

La dermatite atopique et ses allergènes : mise au point et implication pratique

G. GUILLET, M.H. GUILLET

RÉSUMÉ

La dermatite atopique est une affection dont les poussées sont clairement sous la dépendance de facteurs à la fois aspécifiques et allergiques. Il est donc essentiel de considérer la totalité des facteurs d'environnement. L'implication des divers allergènes alimentaires, aériens, microbiens ou fongiques mérite d'être étudiée avec beaucoup de rigueur et l'enquête allergologique s'adresse plus particulièrement aux dermatites atopiques sévères ou dermatites atopiques modérées de l'enfant, nécessitant des applications répétées de dermocorticoïdes. L'expérience d'une enquête allergologique systématique est abordée ici et permet de souligner l'intérêt de rechercher une dermatite de contact chez l'atopique.

SUMMARY

Atopic dermatitis and its allergens: review and practical implications. – Flare-up atopic dermatitis are clearly elicited by nonspecific as well as allergic factors that both deserve consideration. Food allergy, inhalant allergens, fungi and microbia allergens must be very carefully assessed since skin tests and sensitization do not necessarily implicate clinical involvement for dermatologic lesions. Allergologic investigation should be specially dedicated to severe and moderate atopic dermatitis that are non controlled by dermocorticosteroids. The results of systematic allergologic survey are summarized emphasizing the importance of looking for contact dermatitis in atopy.

Si le diagnostic de dermatite atopique (DA) est aisément porté devant un eczéma chronique évoluant par poussées, sa cause n'en est toujours pas connue : les biologistes se donnent pour priorité de comprendre la dysrégulation immunitaire de l'atopie, et les généticiens de trouver une voie d'exploration différente du chromosome 11Q13 qui ne semble pas s'appliquer aux symptômes cutanés [7, 8]. En attendant les progrès de la science fondamentale, l'allergologue garde donc un rôle primordial pour repérer les facteurs déclenchant les poussées d'eczéma. Cet abord

allergologique de la DA donne encore lieu à quelques conduites excessives ou à des rejets s'appuyant sur le fait que la notion de tests cutanés positifs ou d'IgE élevées ne sont pas des critères intimement liés au diagnostic de DA. Mais la question n'est pas de savoir si la dermatite atopique est une maladie allergique ou non [18] car il est clair que les poussées sont autant sous dépendance de facteurs aspécifiques que de facteurs allergiques. Le problème est plutôt de savoir quels patients sont susceptibles de bénéficier utilement d'une prise en charge standardisée.

Service de Dermato-Allergologie, CHU Brest, 5 av. Foch, 29009 BREST Cedex.

Tirés à part : Pr G. Guillet (même adresse).

GUILLET G., GUILLET M.H. – La dermatite atopique et ses allergènes : mise au point et implication pratique. *Rev. fr. Allergol.*, 1996, **36** (3), 227-231.

RELATIONS ENTRE ALLERGIE ET ECZÉMA

En proposant le terme d'atopie, Coca et Cooke [6] avaient retenu le concept d'hypersensibilité allergique et héréditaire. L'étape suivante fut d'établir une liste des allergènes d'environnement, puis de standardiser les tests cutanés et de postuler, de façon excessive [43], que l'élimination de tout allergène cutané ou respiratoire responsable de tests positifs s'imposait comme thérapeutique logique. Les premières controverses sont apparues avec le constat de très grande variabilité de la pertinence dermatologique des prick-tests, notamment en cas d'intrication de symptômes dermatologiques et respiratoires. Pendant 60 ans, les controverses sont restées vives tant dans le domaine de l'allergie alimentaire que celui des pneumallergènes ou de l'allergie de contact.

Controverse sur l'hypersensibilité immédiate

La responsabilité des IgE dans la survenue des lésions d'eczéma [21, 22, 30] a été longtemps discutée. Le fait que la DA puisse être observée en l'absence de toute élévation des taux d'IgE, notamment au cours de l'agammaglobulinémie liée à l'X [32] a suggéré que l'eczéma pouvait relever de mécanismes très variables qui n'impliquent pas forcément le phénomène de type 1 semi-retardé [9]. D'ailleurs beaucoup de patients atteints de DA ont un taux normal d'IgE et celui-ci ne fluctue pas particulièrement au cours des poussées d'eczéma [20]. Néanmoins, il demeure évident que beaucoup de DA surviennent dans un contexte suggestif d'hypersensibilité immédiate : prick-tests positifs [19, 21], rash immédiat après test oral [35], notion d'asthme ou de rhinite associée dans 50 à 80 p. cent des cas [31, 38]. Cependant les taux élevés des IgE restent plus volontiers marqueurs d'un contexte asthmatique puisque ce taux est élevé dans seulement 37 p. cent des cas des DA isolées [40] contre 80 p. cent en cas d'atteinte respiratoire associée [21]. Ceci indique que le mécanisme lésionnel n'est vraisemblablement pas univoque.

Le rôle des aliments

L'évaluation de celui-ci a toujours été difficile en raison de biais de recrutements et de l'hétérogénéité de sévérité : plusieurs études ont fait état du fait que plus de la moitié des DA présentaient des prick-tests positifs, mais avec une pertinence clinique limitée à 30 p. cent des allergènes testés [33, 34]. Ceci imposait d'introduire de la rigueur

dans la démarche d'exploration et d'imputation qui doit être standardisée [13, 33]. L'enquête alimentaire est particulièrement facile à mettre en place chez l'enfant car 90 p. cent des allergies alimentaires du nourrisson sont représentées par 6 allergènes seulement. C'est ce qui a conduit à proposer des régimes préventifs tant chez la mère enceinte ou allaitante que chez le nourrisson dans le but de réduire ou retarder l'émergence de la dermatite atopique : le remplacement du lait par hydrolysats de caséine et la prudence dans l'introduction des solides ont permis de réduire la survenue de DA à un an [44], mais la différence avec un groupe contrôle paraît s'atténuer à 24 mois [1] sans que soit donnée de précision sur la nature des sensibilisations et sur l'intrication des autres facteurs d'environnement. Sur le plan physiopathologique, l'étude histologique des lésions suggère l'intervention d'une hypersensibilité semi-retardée [10, 37] avec un flux de polynucléaires éosinophiles à 6 heures relayé par un infiltrat mononucléé de profil TH2 à 48 heures [23]. Cependant, on s'interroge toujours sur la responsabilité d'un mécanisme-IgE dépendant d'autant qu'est signalée la possibilité de voir s'installer une tolérance clinique aux trophallergènes en 1 à 2 ans alors que persisteraient des prick-tests positifs [3]. Cette éventualité (au demeurant à contrôler) pourrait suggérer que l'allergène alimentaire peut intervenir par une autre voie que celle des IgE.

En pratique, quel que soit le mécanisme d'action envisagé, il est clair que la responsabilité du trophallergène mérite d'être recherchée dans certaines populations de dermatites atopiques et plus particulièrement dans la DA sévère et chez le petit enfant [13], sous réserve d'un bon suivi allergique permettant de repérer les trophallergènes masqués ou de dépister des sensibilisations successives. Les résultats doivent en être manifestes avec un bénéfice net à court et moyen terme.

Le rôle des pneumallergènes

Près de 30 p. cent des patients présentant un prick positif aux pneumallergènes sont susceptibles de développer un patch positif à 72 heures [4, 12] sans qu'il y ait obligatoirement de pertinence clinique puisque 27 p. cent des atopiques non eczémateux réagissent au patch-tests acarien [36]. La responsabilité clinique des acariens vis-à-vis de la DA apparaît en réalité minime [13, 41] dans des conditions physiologiques d'exposition aux poussières. C'est probablement ce qui explique les échecs classiques de la désensibilisation aux pneumallergènes au cours de la DA [11] (hormis une technique plus récemment proposée) [25].

Cependant, il existe des DA dont la topographie et la variation dans le temps évoquent indiscuta-

blement la responsabilité d'un pneumallergène (poils de cheval ou de chat, pollens...). Les données de la biologie suggèrent que les pneumallergènes pourraient intervenir par l'intermédiaire des cellules de Langerhans porteuses de récepteurs d'IgE [2, 27] et induiraient secondairement l'apparition de cellules TH2, mais l'intervention d'un phénomène vrai de type IV n'est pas exclue puisque près de 30 p. cent à 40 p. cent des patients présentant un patch aux positifs acariens peuvent ne pas avoir d'IgE détectable [5, 36]. La présence de clones T cutanés spécifiques de *Dermatophagoides* dans les lésions cutanées [42] atteste en tout cas l'intervention d'une hypersensibilité spécifique.

Le rôle des agents infectieux

La responsabilité du *Pityrosporon ovale* (PO) mérite d'être évoquée devant une dermite de la tête et du cou : la présence d'IgE au PO [24] et la positivité du prick-test permettent un abord thérapeutique spécifique par thérapeutique antifongique. Toutefois, cette hypersensibilité immédiate n'est pas toujours pertinente vis-à-vis de la clinique. Il faut d'ailleurs reconnaître que le PO ne peut jouer qu'un rôle tout à fait réduit chez l'enfant car la colonisation pityrosoporique ne le concerne guère. Le cas du staphylocoque doré est peut-être plus intéressant dans la mesure où le portage de staphylocoques est importante chez l'atopique : des taux faibles d'IgE anti-staphylococciques [29] ont été mis en évidence. Par contre, des IgE anti-toxines staphylococciques ont été dépistées chez 57 p. cent des atopiques [26]. Mais plus que l'intervention des IgE, on évoque l'intervention directe de super-antigènes staphylococciques qui seraient responsables de l'activation TH2 [28] : l'application d'entérotoxine B staphylococcique induit une lésion d'eczéma sur la peau atopique [39]. Ceci ne reste néanmoins qu'une voie de réflexion sans abord pratique car les dermocorticoïdes réduisent le portage staphylococcique et améliorent la DA sans qu'il y ait besoin de recourir aux antiseptiques (qui en eux-mêmes peuvent être irritants ou sensibilisants).

Le rôle des allergènes de contact

La recherche d'un eczéma de contact a été longtemps négligée chez l'atopique que l'on croyait relativement protégé des phénomènes d'hypersensibilité retardée. Mais tous les dermatologues s'accordent maintenant pour reconnaître l'importance de l'eczéma de contact au cours de la DA quelle qu'en soit la sévérité et pour admettre que l'observation d'un eczéma chez un atopique ne correspond pas nécessairement à une dermatite atopique [14].

APPROCHE ALLERGOLOGIQUE PRATIQUE DANS LA DERMATITE ATOPIQUE

La question de savoir à qui réserver les enquêtes allergologiques centrées sur l'allergie IgE dépendante a été résolue par des études sériées regroupant les patients par groupe d'âge et de sévérité [13, 16] : celles-ci font apparaître que les DA minimales relèvent plutôt d'une hyperréactivité aspécifique et d'allergie de contact à la différence des DA sévères et modérées. De façon à ne négliger aucun facteur allergique, nous avons développé une exploration systématique de l'allergie de contact et de l'allergie IgE dépendante avec épreuve d'imputation clinique standardisée [13, 17]. Cette approche confirme que l'allergie alimentaire est la plus précoce des allergies observées et que le nombre des allergènes impliqués croît avec l'âge au cours des DA sévères. L'allergie alimentaire est le marqueur d'un potentiel important de sensibilisation et se présente comme un critère de mauvais pronostic au cours de la DA modérée de l'enfant. Elle est imputée de façon indiscutable dans 96 p. cent des DA sévères de l'enfant et 81 p. cent de celles de l'adulte [43]. Les allergènes en cause sont l'œuf (46 %), l'arachide (29 %), les crustacés (24 %), le lait (20 %), la farine de blé (14 %), le poisson (14 %) et le soja (8,9 %). L'allergie à la levure (7,2 %) est plus particulièrement liée à la dermatite atopique sévère de l'adulte.

En ce qui concerne l'allergie aux pneumallergènes, une sensibilisation a été mise en évidence chez 51 p. cent des enfants contre 89 p. cent des adultes : elle apparaît plus précocement dans le groupe des DA sévères que dans celui des DA modérées, mais avec une imputation essentiellement ORL ou respiratoire, l'imputation dermatologique étant très peu souvent documentée par l'effet de l'éviction (6 %).

Enfin, les tests de contact étaient positifs chez 31 p. cent des enfants et 66 p. cent des adultes avec une grande fréquence dans les DA modérées. Les principaux allergènes étant les métaux (57 %), parfums (19 %), baume du pérou (10 %), paraben (8 %) et lanoline (4 %).

Après des années de controverse, les études standardisées permettent de clarifier une approche allergologique qui a trop longtemps souffert d'excès ou de défaut : sous réserve de ne jamais négliger le caractère multifactoriel de l'eczéma, l'intrication de facteurs déclencheurs aspécifiques et le caractère évolutif des sensibilisations, l'exploration allergologique peut s'avérer très profitable dans certaines conditions. Elle s'impose avec logique dans les DA mal contrôlées par les dermocorticoïdes et les antihistaminiques.

La recherche d'un eczéma de contact est particulièrement intéressante dans la DA modérée, sans restriction d'âge. La recherche d'une sensibilisation pityrosporique ne s'impose par contre que chez l'adulte dans les rares cas de dermatites limitées à la tête et au cou. La recherche d'une allergie alimentaire doit être réservée aux dermatites atopiques sévères et aux DA rebelles du nourrisson et porte un message de mauvais pronostic vis-à-vis de la survenue de sensibilisation ultérieure, tant alimentaire que respiratoire [15]. Quant à l'impact des pneumallergènes, il est

très peu cutané en dehors de quelques cas dont la topographie et l'anamnèse sont suggestives : l'optique de l'allergologue est plutôt celle d'une prévention des manifestations respiratoires qui sont sans doute plus précoces au cours de la DA sévère, mais concernent aussi les DA modérées. Les enfants atteints de DA grave ou modérée peuvent légitimement espérer tirer bénéfice d'une prise en charge allergologique complète [15, 17], dans laquelle l'éviction a valeur de thérapeutique et parfois de prévention dans le domaine respiratoire.

REFERENCES

1. Arshad S.H., Matthews S., Gant C. et coll. – Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet*, 1992, 339, 1493-1497.
2. Bieber T. – IgE-Binding molecules on human Langerhans cells. *Acta Derm. Venereol. Suppl.* (Stockh), 1992, 176 (suppl.), 54-57.
3. Bock S.A. – The natural history of food sensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 69, 173-177.
4. Bruijnzeel P.L., Kuijper P.H., Kapp A. et coll. – The involvement of eosinophils in the patch test reaction to aeroallergens in atopic dermatitis: its relevance for the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 97-109.
5. Castelain M., Birnbaum J., Castelain P. et coll. – Patch test reactions to mite antigens: a GERDA multicentre study. *Contact Dermatitis*, 1993, 29, 246-250.
6. Coca A.F., Cooke R.A. – On the classification of the phenomena of hypersensitivity. *J. Immunol.*, 1923, 8, 163-182.
7. Coleman R., Trembath R.C., Harper J.I. – Chromosome 11q 13, and atopy underlying atopic eczema. *Lancet*, 1993, 341, 1121-1122.
8. Cookson W.O., Sharp P.A., Faux J.A. et coll. – Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, 1989, 1, 1292-1295.
9. Galli S.J. – Nex concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 257-265.
10. Gleich G.J. – The late phase of the immunoglobulin-E mediated reaction: A link between anaphylaxis and common allergic disease? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 70, 160-169.
11. Glover M.T., Atherton D.J. – A double-blind controlled trial of hyposensitization to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 2, 440-446.
12. Gondo A., Saeki N., Tokuda Y. – Challenge reactions in atopic dermatitis after percutaneous entry of mite antigen. *Br. J. Dermatol.*, 1986, 115, 485-493.
13. Guillet G., Guillet M.H. – Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 1992, 128, 187-192.
14. Guillet G., Guillet M.H. – L'eczéma de contact et la dermatite atopique ; la notion d'atopie peut être trompeuse. Réalités thérapeutiques en dermato-allergologie, 1995, 48-57.
15. Guillet M.H., Guillet G., Noursbaum M., Sassolas B., Ménard N. – Intérêt de la thérapeutique d'éviction sur une série de 86 dermatites atopiques graves. *Rev. Fr. Allergol.*, 1991, 31, 137-144.
16. Guillet M.H., Guillet G. – Progression of IgE mediated sensitizations and contact dermatitis in atopic dermatitis: natural history and clinical outcome. In: *Epidemiology and prevention of skin disease*. Blackwell Ed., 1 vol., 1996 (in press).
17. Guillet M.H., Guillet G. – Enquête allergologique chez 251 patients atteints de dermatite atopique modérée ou sévère : fréquence et intérêt du dépistage de l'eczéma de contact, de l'allergie alimentaire et de la sensibilisation aux pneumallergènes. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1996, 123, 157-164.
18. Halbert A., Weston W., Morelli G. – Atopic dermatitis: is it allergic disease? *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33, 1008-1018.
19. Hoffman D.R., Yamamoto F.Y., Sellar B. et coll. – Specific IgE antibodies in atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1975, 55, 256-267.
20. Johansson S.G., Juhlin L. – Immunoglobulin E in healed atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine. *Br. J. Dermatol.*, 1970, 82, 10-12.
21. Johnson E., Irons J., Patterson R. et coll. – Serum IgE concentration in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1974, 54, 94-99.
22. Jones H.E., Inouye J.C., Mc Gerity J.L. et coll. – Atopic disease and serum IgE. *Br. J. Dermatol.*, 1975, 92, 17-25.
23. Kapp A. – The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis: eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy*, 1993, 48, 1-5.
24. Kieffer M., Bergbrant I.M., Faergemann J. et coll. – Immune reactions to pityrosporum ovale in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990, 22, 769-742.
25. Leroy B.P., Boden G., Lachapelle J.M. et coll. – A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 232-239.
26. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P. et coll. – Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 1374-1380.
27. Mudde G., Van Reijssen F., Boland G. et coll. – Allergen presentation by epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunology*, 1990, 69, 335-341.
28. Neuber K., König W. – Effects of the superantigen enterotoxin B on T cells from patients with atopic dermatitis (Abstract). *Allergy*, 1992, 12 (suppl. 47), 145.
29. Nordvall S.L., Lindgren L., Johansson S.G.O. et coll. – IgE antibodies to pityrosporum orbiculare and staphylococcus aureus in patients with very high serum total IgE. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 756-761.
30. Ohman S., Johansson S.G. – Immunoglobulins in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)*, 1974, 54, 193-202.
31. Pasternack B. – The prediction of asthma in infantile eczema. *J. Pediatr.*, 1965, 66, 164-165.
32. Peterson R.D., Page A.R., Good R.A. – Wheat and erythema allergy in patients with agammaglobulinaemia. *J. Allergy*, 1962, 33, 406-411.
33. Sampson H.A. – Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1983, 71, 473-480.
34. Sampson H.A., Albergo R. – Comparison of results of skin tests? RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 26-33.
35. Sampson H.A., Mc Caskill C.C. – Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J. Pediatr.*, 1985, 107, 669-675.

36. Seidenari S., Manzini B.M., Danese P. et coll. – Positive patch tests to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma, and rhinitis. *Ann. Allergy*, 1992, 69, 201-206.
37. Solley G.O., Gleich G.J., Jordan R.E. et coll. – The late phase of the immediate wheal and flare skin reaction. *J. Clin. Invest.*, 1976, 58, 408-420.
38. Stifler W.C. – A twenty-one year follow-up of infantile eczema. *J. Pediatr.*, 1965, 66, 166-167.
39. Strange P., Skov L., Lisby S., Lovgreen Niels P., Baadsgaard O. – Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 1996, 132, 27-33.
40. Uehara M. – Family background of respiratory atopy: a factor of serum IgE elevation in atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh)*, 1989, 144, 78-82.
41. Van Asperen P.P., Kemp A.S. – The natural history of IgE sensitization and atopic disease in early childhood. *Acta Paediatr. Scand.*, 1989, 78, 239-245.
42. Van der Heijden F.L., Wierenga E.A., Bos J.D. et coll. – High frequency of IL-4 producing CD4+ allergen specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J. Invest. Dermatol.*, 1992, 97, 389-394.
43. Wise F., Sulzberger M.B. – Dermatology and syphilology (Editorial) Chicago: Year Book, 1933, 31-70.
44. Zeiger H.S., Heller S., Mellon M.H. et coll. – Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 84, 72-89.



dans
le cadre
des
ENTRETIENS DE BICHAT

Jeu 26 septembre 1996

ENTRETIENS DE MÉDECINE DU SPORT 1996

Faculté Xavier Bichat
16, rue Henri Huchard, 75018 PARIS

- Natation et plongée sous-marine
- Entraînement, fatigue, repos, reprise. Sur-entraînement, surmenage, récupération

N° de Formation : 11.75.22007.75

Prix d'inscription : **650 F**

Programme et renseignements à :

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE - 31, bd de Latour-Maubourg, 75007 PARIS

Tél. : (1) 40 62 64 00 Fax : (1) 40 62 64 18