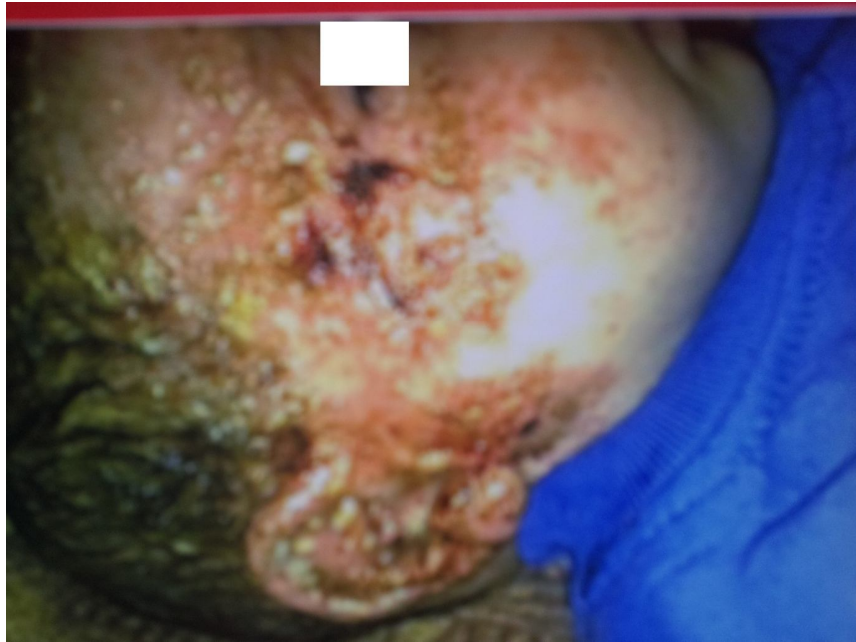
Chronologiquement, dans la maladie atopique, c'est l'eczéma de la DA qui fait son apparition avant un an (80 % des cas), on estime qu'il y a 50 % de chances pour qu'à l'âge de 5 ans, la DA ne pose plus de problème (atteinte infraclinique ou cliniquement insignifiante) et elle s'efface plus ou moins vite pour persister à 10 ou 15 % après la puberté ; l'asthme peut apparaître vers 3 ans voire 7-8 ans et s'améliore à la puberté avec des récurrences inconstantes à l'âge adulte ; la rhinite apparaît en général plus tard (7 ans) pour persister de longues années (1; 8).

En cas de disparition des lésions de DA dans l'enfance, elles peuvent réapparaître ou non à l'âge adulte (4), en sachant que les formes plus rares débutant plus tardivement dans l'enfance sont en général plus tenaces (1).

### **XI.1.2 Complications**

Les complications les plus communes de la DA sont les surinfections cutanées bactériennes ou virales.

Les lésions typiques de surinfection sont aisément reconnaissables ; c'est le cas des lésions d'impétigo au niveau des plis ou du visage (8). L'impétiginisation correspond au développement localisé d'un germe contaminant, le plus souvent *Staphylococcus aureus* (4). Le patient atopique possède un déficit de l'immunité vis-à-vis des staphylocoques (déficiency en peptides antibactériens) et une augmentation de l'adhésion des staphylocoques sur les cornéocytes (3). Ceci explique comment le *S. aureus* colonise habituellement la peau de l'atopique, aussi bien retrouvé par les études bactériologiques qualitatives et quantitatives sur des sites lésés inflammatoires que sur des sites non inflammatoires. Cette colonisation permanente entraîne une impétiginisation relativement fréquente chez les porteurs de DA. De plus, les *S. aureus* sécrètent des toxines à effet superantigénique, amplifiant le phénomène inflammatoire cutané, ce qui joue sans doute un rôle prédominant dans les poussées de la maladie (8). Les dermocorticoïdes – Dc –, qui présentent un intérêt majeur dans le traitement des lésions d'eczéma, peuvent diminuer, seuls, la colonisation de la peau atopique par les *S. aureus*, mais pas réduire une surinfection par ces mêmes staphylocoques (image 9).



**Image 9 :** Surinfection bactérienne avec atteinte céphalique

La présence de lésions vésiculobulleuses peut montrer qu'il s'agit d'une surinfection bactérienne. Les Dc prescrits pour l'eczéma ne sont donc plus suffisants, il faut que le pharmacien dirige le patient (ou ses parents) vers le médecin. Celui-ci prescrira un traitement antibiotique local type acide fusidique ou mupirocine deux fois par jour pendant sept jours. En cas de forme diffuse et/ou de fièvre, il ajoutera un antibiotique per os pendant dix jours (4).

L'herpès représente le principal diagnostic différentiel de l'infection cutanée (8). C'est ainsi que toute poussée de DA d'aspect sémiologique inhabituel doit faire évoquer une infection à herpes simplex (HSV). Il peut s'agir d'un eczéma herpeticum (surinfection herpétique localisée) ou d'une pustulose varioliforme de Kaposi Juliusberg (pronostic vital mis en jeu). La généralisation des lésions, l'altération de l'état général et l'observation d'une fièvre élevée doivent conduire le médecin ou le pharmacien à proposer une hospitalisation d'urgence pour la mise en œuvre d'un traitement antiviral d'urgence en intraveineuse (1; 3).



**Image 10** : Surinfection herpétique

La varicelle, bien qu'étant un virus de la même famille que l'HSV, n'a pas de gravité particulière chez un patient porteur de DA.

Les lésions de *Molluscum contagiosum* sont dues à des pox virus. Elles sont papuleuses\*, blanchâtres, ombiliquées. Elles se développent assez fréquemment chez les enfants atopiques. Typiquement, on constate la dissémination des lésions préférentiellement sur celles de la DA, témoignant du rôle de l'auto-inoculation par grattage (1; 4).

Les infections fongiques sont rarement plus impliquées dans les surinfections cutanées chez l'enfant atopique que chez l'enfant « normal ». A noter chez l'adulte « la dermatite de la tête et du cou », attribuée à une sensibilisation par des levures du genre *Malassezia* sur le terrain déjà inflammatoire des lésions de DA (4).

Outre les surinfections bactériennes et virales répertoriées comme des complications fréquentes de la DA, il existe de possibles retards de croissance (qui devra faire évoquer un possible syndrome de Netherton, surtout quand ce trouble est complété de polyallergies (21)), des complications ophtalmologiques (kératoconjonctivite, kératocône, cataracte, détachement rétinien) et des eczémas de contact.

L'application d'antiseptiques, de topiques parfumés ou contenant des allergènes reconnus allergisants, ou le port de bijoux fantaisie (contenant du nickel) peut entraîner de l'eczéma de contact chez les patients atopiques, le délai d'apparition étant de l'ordre de 48 h (1; 4).

## **XI .2 D de contact**

L'éviction de l'allergène est suivie de la guérison de l'eczéma en dix à quinze jours. Une des rares exceptions à cette règle est représentée par l'allergie à l'urushiol, agent extrêmement sensibilisant de certains végétaux rares en Europe mais communs aux États-Unis et au Canada (« poison ivy », « poison oak ») ou les lésions, très inflammatoires et prurigineuses peuvent persister plusieurs semaines sans nouveau contact avec l'allergène. En l'absence d'éviction, les lésions passent à la chronicité.

**XI.2.1. Surinfection.** L'impétiginisation des lésions est suspectée devant la présence de croûtes jaunâtres, parfois associées à des adénopathies et à de la fièvre. Peu fréquente, elle doit être distinguée des croûtes succédant à la phase suintante.

**XI.2.2. Érythrodermie.** L'érythrodermie est une généralisation des lésions sous forme d'érythème disséminé prurigineux squameux ou vésiculeux.

**XI.2.3. Retentissement socio-professionnel.** Le handicap induit par les eczémas de contact chroniques, en particulier des mains, peut être considérable. Un reclassement professionnel est parfois inévitable.



***Prise en charge***

## **X. PRISE EN CHARGE**

### **X.1-Traitements de la dermatite atopique :**

Tant de patients ou parents de patients arrivent démunis à la pharmacie, au cabinet du médecin traitant ou du dermatologue, face au caractère chronique et traumatisant de la maladie. Il ne faut laisser chez le patient et sa famille aucune chance à la fatalité qui semble souvent maître chez les patients mal informés ou même parfois trop informés (car trop d'informations contradictoires). Il faut rassurer le patient et sa famille et dédramatiser en expliquant les multiples solutions pour résoudre les problèmes tout en expliquant qu'on n'atteindra malheureusement pas de rémission totale (plus du tout de poussées à long terme). Le but de tout conseil et de toute prescription sera cependant, à terme, d'obtenir des périodes de plus en plus longues de rémission et des périodes de plus en plus courtes de poussées. Le maintien d'une rémission de bonne qualité est un objectif médical qui rejoint celui des autres maladies chroniques cutanées. Il sera important pour le professionnel de santé d'utiliser les bons termes dès le début d'une prise en charge. Ainsi, le tableau 8 publié par Taïeb semble bien explicite sur les termes utilisables dans la prise en charge chronique de la DA.

**Tableau 8** : Définitions de termes utilisables dans la prise en charge chronique de la DA (38)

| <b>Terme</b>                             | <b>Définition proposée</b>  |
|--|---|
| <b>Poussée</b>                           | Augmentation de l'étendue et de l'intensité des lésions en moins de deux semaines, malgré un traitement maintenu. Correspond à une majoration du score clinique d'au moins 25%.   |
| <b>Rémission</b>                         | Période sans poussée d'au moins deux mois sans traitement autre que les évictions d'irritants et d'allergènes éventuellement associés aux émollients.<br>(1)  |
| <b>Rémission complète</b>                | Période sans lésions sauf dyschromie séquellaire d'au moins deux mois sans traitement local (évictions maintenues).   |
| <b>Intolérance (au traitement local)</b> | Opinion du malade au bout d'un essai d'au moins 15 jours d'un nouveau traitement obligeant à l'arrêt de celui-ci pour aggravation ou difficultés à l'application (galénique, gêne transitoire marquée à l'application...) |
| <b>Résistance (au traitement local)</b>  | Opinion du médecin au bout d'un essai d'au moins 15 jours avec une dose appropriée de produit qui n'a pas changé ou qui a aggravé le score de la maladie  |

(1) Il est indispensable de subdiviser cette rémission en trois niveaux (I : traitement minime, correspondant à la définition donnée ; II : traitement modéré : dermocorticoïdes ou immunomodulateurs topiques (TIMs) non-corticoïdes inférieur à 30 g par mois chez l'enfant et inférieur à 60 g par mois après 15 ans ; III : traitement majeur : photothérapie, immunosuppresseurs).

Le traitement de la dermatite atopique se résume à :

- une réduction du prurit et de l'inflammation en fonction de la sévérité de la maladie ;
- une prise en charge minimum qui consiste à prendre soin de la peau du patient atteint (soins locaux nourrissants permettant de rétablir une barrière cutanée plus ou moins efficace), contrôler son environnement et parfois son alimentation et le soutenir psychologiquement.

L'Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children (ligne directrice pour organiser le traitement de la DA chez l'enfant) publié par Lee *et al.* (17) résume une stratégie possible de prise en charge de la DA en fonction de sa sévérité dans le tableau 9.

**Tableau 9** : Cadre basique de la prise en charge de la DA chez l'enfant en fonction de la sévérité de la maladie (17).

| Grade de sévérité | Médicaments contre l'inflammation cutanée |   | Médicaments contre le prurit et les complications | Prise en charge basique                                 |
|-------------------|---|---|---|---|
|                   | Corticostéroïdes (CS)                     | Autres traitements anti-inflammatoires et thérapie expérimentale  |   |   |
| Grade 1           | Aucun                                     | Aucun   | Aucun   |   |
| Grade 2           | CS <sup>(1)</sup> topiques                | Inhibiteurs de la calcineurine topiques   | Anti-histaminiques<br>Antibiotiques               | Soins émollients cutanés<br>Contrôle de l'environnement |
| Grade 3           | CS systémiques                            | Ciclosporine A <sup>(2)</sup> , injections d'IFN- $\gamma$ , azathioprine, photothérapie <sup>(3)</sup> , thérapies expérimentales (IgIV <sup>(4)</sup> , omalizumab, désensibilisation allergénique, phytothérapie chinoise) | Agents kératolytiques topiques                    | Contrôle diététique<br>Soutien psychologique            |

(1) : CS = Corticostéroïdes.

(2) : Ciclosporine A en cure de 4 à 6 mois en cas d'échec des autres mesures (48).

(3) : Photothérapie à partir de 6-7 ans (48).

(4) : IgIV = Ig en intraveineuse.

### **X.1.1 Traitements locaux**

Les traitements locaux font partie de la stratégie thérapeutique usuelle pour réduire les lésions inflammatoires d'eczéma au moment des poussées (corticothérapie locale et inhibiteurs de la calcineurine topiques) et réduire la xérose due à l'altération de la barrière cutanée (émollients) chez des patients atteints de DA légère à modérée (SCORAD entre 0 et 40).

#### **X.1.1.1 Corticothérapie locale : Dermocorticoïdes (Dc)**

Les dermocorticoïdes (Dc) sont utilisés depuis 1952, et leur efficacité a augmenté progressivement, en même temps que leur lipophilie. L'absence de schéma thérapeutique précis a conduit initialement à une mauvaise utilisation puis à des complications tant locales que générales. Les effets secondaires de la corticothérapie générale, plus sévères, ont semé la confusion chez les prescripteurs comme chez les malades, ce qui a entraîné une corticophobie toujours constatée chez beaucoup de professionnels de santé dont les prescripteurs ainsi que dans une grande partie de la population (39). Cependant, il faudra continuer à trouver des armes efficaces pour lutter contre cette angoisse vis-à-vis des Dc parce qu'ils restent encore aujourd'hui le traitement de référence contre les poussées chroniques de l'eczéma atopique. La loi du 4 mars 2002 qui a reconnu l'information comme un des droits fondamentaux des patients pourrait permettre de mieux faire comprendre au patient le poids des effets secondaires par rapport aux effets bénéfiques du traitement par Dc et aux conséquences désastreuses d'un non-traitement. Les tentatives institutionnalisées d'information et d'éducation, telles les écoles de l'atopie, doivent pouvoir lutter, petit à petit, contre cette corticophobie néfaste au bon déroulement du traitement de référence de la DA (11).

➤ **Classification**

Les Dc sont classés en quatre groupes d'activité (tableau 10) : très forte (classe 4), forte (classe 3), modérée (classe 2) et faible (classe 1 non utilisée dans la DA). Leurs effets secondaires sont généralement proportionnels à leur efficacité (39).

**Tableau 10** : Classification internationale des dermocorticoïdes disponibles en France (41)

| Classe d'activité                         | DCI (concentration)  | Spécialité (forme galénique)               |
|---|--|--|
| Classe 4, très forte                      | Clobétasol propionate (0,05 %) <sup>(1)</sup>                            | Dermoval (crème, gel)                      |
|   | Bétaméthasone dipropionate (0,05 %) <sup>(1)</sup> avec propylène-glycol | Diprolène (crème, pommade)                 |
| Classe 3, forte                           | Bétaméthasone valérate (0,1 %) <sup>(1)</sup>                            | Betneval (crème, pommade, lotion)          |
|   | Bétaméthasone dipropionate (0,05 %) <sup>(1)</sup>                       | Diprosone (crème, pommade, lotion)         |
|   | Désonide (0,1 %) <sup>(1)</sup>  | Locatop (crème)                            |
|   | Difluprednate (0,05 %) <sup>(1)</sup>                                    | Epitopic 0,05 % (crème, gel)               |
|   | Diflucortolone valérianate (0,1 %) <sup>(1)</sup>                        | Nerisone (crème, pommade)                  |
|   |  | Nerisone gras (pommade)                    |
|   | Fluticasone (0,05 %) <sup>(1)</sup>                                      | Flixovate (crème, pommade)                 |
|   | Hydrocortisone acéponate (0,127 %)                                       | Efficort (crème hydrophile) <sup>(2)</sup> |
| Efficort (crème lipophile) <sup>(2)</sup> |  |  |
| Hydrocortisone butyrate (0,1 %)           | Locoïd (crème, crème épaisse, pommade, lotion, émulsion fluide)          |  |
| Classe 2, modérée                         | Difluprednate (0,02 %) <sup>(1)</sup>                                    | Epitopic 0,02 % (crème)                    |
|   | Flucortolone (0,025 %) <sup>(1)</sup>                                    | Ultralan (pommade)                         |
|   | Bétaméthasone valérate (0,05 %) <sup>(1)</sup>                           | Celestoderm Relais NR (crème)              |

|                     |                                  |                                      |
|---------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
|                     | Désoside (0,1 %) <sup>(1)</sup>  | Désoside (crème)<br>Locapred (crème) |
|                     | Désoside (0,05 %) <sup>(1)</sup> | Tridesonit (crème)                   |
| Classe 1,<br>faible | Hydrocortisone acétate (0,05 %)  | Hydracort NR (crème)                 |

Les formes pommade sont à utiliser sur les lésions sèches ou squameuses et sur les convexités, les lotions et les gels sur les zones pileuses, notamment sur le cuir chevelu, les crèmes sur l'ensemble du revêtement cutané mais particulièrement sur les lésions aiguës suintantes et au niveau des plis.

**NR** : non remboursé.

1) : Corticoïdes fluorés.

2) : Efficort (crème hydrophile) est destinée aux lésions aiguës suintantes, Efficort (crème lipophile) aux lésions squameuses sèches ou aux lésions subaiguës et chroniques.

### ➤ **Choix de la forme galénique par le prescripteur**

Les crèmes et émulsions huile dans eau sont préférées au niveau des plis et sur les lésions suintantes, tandis que les pommades, les crèmes épaisses et les émulsions eau dans huile, contenant des excipients gras qui renforcent la pénétration par un effet occlusif, sont plutôt utilisées au niveau des convexités (plus sèches) et sur des lésions sèches, squameuses, souvent lichénifiées (39; 40; 41). Les lotions et les gels contiennent de l'alcool (irritant) et sont réservés aux zones pileuses, notamment sur le cuir chevelu, et sont contre-indiqués chez les enfants. Les lotions sont contre-indiquées sur les lésions aiguës suintantes (4; 39; 40; 41).

➤ **Choix de la classe d'activité par le prescripteur**

Le choix de la puissance du Dc dépend de la sévérité de la DA, de l'âge du patient, du site d'affection et de l'étendue à traiter.

Chez les nourrissons, le médecin prescrira des Dc modérés (classe 2) en première intention puis des Dc forts (classe 3) en deuxième intention à partir de 3 mois, et des Dc très forts (classe 4) à partir de 2 ans sur des zones très lichénifiées ou les extrémités (sur les pieds et les mains à moins de 2 ans si nécessaire) (4; 16). De plus, il semble préférable d'utiliser un Dc à activité forte moins longtemps qu'un Dc plus faible de façon prolongée au niveau des effets secondaires à l'application (39).

➤ **Stratégie thérapeutique d'application des dermocorticoïdes**

Il est important de délivrer ce qui a été prescrit par le prescripteur, notamment lorsque celui-ci insiste pour la délivrance de quatre tubes de Diprosone® crème par exemple. La stratégie thérapeutique qui a dû être expliquée au patient par le médecin comporte une phase d'attaque et une phase d'entretien.

La posologie et la durée d'application ont été pendant longtemps le domaine le plus empirique (4). Les experts dermatologues sont arrivés cependant depuis quelques années à un consensus. Le tableau 11 décrit les stratégies actuelles de traitement par Dc.

**Tableau 11** : Stratégies thérapeutiques des dermocorticoïdes (16)

| Stratégie thérapeutique | But  | Posologie   | Durée   | Clinique de rémission  |
|-------------------------|--|---|---|--|
| Phase d'attaque         | Rémission clinique rapide                        | -Dc 1 fois/jour tous les jours<br>-Pas de quantité maximale recommandée | Jusqu'à rémission complète (1 à 2 semaines) puis arrêt brutal | Absence d'érythèmes, de prurit, de granulation, meilleure qualité de sommeil |
| Phase d'entretien       | Maintien de la rémission                         | Dc dès les premières lésions tous les jours                             | Jusqu'à rémission complète                                    |  |
|                         | Allongement d'une durée de rémission trop courte | Traitement pro-actif  | Jusqu'à des temps de rémission plus longs                     |  |

L'application quotidienne doit être réalisée idéalement sur peau encore légèrement humide (après une douche ou un bain rapide) pour favoriser la pénétration du Dc (4). En raison d'une activité plus importante quand les taux endogènes de corticoïdes sont bas, du maximum de pénétration deux heures après l'application et de la vasoconstriction maximale après six heures, si une seule application est réalisée, il faut préférer celle du soir (39). Les schémas de décroissance sur un jour sur deux ou trois très utilisés pour la corticothérapie générale n'ont pas d'utilité pour les Dc ; c'est pourquoi les cures de Dc sont suivies d'un arrêt brutal.

### **X.1.1.2 Inhibiteurs de la calcineurine topiques**

Les inhibiteurs de la calcineurine sont également appelés immunomodulateurs topiques non-corticoïdes (TIM en anglais) et dérivés macrolactames.

Ils font partie d'une nouvelle génération d'immunosuppresseurs représentés par des macrolides. Le chef de file de cette nouvelle génération de macrolides immunosuppresseurs est la ciclosporine, utilisée aussi bien dans l'immunosuppression pour la transplantation que dans les troubles cutanés inflammatoires sévères. Le tacrolimus est un autre inhibiteur de la calcineurine. Il est utilisé depuis 1989 en temps qu'immunosuppresseur dans la transplantation hépatique, mais aussi rénale et pancréatique. (42)

Deux molécules de structure et de mécanisme d'action proches ont obtenu l'AMM pour le traitement de la DA : le tacrolimus (PROTOPIC®) et le pimecrolimus (ELIDEL®).

Seul le tacrolimus est actuellement commercialisé en France (depuis 2001), sous forme de pommade. Il existe deux concentrations disponibles interdites aux enfants de moins de 2 ans, l'effet du traitement par tacrolimus sur le système immunitaire en développement de l'enfant de moins de 2 ans n'ayant pas été établi. La pommade PROTOPIC® 0,1 % est indiquée dans le « traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels », sous-entendus tels que les Dc. La pommade PROTOPIC® 0,03 % est indiquée dans le « traitement de la DA modérée à sévère de l'enfant (2 ans à 16 ans) qui n'a pas répondu de façon adéquate aux

traitements conventionnels ». Le tacrolimus (laboratoires Fujisawa) a été isolé en 1984 d'une souche fongique provenant du Japon, dénommée *Streptomyces tsukubaensis*, en raison de sa provenance d'une montagne japonaise « Tsukuba ». Son nom est un néologisme : **tsukuba macrolide immunosuppressive**. (39)

Le pimecrolimus (commercialisé par voie locale cutanée sous le nom d'ELIDEL®, Novartis) est un des deux dérivés synthétiques de l'ascomycine, isolée dans les années 1960 d'un produit de fermentation de *Streptomyces hygroscopicus var. ascomycetus*, qui ont été testés avec succès dans des modèles d'inflammation cutané chez l'animal. La crème ELIDEL® 1 % se positionne davantage dans un créneau préventif que de traitement des poussées, il n'est pas disponible en France alors qu'il l'est dans la majorité des pays européens.

#### ➤ **Forme galénique du tacrolimus**

Le principe actif (PA) se trouve en monophasse huile dans huile, le tacrolimus étant presque insoluble dans l'eau et l'hexane. Cette monophasse comprend du carbonate de propylène (solvant) et les excipients classiques d'une pommade (vaseline blanche, paraffine liquide et solide, cire d'abeille blanche). La pommade ne contient ni parfum ni conservateur, potentiellement allergisants (5).

➤ **Protocoles d'application du tacrolimus en pommade**

La prescription du PROTOPIC® pommade se fait sur une ordonnance pour médicaments d'exception d'origine dermatologique ou pédiatrique.

Le traitement d'attaque contre les poussées de DA par le tacrolimus topique est effectué sur la base de deux applications quotidiennes jusqu'à amélioration franche, puis, après une phase à une application quotidienne d'une durée au moins égale, le traitement chronique optimal est ajusté en fonction de la réponse clinique (1). Cependant, il ne doit pas être administré au long cours en continu. Si aucune amélioration n'est observée après deux semaines de traitement, un autre traitement doit être envisagé (selon la « Lettre aux professionnels de santé. Recommandations importantes pour un bon usage de PROTOPIC (tacrolimus) (0,03% et 0,1%) pommade afin de minimiser les risques ») (44).

En 2008, une étude ouverte multicentrique européenne randomisée ayant inclus 267 enfants sur un an (57), a montré pour la première fois les bienfaits d'une nouvelle stratégie thérapeutique dans un but préventif des rechutes. Une application deux fois par semaine de tacrolimus topique pendant 12 mois permettait de diminuer le nombre de poussées, leur durée et leur espacement (58). Une autre étude de 2010, effectuée en Allemagne, confirmait, sur 153 enfants suivis pour une DA, l'efficacité du tacrolimus topique en stratégie préventive, en évaluant son coût (53) : la durée médiane sans poussée était de 146 jours avec traitement et de 17 jours avec l'excipient seul, ce qui était largement significatif, et les coûts calculés étaient de l'ordre de 2000 € annuels, peu différents entre les deux groupes (24).

Cette stratégie d'utilisation a été ajoutée à l'AMM du tacrolimus local en 2010 et est appelée traitement « proactif » ou traitement d'entretien (24). Une lettre à l'intention des professionnels de santé a d'ailleurs été en partie rédigée à ce sujet (56). Ainsi, le patient doit être surveillé afin de déterminer sa réponse au traitement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée. Au-delà de 12 mois de traitement, le rapport bénéfice/risque individuel est évalué lors d'un rendez-vous avec un médecin. En particulier, chez les enfants âgés de 2 à 16 ans, le traitement par PROTOPIC® 0,03 % doit être interrompu après 12 mois afin d'évaluer la nécessité de continuer le traitement.

Cette stratégie a été également appliquée aux Dc, comme évoqué au paragraphe précédent. Une méta-analyse de Schmitt *et al.* (45), publiée début 2011 et effectuée à partir de neuf articles, a montré que le traitement proactif par inhibiteur de la calcineurine ou par Dc est efficace dans la prévention des poussées. L'utilisation de Dc à activité forte, deux fois par semaine, semblait même plus efficace que celle de l'inhibiteur de la calcineurine (37).

D'autre part, dans une étude publiée par Healy *et al.* en 2011 (46), on a comparé, chez des adultes et des enfants atteints de DA modérée à sévère, sur 12 mois, le coût et l'efficacité du traitement proactif par rapport au traitement des poussées par le même tacrolimus topique. Coût et efficacité étaient en faveur du traitement proactif.

Ainsi, en attendant que la sécurité d'utilisation à long terme des inhibiteurs de la calcineurine ait été évaluée (37), on peut utiliser le traitement proactif par tacrolimus local concernant le visage (qui présente a priori des effets secondaires moindres que les Dc sur cette région corporelle) et privilégier les Dc, toujours en traitement proactif, sur les autres régions du corps durement et chroniquement touchées par l'eczéma atopique.

En 2009, on avait constaté qu'il y avait un intérêt à associer des Dc à du tacrolimus topique selon l'amélioration des scores de sévérité et de la qualité de vie induite par ce type d'association (44). Aussi, lorsque le traitement proactif par inhibiteur de la calcineurine est privilégié pour traiter un eczéma sévère du visage en période de rémission, on pourra lui associer un traitement d'attaque par Dc lors des périodes de poussées.

### ➤ **Conclusion**

Les inhibiteurs de la calcineurine topiques présentent l'avantage de ne pas avoir les effets secondaires locaux des Dc (atrophie cutanée, troubles pigmentaires, télangiectasies, vergetures,...), ce qui permet leur utilisation sur le visage et sur les plis cutanés. C'est pourquoi les inhibiteurs de la calcineurine topiques se présentent comme une alternative thérapeutique de premier ordre en cas d'échec au traitement par les Dc.

En pratique, ce traitement est mal toléré en traitement des poussées et est très peu prescrit dans ce cas.

La découverte du traitement proactif par tacrolimus topique ouvre d'autres possibilités d'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine topiques, surtout lorsqu'on sait que le coût ainsi que l'efficacité du traitement d'entretien sont plus favorables que ceux du traitement des poussées.

Ce traitement proactif fait même redécouvrir l'utilisation des Dc, comme le montrent les dernières études de comparaison des traitements d'entretien par Dc et tacrolimus topiques.

Cependant, il faut prendre en compte toutes les recommandations et précautions d'emploi attenantes à certains effets secondaires du traitement ou certaines données qui ne sont toujours pas connues ou validées (tolérance à long terme, évaluation du risque carcinologique).

### **X.1.1.3 Soins émollients cutanés**

On a constaté il y a moins de 10 ans le rôle prédisposant de l'altération de la barrière cutanée dans le développement de la DA. Le manque d'expression des gènes participant à la différenciation épidermique, dont celui de la filaggrine, empêche d'une part la formation d'une couche granuleuse aplatie qui formera la couche cornée, véritable rempart de l'organisme contre les allergènes, et d'autre part la constitution d'un facteur d'hydratation naturelle de la peau. Cliniquement, on observe une xérose cutanée plus ou moins sévère chez les patients atteints de DA.

Même s'il manque une étude de grande ampleur, randomisée à double aveugle pour la confirmer, l'étude américaine de Hanifin *et al.* concernant l'intérêt des émoullients dans la prévention primaire de la DA s'est révélée très concluante (35).

L'application d'émoullients en relais du traitement de référence par Dc semble aujourd'hui indispensable en raison des effets bénéfiques constatés mais peu étudiés. L'application d'émoullients porte différents objectifs :

- Apporter un film lipidique protecteur à l'épiderme altéré par ses lacunes d'origine génétique ;
- Epargner l'utilisation des Dc ;
- S'opposer à la perte en eau (perte insensible en eau transépidermique) ;
- Apporter un confort à la peau qui tiraille ;
- Permettre de limiter la colonisation bactérienne et la perméabilité aux allergènes.

On ne citera ici qu'une liste non exhaustive de crèmes et produits émoullients : crèmes émoullientes Exomega® d'A-DERMA, Topialyse® de SVR, Trixera® d'Avene, Lipikar® de La Roche Posay.

La composition d'un produit émoullient est primordiale, elle détermine sa puissance et donc la souplesse et le confort ressentis par le patient atteint de DA. Un produit émoullient (comme ceux des annexes 3 et 4) peut contenir des excipients occlusifs (corps hydrophobes qui s'opposent à l'évaporation

transépidermique – huiles végétales comme l'huile d'onagre ou l'huile de bourrache retrouvés dans les gammes Exomega® d'A-DERMA ou Topialyse® de SVR), des humectants (corps hydrophiles qui permettent de fixer l'eau, par leur pouvoir hygroscopique – glycérine par exemple dans la gamme Exomega® d'A-DERMA) et des émoullients (qui remplissent les espaces intercornéocytaires – collagène, kératine, élastine ou vitamine B3 par exemple dans la gamme Exomega® d'A-DERMA).

Très peu d'études ont confirmé que les émoullients possèdent un rôle important dans la prévention des poussées de dermatite atopique. Pourtant, une étude multicentrique et internationale, décrite dans le paragraphe 3.2.2. sur l'intérêt des plantes utilisée par voie topique dans l'amélioration de la DA, a démontré qu'une crème émoulliente pouvait avoir un impact direct sur l'amélioration de la qualité de vie, celle des scores de sévérité et l'amélioration de la DA elle-même de 95 % des patients inclus dans l'étude (62).

#### **X.1.1.4 Cures thermales**

Elles sont basées sur l'action thérapeutique de l'eau. Plusieurs mécanismes sont évoqués : apport d'oligo-éléments, diminution de l'effet stimulant des cellules de Langerhans sur les lymphocytes, propriétés anti-oxydantes, diminution de la dégranulation des polynucléaires basophiles cutanés et de la colonisation bactérienne par *Staphylococcus aureus*. Aucune étude n'a montré de résultats probants (5).

Cependant, sans tergiverser sur les inconvénients évidents de contacts prolongés avec l'eau qui apportent forcément un assèchement cutané pouvant être néfaste sur une barrière cutanée d'avance déjà altérée, les soins ont au moins des vertus éducatives et relaxantes qui participent forcément à l'amélioration psychologique et à l'augmentation des compétences du patient et/ou des parents du patient atteint de DA, comme peut le faire une équipe pluridisciplinaire d'une école d'atopie : démonstration d'application d'émollients, massages avec ou sans crèmes, temps passé sur soi,...

La plupart des stations thermales ont d'ailleurs développé des mesures éducatives avec la création de maisons de l'atopie ou écoles de l'eczéma atopique. Ces écoles permettent une éducation thérapeutique des patients et des échanges d'expériences entre spécialistes et proches des patients ou patients eux-mêmes (5).

### **X.1.2 Traitements externes et systémiques**

Cependant, certaines situations exigent parfois des traitements d'exception du fait de l'étendue, du retentissement sur l'individu atteint ou de la chronicité de la DA. Les traitements immunosuppresseurs systémiques ou les traitements externes comme la photothérapie sont donc des options pour certains cas sévères réfractaires aux traitements de référence. (48)

La colonisation bactérienne peut induire des poussées de DA et peut parfois justifier des traitements antibiotiques. Des recommandations diététiques ne doivent être dispensées que dans le cadre d'allergies alimentaires diagnostiquées de manière individuelle. Les poussées induites par le stress pourraient trouver remède dans la psychothérapie.

### **X.1.2.1 Photothérapie**

Une étude récente (2009) a confirmé que 74,4 % des patients atteints de DA légère à modérée voyaient une amélioration complète de leurs symptômes pendant l'été et seulement 9,3 % n'avaient pas de modification de la sévérité de leur DA (49).

C'est pour cette raison que la photothérapie a fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique de la DA il y a déjà 35 ans (12). Cependant, cette solution doit être réservée aux patients de plus de 10 ans. En pratique, on préfère débiter après l'adolescence en raison de la diminution du capital solaire chez les patients déjà traités.

La photothérapie utilise les rayons UV qui sont classés en différentes catégories :

- Les UVA, qui sont les plus proches du spectre visible, ayant des longueurs d'onde comprises entre 320 et 400 nm ;
- Les UVB, dont les longueurs d'onde se situent entre 290 et 320 nm ;
- Les UVC, dont les longueurs d'onde sont inférieures à 290 nm, sont les plus énergétiques mais aussi les plus destructeurs (filtrés en haute atmosphère donc absents de la lumière solaire reçue au sol), non utilisés en photothérapie (12).

Plusieurs formes de photothérapie existent actuellement, différenciées selon la longueur d'onde utilisée :

- Photothérapie UVB (290-320 nm) ;
- Photothérapie UVB à spectre étroit ou UVB TL01 (311 nm) ;
- Photothérapie UVA (320-400 nm) qui peut être réalisée seule ou conjointement à la prise de psoralènes per os (PUVAthérapie) ou en bains (balnéoPUVAthérapie) ;
- Photothérapie UVA1 ou UVA longs (340-400 nm) ;
- Photothérapie UVA-UVB (280-400 nm) (48).

La PUVAthérapie est la première méthode de photothérapie standardisée. Elle consiste à introduire dans le derme superficiel et l'épiderme une substance photosensible qui se transforme ensuite sous l'effet des rayons UV en un dérivé actif (peroxyde) qui provoque divers effets sur les cellules voisines (fibres de collagène et élastiques, parois des vaisseaux...). Cet agent photosensibilisant est le psoralène (8-méthoxy-psoralène dans la figure 11 ou 8-MOP : Meladinine®) et est utilisé per os. C'est une molécule très présente naturellement chez les rutacées et les apiacées. Le psoralène réagit chimiquement sous l'action des UV de longueur d'onde 365 nm, délivrés par des tubes fluorescents des cabines de PUVAthérapie ou des appareils de PUVAthérapie locale (48).

Alors que les UV sont généralement bien tolérés, la PUVAthérapie possède un grand nombre d'effets secondaires parmi lesquels on trouve les nausées, les maux de tête, la fatigue, les coups de soleil, prurit et pigmentation irrégulière de la peau en plus d'un risque accru de cancer de la peau donc la balance bénéfice/risque de ce traitement doit avoir bien été pesée. Cependant, on a prouvé que la PUVAthérapie promet une meilleure réponse à court et long terme qu'une dose moyenne d'UVA1 chez des patients atteints de DA sévère (49).

La balnéoPUVAthérapie consiste en la prise d'un bain de 20 minutes, dans lequel a été préalablement dilué du 8-MOP dans une eau à 37,5°C à 1 mg/mL. La peau est ensuite séchée et exposée aux UVA. Les doses d'UVA sont en général inférieures à celles utilisées en PUVAthérapie classique car le photosensibilisant se trouve à de plus fortes concentration au niveau de la peau. De plus, la balnéoPUVAthérapie réduit l'intolérance digestive et les troubles hépatiques liés à la prise de psoralènes per os, elle diminue la durée de photosensibilisation (de deux heures environ) et évite les complications oculaires. Aucune étude n'a été réalisée pour démontrer son efficacité dans le traitement de la DA de l'enfant mais plusieurs séries de cas ont apporté de bons résultats chez l'adulte, en association parfois avec des solutions très salées (mer morte) (48).

La PUVAthérapie est considérée parmi les méthodes de photothérapie comme la plus carcinogène, c'est pourquoi on préférera la balnéoPUVAthérapie de manière à limiter la durée de photosensibilisation et les risques oculaires (48).

La photothérapie n'est pas indiquée dans le traitement des stades aigus de la DA (sauf l'UVA1 qui est également efficace pour gérer les crises de DA), mais l'est davantage pour traiter les formes chroniques, pruriques et lichénifiées. Elle ne doit pas être prescrite à des patients qui ont déjà vu leurs symptômes s'empirer lors d'une exposition solaire (49).

En prenant en compte la tolérance individuelle de chaque patient, les UVB TL01 sont indiqués pour traiter des formes modérées de DA et sont actuellement préférés à la photothérapie UVB seuls (290-320 nm) parce qu'ils sont moins inducteurs d'érythèmes, tandis que les UVA1 à forte dose sont plutôt prescrits pour des formes plus sévères. Les UVA1 à dose moyenne apparaissent similaires aux UVB TL01 en termes d'efficacité (64). La photothérapie UVA-UVB se rapproche le plus possible des conditions d'exposition naturelle (5). C'est notamment pour cette raison que la photothérapie UVA-UVB faisait figure de référence de traitement. Cependant, des études récentes ont montré une supériorité de la photothérapie UVA1 par rapport aux UVA-UVB et de bons résultats des UVB TL01, même si aucune comparaison ne fut effectuée avec les UVA-UVB (48). Une récente étude a souligné qu'une quantité faible mais significative de patients atteints de psoriasis ou de DA ne tolèrent pas les UVB TL01 mais montrent une réponse excellente aux UVB classiques (290-320 nm) (49).

En résumé, en traitement des eczémas atopiques modérés de l'adulte comme de l'enfant de plus de 10 ans, on trouve une bonne efficacité en général des UVB TL01, de la photothérapie UVA-UVB, de la PUVAthérapie (à laquelle on préférera la balnéoPUVAthérapie), et un résultat intermédiaire des UVB seuls (48).

La PUVAthérapie n'est pas une thérapie de premier choix à cause du grand risque carcinogène et le fait que la plupart des patients atteints de DA sévère sont jeunes. Pour autant, il existe des possibilités de traitement de DA sévère par photothérapie, lorsqu'il s'agit d'une deuxième intention, nécessitant un suivi à long terme pour prévenir l'apparition de ses complications (48).

### **X.1.2.2 Antihistaminiques**

Le prurit est un des symptômes majeurs de la DA et possède un retentissement important sur la qualité de vie et de sommeil des patients atteints de DA. Le grattage provoqué par le prurit entraîne une altération plus grande de la barrière cutanée déjà fragile, favorisant les risques de surinfection et de lichenification (50).

Sans traiter les causes physiopathologiques de la DA mais simplement afin de réduire le prurit lié à l'affection et ses conséquences, les antihistaminiques H1 sont souvent prescrits chez les porteurs d'eczéma atopique.

Il existe deux grands types d'antihistaminiques H1 : les antihistaminiques H1 de première génération, sédatifs, et les antihistaminiques H1 de deuxième génération, peu sédatifs à dose usuelle car sans activité anticholinergique et passant mal la barrière hémato-encéphalique. Ils agissent par blocage des récepteurs H1 à la surface des mastocytes cutanés.

L'intérêt des anti-H1 sédatifs n'est pas démontré (les médicaments comme l'ATARAX® ou la POLARAMINE® sont plus utilisés pour aider à trouver le sommeil que pour calmer le prurit), celui de la cétirizine (anti H1 de deuxième génération) semble marginal aux doses préconisées et entravé par des effets secondaires à fortes doses. La seule étude correcte statistiquement est celle du groupe ETAC qui a porté sur un grand nombre de sujets pendant 18 mois, elle concluait qu'il n'y avait pas d'intérêt de la cétirizine au long cours sur l'évolution de la DA, sauf peut-être dans les formes sévères (50).

De plus, les effets secondaires des anti-H1 sédatifs sont nombreux, notamment au niveau cardiaque (tachycardie), ce qui rend impossible une prise au long cours (41).

La prescription systématique d'antihistaminiques H1 à court ou à long terme dans le soulagement du prurit de la DA n'est donc pas pleinement justifiée.

### **X.1.2.3 Immunosuppresseurs et immunomodulateurs**

Les traitements immunosuppresseurs systémiques sont réservés aux formes sévères et chroniques de la DA (64). Avant d'être adoptés, une courte hospitalisation est de rigueur avant d'évaluer objectivement la sévérité de la maladie (5).

En officine, il est important de connaître le type de médicaments prescrits, les recommandations en vigueur et d'avoir des notions sur le schéma thérapeutique possible pour traiter une DA sévère en impasse thérapeutique.

➤ **Les corticoïdes par voie orale (49)**

Les glucocorticoïdes sont utilisés par voie orale dans de nombreux pays européens pour le traitement de la DA.

Ils ont cependant un rapport bénéfice/risque largement défavorable dans le traitement de la DA.

Le traitement à court terme (jusqu'à une semaine) peut être une option pour traiter une poussée aiguë d'eczéma dans des cas exceptionnels d'eczéma atopique. Toutefois, ce type de traitement doit être limité strictement à des adultes atteints de DA sévère (SCORAD > 40)

L'utilisation de corticoïdes par voie orale à long terme n'est pas recommandée.

➤ **Ciclosporine A (49)**

La ciclosporine ou ciclosporine A (voir figure 8) est le chef de file d'une nouvelle génération de macrolides immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la calcineurine, utilisée aussi bien dans l'immunosuppression pour la transplantation que dans les troubles cutanés inflammatoires sévères.

Son mécanisme d'action est très proche de celui du tacrolimus, sauf que le récepteur intracellulaire est la cyclophiline. Le complexe ciclosporine-cyclophiline inhibe l'activité de la calcineurine, ce qui bloque l'activation d'un facteur de transcription de plusieurs gènes de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-3, IL-4, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ,...). La stimulation des LT est ainsi bloquée.

Cette molécule a obtenu l'AMM dans le « traitement de deuxième intention des DA sévères de l'adulte, en cas d'échec, contre-indication ou intolérance aux traitements classiques (photochimiothérapie – autre nom de PUVAthérapie) » et n'a pas d'AMM chez l'enfant dans cette indication. Elle est réservée à une prescription initiale hospitalière tous les six mois (53).

Deux spécialités existent avec cette AMM : NEORAL® et SANDIMMUN®, sous forme de capsules molles (10, 25, 50, 100 mg) ou de flacon en solution buvable de 50 mL (100 mg/mL) (41).

Suffisamment de RCT (Essais randomisés, contrôlés et à double aveugle) indiquent l'efficacité de la ciclosporine dans la DA contre placebo. La ciclosporine peut ainsi être utilisée dans des cas sévères et chroniques de DA chez l'adulte (AMM).

La durée thérapeutique est guidée par l'efficacité clinique et la tolérance au médicament. Des thérapies à court et long terme peuvent être utiles dans la DA.

On recommande une dose initiale quotidienne de 2,5 à 3,5 mg/kg/jour pouvant aller jusqu'à 5 mg/kg/jour en deux prises. Une réduction de dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour toutes les deux semaines est recommandée, en respectant le maintien de l'efficacité clinique.

Les effets secondaires de la ciclosporine vont à l'encontre de la prescription d'un traitement au long cours de la DA par ciclosporine (dommages rénaux structuraux et organiques), c'est pourquoi l'arrêt de la thérapie doit être tenté après deux ans de thérapie. Cependant, dans certaines situations sévères, il est conseillé de prescrire un traitement à long terme utilisant la dose la plus faible ayant entraîné une efficacité clinique.

La ciclosporine peut être utilisée « hors AMM » chez des enfants ou adolescents vivant leur maladie de manière très sévère ou réfractaires aux traitements classiques. Dès lors, un suivi détaillé du patient, particulièrement des constantes rénales, est conseillé.

La combinaison thérapeutique entre ciclosporine et photothérapie n'est pas recommandée, du fait de l'augmentation du risque de tumeurs cutanée malignes.

➤ **Azathioprine**

C'est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques (dérivé nitro-imidazolé de la mercaptopurine) qui agit principalement sur les lymphocytes T (41).

Cette molécule n'a pas obtenu l'AMM dans le traitement de deuxième intention de la DA. Elle est commercialisée sous le nom d'IMUREL® et est génériquée sous son nom de molécule (Dénomination Commune Internationale DCI). Elle se présente sous forme de comprimés à 25 et 50 mg ou de solution injectable (41).

Elle est utilisée depuis de nombreuses années en Grande Bretagne et aux Etats Unis dans le traitement de la DA d'adultes. Le résumé des données basées sur les études concernant l'azathioprine montre que cette molécule est efficace dans le traitement de l'eczéma atopique sévère (49).

L'azathioprine peut être utilisé « hors AMM » dans les cas adultes où la ciclosporine est soit inefficace, soit contre-indiquée. Il n'y a pas de données concernant le traitement d'enfants ou d'adolescents (49).

Il est nécessaire d'analyser l'activité de la thiopurine méthyltransférase (TPMT) avant de débiter un traitement par azathioprine afin de réduire le risque de toxicité pour la moelle épinière par une adaptation de son dosage. La dose suggérée est d'environ 1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour (49).

➤ **Mycophénolate Mofétil (MMF)**

Le MMF est la prodrogue de l'acide mycophénolique (MPA), un médicament autrefois utilisé pour traiter le psoriasis dans les années 1970 jusqu'à ce que ses effets secondaires et la menace de carcinogénèse le concernant mènent à son abandon. Le MMF est un immunosuppresseur inhibant la prolifération des lymphocytes B et T : c'est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase (53). Dans la figure 13, on compare les structures du MMF et du MPA, le MMF étant le 2-mopholino-ethyl-ester-prodrogue du MPA (51).

Cette molécule existe sous le nom commercial de CELLCEPT® et est génériquée sous son nom de molécule (DCI) Le CELLCEPT® n'a pas d'AMM dans le traitement de la DA. Il existe sous forme de gélules à 250 mg, de comprimés-baguettes à 500 mg, de poudre pour suspension buvable à 1 g/5 mL et de solution injectable (41).

Des rapports de cas positifs et des données d'essais cliniques non contrôlés indiquent que le MMF peut être efficace dans le traitement de deuxième intention de la DA de l'adulte. On peut l'utiliser à des doses allant jusqu'à 2g par jour si la ciclosporine est inefficace ou non indiquée (49).

➤ **Méthotrexate (MTX) (49)**

Le MTX est un analogue de l'acide folique (), agissant comme faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate-réductase et bloquant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (41).

L'IMETH® 10 mg, une des formes de commercialisation du MTX, n'a pas d'AMM dans le traitement de la DA. Son AMM concerne notamment le « traitement des formes sévères de psoriasis vulgaris et de l'arthrite psoriasique sévère »

Il n'y a que très peu de données publiées sur le rôle du MTX dans son utilisation dans le traitement de la DA. Certains cliniciens l'utilisent pourtant depuis des années avec succès.

Le MTX peut être utilisé « hors AMM » dans le traitement de DA d'adultes si la ciclosporine est inefficace ou non indiquée. Il n'y a pas de données concernant son utilisation chez les enfants et les adolescents.

➤ **Interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) (49)**

Certains interférons peuvent interagir avec le système immunitaire altéré de patients atteints de DA. L'IFN- $\gamma$  est une cytokine produite par la voie Th1 qui a démontré son pouvoir antagoniste envers les réponses immunes Th2 in vitro. Si on considère qu'un des désordres immunitaires de l'eczéma atopique vient d'une trop forte présence de la voie Th2 (ce qui ne s'avère plus très juste), il peut être intéressant d'utiliser des IFN- $\gamma$  dans le traitement de la DA.

L'IFN- $\gamma$ , selon les données d'essais cliniques contrôlés, semble être modérément efficace chez des patients adultes atteints de DA sévère.

De plus, de nombreux effets indésirables sont induits par les IFN- $\gamma$  incluant des maux de tête (60 %), des courbatures (32 %) et de la fièvre (39 %), qui tous étaient plus fréquents en comparaison avec le traitement par placebo.

Ce grand taux d'effets indésirables ainsi que les coûts de traitement élevés limitent considérablement l'utilisation potentielle des IFN- $\gamma$  dans les maladies chroniques telles que la DA.

En conclusion, les IFN- $\gamma$  ne doivent pas être recommandés dans le traitement de la DA.

#### Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Elles ont un effet immunomodulateur non spécifique, impliquant immunité humorale et cellulaire. Les publications rapportent surtout des séries ouvertes et avec des effectifs faibles. Il s'agit d'un traitement lourd (coût et hospitalisation obligatoire) et le traitement n'a pas d'AMM dans cette indication, restant aujourd'hui un traitement d'exception (5).

#### ➤ **Alitretinoïne (ALI) (49)**

L'alitretinoïne est un rétinoïde (acide 9-cis-rétinoïque, voir ci-dessous) délivrant des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs.

L'alitretinoïne (ALI) par voie orale est indiqué dans plusieurs pays européens dans la prise en charge de l'eczéma chronique sévère des mains. Certains patients ayant une DA ont une atteinte palmaire associée à une atteinte du reste du tégument, ce qui a entraîné des essais de traitement de DA sévères par ALI.

ALI est tératogène, ce qui induit un contrôle strict chez les femmes en âge de procréer. Les maux de tête sont l'effet secondaire clinique le plus fréquent d'ALI, particulièrement pendant les deux premières semaines de traitement. Une élévation des lipides sériques et de la TSH peuvent aussi se produire.

L'ALI semble constituer une alternative thérapeutique bien tolérée pour le traitement des DA sévères de l'adulte en situation d'impasse thérapeutique.

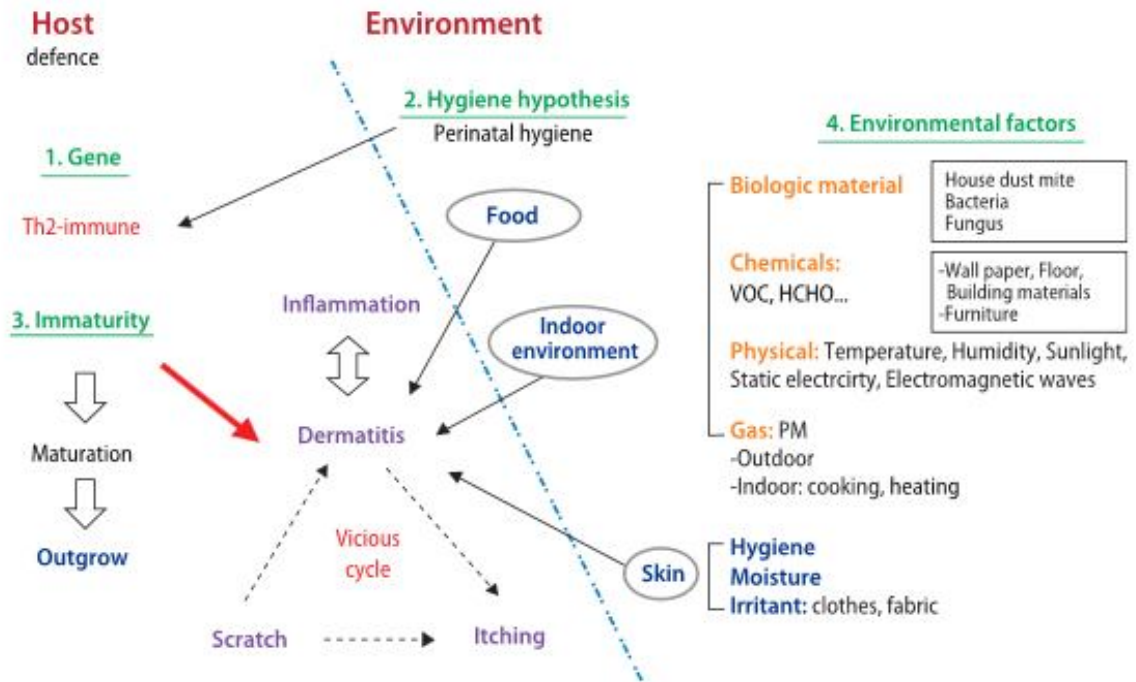
Des agents biologiques comme omalizumab pourront être bientôt envisagés dans le traitement de DA sévères réfractaires à des traitements topiques et systémiques

*Il existe donc un grand nombre de traitements de deuxième intention mais ils sont rarement dénués d'effets secondaires lourds, ce qui incite à la prudence avant d'orienter des DA même sévères vers ce type d'options. Pour autant, la qualité de vie du patient est ici d'autant plus en jeu que la DA est sévère et réfractaire à tout type de traitement de première intention, impliquant un retentissement parfois à la hauteur d'effets secondaires de l'ordre de ce type d'alternatives. Il faut donc considérer le rapport bénéfice/risque et traiter les patients au cas par cas*

### **X.1.3 Prévention**

L'atopie est un problème émergent de santé publique dans les pays riches en raison du nombre de patients touchés et de la chronicité des symptômes qui gonflent les coûts de santé liés à la DA et à l'asthme. Il est donc primordial de développer des stratégies de prévention pour les individus à risque (prévention primaire) et les individus tout juste touchés par l'atopie (prévention secondaire) (1).

L'épidémiologie de la DA nous a renseignés sur l'augmentation certaine de l'incidence de la DA et des maladies atopiques en général. Les facteurs génétiques à l'origine de cette augmentation font l'objet d'études dans le but d'arriver à une nouvelle stratégie de prévention. Cependant, une telle augmentation de la prévalence de la DA (multipliée par au moins 3 en plus de 30 ans) ne peut pas s'expliquer par des facteurs purement génétiques donc on s'est jusqu'à présent beaucoup plus intéressés au rôle des facteurs environnementaux. La prévention primaire repose notamment sur le contrôle de l'environnement (4). La figure 3 documente bien les différentes origines de l'augmentation de l'incidence de la DA et renseigne donc sur les différents facteurs sur lesquels on peut intervenir pour déjouer l'évolution de la maladie.



**Figure 3** : La pathogénie multifactorielle de la dermatite atopique (DA). Les mécanismes du développement de la DA impliquent des interactions complexes entre des gènes de susceptibilité, l'hygiène excessive des pays riches, l'immaturité et l'anormalité de la barrière cutanée, et les facteurs environnementaux (23).

Scratching : grattage ; Itching : Démangeaisons ; Food : Nourriture ; Indoor environment : Environnement intérieur ; Skin : Peau ; Moisture : Hydratation, Nutrition

### **X.1.3.1 Prévention primaire**

La prévention primaire concerne les enfants à risque avant toute manifestation clinique de DA ainsi que la femme gestante et allaitante étant atteinte de DA ou ayant un parent proche atteint de DA.

#### **X.1.3.1.1 Régime alimentaire de la femme gestante**

De nombreux arguments ont montré qu'il existe une sensibilisation allergénique *in utero*. On connaît aussi le rôle de la muqueuse intestinale du nourrisson comme porte d'entrée pour les allergènes participant à la phase de sensibilisation de la DA. Le régime alimentaire chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement a donc été abordé par Zeiger en 2000 mais les effets bénéfiques d'un régime sans oeuf, lait de vache et poisson (pourtant bénéfique pour ses acides gras  $\omega$ -3 chez la femme enceinte et allaitante), qui aurait permis de diminuer le risque de développement de DA chez le nourrisson, n'ont pas été confirmés par cette étude (52). De même, les recommandations chez la femme enceinte et allaitante concernant l'arrêt de consommation de cacahuètes et de fruits à coque, en regard de l'allergie aux arachides constatée en hausse et potentiellement mortelle chez l'enfant, ont été invalidées par l'étude de 2003 d'une équipe britannique menée par Lack. Cette étude a suivi une population de 13971 enfants à Londres en innocentant toute cause maternelle (4). Plus généralement, les recommandations actuelles conseillent de s'abstenir de toute manipulation diététique chez la femme gestante (4).

### **X.1.3.1.2 Influence du gène filaggrine et théorie hygiéniste**

Si l'on considère les données épidémiologiques actuelles sur l'ensemble des manifestations cliniques de l'atopie, la prévention primaire devrait concerner environ un tiers des nouveau-nés dans les pays « riches ». Cependant, les critères prédictifs cliniques et anamnestiques sont insuffisants : d'une part, dans la population européenne, s'il n'existe aucun antécédent familial, le risque individuel de développer une maladie atopique est évalué à 10 % ; d'autre part, un nombre significatif d'enfants nés dans un groupe à risque ne deviennent pas atopiques. Une amélioration du dépistage des sujets à risque est donc nécessaire, ce qui devrait sans doute être possible pour la DA à l'aide de la recherche des mutations génétiques communes de la filaggrine (1). Plusieurs études (18; 19) ont ainsi démontré l'importance de la prise en compte du génotype FLG, notamment sur le rôle de l'exposition aux allergènes de l'environnement dans la survenue d'une DA. En effet, alors qu'en 2007 une revue systématique des études concernant l'exposition aux animaux de compagnie n'avait pas permis de mettre en évidence un risque particulier pour la survenue d'une DA (18), une étude effectuée sur des nourrissons dans leur première année de vie (cohorte atopique au Danemark et non sélectionnée au Royaume Uni) a confirmé en 2008 que les mutations FLG augmentaient le risque de DA et affirmé que l'exposition précoce des nourrissons porteurs de ces mutations aux chats conférait un risque accru de DA tandis qu'elle n'avait aucun effet chez les nourrissons non porteurs de mutations (19). Si cette étude montrait un rôle favorisant de l'exposition précoce aux chats dans la survenue d'une DA, à l'inverse, l'exposition aux chiens ne modifiait pas le risque de DA, que les nourrissons soient porteurs ou non de la mutation (19).

Une vaste enquête allemande de 2010 a répertorié 17000 enfants de 0 à 17 ans exposés aux chiens. La prévalence de la DA dans ce groupe d'enfants atteignait 13,2 %, soit moins que la prévalence générale pour cette catégorie d'âge, ce qui permet de s'interroger sur le rôle de la possession d'un chien sur la protection contre la DA. Ce serait, selon l'étude, l'augmentation de la concentration en endotoxines dans la poussière d'une maison habitée par un chien qui se poserait comme facteur prédisposant (20). Une autre étude de 2011 montrait, quant à elle, dans des familles à risque atopique, qu'un enfant sans chien au domicile pendant sa première année mais ayant des *prick-tests* positifs aux allergènes canins voit son risque de développer une DA multiplié par 4 à l'âge de 4 ans ; d'autre part, chez des patients sensibilisés aux allergènes de chat et vivant avec cet animal, le risque de DA est multiplié par 13 (22).

Ces dernières études remettent au goût du jour la question de la théorie hygiéniste. La théorie hygiéniste était née de la constatation d'une prévalence plus élevée de la DA dans les pays favorisés par rapport aux pays en voie de développement et dans les villes par rapport aux campagnes. Il avait été mis en évidence que cette prévalence élevée de DA était parallèle à l'accroissement de la fréquence des maladies auto-immunes. Suivant ces idées, il pouvait y avoir une relation inverse entre la disparition de parasitoses comme celles de type helminthiase et plus généralement la disparition de certaines maladies infectieuses dans les pays les plus développés, et l'augmentation des maladies immunitaires comme la DA et l'atopie en général. Les campagnes de vaccination, l'utilisation large des antibiotiques et une meilleure hygiène ont effectivement participé fortement à la diminution de l'incidence de la

tuberculose et d'autres infections graves (4). Plusieurs études ont confirmé cette relation entre croissance de la DA et disparition des infections. Dans une étude équatorienne publiée en 2010 (23), les auteurs ont comparé la prévalence des signes de DA et des *prick-tests* positifs à un panel d'aéroallergènes dans une population de 1831 enfants vivant dans un district où l'ensemble de la population est systématiquement traitée par ivermectine (prévention des onchocercoses) à 2070 enfants vivant dans une région en bénéficiant pas de ce traitement de masse. Les résultats sont très significatifs avec deux fois plus d'enfants ayant des *prick-tests* positifs et une fréquence significativement plus élevée des signes de DA dans le groupe ivermectine. Les auteurs concluaient que la réduction des parasitoses intestinales dans le groupe ivermectine était un élément déterminant dans le développement de la DA (n'ayant pas trouvé de différence significative de prévalence entre les deux groupes concernant les rhinites allergiques et l'asthme), « tout à fait concordant avec la théorie hygiéniste » (24).

Pour appuyer cette hypothèse hygiéniste, il a également été démontré qu'un séjour précoce en crèche diminuait l'incidence de la DA chez les futurs enfants et adultes, ainsi que le fait qu'au sein des familles, la fréquence des maladies atopiques et de maladies auto-immunes est plus élevée chez l'aîné, qui a moins d'occasions que ses frères et soeurs cadets d'être exposé aux infections fréquentes de l'enfance (25).

Il existe une nouvelle théorie selon laquelle la prévalence des maladies allergiques augmenterait avec la diminution de la biodiversité environnementale, ce qui affine un peu la théorie hygiéniste (16). En accord avec cette théorie selon laquelle une diminution de la biodiversité bactérienne cutanée ou digestive augmente le risque de DA, on espère pouvoir inverser le cours naturel des maladies atopiques en induisant chez les sujets à risque une réponse inflammatoire de type anti-infectieuse par activation de l'immunité innée – immunité innée disparaissant notamment par fragilisation de la barrière digestive lors de l'ingestion d'une alimentation stérile et par destruction de la flore saprophyte lors de l'ingestion d'antibiotiques ou d'antiseptiques. C'est en faveur de cette hypothèse que de nombreuses études ont essayé de montrer le rôle préventif des probiotiques chez des enfants à risque ou des enfants déjà porteurs de DA (Voir chapitre 3.1) (14). Mis en lumière en 2001 par un essai randomisé chez des femmes enceintes et des nourrissons dans leurs premiers mois de vie, les probiotiques se sont montrés plus ou moins convaincants en fonction des études qui leur ont été consacrés (12). Les dernières études ont démontré leur rôle significatif et incontesté dans la prévention primaire de la DA (24).

En ce qui concerne l'exposition aux antibiotiques et son impact sur le développement de la DA, une étude britannique menée par Mac Keever sur l'importance de l'exposition prénatale sur le développement de maladies allergiques, avait mis en évidence en 2002 que la prise d'antibiotiques pendant la grossesse pouvait accroître de 68 % le risque d'asthme, de 56 % le risque de rhinite allergique et de 17 % le risque d'eczéma, avec un effet dose-dépendant.

Cette étude rétrospective avait touché 25000 enfants nés entre 1988 et 1999 (4). Plus récemment, une cohorte prospective de 773 enfants nés en Belgique, avec recueil d'informations par questionnaire standardisé et mesures des IgE spécifiques à l'âge de 1 an et 4 ans, a été observée pour évaluer l'exposition aux antibiotiques, en période anténatale, durant l'allaitement et durant la petite enfance. Alors que l'exposition anténatale augmenterait le risque de DA, l'exposition durant la première année aurait un effet protecteur contre la DA, protégerait des épisodes de wheezing et du développement d'une sensibilisation IgE-médiée au cours de la petite enfance. Ces résultats appuient les nombreux travaux qui évoquent un rôle aux flores cutanée et digestive de facteur favorisant les manifestations atopiques.

#### **10.1.3.1.3 Impact des méthodes de prévention primaire appliquées au nourrisson à risque**

##### **➤ Allaitement maternel**

Concernant l'allaitement maternel, si la plupart des études s'accordaient à trouver un effet préventif de l'allaitement maternel effectué au moins 3 à 4 mois, par rapport au lait 1er âge, sur l'apparition de la DA, les dernières études publiées à ce sujet semblent montrer l'absence d'influence de l'allaitement sur la survenue de la DA (25). En effet, Gahagan en 2007 (27) puis Kramer *et al.* (28) en 2008 ont montré que l'allaitement maternel n'avait pas d'effet protecteur sur la survenue de l'atopie (l'asthme, les maladies allergiques) dans la population générale. De même, une étude publiée récemment (2011) portant sur 51119 enfants (population générale sans risques étudiés) de 8 à 12 ans, inclus dans la

seconde partie de l'étude ISAAC, et divisés en trois groupes (pas d'allaitement maternel, allaitement de moins de 6 mois et allaitement prolongé), montrait l'absence d'influence de l'allaitement sur l'apparition de DA (29). Les résultats de cette étude effectuée dans une population non sélectionnée pourraient peut-être s'expliquer par le fait qu'il n'y a pas d'effet préventif de l'allaitement sur l'apparition d'une DA en l'absence d'antécédents familiaux d'atopie (26). Mais une étude publiée en 2009 par Yang *et al.* N'établissait pas d'effet protecteur de l'allaitement maternel réalisé pendant trois mois sur des enfants ayant une histoire familiale d'atopie (30). Cependant, même si l'allaitement ne protège pas de l'apparition de la DA, toutes les grandes instances comme l'OMS (Organisation mondiale de la santé), ou la HAS (Haute Autorité de Santé) en France en mai 2002, préconisent un allaitement maternel prolongé, d'une durée d'au moins six mois. Cela s'appuie sur son rôle préventif sur l'apparition de maladies infectieuses (intestinales, respiratoires,...) et son rôle bénéfique sur le développement de l'enfant (31).

➤ **Moment de la diversification alimentaire**

La diversification alimentaire précoce pourrait être un facteur favorisant de DA. Fergusson et Horwood ont mis en évidence, dans leur publication de 1994 (32), une augmentation de la prévalence de la DA en corrélation avec le nombre d'aliments solides donnés avant l'âge de 4 mois. L'incidence de l'eczéma à l'âge de 2 ans passait ainsi de 13,7 % (absence de diversification précoce avant 4 mois) à 17 % (un à trois aliments solides introduits avant 4 mois) et à 21,5 % (plus de quatre aliments solides avant 4 mois), soit une différence de fréquence

significative. Cette étude a été notamment confirmée en 2008 par Zutavern *et al.* (33) qui montraient un eczéma plus fréquent chez les enfants ayant reçu une alimentation diversifiée au cours des quatre premiers mois de vie (12). Les recommandations actuelles sont donc de diversifier prudemment et seulement après 6 mois, que ce soit pour les enfants « normaux » ou à risque (antécédent de maladies atopiques pour un des deux parents de l'enfant) (4). Cependant, un récent rapport d'experts de l'EFSA (the European Food Safety Authority) concluait que, pour les nourrissons de l'Union Européenne, des aliments solides pourraient être introduits sans effets sur la santé de l'enfant en complément d'un allaitement maternel entre le 4e et le 6e mois (54). Il faut bien sûr adapter l'âge de début de diversification au poids du nourrisson (si un nourrisson de 5 mois a le poids d'un nourrisson de 3 mois, on attendra au moins un mois supplémentaire avant de diversifier). D'autres études montrent l'intérêt que peut avoir la diversification alimentaire assez précoce sur la diminution du risque de DA, comme l'étude de 2009 effectuée sur une cohorte de 4129 enfants où l'introduction précoce de poisson avant l'âge de 9 mois (entre 7 et 9 mois) était favorable à la diminution du risque de DA (34).

➤ **Choix du lait maternisé lorsque l'allaitement maternel est partiel ou impossible**

Lorsque l'allaitement maternel n'est pas envisageable chez une maman d'un nourrisson à grand risque atopique ou ne peut être que partiel, l'utilisation d'un hydrolysate de protéine est préférable en termes de prévention de l'allergie à une formule à base de lait de vache. De même, l'effet préventif sur la DA d'un

hydrolysate de caséine (ou hydrolysate poussé) est supérieur à celui d'un hydrolysate partiel, lui-même supérieur à une formule à base de lait de vache (26). Les laits maternisés « hypoallergéniques » à base d'hydrolysats partiels de protéines de lait de vache relèvent plus d'un effet marketing des producteurs de lait maternisé que d'un véritable effet préventif primaire chez les nourrissons à risque. Les hydrolysats complets de caséine (comme Pregestimil ou Nutramigen, même partiellement remboursés, sont coûteux, souvent peu appréciés des nourrissons, et ont montré des effets très modestes sur la diminution de la prévalence de la DA, quand ils ont fait l'objet d'une comparaison avec des laits maternisés (1). Pour autant, en l'absence d'allaitement ou en cas d'allaitement mixte, on pourra conseiller un hydrolysate poussé chez les enfants les plus à risques, en association ou non avec un allaitement maternel pendant les 3 à 4 premiers mois du nourrisson (26).

Les études sur les laits de soja ne sont pas convaincantes (1) ; on parle ainsi beaucoup des effets inconnus des phytoestrogènes du soja chez le nourrisson, même si les protéines de soja sont moins susceptibles de provoquer des allergies alimentaires que les protéines de lait de vache. Les effets possibles des phytoestrogènes sur le système de reproduction des enfants et les études prospectives randomisées ne montrant pas d'effet préventif du soja sur l'allergie alimentaire ou la DA rendent la recommandation du lait de soja en méthode de prévention primaire de la DA impossible (26).

Il n'y a pas d'études sur l'influence des laits de riz sur les nourrissons à risque en termes de prévention du risque de DA. Il semble cependant que ce type de lait maternisé soit un effet de mode.

➤ **Utilisation d'émollients en prévention primaire chez le nourrisson**

Une équipe américaine a étudié les effets de l'application d'émollients sur des nourrissons ayant un grand risque de développer une DA mais n'ayant jamais eu de poussées de DA afin de limiter la survenue de cette affection chez eux. Cette étude, entrant directement dans le cadre de la prévention primaire de l'affection, a concerné 22 nouveau-nés pendant une période commençant entre le premier et le septième jour de leur vie et se terminant à leurs deux ans. Les femmes encore enceintes, pour être recrutées, devaient être issue d'une famille ayant un risque élevé d'avoir un enfant porteur de DA, c'est-à-dire avoir un parent ou un frère ou une soeur qui, récemment ou précédemment, ont présenté les critères de DA selon ceux définis par les études ISAAC (International Study of Allergies and Asthma in Children). De plus, un de leurs parents ou frères ou soeurs devaient avoir eu soit des rhinites ou conjonctivites allergiques, soit de l'asthme, selon les critères définis par les études ISAAC. Les études précédemment effectuées sur des enfants avec ce niveau de risque de développer une DA avaient révélé un risque de 30 à 50 % de développer la DA avant l'âge de 2 ans. La crème émolliente utilisée était la crème Cetaphil® (Galderma Laboratories), une crème huile dans eau, à base d'hydrocarbures. Les familles avaient reçu pour instructions l'utilisation de la crème émolliente au moins une

fois par jour sur toute la surface du corps, à l'exclusion du périnée et du crâne, et au plus dans les 3 minutes qui suivaient le bain ; les familles devaient éviter l'exposition des enfants au savon durant le bain ainsi que l'utilisation de nettoyants avec du parfum. Les vérifications des 22 enfants jusqu'à l'âge de 2 ans (à 1, 6, 12 et 24 mois), effectuées selon les critères d'Hanifin et Rajka, ont montré que, sur les 20 enfants qui sont restés dans l'étude, 3 ont développé une DA. C'est-à-dire que 85 % des enfants n'ont pas développé de DA dans ces conditions optimales d'émollience durant 24 mois. Ce qui tend à prouver, malgré le manque évident de groupe de contrôle et la faible puissance dans cette étude pilote, que l'application d'émollients donne de grands espoirs sur la prévention primaire du risque de développement de la DA (35).

➤ **Eviction des allergènes**

Les études épidémiologiques concernant la responsabilité d'une exposition précoce des nourrissons ou enfants aux allergènes domestiques en général, ont donné des résultats contradictoires et aussi complexes que les facteurs à analyser. Les études sur les effets de mesures d'éviction des acariens dans la literie du nourrisson ne montre pas d'effet significatif cutané dans la prévention de la DA à l'âge de trois ans, même lorsque les mesures d'éviction s'étaient montrées efficaces (36). De plus, selon les études effectuées sur des adultes déjà sensibilisés aux acariens, l'éviction des acariens ne montre pas de diminution du SCORAD mais plutôt une diminution du prurit, ce qui laisse supposer que les allergènes domestiques ont davantage un effet irritant qu'un effet sensibilisant.

### **X.1.3.2 Prévention secondaire**

En pratique, le dermatologue intervient rarement dans la prévention primaire, sauf lorsqu'un des parents bénéficie d'un suivi. Il est par contre en première ligne pour mettre en place la prévention secondaire chez des nourrissons atteints de DA. La prévention secondaire se définit comme toutes les méthodes hors traitement permettant de prévenir l'exacerbation d'une DA (moins de poussées et maintien des périodes de rémission) et d'éviter les manifestations allergiques (respiratoires, digestives,...) plus ou moins liées au caractère atopique de la DA (1).

Le rôle de la supplémentation des nourrissons par la vitamine D pour la croissance et les défenses immunitaires n'est plus à démontrer. Son rôle dans la DA pose cependant toujours question. Une étude, monocentrique et prospective, a tenté de corréler la sévérité de la DA à la concentration plasmatique de vitamine D (44). Elle a concerné 37 enfants atteints de DA légère (SCORAD < 25), modérée (SCORAD = 25-50) et sévère (SCORAD > 50) âgés de 8 mois à 12 ans, régulièrement supplémentés par de la vitamine D pendant 6 mois. La mesure du taux plasmatique de vitamine D et des IgE sériques antistaphylocoques et anti*Malassezia furfur* a été réalisée une fois. La concentration plasmatique en vitamine D était inversement corrélée au SCORAD de manière significative. La présence d'IgE antistaphylocoques était plus fréquente dans le groupe DA sévère. Les auteurs ont suggéré que la vitamine D, par sa participation à la synthèse de peptides antimicrobiens et la régulation qu'elle exerce sur le système immunitaire, pourrait expliquer ces

résultats (37). Cette étude, dont la taille de cohorte était faible et dont l'apport quantitatif en vitamine D n'était pas communiqué, paraît assez limitée en termes de prise en compte des résultats (37). Elle permet d'évoquer la vraisemblable utilité d'un apport régulier de vitamine D après la petite enfance, en particulier chez les enfants atteints de DA.

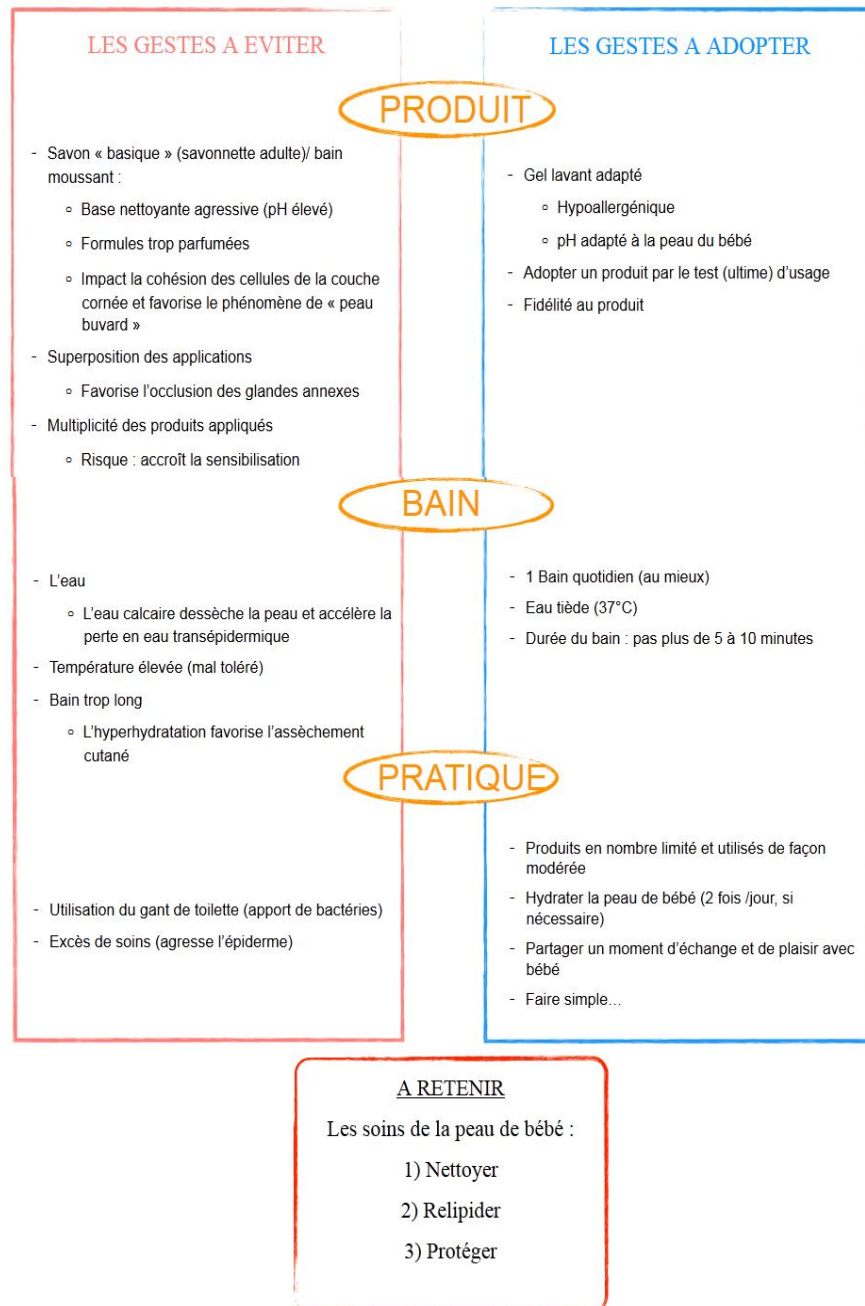
En cas d'apparition d'une DA avant diversification alimentaire, la recherche d'une allergie alimentaire doit être faite, quelle que soit l'alimentation de l'enfant (lait 1er âge, hydrolysé ou allaitement). En effet, la méconnaissance d'une allergie alimentaire chez l'enfant favorise l'apparition d'allergies multiples difficiles à prendre en charge (26).

Concernant la vaccination, les recommandations de la conférence de consensus sur la DA de 2005 sont très claires. « Il n'y a pas de preuve scientifique dans la littérature affirmant le rôle des vaccins dans le déclenchement ou l'exacerbation de la DA. En cas d'allergie à l'œuf associée, seules les vaccinations contre la grippe et la fièvre jaune, réalisées sur des milieux de culture sur œufs embryonnés, nécessitent un avis spécialisé. Il est seulement parfois prudent de retarder une vaccination au cours de fortes poussées » (4).

La partie la plus importante de la prévention secondaire passe par les conseils prodigués par les professionnels de santé à la famille du patient ou au patient lui-même. Ces professionnels de santé doivent être à même de pouvoir expliquer simplement les gestes à éviter et les gestes à adopter chez l'enfant ou même l'adulte atopique. Le site internet « L'eczéma de votre enfant » (46) est

un site interactif très adapté pour les patients enfants comme adultes mais aussi pour les parents qui doivent s'impliquer totalement pour limiter le retentissement de l'affection sur la qualité de vie de la famille ; ce site peut être proposé et conseillé en consultation illimitée jusqu'à adoption des principes, conseils et connaissances proposées par l'équipe de soin de l'école de l'atopie de Nantes. Les conseils peuvent être adaptés à :

- L'hygiène des peaux atopiques (55) : Les conseils du site « L'eczéma de votre enfant », reportés dans la figure 4, peuvent être adaptés à tout malade atteint de DA.



**Figure 4** : Les gestes à éviter et à adopter pour soigner les peaux atopiques (46).

On peut ajouter à ces bons conseils de se couper les ongles courts, afin de réduire les lésions de grattage et les risques de surinfection, de sécher délicatement la peau en tamponnant avec une serviette en coton de façon à éviter les frottements de la serviette sur la peau qui induiraient des irritations.

Les bases lavantes douces à utiliser sont des pains surgras sans savon, des syndets\*, des gels moussants sans savon, des huiles de bain sans savon, de préférence sans ajout de parfums.

Les crèmes émoullientes sont à utiliser en général deux fois par jour mais également à chaque fois que la peau a un contact avec de l'eau si possible. Un bain en piscine nécessitera un rinçage prolongé pour éliminer les traces de chlore qui sont d'autant plus irritantes pour une peau atopique, suivi d'une application de crème émoulliente.

- L'habillement des patients atopiques (55) :

Pour ne pas exposer les zones irritées, il faut plutôt choisir des chemises à manches longues et des pantalons. Le coton sera préféré aux matières synthétiques et à la laine qui sont souvent une cause de démangeaisons. Il faut éviter de trop couvrir l'enfant, la chaleur favorisant le prurit et les excoriations, et penser à changer sous-vêtements, pyjamas et/ou chemises de nuit tous les jours dans la mesure du possible. On évitera également le port de bijoux fantaisie en métaux comme le chrome ou le nickel chez les personnes atteintes de DA car elles sont plus susceptibles que des personnes « normales » de déclencher un eczéma de contact.

- L'environnement des patients atopiques (55) :

Au printemps et au début de l'été pendant la période de pollinisation, il faut penser à éviter les activités extérieures prolongées, fermer les fenêtres les jours secs et chauds, et ouvrir les fenêtres pour aérer les pièces de la maison la nuit, tôt le matin ou les jours de pluie.

Après une exposition à risque comme lors d'une tonte de pelouse ou une sortie dehors en pleine période de pollinisation, l'individu atopique doit penser à se doucher et mettre à laver les vêtements portés.

En cas d'activité sportive, il faut prévoir des vêtements de rechange de façon à ne pas passer le reste de la journée avec des vêtements humides. Chez l'enfant, si la transpiration déclenche des poussées, il faudra qu'il adapte progressivement ses efforts lorsqu'il exerce des activités sportives.

Chez l'enfant, certaines activités scolaires ou extrascolaires nécessitent l'utilisation de colle, de peinture, d'argile, d'aliments, de bois ou de métal qui peuvent chez lui provoquer des poussées d'eczéma ; il faut penser à expliquer clairement à l'enfant ce qu'il peut faire et ne peut pas faire.

Dans l'habitation mais surtout dans la chambre de l'individu atteint de DA, on choisira des draps en coton, des couvertures, des couettes, des rideaux lavables ; on évitera la moquette, les matelas en laine, les coussins ou les couettes en plume. La chambre doit être fraîche, claire, aérée et facile à nettoyer, et on éliminera la poussière, les poils d'animaux et tout ce qui accumule les acariens.

Il ne faut jamais fumer à côté d'un individu à peau atopique.

- L'alimentation des patients atopiques (55) :

On ne commence pas de régime d'éviction alimentaire sauf si l'allergie alimentaire a été déterminée par un médecin.

Certains aliments, en dehors du lait de vache et des œufs pour les allergiques au lait de vache et aux œufs, sont souvent mal supportés par les individus atopiques : tomates crues (peau de la tomate), fruits acides, mollusques, crustacés, petits poissons des mers froides, charcuterie, fromages à pâte dure, moutarde et épices, etc.

## **X.2 Eczéma de contact**

### **X.2.1-Traitement symptomatique**

Il repose avant tout sur les corticoïdes topiques et secondairement sur les émoullients gras.

Sans éviction de l'allergène, le traitement symptomatique est voué à l'échec.

À la phase aiguë, suintante, on utilise pendant quelques jours des corticoïdes puissants – classe II : (Efficort, Diprosone) et même classe I (Dermoval) – sous forme de lotion ou de crème. Lotions et crèmes sont également préférées quel que soit le stade pour les lésions des zones pileuses et des plis. Sur le visage et chez les jeunes enfants, on a recours à des classes thérapeutiques plus faibles ; initialement III (Locapred, Tridésone) puis IV (Hydracort). En phase aiguë suintante, on n'utilise pas de crèmes émoullientes grasses. Malgré leur efficacité, certains récusent l'utilisation des corticoïdes à ce stade et ont recours à la pulvérisation d'eaux thermales (Avène-les-Bains, La Roche-Posay) suivie de l'application d'une pâte à l'eau ou d'une spécialité plus spécifique (Tolérance extrême).

Quand les lésions sont plus sèches, on utilise les mêmes corticoïdes mais sous forme de pommades et on y associe d'emblée des émoullients gras comme le Cérat frais de Galien, le Cold-cream, la crème de Dalibour ou une des multiples spécialités disponibles (Exoméga, Atoderm, Lipikar, Oilatum...).

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 (Émulsion SVR à l'allantoïne, Onguent Bépanthène, Xerand).

L'amélioration conduit à décroître progressivement l'utilisation du corticoïde et à la remplacer par celle de l'émoullient gras. La décroissance progressive de la corticothérapie est nécessaire pour éviter le phénomène de rebond. Elle est réalisée par l'espacement progressif des applications ou par le recours à des produits de classe moins élevée. L'aggravation d'un eczéma de contact en cours de traitement doit faire suspecter l'apparition d'une sensibilisation à un des produits utilisés. En dehors des émoullients, des excipients et des conservateurs, l'allergène peut être le corticoïde lui-même.

L'existence d'une surinfection des lésions peut nécessiter un traitement local antiseptique adapté.

L'action sédative et antiprurigineuse de certains antihistaminiques (Atarax) s'avère parfois utile en début de traitement.

## **X.2-Traitement étiologique**

### **X.2.1. Éviction de l'allergène de contact**

C'est l'élément clé du traitement de l'eczéma de contact. Une fois l'allergène identifié, le patient doit donc être informé de sa nature et des différentes sources d'exposition afin qu'il puisse les éviter. Un document reprenant ces informations et précisant les possibilités d'allergies croisées avec des molécules voisines est habituellement remis.

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 sont possibles (gants, vêtements de travail) et parfois la reconversion professionnelle s'impose. Pour des allergènes ubiquitaires comme le nickel, 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 pourraient pérenniser l'eczéma a conduit à faire 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 balsamiques (baume du Pérou). L'efficacité de cette approche reste controversée.

### **X.2.2.2. Immunothérapie spécifique**

À ce jour, il n'existe aucune technique de désensibilisation efficace dans l'eczéma de contact.

Des essais cherchant à induire une immunotolérance à certains haptènes comme le nickel et l'urushiol en les administrant notamment par voie orale sont en cours. Ces approches restent pour l'heure expérimentales.



***Conclusion***

Parmi toutes les maladies de la peau, l'eczéma est la plus fréquente et représente environ 30 % des consultations en dermatologie. Selon de récentes estimations, les cas d'eczéma auraient doublé et peut-être même triplé dans les trente dernières années. Pour expliquer cette incidence croissante de l'eczéma, diverses hypothèses ont été avancées. La modification des habitudes alimentaires du nourrisson engendrée par le délaissement de l'allaitement maternel et l'exposition précoce aux allergènes alimentaires joueraient un rôle dans l'apparition de cette maladie dès le plus jeune âge.

#### Principaux types d'eczéma

Il existe plusieurs types d'eczéma, bien que selon les spécialistes, le terme "eczéma" soit difficile à définir.

1-La dermatite atopique ou « eczéma\* atopique » est une maladie chronique très fréquente de la peau, elle touche 15 à 20 % des enfants en France. Elle se développe en général chez le nourrisson pour disparaître ensuite dans les cinq premières années de vie. Mais elle peut également persister au-delà de l'enfance et se poursuivre à l'âge adulte ou même survenir pour la première fois dans l'adolescence, et parfois même chez l'adulte ou la personne âgée. Elle désigne les manifestations inflammatoires cutanées chroniques associées à l'atopie, trait héréditaire polygénique touchant près d'un tiers de la population générale par diverses manifestations cliniques dont la dermatite atopique, les rhinites allergiques et l'asthme.

Comme beaucoup de maladies chroniques dont le diabète, l'asthme ou les maladies cardiovasculaires, les conséquences de cette affection en termes de morbidité et de qualité de vie sur les patients touchés et leur entourage, sont souvent sévères.

L'objectif de la prévention et du traitement de cette affection chronique n'est pas la guérison mais l'amélioration des symptômes (10). En effet, les poussées de dermatite atopique, plus ou moins aiguës, sont entrecoupées de phases de rémission. Il s'agit, à l'aide d'un arsenal d'outils thérapeutiques divers, d'allonger la durée des phases de rémission et de réduire celle des poussées, ou parfois de réduire la sévérité de la maladie.

Après avoir défini le contexte de la maladie, son étiologie et ses caractéristiques, nous explorerons la prise en charge de l'eczéma atopique en termes de prévention et de traitements. Ensuite, il s'agira d'aborder les objectifs de ce travail :

- évaluer la place de deux types de thérapeutiques « alternatives » que sont les probiotiques et la phytothérapie dans l'amélioration de l'affection ;

- évaluer l'influence de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de la dermatite atopique : une manière de rassembler et d'utiliser tous les outils thérapeutiques et tous les professionnels de santé afin d'améliorer les conditions de vie des patients souffrant de cette maladie.

L'éducation thérapeutique est un outil largement utilisé pour d'autres affections chroniques où il a fait ses preuves dans l'amélioration de la morbidité, de la qualité de vie et du coût de prise en charge. Le coût de prise en charge de la dermatite atopique est difficilement chiffrable car il dépend en grande partie de l'achat de crèmes émoullientes et de produits d'hygiène non remboursés mais indispensables à la prise en charge de la maladie. Cependant, il est certain que la réduction du nombre de poussées chroniques inflammatoires, si elle est obtenue notamment lors d'une prise en charge par l'éducation thérapeutique, réduirait au moins le coût de la maladie pour la sécurité sociale qui rembourse les traitements de référence de la dermatite atopique.

2-L'eczéma de contact partage avec tous les autres eczémas, dont la dermatite atopique, des particularités cliniques et histologiques qui définissent le syndrome d'eczéma. Les lésions cliniques et histologiques observées dans ce type d'eczéma ne sont pas spécifiques. Elles sont semblables à celles observées dans les autres formes d'eczémas.

Ce qui caractérise l'eczéma de contact est sa physiopathologie. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par des lymphocytes T qui survient lors de la réintroduction de l'allergène chez un sujet préalablement sensibilisé. La première exposition qui conduit à la sensibilisation ne s'accompagne d'aucune lésion clinique.

On connaît plus de 4 000 substances pouvant entraîner un eczéma de contact et ce nombre ne cesse de croître. Ces allergènes sont présents dans tous les secteurs de l'activité humaine.

Les tests épicutanés guidés par un interrogatoire préalable détaillé qui permettent de faire le diagnostic en démontrant qu'un allergène suspecté est en cause. La signification d'un test positif doit toujours être analysée de manière critique et confrontée à l'anamnèse pour s'assurer qu'il ne traduit pas une sensibilisation antérieure sans rapport avec le problème actuel. On ne réalise pas de tests épicutanés de « dépistage ».

L'éviction de l'allergène, quand elle est possible, est l'attitude thérapeutique idéale. Le recours aux corticoïdes topiques et aux émoullients n'est que symptomatique et palliatif.



***Résumés***

## **RESUME :**

**Titre** : Eczéma chez l'enfant, aspects cliniques et prise en charge

**Auteur** : MOUHCINE JAÏT

**Mots clés** : définition, physiopathologie, diagnostique positif, complication, prise en charge.

L'eczéma est **une dermatose prurigineuse** caractérisée par une inflammation non contagieuse de la peau qui s'accompagne de rougeurs, de fines vésicules, de squames et de démangeaisons. Il existe plusieurs formes d'eczémas et cette affection peut toucher plusieurs types de population. Deux types d'eczéma peuvent s'observer : l'eczéma atopique (forme chronique) et l'eczéma de contact (forme aiguë).

Les personnes atteintes connaissent des périodes communément appelées « poussées d'eczéma », durant lesquelles les symptômes s'aggravent. Ces poussées, de durée variable, sont entrecoupées de périodes de rémission. L'eczéma est souvent associé à l'asthme ou à diverses réactions allergiques.

Le mécanisme de l'eczéma n'est pas encore bien compris, il toucherait à la fois le système immunitaire et les cellules de la peau qui agissent comme barrière pour les allergènes. L'eczéma serait un désordre de nature génétique, mais des facteurs environnementaux tels que la présence d'irritants chimiques ou le stress influenceraient son apparition.

Le diagnostic est surtout clinique. L'étude histologique reste un examen de confirmation (pratiqué que dans les cas où le diagnostic est hésitant)

Le traitement est essentiellement symptomatique et la prévention consiste à découvrir les irritants ou les allergènes qui provoquent les poussées d'eczéma, pour ensuite les éviter permet de diminuer les symptômes.

**ABSTRACT :**

**Title** : Eczema in children: classification, clinical features and management

**Author** : Mouhcine Jait

**Keywords** : definition, pathophysiology, positive diagnosis, complication management.

Eczema is a pruriginous dermatitis marked by a noncontiguous inflammation of skin, containing redness, itching, minute papules and vesicles, weeping, oozing and crusting. There are many types of eczema. The latter can affect many kinds of people. There are two types of Eczema that could be observed: Atopic dermatitis ( chronic type ), and Contact dermatitis ( acute type ).

The target people crash with commonly harsh periods called " Eczema flare-ups", in these periods Eczema symptoms is aggravating. These flare-ups, of variable duration, are interspersed with periods of remission. Eczema is usually associated with Asthma or with various allergic reactions.

The mechanism of Eczema has not been well understood, yet. It goes over the immune system and the skin cells which are considered as a barrier for the allergens. Eczema could be a disorder which is genetic in its nature, but the environmental factors such as the existence of the chemical irritants or stress hugely influence its emergence.

The diagnosis is basically clinical. The histological study remains a confirmation review (practiced in the case the diagnosis is hesitant).

The treatment to be undergone is essentially symptomatic, and the prevention consists of discovering the irritants or the allergens that produce the fare-ups of Eczema, and avoiding them allow diminishing the symptoms.

## ملخص

**العنوان** : تصنيف الأكزيما عند الطفل ، التصنيف السريري، والتدبير العلاجي

**الكاتب** : محسن اجعيط

**الكلمات الأساسية** : تعريف، الفيزيولوجيا المرضية، التشخيص الإيجابي، المضاعفات، وإدارة السريرية..

الأكزيما هو مرض التهاب الجلد الحكاكي الذي يتميز بالتهاب الجلد غير المعدي. تصاحب الأكزيما مجموعة من الحالات كاحمرار الجلد ، الحكة، والترشح. عموماً، للأكزيما أنواع عديدة. و يمكن للمرض أن يصيب كل الفئات البشرية. هناك نوعين من الأكزيما تمت معالمتها بشكل كبير : التهاب الجلد التأتبي (النوع المزمن )، و التهاب الجلد التماسي (النوع الحاد).

عادة، المصابون بالمرض يصلون إلى مراحل قاسية و حادة من المرض، حيث يقوم بالاندلاع بكثرة و بسرعة ، و هكذا تتراكم الأعراض و تصبح أكثر خطورة ؛هذه المراحل، التي تختلف مدتها، تتخللها فترات سكون أو هدوء. و ترتبط الأكزيما بالربو أو الحساسية.

لم يتم استوعاب آلية الأكزيما بعد، فهي تصيب الجهاز المناعي و خلايا الجلد، التي تشكل حاجزاً أمام المواد المثيرة للحساسية. يمكن للأكزيما أن تكون اضطراب وراثي في طبيعتها، لكن هناك عوامل بيئية كتواجد مهيجات كيميائية أو الإجهاد يعجل بظهورها.

التشخيص يكون أساساً سريرياً. أما الدراسة النسيجية فتبقى فحص تأكيدياً ( لا تعتمد إلا في حالة تردد التشخيص).

العلاج أساساً يكون أعراضياً، والمنع يقوم على اكتشاف المهيجات أو المواد المثيرة للحساسية التي تؤدي إلى تفشي الأكزيما، و من ثم تجنبها ، وهذا بدوره يساعد على التقليل من الأعراض.



***Bibliographie***

- [1] **SAURAT, J-H., et al.** *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 5e éd. Paris : Elsevier Masson, 2009. pp. 67-80. 1152 p.
- [2] **BOLZINGER, M-A., et al.** *La dermatite atopique : savoirs et expériences*. Rueil-Malmaison : Arnette, 2006. 179 p.
- [3] **THOMAS, P., CATTEAU, B. et CARPENTIER, O.** *L'eczéma de la clinique à la thérapeutique*. Paris : Editions MED'COM, 2005. 142 p.
- [4] **ROGUEDAS-CONTIOS, A-M. et LORETTE, G.** *Dermatite atopique*. Rueil-Malmaison : Doin, 2007. 63 p.
- [5] **GUERIN, Elodie.** *Dermatite atopique et conseils à l'officine*. Université d'Angers. Angers : s.n., 2006. p. 98, Thèse d'exercice : Pharmacie.
- [6] **CEDEF (Collège des Enseignants en Dermatologie de France).** Item 114 - Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012, Vol. 139, 11, pp. A85-A93.
- [7] **WALLACH, D., et al.** *Histoire de la dermatite atopique*. Paris : Masson, 2004. 284 p.
- [8] **CRICKX, B., LAMIRAND, M. et NICOLAS, J.-F.** *La dermatite atopique*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2000. 186 p.
- [9] **NOSBAUM, A., et al.** Les tests épicutanés chez les patients atteints de dermatite atopique : les atopy patch tests. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2009, Vol. 136, 8-9, pp. 630-634.

- [10] **TAIEB, A.** Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 35-43.
- [11] **AUDIGIER, V., SHISHA, A. et JULLIEN, D.** Génétique des altérations de la barrière cutanée dans la dermatite atopique. *Annales de dermatologie de vénéréologie*. 2008, Vol. 135, 1, pp. 34-37.
- [12] **VABRES, P.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2008, Vol. 135, S7, pp. S343-S353.
- [13] **Laboratoire A-DERMA Avoine Rhealba des laboratoires Pierre Fabre.** *Dossier scientifique - Les plantules d'Avoine Rhealba*. Lavour : Elixir, 2012. 41 p.
- [14] **NICOLAS, J-F., ROZIERES, A. et CASTELAIN, M.** Pathogénie de la dermatite atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 44-52.
- [15] **FROT, A-S., et al.** Syndrome de Netherton sans érythrodermie néonatale. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2006, Vol. 133, 6-7, pp. 622-623.
- [16] **STALDER, J.F., et al.** GET Dermatologie Groupe d'Education Thérapeutique en Dermatologie. [En ligne] [Citation : 21 Décembre 2012.] <http://www.edudermatologie.com/>.
- [17] **LEE, S.I., et al.** A proposal : Atopic Dermatitis Organizer (ADO) guideline for children. *Asia Pacific Allergy*. 2011, Vol. 1, 2, pp. 53-63.
- [18] **LANGAN, S.M., FLOHR, C. et WILLIAMS, H.C.** The role of furry pets in eczema : a systematic review. *Archives of dermatology*. 2007, Vol. 143, 12, pp. 1570-1577.

- [19] **BISGAARD, H., et al.** Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy : filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLOS Medicine*. 2008, Vol. 5, 6, p. e131.
- [20] **APFELBACHER, C.J., DIEPGEN, T.L. et SCHMITT, J.** Determinants of eczema : population-based cross-sectional study in Germany. *Allergy*. 2010, Vol. 66, 2, pp. 206-213.
- [21] **EPSTEIN, T.G., et al.** Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *Journal of pediatrics*. 2011, Vol. 158, 2, pp. 265-71.
- [22] **ENDARA, P., et al.** Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity. *Clinical and experimental allergy*. 2010, Vol. 40, 11, pp. 1669-1677.
- [23] **BORALEVI, F.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2010 ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2010, Vol. 137, S4, pp. S145-S157.
- [24] **BACH, J-F.** The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease. *New England journal of medicine*. 2002, Vol. 347, 12, pp. 911-920.
- [25] **DE BOISSIEU, D.** L'allaitement et les laits "de régime" ont-ils un intérêt préventif ou curatif dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 104-111.
- [26] **GAHAGAN, S.** Breast feeding and the risk of allergy and asthma. *British medical journal*. 2007, Vol. 335, 7624, pp. 782-783.

- [27] **KRAMER, M.S., ABOUD, F. et MIRONOVA, E.** Breast feeding and child cognitive development. New evidence from a large randomized trial. *Archives of general psychiatry*. 2008, Vol. 65, 5, pp. 578-584.
- [28] **FLOHR, C., et al.** Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema : lessons from the international Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 165, 6, pp. 1280-1289.
- [29] **YANG, Y.W., TSAI, C.L. et LU, C.Y.** Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *British journal of dermatology*. 2009, Vol. 161, 2, pp. 373-383.
- [30] **DE PROST, Y.** Allaitement maternel et dermatite atopique. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012, Vol. 139, 4, pp. 253-254.
- [31] **FERGUSSON, D.M. et HORWOOD, L.J.** Early solid food diet and eczema in childhood: a 10-year longitudinal study. *Pediatric allergy and immunology*. 1994, Vol. 5, S5, pp. 44-47.
- [32] **ZUTAVERN, A., et al.** Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years : results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics*. 2008, Vol. 121, 1, pp. e44-e52.
- [33] **ALM, B., et al.** Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Archive of disease in childhood*. 2009, Vol. 94, 1, pp. 11-15.

- [34] **SIMPSON, E., et al.** A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *Journal of the American academy of dermatology*. 2010, Vol. 63, 4, pp. 587-593.
- [35] **SCHEINMANN, P., PATY, E. et DE BLIC, J.** Quelles mesures d'environnement faut-il prendre pour le traitement de la dermatite atopique de l'enfant et pour la prévention des autres manifestations atopiques ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 86-89.
- [36] **HADJ-RABIA, S.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique en 2011 ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2011, Vol. 138, S4, pp. S245-S252.
- [37] **TAÏEB, A.** Poussées de dermatite atopique : définitions et causes. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*. 2008, Vol. 48, 3, pp. 192-195.
- [38] **TAÏEB, A. et BORALEVI, F.** Nouveaux traitements de la dermatite atopique. *Archives de pédiatrie*. 2005, Vol. 12, 4, pp. 491-497.
- [39] **CAMBAZARD, F.** Utilisation des dermocorticoïdes au cours de la dermatite atopique de l'enfant. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 64-67.
- [40] **LEBRUN-VIGNES, B. et CHOSIDOW, O.** Dermocorticoïdes. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2004, Vol. 131, 1, pp. 39-48.
- [41] **DOROSZ, P., VITAL DURAND, D. et LE JEUNNE, C.** *Guide pratique des médicaments*. 32e éd. Paris : Maloine, 2013. 1878 p.

- [42] **ASSMAN, T., HOMEY, B. et RUZICKA, T.** Review. Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. *Immunopharmacology*. 2000, Vol. 47, 2-3, pp. 203-213.
- [43] **ANSM.** ansm, agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne] [Citation : 31 Janvier 2013.] <http://ansm.sante.fr/>.
- [44] **MAZEREUW-HAUTIER, J.** Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2009, Vol. 136, S7, pp. S426-S435.
- [45] **SCHMITT, J., et al.** Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 164, 2, pp. 415-428.
- [46] **HEALY, E., et al.** Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis : twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer perspective. *British journal of dermatology*. 2011, Vol. 164, 2, pp. 387-395.
- [47] **STALDER, J.F., BOISSON, S. et COUTANCEAU, C.** Evaluation de la corrélation entre PO-SCORAD et échelles de qualité de vie. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2012, Vol. 138, 12,S, p. A238.
- [48] **BERNIER, C.** Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères et chroniques de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 267-281.

- [49] **RING, J., et al.** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. 2012, Vol. 26, 9, pp. 1176-1193.
- [50] **CHIAVERINI, C.** Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant ? *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2005, Vol. 132, S1, pp. 243-266.
- [51] **ORVIS, A.K., et al.** Mycophenolate mofetil in dermatology. *Journal of the American academy of dermatology*. 2009, Vol. 60, 2, pp. 183-189.
- [52] **ZEIGER, R.S.** Dietary aspects of food allergy prevention in infants and children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000, Vol. 30, S1, pp. 77-86.
- [53] =59. **THACI, D., et al.** Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis : clinical efficacy and economic impact over 12 months. *Journal of the European academy of dermatology and venereology*. 2010, Vol. 24, 9, pp. 1040-1046.
- [54] **FEWTRELL, M., et al.** Six months of exclusive breast-feeding : how good is the evidence ? *British medical journal*. 2011, Vol. 342, c5955.
- [55] **STALDER, J.F., et al.** L'eczéma de votre enfant. [En ligne] [Citation : 29 Octobre 2012.] <http://www.decas.univ-nantes.fr/certif2012/eczeenfant2012/EczEnfant/Une.html>.
- [56] Vocanson M, Hennino A, Poyet G, Nicolas JF. Experimental models of contact dermatitis. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;**47**: 314–7.
- [57] Lachapelle JM, Maibach HI. *Patch testing and prick testing. A practical guide*. Berlin: Springer; 2009, 195p.

- [58] **Bruze M, Isaksson M, Gruvberger B, Frick-Engfeldt M.** Recommendation of appropriate amounts of petrolatum preparation to be applied at patch testing. *Contact Dermatitis* 2007;**56**:281–5.
- [59] **Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B, Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, et al.** Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1970;**50**:287.
- [60] **Lachapelle JM.** A proposed relevance scoring system for positive allergic patch test reactions: practical implications and limitations. *Contact Dermatitis* 1997;**36**:39–43.
- [61] **Dickel H, Kamphowe J, Geier J, Altmeyer P, Kuss O.** Strip patch test vs. conventional patch test: investigation of dose-dependent test sensitivities in nickel–and chromium–sensitive subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;**23**:1–7.
- [62] **Goossens A.** Le test semi-ouvert. *Dermatol Actual* 2003;**79**:16–7.
- [63] **Zachariae C, Hall B, Cupferman S, Andersen KE, Menné T.** ROAT: morphology of ROAT on arm, neck and face in formaldehyde and diazolidinyl urea sensitive individuals. *Contact Dermatitis* 2006;**54**:21–4.
- [64] **Lachapelle JM.** *Giant steps in patch testing: a historical memoir.* Phoenix: Smart Practice; 2010, 169p.
- [65] **Tennstedt D, Jacobs MC, Lachapelle JM.** *Guide introductif à la batterie standard européenne des tests épicutanés et à ses ajouts.* Viterne: Médiscript; 1995, 101p.

- [66] **Bruynzeel DP, Andersen KE, Camarasa JG.** The European standard series. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). *Contact Dermatitis* 1995;**33**:145–8.
- [67] **Flint GN, Carter SV, Fairman B.** Skin allergy from exposure to alloys of chromium. *Contact Dermatitis* 1998;**39**:315–6.
- [68] **Pereira O, Araujo A, Ribeira S.** Shoe contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2004;**50**:202.
- [69] **Kang IJ, Lee MH.** Quantification of paraphenylenediamine and heavy metals in henna dye. *Contact Dermatitis* 2006;**55**:26–9.
- [70] **Kluger N, Raison-Peyron N, Guillot B.** Temporary henna tattoos: Sometimes serious side effects. *Presse Med* 2008;**37**:1138–42.
- [71] **Cleenewerck MB.** Update on medical and surgical gloves. *Eur J Dermatol* 2010;**20**:434–42.
- [72] **Bjarnason B, Flosadottir E.** Neomycine sulfate patch tests. *Contact Dermatitis* 2004;**50**:194–5.
- [73] **Kimura M, Kawada A.** Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 1998;**39**:148–50.
- [74] **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**:171–81.

- [75] **Lidén C, Rödell E, Skare L, Nalbanti A.** Nickel release from tools on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 1998;**39**:127–31.
- [76] **Ancona A, Monroy F, Fernandez-Diez J.** Occupational dermatitis from IPPD in tires. *Contact Dermatitis* 1982;**8**:91.
- [77] **Fisher AA.** Purpuric contact dermatitis. *Cutis* 1984;**33**:346.
- [78] **Kligman AM.** The myth of lanolin allergy. *Contact Dermatitis* 1998;**39**:103–7.
- [79] **Amado A, Taylor JC.** Balsam of Peru or Balsam of EI Salvador? *Contact Dermatitis* 2006;**55**:119.
- [80] **Evans AV, Banerjee P, McFadden JP.** Lymphomatoid contact dermatitis to para-tertyl-butyl phenol resin. *Clin Exp Dermatol* 2003;**28**:272–3.
- [81] **Herbert C, Rietschel RL.** Formaldehyde and formaldehyde releasers: how much avoidance of cross-reacting agents is required? *Contact Dermatitis* 2004;**50**:371–3.
- [82] **De Groot A, White IR, Flyvholm MA.** Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. Part 2. Patch test relationship to formaldehyde contact allergy, experimental pro-vocation tests, amount of formaldehyde released, and assessment of risk to consumers allergic to formaldehyde. *Contact Dermatitis* 2010;**62**:18–31.
- [83] **Lepoittevin JP, Berl V.** Photosensibilités chroniques et lactones sesquiterpéniques. In: Progrès en dermato-allergologie. Marseille: John Libbey; 1997. p. 5-14.

- [84] **Menagé H, Hawk JL, White IR.** Sesquiterpene lactones mix contact sensitivity and its relationship to chronic actinic dermatitis: a follow-up study. *Contact Dermatitis* 1998;**39**:119–22.
- [85] **De Groot AC, Coenraads PJ.** Twenty-five years quaternium-15 in the European baseline series: does it deserve its place there? *Contact Dermatitis* 2010;**62**:210–20.
- [86] **Goossens A, Teixeira M.** Les nouveaux conservateurs et excipients des cosmétiques. In: Progrès en dermato-allergologie. Grenoble: John Libbey; 2005. p. 17-26.
- [87] **Garcia-Gavin J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossens A.** Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetic? *Contact Dermatitis* 2010;**63**:96–101.
- [88] **Lundov MV, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD.** Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis* 2010;**63**:164–7.
- [89] **Raison-Peyron N, Co Minh HB, Vidal Mazuy A.** Eczéma de contact par procuration à un corticoïde inhalé. *Ann Dermatol Venereol* 2005;**132**:143–6.
- [90] **Cunha AP, Mota AV, Barros MA.** Corticosteroid contact allergy from a nasal spray in a child. *Contact Dermatitis* 2003;**48**:277.
- [91] **Baeck M, Marot L, Nicolas JF.** Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: A review. *Allergy* 2009;**64**:978–94.
- [92] **Baeck M, Marot L, Nicolas JF.** Hypersensibilité allergique aux corticostéroïdes topiques et systémiques. *Rev Fr Allergol* 2010;**50**:146–62.

- [93] **Bruze M, Goossens A, Gruvberger B. On the behalf of ESCD and EEC-DRG.** Recommendation to include methyl dibromoglutaronitrile in the European standard patch test series. *Contact Dermatitis* 2005;**52**:24–8.
- [94] **Le Coz CJ.** Hypersensibilité au méthyl dibromoglutaronitrile (dibromodicyanobutane). *Ann Dermatol Venereol* 2005;**132**:496–7.
- [95] **Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC.** Patch testing with a new fragrance mix detects. Additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005;**52**:207–15.
- [96] **Heisterberg MV, Andersen KE, Avnstorp C, Ktristensen B, Kristensen O, Kaaber K, et al.** Fragrance mix II in the baseline series contributes significantly to detection of fragrance allergy. *Contact Dermatitis* 2010;**63**:270–6.
- [97] **Giordano-Labadie F.** Eczéma de contact: Actualités. In: Pro-grès en dermato-allergologie. Bordeaux: John Libbey; 2009. p. 385-91.
- [98] **Goossens A, Decraene T, Platteaux N.** Glucosides as unexpected allergens in cosmetics. *Contact Dermatitis* 2003;**48**:164–6.
- [99] **Kohli N, Habbal S.** Occupational allergic contact dermatitis due to thioureas. *Dermatitis* 2010;**21**:E5–6.
- [100] **Pons-Guiraud A.** Actualités en phototoxicité et photoallergie. In: Pro-grès en dermato-allergologie. Marseille: John Libbey; 1997. p. 25-44.
- [101] **White IR.** Phototoxic and photoallergic reactions. In: Rycroft RJ, Menné T, Frosch PJ, Benezra C, editors. *Textbook of contact dermatitis*. Berlin: Springer Verlag; 1992. p. 75-88.

- [102] **Menné T, White I.** Standardization in contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008;**58**:321.
- [103] **Hannuksela M, Salo H.** The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986;**14**:221–7.
- [104] **Madan V, Beck MH.** Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic. *Contact Dermatitis* 2005;**53**:241–2.
- [105] Willan R. Description and treatment of cutaneous diseases. Order. London : I.J. Johnson, 1798.
- [106] **Bateman T.** A practical synopsis of cutaneous diseases according to the arrangement of Dr Willan exhibiting a concise view of the diagnostic symptoms and the method of treatment.  
London, 1813.
- [107] **Bieber TH.** Histoire d'une maladie : la dermatite atopique. Clinique Dermatologique de l'Université Ludwig Maximilian, Munich. Communication. Lyon 1996 : « Peau et Société ».
- [108] . **Alibert J-L.** Monographie des dermatoses. Paris : DAYNAC 1832.
- [109] **Tilles G.** Les hommes qui ont fait de la dermatologie. Bulletin d'Esthétique Dermatologique et de Cosmétologie 1989 ; 52 : 70-5.
- [110] **Rayer P.** Traité théorique et pratique des maladies de la peau. 2 volumes. Paris, 1826.
- [111] **Bazin E.** Dermatoses. In : Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Paris : Masson, 1882 : Tome 27, 1re série.

- [112] **Tilles G.** Les hommes qui ont fait de la Dermatologie. Bulletin d'Esthétique dermatologique et de Cosmétologie 1990 ; 60 : 37-42.
- [113] **Besnier, Brocq, Jacquet.** La pratique dermatologique. Paris : Masson, 1901 : Tome II « Eczema, eczématisation, eczémas » : 80-81.
- [114] **Gaucher E.** Leçon d'Ouverture. Union Médicale 1873 : 733 Cité par G. Tilles : Bazin. Bulletin d'Esthétique Dermatologique et de Cosmétologie 1993 ; 7 : 361-7.
- [115] **Rasch C.** Uber Besnier's prurigo. Nord Med Arkiv 1913 ; 2 : 9.
- [116] **Rost GA. Marchionini A** — Asthma — Ek-zem — Asthma prurigo Neurodermitis als aller-gische Hautkrankheit. Leipzig : Johann Ambrosius Barth, 1932.
- [117] **Coca AF, Cooke RA.** On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol 1923 ; 8 : 163-82.
- [118] **Sulzberger MB, Hill IW.** Evolution of atopic dermatitis. Arch Dermatol Syphil 1935 ; 32 : 451.
- [119] **Sulzberger MB, Wise F.** Editorial remarks. In : Year book of Dermatology and syphilology. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1933 :59.
- [120] **Kochs AG.** Untersuchung zur Konstitutions und Erblch Keitsfrage bei der Atopischen Dermatitis. Arch Dermatol Syphil 1951. Supplément 193 : 363-405.

- [121] **Schnyder UW.** Konstitutionnelle Neurodermatitis — Atopic Dermatitis — Prurigo de Besnier. *Aktuel Probl Dermatol* 1959 ; 1 : 216-32.
- [122] **Sehgal VN, Jain S.** Atopic dermatitis : nomenclature. *Int J Dermatol* 1993 ; 32 : 575-6.
- [123] **Wallach D, Tilles G.** Histoire de la nosologie en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 1989 ; 116 : 9-26.

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 107

سنة : 2015

## الأكزيما عند الطفل

(تصنيف الأكزيما، التصنيف السريري، والتدبير العلاجي)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد: محسن اجعيط

المزاداد في 30 غشت 1989 بسيدي سليمان

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تعريف - الفيزيولوجيا المرضية - التشخيص الإيجابي - المضاعفات -  
التدبير العلاجي.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلا

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: فاطمة منصوري

أعضاء

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة