

Actualités dans les dermatoses allergiques

M. BAGOT

RÉSUMÉ

Cette revue rapporte les éléments nouveaux publiés cette année dans trois domaines différents concernant les dermatoses allergiques. Chez les patients ayant une dermatite atopique, des enquêtes allergologiques systématiques ont montré la fréquence de réactions de sensibilisations de contact. Les allergènes le plus souvent en cause sont les métaux, les parfums, le baume du Pérou, les parabens et la lanoline. Le rôle des aéro-allergènes dans la dermatite atopique reste controversé. La pertinence de tests épicutanés aux pneumallergènes doit être établie sur des arguments cliniques et chronologiques. La responsabilité d'allergènes aéroportés est suspectée lorsque les lésions prédominent sur les zones découvertes et que déclenchement peut être en rapport avec certains allergènes aéroportés. Des travaux récents suggèrent le rôle de phénomènes d'auto-immunité dans la dermatite atopique. Une réponse immunitaire de type IgE pourrait être induite par des allergènes de l'environnement puis entretenue par des auto-antigènes structuralement proches des allergènes exogènes. Plusieurs travaux récents insistent sur la sévérité de certaines allergies aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et sur la possibilité d'allergies croisées : photo-allergie de contact au kétoprofène avec photo-allergie croisée au fénofibrate, photo-allergie au piroxicam chez des patient ayant une allergie de contact au thiomersal, sensibilisations au bupécaïne, réactions locales et systémiques au diclofénac. Plusieurs publications récentes signalent des cas de sensibilisations à des antimycosiques : imidazolés, tioconazole, ciclopiroxolamine ou amorolfine. Toutes les réactions d'allergie locale et/ou systémique induites par les médicaments utilisés par voie topique doivent être déclarées aux centres de pharmacovigilance.

MOTS-CLÉS : Dermatite atopique – Allergène – Sensibilisation de contact – Photoallergie.

SUMMARY

New aspects of allergic dermatoses. – This review reports new elements published this year in three different areas concerning allergic dermatoses. In patients with atopic dermatitis, systematic allergological surveys have demonstrated the frequency of contact sensitisation reactions. The allergens usually responsible are metals, perfumes, Peru balsam, parabens and lanolin. The role of airborne allergens in atopic dermatitis remains controversial. The relevance of skin tests to respiratory allergens must be established on the basis of clinical and chronological arguments. The responsibility of airborne allergens is suspected when the lesions predominantly affect air-exposed zones and are triggered by contact with certain airborne allergens. Recent studies suggest the role of autoimmune phenomena in atopic dermatitis. An IgE immune response could be induced by environmental allergens then maintained by autoantigens structurally related to exogenous allergens. Several recent studies emphasize the severity of some allergies to non-steroidal anti-inflammatory drugs and the possibility of cross-allergy : contact photo-allergy to ketoprofen with crossed photoallergy to fenofibrate, photoallergy to piroxicam in patients with contact allergy to thiomersal, sensitisations to bupécaïne, systemic and local reactions to diclofenac. Several recent publications have reported cases of sensitisation to antifungal agents : imidazoles, tioconazole, ciclopiroxolamine or amorolfine. All local and/or systemic allergy reactions induced by topical drugs must be declared to pharmacovigilance centres.

KEY-WORDS : Atopic dermatitis – Allergen – Contact allergy – Photoallergy.

1. Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal de Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTÉIL.

Tirés à part : Dr M. Bagot (adresse ci-dessus).

Reçu le 28 janvier 1997.

BAGOT M. – Actualités dans les dermatoses allergiques. **Rev. fr. Allergol.**, 1997, 37 (5), 613-616.

Les dermatoses allergiques sont chaque année le sujet d'un grand nombre de publications. Parmi cette actualité, nous avons choisi de rapporter les éléments nouveaux publiés dans trois domaines différents : la prise en charge des patients ayant une dermatite atopique, les allergies aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et les allergies aux anti-mycosiques utilisés par voie topique.

PRISE EN CHARGE DES PATIENTS AYANT UNE DERMATITE ATOPIQUE

La dermatite atopique fait actuellement l'objet d'un grand nombre de travaux, qui apportent des éléments nouveaux à la physiopathologie de cette affection. Récemment, plusieurs publications ont discuté la fréquence des sensibilisations de contact chez l'atopique, le rôle des aéro-allergènes et le rôle de l'auto-immunité.

1 - Fréquence des sensibilisations de contact chez l'atopique

Classiquement, l'eczéma de contact et la dermatite atopique réalisent des tableaux cliniques différents. En outre, on pensait jusqu'à ces dernières années que les patients atopiques présentaient une fréquence plus faible de sensibilisations de contact, liée à leur « terrain » immunologique. Des enquêtes allergologiques systématiques récentes montrent en fait qu'une sensibilisation de contact est trouvée chez un pourcentage important de patients. La fréquence des sensibilisations de contact augmente avec l'âge (31 p. cent des enfants et 66 p. cent des adultes) et est plus fréquemment trouvée dans les dermatites atopiques modérées (80 p. cent) que dans les dermatites atopiques sévères (26 p. cent) [1]. Il peut être difficile de distinguer des lésions aiguës d'eczéma de contact d'une dermatite atopique sévère. L'eczéma de contact n'a qu'inconstamment un caractère localisé et une topographie évocatrice. Les allergènes le plus souvent en cause sont les métaux (nickel, chrome, cobalt), les parfums, le baume du Pérou, les parabens et la lanoline.

Rôle des aéro-allergènes

Le rôle des aéro-allergènes dans la dermatite atopique reste l'objet de controverses. La pertinence de tests épicutanés aux pneumallergènes doit être établie sur des arguments cliniques et chronologiques. La responsabilité d'allergènes aéroportés est suspectée lorsque les lésions prédominent sur les zones découvertes (fig. 1), qu'il



Fig. 1. - Lésions d'eczéma prédominant sur les zones découvertes.

existe des signes associés (larmolement, rhinite, signes respiratoires), et que le déclenchement peut être en rapport avec certains allergènes aéroportés : poussière, pollens, poils de chat ou de chien... Des tests épicutanés aux aéroallergènes sont fréquemment positifs sur peau préparée (peau abrasée, scratchée, décapée au lauryl sulfate) ou sur des lésions d'eczéma, mais la positivité de ces tests est également observée en peau saine. La positivité des tests épicutanés aux aéro-allergènes est assez spécifique du terrain atopique. Dans une étude portant sur 59 enfants, les lésions à type de lichénification prédominaient dans le groupe avec patch-tests aux aéro-allergènes positifs [2]. Dans une autre étude portant sur 57 patients ayant une dermatite atopique, une positivité des tests épicutanés aux aéro-allergènes était trouvée chez 69 p. cent des patients du groupe I qui avaient des lésions cutanées au niveau des zones découvertes, et 39 p. cent des patients du groupe II, dont les lésions cutanées n'avaient pas de topographie évocatrice [3]. La positivité des tests épicutanés était observée pour

des concentrations plus faibles d'aéro-allergènes chez les patients du groupe I. Ce travail suggère qu'il existerait un sous-groupe de patients avec une dermatite atopique qui aurait une sensibilité particulière aux aéro-allergènes. La ou les voies de pénétration de ces aéro-allergènes reste discutée. Il a été montré que l'inhalation d'acariens peut entraîner une poussée de dermatite atopique, surtout chez les patients ayant des antécédents d'asthme et des IgE totales élevées. A l'inverse, il a été montré que l'application épicutanée de protéine d'oeuf sur la peau de souris non sensibilisée peut induire l'activation de lymphocytes TH2 et la production d'IgE spécifiques [4].

Une étude contrôlée randomisée a été conduite dans le but de d'évaluer la possibilité d'améliorer les patients ayant une dermatite atopique en diminuant l'exposition à des aéro-allergènes de l'environnement comme la poussière. Soixante patients (30 adultes et 30 enfants) ont été inclus dans cette étude et randomisés dans un groupe avec traitement actif contre les allergènes de la poussière ou dans un groupe contrôle. La literie était recouverte de Goretex dans le groupe actif et de coton dans le groupe contrôle. Les tapis étaient vaporisés avec un spray acaricide au benzyl tannate dans le groupe actif ou à l'eau dans le groupe contrôle, et régulièrement aspirés avec un aspirateur conventionnel (groupe contrôle) ou ultra-filtrant (groupe actif). Quarante-huit patients ont été suivis pendant les 6 mois de l'étude, 28 dans le groupe actif et 20 dans le groupe contrôle [5]. La quantité de poussière collectée au niveau de la literie était significativement diminuée dans le groupe actif, alors que la poussière collectée au niveau des tapis était diminuée de manière identique dans les deux groupes. Dans le groupe actif, la sévérité et l'étendue de la dermatite atopique étaient significativement diminuées. D'autres études sont cependant nécessaires pour déterminer le ou les sous-groupes de patients susceptibles de bénéficier de ces méthodes contraignantes permettant une diminution des aéro-allergènes de l'environnement.

Rôle de l'auto-immunité

Un travail récent montre que les IgE sériques de patients ayant une dermatite atopique reconnaissent des protéines humaines de différents types cellulaires: cellules endothéliales, plaquettes, fibroblastes, cellules endothéliales [6]. De tels auto-anticorps n'ont été trouvés chez aucun des sujets contrôles (urticaire chronique, lupus érythémateux systémique, témoins sains), dont certains avaient pourtant des IgE sériques élevées. Ces résultats suggèrent qu'une réponse immunitaire de type IgE pourrait être induite par des allergènes de l'environnement puis entretenue par des auto-antigènes structuralement proches des

allergènes exogènes. Il est également possible que les lésions tissulaires de la dermatite atopique démasquent des épitopes antigéniques et génèrent des réactions contre des auto-antigènes.

ALLERGIES AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Plusieurs travaux récents insistent sur la sévérité de certaines allergies aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et sur la possibilité d'allergies croisées. Le kétoprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien du groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique. Plusieurs cas d'allergie et de photoallergie de contact au kétoprofène gel ont été rapportés en Italie et en Espagne. En France, ce médicament est disponible depuis 1989, mais aucun cas de photo-allergie n'avait été décrit. En 1996, ont été rapportés les deux premiers cas français de photo-allergie de contact au kétoprofène, particuliers par l'existence d'une photo-allergie croisée avec le fénofibrate dans les deux cas, associée à une photo-allergie à l'oxybenzone dans un cas [7]. La photo-allergie croisée entre le kétoprofène et le fénofibrate est expliquée par une structure commune de type benzoylcétone. Dans la littérature, le kétoprofène est en tête des anti-inflammatoires non stéroïdiens responsables de réactions allergiques ou photo-allergiques de contact. Ceci suggère que ces réactions sont peut-être sous-évaluées en France. En cas de photo-allergie au kétoprofène, il convient d'éviter la prescription de fénofibrate et de déconseiller l'application de cosmétiques contenant des benzophénones [7].

Deux études récentes ont évalué le risque de photo-allergie au piroxicam chez des patients ayant une allergie de contact au thiomersal [8, 9]. Le thiomersal est constitué d'une fraction contenant des sels de mercure et d'acide thiosalicylique. Les réactions croisées sont attribuées à des parentés chimiques entre un photoproduit du piroxicam et l'acide thiosalicylique. Plusieurs groupes de patients ayant des tests épicutanés positifs au thiomersal ont eu des tests épicutanés positifs avec les différentes fractions du thiomersal. Les patients ayant un test épicutané positif au piroxicam avaient également des tests positifs à l'acide thiosalicylique [8]. Ces résultats indiquent que parmi les patients allergiques au thiomersal, le piroxicam doit être contre-indiqué chez les patients sensibilisés à l'acide thiosalicylique.

Le bufexamac est un anti-inflammatoire non stéroïdien topique dont l'efficacité n'est pas prouvée. La fréquence de la sensibilisation au bufexamac a été évaluée sur une série de 141 patients (38

hommes et 103 femmes). Huit patients (5,7 p. cent) avaient des test épicutanés positifs au bufexamac [10]. Cinq d'entre eux avaient utilisé le bufexamac pendant seulement quelques semaines. Les sensibilisations au bufexamac sont donc fréquentes, surtout lorsqu'il est appliqué sur des lésions d'eczéma.

Le diclofenac est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui peut induire des réactions systémiques (exanthème maculo-papuleux, urticaire, érythème polymorphe, vascularite) et une sensibilisation de contact. Une publication récente rapporte le premier cas d'eczéma des paupières induit par un collyre contenant du diclofénac [11].

ALLERGIES AUX ANTI-MYCOSIQUES

Plusieurs publications récentes rapportent des cas de sensibilisations à des anti-mycosiques. Si l'on tient compte de la large utilisation des imidazolés topiques, les réactions de sensibilisation aux imidazolés semblent rares, même si ces réactions ont pu être sous-estimées par le passé à cause de l'utilisation d'excipients inappropriés. Les allergènes les plus fréquemment trouvés sont le miconazole, l'éconazole, le tioconazole et l'isoconazole, mais ces produits sont également les plus utilisés [12]. Trois types de réactions croisées ont été observées : i) entre miconazole, éconazole et isoconazole ; ii) entre sulconazole, miconazole et éconazole ; iii) entre isoconazole et tioconazole. Chez les patients ayant une hypersensibilité de contact au miconazole, la prise de ce médicament par voie orale peut induire des réactions systémiques [13].

Entre 1991 et 1994, une série de 72 patients ayant une hypersensibilité de contact au tioconazole a été rapportée en Finlande [14]. Dans ce pays, le tioconazole est l'allergène le plus fréquemment trouvé parmi les imidazolés. Le tioconazole a été inclus dans les batteries standards de tests épicutanés et une positivité des tests épicutanés au tioconazole est observée chez plus de 1 p. cent des patients testés. La majorité des patients ayant une allergie de contact au tioconazole a également une hypersensibilité aux autres imidazolés. Cette fréquence augmentée d'allergies au tioconazole est survenue après la mise sur le marché en 1990 en Finlande d'une crème contenant une concentration élevée (6,5 p. cent) de tioconazole.

Les réactions d'hypersensibilité de contact aux autres anti-mycosiques sont exceptionnelles. Les cas d'allergies à la ciclopiroxolamine sont très rares. Une observation a été récemment rapportée [15]. Cette année a également été **décrit** le premier cas d'allergie à l'amorolfine utilisée chez un patient sous forme de crème pour une dermatophytie des plis et de vernis antimycosique pour une dermatophytie unguéale [16].

Pour conclure, il faut insister sur la nécessité de déclarer aux centres de pharmacovigilance toutes les réactions d'allergie locale et/ou systémique induites par les médicaments utilisés par voie topique. Une déclaration systématique permet en effet de détecter l'apparition de nouveaux allergènes, d'apprécier la fréquence des réactions d'hypersensibilité de contact aux différents topiques utilisés et de mettre en évidence des phénomènes de réactions croisées potentiellement sévères.

RÉFÉRENCES

- Guillet MH, Guillet G. – Enquête allergologique chez 251 malades 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 aéroallergènes. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1996, 123, 157-64.
- Cabon N, Ducombs G, Mortureux P, Perromat M, Taieb A. – Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1996, 35, 27-32.
- Darsow U, Vieluf D, Ring J. – The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol*, 1996, 135, 182-6.
- Wang L *et al.* – Epicutaneous exposure of protein antigen induces a predominant TH2-like response with high IgE. *J Immunol*, 1996, 156, 4079-4082.
- Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedman PS. – Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet*, 1996, 347, 15-18.
- Valenta R *et al.* Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. *J Invest Dermatol*, 1996, 107, 203-208.
- Jeanmougin M, Petit A, Manciet JR, Sigal M, Dubertret L. – Eczéma photo-allergique de contact au kétoprofène. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1996, 123, 251-255.
- Stingeni L, Lapomarda V, Lisi P. What risk of piroxicam photo-dermatitis in thimerosal-positive patients ? *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 60-1.
- Gonçalo M, Figueiredo A, Gonçalo S. – Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 201-203.
- Kränke B, Derhaschnig J, Komericki P, Aberer W. Bufexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 63-64.
- Valsecchi R, Pansera B, Leghissa P, Reseghetti A. – Allergic contact dermatitis of the eyelids and conjunctivitis from diclofenac. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 150-151.
- Dooms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, Degreef H. – Contact allergy to imidazoles used as antimycotic agents. *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 73-77.
- Fernandez L, Maquiera E, Rodriguez F, Picans I, Duque S. – Systemic contact dermatitis from miconazole. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 217.
- Heikkilä H, Stubb S, Reitamo S. – A study of 72 patients with contact allergy to tioconazole. *Br J Dermatol*, 1996, 134, 678-680.
- Jager SU, Pönninghaus JM, Koch P. – Allergic contact dermatitis from cyclopiroxolamine ? *Contact Dermatitis*, 1995, 33, 350.
- Kramer K, Paul E. – Contact dermatitis from amorolfine-containing cream and nail lacquer. *Contact Dermatitis*, 1996, 34, 145.